

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ  
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ  
Հ Ա Ն Դ Ե Ս

БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
Ж У Р Н А Л  
АРМЕНИИ



ԲՈՎԱՆԻԱԿՈՒՓՅՈՒՆ

ՀՈՂՎԱՄՆԵՐ

Աղայան Գ. Յ., Իվանովա Տ. Ո., Մոստով Կ. Վ., Մուշեղիկ Լ. Բ. <i>Յրգրայություններ փորձերի ավյալների անալիզի այցորիվները</i>	547
Բակունց Գ. Գ., Խուրյավերդյան Կ. Ն., Սերոտոնինի ջրանակը արյան մեջ փորձաստական թերահարվածանազոգիությունը ընթացքում	557
Միքայելյան Է. Մ., Մուսխիան Ա. Լ., Ուղեղի և էրիթրոցիտների թաղանթների միջուկների միկրոսոմային ֆրակցիայի Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP-ուղի ակտիվությունը սուր և կրկնվող ստրեսի ժամանակ	561
Ղազարյան Ք. Վ., Վանցյան Վ. Յ. <i>Միջաձորանի մեջարանային պոտենցիալի էլեկտրական զանգաղ տատանումների խոնարհի մեխանիզմները</i>	568
Վարդանյան Վ. Ա., Կյուրիկյանց Մ. Ա. <i>Սաղմնային զարգացման ընթացքում ճառագայթաճարձակված ճտերի անը</i>	573
Սիմոնյան Ա. Ա., Ռատիկյան Գ. Կ., Սրապիոնյան Թ. Մ., Կառապետյան Թ. Օ. <i>Կենտրոնական նյարդային համակարգում ԼԴՆ ակտիվության մոդուլացիան ներկայացրած մոնոներով</i>	577
Կուլեշով Ն. Պ., Սիմոնյան Լ. Վ. <i>Շերեչենկու-Տերերի սինդրոմի և սեռի խնդրան նշանները ունեցող տարբեր խմբերի հիվանդների միջխմբային և ներխմբային նմանության որոշումը</i>	582
Կուլեշով Ն. Պ., Սիմոնյան Լ. Վ. <i>Շերեչենկու-Տերերի սինդրոմի և սեռի խնդրան նշաններով բնորոշման մեթոդիկայի մշակումը կորիտալպիկ անալիզի կատարման համար</i>	586
Սաբուխյան Ժ. Ս., Մաղարովա Լ. Ռ., Ղազարյան Լ. Կ. <i>Դժգույն մարմնի զերբ տարածական կողմնորոշման պրոցեսներում կատոնների մոտ</i>	591
Կովալ Լ. Ն., Սարկիսով Գ. Տ., Կամբուրյան Լ. Ս. <i>Շնտաղված ունկցիաները սպիտակ առնետների մոտ</i>	595
Սանփանյան Կ. Ռ., Դավյան Խ. Ա. <i>Candida guilliermondii</i> 9Ճ Մ-Կ-12 խմորանկների ասպարազինազայի օլեոմակայունության մի բանի հարցեր	599
Սիմոնյան Պ. Ս., Վեռցյան Զ. Ա., Սահակյան Ի. Լ., Առուստամյան Է. Զ. <i>Լեյքինի փոխանակությունը առնետների էնթալոստամոսային զեղծում սուր պանկրեատիտի ժամանակ և նախորդի թիոսուլֆատի ազդեցության ներքո</i>	603

ՀԱՄԱՌՈՏ ՀԱՂՈՐԴՈՒՄՆԵՐ

Ղաբիբյան Ա. Ա., Սարգսյան Ժ. Ո., Կառապետյան Լ. Մ., Կամբուրյան Լ. Ս. <i>Կատոնների կերպարի և պաշտպանական պայմանական ունկցիաների ուսումնասիրման մեթոդիկաները</i>	608
Նալբանդյան Ա. Կ., Մելիքոնյան Ժ. Ա., Սայադյան Ն. Մ. <i>Պարարտակտերիանների վիտամինային և ազոտական սնուցումը</i>	610

ՏԵՍՈՒՓՅՈՒՆ ԽՈՒ ԲԱՆԱՎՈՒՄ

Գևորգյան Կ. Հ. <i>Սպիտակուցի առաջնային կոոպերացիայի կառուցման սկզբունքը բացահայտելու շուրջ III Ամինսթիտուտների բնեռաբանական դիմափայտության դոմենների և նրանց կոմպլեքսայինության ընտանիքների կայի մասին</i>	613
--	-----

ՌԵՅՆԵՐԱՏՆԵՐ

Սաֆրազրելյան Վ. Մ., Ալեքսանյան Ա. Մ. <i>Սուլֆադիմետոսթիկ ազդեցությունը ստամոքսի սեկրեցիայի վրա զինազոգի կեղևի խթանման ժամանակ</i>	620
Սիմոնյան Ս. Ա., Մամիկոնյան Տ. Օ. <i>Հայաստանի համար միկրոմիցրոնների նոր տեսակներ Արարատյան զաշտավայրի և Երա նախալեռների շրջանում բնակավայրերից</i>	621
Պլեզգոյան Վ. Գ. <i>Մեանա լճում Երտրիֆիկացիայի պրոցեսի մասին</i>	622

Միխայիլյան Ա. Ս., Վաղդանյան Ռ. Ռ. Հնչակահայերգիկների պոեզիայում առկա նրի լարդի բրոմատիկի փոփոխությունների ուսումնասիրությունը հայման մեթոդով	622
Բարսիանյան Ռ. Վ., Սեյվակյան Լ. Ի., Կիսանով Ա. Ս., Պետրով Լ. Վ. Կենսաբան- ական օրգանիզմներում տարբիկ նիտրիդների որոշման գազաքրոմատոգրաֆիկ եղանակը	624
Հաղորդունյան Է. Ս., Կիրյանյան Կ. Պ., Պողոսով Ա. Ռ. Ֆիտոսեղ տղերի կիրառումը պտղաբու աղու պայմաններում	625
Մանուկյան Լ. Կ. <i>Heracium (Asteraceae - Dichorinae)</i> սևի ապրինամորֆոզիան	625
Մարգարյան Գ. Ռ., Հայրապետյան Ս. Ս. Հարյուր շրջանի դեղորֆորայի ուղղահայաց տե- ղարաշխումը	626

INDEX

Կարգի խմբակեր քիմիկեր	627
-----------------------	-----

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ

Агаян Г. Ц., Иванова Т. О., Моттль В. В., Мучник И. Б. Алгоритмы анализа данных физиологических экспериментов	547
Бакунц Г. Г., Худавердян Д. Н. Содержание серотонина в крови при экспери- ментальном гипопаратиреозе	557
Микаелян Э. М., Шааджян А. П. Активность Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФазы микросомной фракции мозга и мембран эритроцитов при остром и повторяемом стрессе	561
Казарян К. В., Ванцян В. Ц. Ионные механизмы медленных электрических коле- баний мембранного потенциала мочеочника	568
Варданян В. А., Кочикянц М. А. Рост щиплят, облученных в течение эмбриональ- ного развития	573
Симосян А. А., Батикян Г. Г., Срапиосян Р. М., Карапетян Р. О. Модуляция активности ЛДГ и центральной нервной системе нейрого르몬ами	577
Кулешов Н. П., Симосян Н. В. Определение межгруппового и внутргруппового сходства между различными группами больных с приликами синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола	582
Кулешов Н. П., Симосян Н. В. Работка методики отбора по признакам син- дрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола для каротинопического анализа	586
Саркисян Ж. С., Мидатова Н. Р., Казарян Л. Г. Роль бледного шара в процес- сах пространственной ориентации у кошек	591
Коваль Н. Н., Саркисов Г. Т., Гамбарян Л. С. Отсеченные реакции у белых крыс	595
Степняк К. Р., Давтян М. А. Некоторые вопросы термостабильности аспаргаги- назы дрожжей <i>Candida guilliermondii</i> ВКМ-У-42	599
Сияворян П. С., Геворкян Д. А., Саакян И. Л., Арустимян Э. З. Обмен лейци- на в поджелудочной железе крыс при остром панкреатите и под влиянием тросульфата натрия	603

ՉՐԱՏԻՔԻ ՏՕՕՅՈՒՆԻՆԵՐ

Գրիբյան Ա. Ա., Տարկիսյան Ջ. Տ., Կարապետյան Լ. Մ., Գամբարյան Լ. Տ. Մեթոդիկ նշանակումը սնունդի և պաշտպանական պայմանների փոփոխումների ուսումնասիրության համար	608
Մանուկյան Ա. Լ., Մելքոնյան Ջ. Տ., Տադևոսյան Ս. Մ. Վիտամինային և ազոտային սնունդի կլանման արագությունը	610

ОБЗОРЫ И ДИСКУССИИ

Գևորգյան Գ. Ա. Կ մարմնի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման սկզբնական մասերի կառուցման	613
---	-----

## РЕФЕРАТЫ

<i>Сафразбекян В. М., Александян А. М.</i> Влияние сульфадиметоксина на показатели желудочной секреции при стимуляции коры головного мозга	620
<i>Симонян С. А., Мамиконян Т. О.</i> Новые для Армении виды микромицетов на засушливых местообитаниях Араратской равнины и ее предгорий	621
<i>Никогосян В. Г.</i> О процессе нитрификации в озере Севан	622
<i>Михаелян А. С., Вардапетян Р. Р.</i> Исследование изменений в хроматине печени крысы в процессе гепатоканцерогенеза методом плавления	622
<i>Бабахянян Р. В., Беляевская Л. И., Кирсанов А. С., Петров Л. В.</i> Газохроматографический способ определения токсических нитрилов в биологических объектах	624
<i>Арутюнян Э. С., Дилбарян К. И., Погосова А. Р.</i> Использование фитосейдных клещей в условиях плодового сада	625
<i>Манукян Л. К.</i> Полноморфология рода <i>Heteractis</i> (Asteraceae—Cichorinae)	625
<i>Маркариан Г. Р.</i> Вертикальное распределение дендрофлоры Мегринского района Армянской ССР	626

## ХРОНИКА

Карл Гюнтер Циммер	627
--------------------	-----

## CONTENTS

### ARTICLES

<i>Aghayan G. Ts., Ivanova T. O., Motil V. V., Muchnik I. B.</i> Algorithms of Analysis of Physiological Experiments Data	547
<i>Bakunts G. G., Khudaverdian D. N.</i> Content of Serotonine in Blood during the Experimental Hypoparathyrosis	557
<i>Mikaelian E. M., Shaldjian A. L.</i> Activity of $Na^+K^+$ -ATP-ase in the Brain Microsomal Fraction and Erythrocyte Membranes under the Acute and Repeated Stress	551
<i>Kazarian K. V., Vanisian V. E.</i> Ionic Mechanisms of Ureter Membrane Potential Slow Electrical Waves	568
<i>Vardanian V. A., Kyuchikants M. A.</i> Growth of Chicken, Radiated during Embryonic Development	573
<i>Simonian A. A., Batikian G. G., Srapontian R. M., Karapetian R. O.</i> Modulation of Activity of LDH in Central Nervous System by Neurohormones	577
<i>Kuleshov N. P., Simonian I. V.</i> Definition of Intergroup and Intragroup Likeness between Various Groups of Patients with Signs of Shereshevski-Terner Syndrome and Sex Reversion	582
<i>Kuleshov N. P., Simonian I. V.</i> Elaboration of Methodics of Selection according to Signs of Shereshevski-Terner Syndrome and Sex Reversion for Cytotypic Analysis	586
<i>Sarkisyan J. S., Medatova I. R., Kasarian L. G.</i> Role of the Pallidum in Processes of Space Orientation in Cats	591
<i>Koval I. N., Sarkisov G. T., Gamberian L. S.</i> Delayed Reactions in White Rats	595
<i>Stepanian K. R., Davtian M. A.</i> Some Questions of the Thermostability of Asparaginase of Yeast <i>Candida guilliermondii</i> BKM-Y-42	599
<i>Simavorian P. S., Gevorgian J. A., Sahakian I. I., Arustamian E. Z.</i> Exchange of Leucine in Pancreatic Tissue of Rats with Acute Pancreatitis and Influence of Sodium Thiosulphate	603

### SHORT COMMUNICATIONS

<i>Gharibyan A. A., Sargisyan Zh. S., Karapetian L. M., Ghambarian L. S.</i> Methods of Study of Food and Avoidance Conditional Reflexes of Cats	608
<i>Kaibandian A. D., Melkonian Zh. S., Sayadian N. M.</i> Vitamin and Nitrogen Nutrition of Nodule Bacteria	610

## REVIEW AND DEBATE

- Gevorgian G. H.* On the Revelance of Principle of Protein Primary Structure Creation, III. On the Principle Domains of Polarized Resistance of Amino Acids and Connections of Their Complementary Families . . . . . 613

## ABSTRACTS

- Safrazbekian V. M., Aleksanian A. M.* Influence of Sulphadimetoxine on the Indices of Gastric Secretion During the Stimulation of Brain Cortex . . . . . 620
- Mkhitarian R. S.* Age Dynamics and Coefficients of Growth of Axle Skeleton in Hens of Yerevan and Leghorn Species . . . . . 621
- Simonian S. A., Mamikontan T. O.* New for Armenia Species of Micromyces from Droughly Place, of Inhabitation of the Ararat Plain and Its Premountains . . . . . 622
- Nikoghosian V. G.* On the Process of Nitrification In the Lake Sevan . . . . . 622
- Mikhaelian A. S., Vardapetian R. R.* Study of Changes In the Chromatin of Rats Liver In the Process of Hepatocancerogenesis by the Method of Smelting . . . . . 622
- Babakhanian R. V., Belyavskaya L. I., Kirsanov A. S., Petrov L. V.* Gasochromatographical Means of Definition of Toxic Nitriles In Biological Objects . . . . . 624
- Harutunian E. S., Diibarian K. P., Poghosova A. R.* Use of Phytoseid Mites under Conditions of Fruit Garden . . . . . 625
- Manukian L. K.* Palino-morphology of the Genus *Hieracium* (*Asteracea-Glechominae*) . . . . . 625
- Margarjan G. G.* Vertical Distribution of Bendroflora of Meghri Region of the Armenian SSR . . . . . 626

## CHRONICS

- Karl Gyunter Tsimmer . . . . . 627

ՀՈՂՎԱԾՆԵՐ · СТАТЬИ

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 612.573.22

АЛГОРИТМЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Г. Ц. АГАЯН, Т. О. ИВАНОВА, В. В. МОТТЛЬ, И. Б. МУЧНИК

Институт медико-биологических проблем спорта, Москва, Тульский политехнический институт, Институт проблем управления, Москва

Анализ данных физиологического эксперимента на ЭВМ рассматривается как решение статистической задачи определения структуры и оценивания параметров дискретной математической модели данных, формализующей основные принципы теории системного квантования поведения. Предлагаемые алгоритмы обеспечивают автоматическое выделение элементарных квантов поведения в континууме поведенческой деятельности исследуемого организма.

Էլեկտրոնային հաշիվի մեթոնայի վրա դրված ֆիզիոլոգիական գիտափորձի տվյալների անալիզը դիտվում է որպես կոտորվածքի ձևակերպման վիճակագրական խնդրի լուծում և տվյալների հիսկրետ մաթեմատիկական մոդելի սյարամետրերի գնահատում: Այդ մոդելը ֆունկցիոնալում է վարքի սխեմային բվանտացման թևորիայի հիմնական սկզբունքները: Առաջարկվող ալգորիթմերը ապահովում են վարքի տարրական բվանտների ավտոմատիկ առանձնացումը ճնտղոտվող օրգանիզմի վարքային զորձունեության կոնտինուումի մեջ:

The computer analysis of physiological experimental data is regarded as the statistical problem of finding the estimates for the structure and parameters of a discrete mathematical model which is based on general principles of theory of system behaviour sampling. The proposed algorithms ensure distinguishing the elementary behaviour activity of the organism being examined.

*Физиологический эксперимент—ЭВМ—дискретная математическая модель—системное квантование поведения.*

Проведение многих физиологических экспериментов связано с длительной регистрацией и последующим анализом различного рода физиологических сигналов, характеризующих состояние изучаемого орга-

Сокращения: АР—авторегрессия, ИКА—информационный критерий Аканке; МП—максимальное правдоподобие.

низма, например, ряда отведений электроэнцефалограммы, электромиограммы, электрокардиограммы, кривой кожно-гальванического рефлекса и т. д. Анализ полученных осциллограмм, обычно называемых в совокупности полиграммой, признан восстановить (объективизировать) непосредственно не наблюдаемый процесс взаимодействия функциональных систем исследуемого организма.

В работе [1] описан математический аппарат для моделирования и обработки данных физиологических экспериментов на ЭВМ, существенно использующий принципы теории системного квантования поведения [5]. Предложенная иерархическая квантовая модель представляет полиграмму данных физиологического эксперимента как совокупность случайных процессов со скачкообразно изменяющимися свойствами. Такой подход направлен на выделение отдельных квантов поведения в континууме поведенческой деятельности организма.

Моментами времени и характером изменения вероятностных свойств компонент регистрируемой полиграммы управляет стохастический конечный автомат с несколькими выходами, соответствующими отдельным компонентам полиграммы, и одним входом, позволяющим вводить в модель информацию о моментах приложения и характере внешних воздействий на исследуемый организм в ходе эксперимента. Специальная структура алфавита внутренних состояний и условных вероятностей переходов автомата отражает представление о любой функциональной системе организма как о динамически складывающейся иерархии функциональных подсистем с конечным числом уровней. Согласно принципу доминанты предполагается, что в каждый момент времени на каждом уровне иерархии множество возможных структур подсистем нижних уровней определяется одной подсистемой, доминирующей на данном уровне. Механизм функционирования каждой подсистемы верхних уровней иерархии формализуется как специфический для данной подсистемы вероятностный марковский закон чередования доминирования подсистем непосредственно ниже следующего уровня. Совокупность индексов функциональных подсистем, доминирующих в данный момент времени на каждом уровне иерархии, играет роль агрегированного модельного представления о текущем внутреннем состоянии организма как динамической системы. Каждый интервал времени, в течение которого состояние системы неизменно, интерпретируется как элементарный квант непрерывной деятельности организма, а совокупность индексов подсистем, доминирующих в этом интервале времени, названа типом кванта.

В терминах такой модели обработка данных физиологического эксперимента сводится к ее идентификации—определению числа типов элементарных квантов деятельности организма, оцениванию значений параметров модели экспериментальной полиграммы для каждого типа элементарных квантов и к определению структуры и оцениванию параметров стохастического автомата функциональных подсистем.

В данной работе рассматриваются алгоритмы анализа данных физиологического эксперимента в предположении, что структура стохастического автомата функциональных подсистем имеет один уровень иер-

архии, а экспериментальная полиграмма состоит из одной компоненты, однородные фрагменты которой имеют характер квазистационарных случайных колебаний, описываемых стохастическими уравнениями авторегрессии. Предполагается, что эксперимент не связан с внешними воздействиями на исследуемый организм. Это формально выражается в отсутствии входного сигнала в структуре автомата функциональных подсистем. В этом случае модель данных эксперимента сводится к представлению экспериментальной кривой в виде случайного процесса авторегрессии со скачкообразно изменяющимися параметрами, управляемыми марковской цепью [3].

Анализ данных заключается в определении числа состояний управляющей марковской цепи, интерпретируемого как число типов элементарных квантов, оценивании параметров авторегрессии для каждого типа квантов и сегментации кривой на интервалы постоянства параметров авторегрессии, интерпретируемые как отдельные кванты деятельности организма.

### Математическая модель экспериментальной кривой

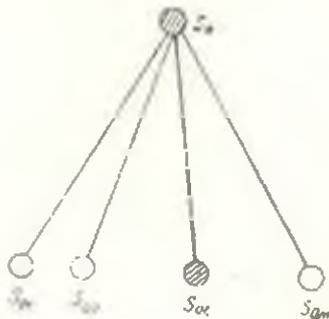
Согласно приведенной в [1] дискретной иерархической модели функциональных подсистем, предполагая наличие лишь одного уровня иерархии, будем считать, что алфавит внутренних состояний стохастического автомата функциональных подсистем  $M^2 = \{1, \dots, m\}$  полностью определяется совокупностью подсистем нижнего (нулевого) уровня  $S_{01}, \dots, S_{0m}$  (рис.). В силу отсутствия входного сигнала в структуре модели автомата функциональных подсистем рассматривается как автономный. Индекс подсистемы нижнего уровня, доминирующей в каждый данный момент времени, интерпретируется как текущее внутреннее состояние автомата  $h_t \in M^2$ , а максимальный интервал времени, в течение которого состояние неизменно, — как элементарный квант деятельности.

Единственная подсистема верхнего (первого) уровня, доминирующая в течение всего периода эксперимента, реализует свою программу функционирования, которая понимается как более или менее случайный порядок доминирования подсистем нижнего уровня. Эта программа формально выражается в модели в виде марковской цепи чередования состояний автономного стохастического автомата функциональных подсистем  $h_t$  на оси дискретного времени  $t = \dots, 1, 2, 3, \dots$  с некоторой матрицей  $Q$  условных вероятностей переходов  $q^{kj} = P(h_t = j | h_{t-1} = k)$ .

Наблюдаемая в ходе эксперимента кривая  $x_t$ , представленная последовательностью своих отсчетов  $t = \dots, 1, 2, 3, \dots$  и являющаяся в данном случае единственной компонентой полиграммы, рассматривается как реализация случайного процесса АР со скачкообразно изменяющимися параметрами, значения которых определяются текущим состоянием автомата функциональных подсистем:

$$x_t = a_0(h_t) + \sum_{i=1}^p a_i(h_t) x_{t-i} + \beta(h_t) \xi_t, \quad (1)$$

где  $\xi_i$  — последовательность независимых нормально распределенных случайных величин с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией;  $n(h_i)$  — порядок АР;  $\mathbf{H}(h_i) = [z_0(h_i), \dots, z_n(h_i)]$ ;  $\mathbf{z}(h_i)$  — вектор параметров, в состав которого входят коэффициенты АР  $z_0(h_i), \dots, z_n(h_i)$  и коэффициент интенсивности шума  $\beta(h_i)$ .



Одноуровневая структура стохастического автомата функциональных подсистем.  $h_i=1$  — текущее состояние автомата.

Таким образом, модель экспериментальной кривой связывает с каждым типом элементарных квантов деятельности  $l \in M^* = \{1, \dots, m\}$  порядок уравнения АР  $n^l$  и вектор параметров  $\Theta^l (z_0^l, \dots, z_{n^l}^l; \beta^l)$ .

Назовем структурными параметрами модели экспериментальной кривой число типов (классов) ее однородных фрагментов  $m$ , понимаемое как число типов элементарных квантов, и  $m$ -мерный вектор порядков авторегрессии для каждого типа  $\mu = (n^1, \dots, n^m)$ . Элементы марковской матрицы  $Q = (q^{kl}; k, l = 1, \dots, m)$  и векторы параметров АР для каждого класса однородных фрагментов  $\Theta^l = (z_0^l, \dots, z_{n^l}^l; \beta^l)$  будем называть количественными параметрами модели экспериментальной кривой.

Пусть в результате эксперимента зарегистрирована кривая  $X_1^N = (x_1, \dots, x_N)$ . В терминах принятой модели обработка данных эксперимента сводится к решению следующих трех задач:

а) задачи определения оценок структурных параметров модели  $\hat{m}$  и  $\hat{\mu} = (\hat{n}^1, \dots, \hat{n}^{\hat{m}})$ ;

б) задачи определения оценок количественных параметров  $\hat{\Theta}^l (n^l)$ ,  $l = 1, \dots, \hat{m}$  и  $Q(\hat{m})$ ;

в) задачи построения сегментации кривой на последовательность однородных фрагментов  $\hat{H}_1 = (\hat{h}_1, \dots, \hat{h}_N)$  на основе оценок параметров  $\hat{m}$ ,  $\hat{\mu}$ ,  $\hat{\Theta}^l (n^l)$ ,  $l = 1, \dots, \hat{m}$  и  $Q(\hat{m})$ .

В работах [6, 7] разработан итерационный алгоритм построения оценок МП количественных параметров  $\hat{\Theta}^l (n^l)$  и  $Q(\hat{m})$  в случае, когда априори заданы структурные параметры — число классов  $m$  и порядки АР для всех классов  $\mu = (n^1, \dots, n^m)$ . В реальной ситуации первичные параметры неизвестны. Для их оценивания в данной работе используется ИКА [4] с применением итерационной процедуры его максимизации, являющейся обобщением итерационного алгоритма опреде-

ления МП-оценок [6, 7] на случай неизвестных структурных параметров.

### Оценивание структурных и количественных параметров модели

*Информационный критерий Акаике.* Обозначим через  $A(m, \mu) = [\Theta^1(p^1, \dots, \Theta^m(p^m); Q(m)]$  совокупность количественных параметров, при фиксированных значениях структурных параметров  $(m, \mu)$ . Информационный критерий Акаике представляет собой сумму [4].

$$\text{ИКА}[m, \mu, A(m, \mu)] = L[m, \mu, A(m, \mu)] + U(m, \mu).$$

$$L[m, \mu, A(m, \mu)] = \ln \{ \lambda_1^N X_{1, \max}^0, \dots, m, \mu, A(m, \mu) \}.$$

$$U(m, \mu) = m^2 - m - \sum_{i=1}^m p^i,$$

где  $L[m, \mu, A(m, \mu)]$  — логарифмическая функция правдоподобия для количественных параметров модели  $A(m, \mu)$  при заданных значениях  $(m, \mu)$ , условная относительно начального фрагмента кривой  $X_{1, \max}^0$ ;  $U(m, \mu)$  — число количественных параметров модели.

Оценивание параметров модели  $m, \mu, A(m, \mu)$  по ИКА заключается в нахождении оценок МП количественных параметров  $A(m, \mu)$  для каждого набора структурных параметров  $(m, \mu)$ .

$$\hat{A}(m, \mu) = \arg \max_{A(m, \mu)} L[m, \mu, A(m, \mu)]$$

с последующим выбором набора  $(m, \mu)$ , обеспечивающего максимальное значение ИКА в заданном интервале  $1 \leq m \leq m_{\max}$ ,  $1 \leq p^i \leq p_{\max}^i$ ,  $i = 1, \dots, m_{\max}$ . Число значений критерия, требующих вычисления, если действовать путем перебора, уже при  $m_{\max} = 5$ ,  $p_{\max}^i = 5$  оказывается более двухсот. В данной статье для обработки физиологических кривых предлагается использовать итерационную процедуру совместного определения вектора количественных параметров  $A(m, \mu)$  и вектора порядков авторегрессии  $\mu = (p^1, \dots, p^m)$ ,  $1 \leq p^i \leq p_{\max}^i$ , максимизирующих ИКА при фиксированном числе классов  $m$ :

$$[\hat{\mu}(m), \hat{A}(m, \hat{\mu}(m))] = \arg \max_{\mu, A(m, \mu)} \text{ИКА}[m, \mu, A(m, \mu)]. \quad (2)$$

Число классов  $m$  оценивается путем простого перебора в заданном интервале  $1 \leq m \leq m_{\max}$ :

$$m = \arg \max_{m} \text{ИКА}[m, \hat{\mu}(m), \hat{A}(m, \hat{\mu}(m))]. \quad (3)$$

Такой порядок оценивания не требует расчета ИКА для большого числа альтернативных вариантов, так как число классов фрагментов на физиологических кривых обычно не превышает пяти—шести.

Справедливо следующее утверждение. Пусть  $\hat{\mu}_s(m)$ ,  $\hat{A}_s(m)$ ,  $\hat{\nu}_s(m)$  — оценки параметров, полученные на  $s$ -м шаге итерационного процесса. Пусть

$$p'_{lN}(s) = P\{h_l = l, X = \hat{X}_{\text{наб}}^{s+1}, m, \hat{\mu}_s(m), \hat{A}_s(m), \hat{\nu}_s(m)\} \quad (4)$$

— соответствующие этим значениям параметров апостериорные вероятности принадлежности каждого отсчета кривой  $l=1, \dots, N$  к каждому из  $m$  классов  $l=1, \dots, m$ .

$$p''_{j, l, N}(s) = P\{h_{j-1} = j, h_l = l, X = \hat{X}_{\text{наб}}^{s+1}, m, \hat{\mu}_s(m), \hat{A}_s(m), \hat{\nu}_s(m)\} \quad (5)$$

— апостериорные вероятности принадлежностей пар соседних отсчетов (способ вычисления этих вероятностей приводится ниже). На следующем  $(s+1)$ -м шаге очередные значения оценок параметров  $\hat{\mu}_{s+1}(m)$ ,

$$\hat{A}_{s+1}(m), \hat{\nu}_{s+1}(m) = [\hat{\theta}_{s+1}^1(\hat{n}_{s+1}^1), \dots, \hat{\theta}_{s+1}^m(\hat{n}_{s+1}^m); \hat{Q}_{s+1}(m)]$$

вычислим согласно условиям

$$[\hat{n}_{s+1}^l, \hat{\theta}_{s+1}^l(\hat{n}_{s+1}^l)] = \arg \max_{\theta} \left[ \sum_{l=1}^N p'_{lN}(s) \ln \varphi_n(x_l; X_{l-1}^{-1}, \theta) - n \right], \quad (6)$$

где

$$\varphi_n(x_l; X_{l-1}^{-1}, \theta) = \frac{1}{\beta V \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{1}{2\beta^2} \left( x_l - z_0 - \sum_{i=1}^n z_i x_{l-i} \right)^2 \right], \quad (7)$$

$$\hat{q}_{s+1}^j(m) = \frac{\sum_{l=1}^N p''_{j, l, N}(s)}{\sum_{k=1}^m \sum_{l=1}^N p''_{k, l, N}(s)}, \quad j, l = 1, \dots, m.$$

Тогда для последовательности оценок  $[\hat{\mu}_s(m), \hat{A}_s(m), \hat{\nu}_s(m)]$ ,  $s=0, 1, 2, \dots$  соответствующая последовательность значений ИКА является монотонно неубывающей:

$$\text{ИКА}[m, \hat{\mu}_{s-1}(m), \hat{A}_{s-1}(m), \hat{\nu}_{s-1}(m)] \geq$$

$$> \text{ИКА}[m, \hat{\mu}_s(m), \hat{A}_s(m), \hat{\nu}_s(m)].$$

Итерационный процесс оценивания следует считать практически законченным, если на очередном шаге  $s^*$  выполнены два условия:

$$\hat{\mu}_{s^*+1}(m) = \hat{\mu}_{s^*}(m),$$

$$|\text{ИКА}[m, \hat{\mu}_{s^*+1}(m), \hat{A}_{s^*+1}(m), \hat{\nu}_{s^*+1}(m)] -$$

$$- \text{ИКА}[m, \hat{\mu}_{s^*}(m), \hat{A}_{s^*}(m), \hat{\nu}_{s^*}(m)]| \leq \varepsilon,$$

где  $\varepsilon > 0$  — некоторая достаточно малая пороговая величина. Полученные при этом оценки  $\hat{\Lambda}_\varepsilon(m, \hat{\mu}_\varepsilon(m))$  являются приближенными МП-оценками количественных параметров модели экспериментальной кривой, соответствующими значениям структурных параметров  $m, \hat{\mu}_\varepsilon(m)$ .

Связку значений  $\hat{\mu}_\varepsilon(m) = \hat{\mu}_\varepsilon(m)$  и  $\hat{\Lambda}_\varepsilon(m, \hat{\mu}_\varepsilon(m)) = \hat{\Lambda}_\varepsilon(m, \hat{\mu}_\varepsilon(m)) \times X(m)$  следует принять в качестве оценок (21) порядков и параметров авторегрессии для фиксированного числа классов фрагментов кривой.

Для завершения описания итерационной процедуры остается указать алгоритм вычисления апостериорных вероятностей (4) и (5), а также способ решения экстремальной задачи (6).

Алгоритм вычисления апостериорных вероятностей классов для отсчетов кривой включает в себя две последовательно применяемые процедуры, называемые процедурами прямого и обратного хода [3].

Процедура прямого хода заключается в последовательном вычислении и запоминании апостериорных вероятностей

$$p_{l+1}^i(s) = P\{h_{l+1} = i | X_{n_{max}+1}^l, m, \hat{\mu}_\varepsilon(m), \hat{\Lambda}_\varepsilon(m, \hat{\mu}_\varepsilon(m))\}, \quad l = 1, \dots, m$$

для моментов времени  $l = 1, 2, \dots, N$ , начиная с некоторых начальных значений  $p_{10}^i(s)$ . Вероятности  $p_{l+1}^i(s)$  для каждого момента времени  $l$  являются апостериорными лишь к части кривой  $X_{n_{max}+1}^l$ , зарегистрированной до данного момента включительно, и вычисляются через предыдущие значения  $p_{l-1}^i(s)$  по последовательно применяемым формулам

$$p_{l+1}^i(s) = \sum_{j=1}^m p_{l-1}^j(s) q_{ij}^l(m), \quad l = 1, \dots, m,$$

$$p_{l+1}^i(s) = \frac{p_{l-1}^j(s) \varphi_{ij}(x_l | X_{n-1}^{l-1}, \Theta^j)}{\sum_{j=1}^m p_{l-1}^j(s) \varphi_{ij}(x_l | X_{n-1}^{l-1}, \Theta^j)}, \quad l = 1, \dots, m,$$

где для упрощения символики приняты обозначения  $p^k = p_{n-1}^k$ ,  $\Theta^k = \Theta_{n-1}^k$ ,  $k = 1, \dots, m$ . Условная плотность распределения очередного отсчета процесса авторегрессии  $\varphi_{ij}(x_l | X_{n-1}^{l-1}, \Theta^j)$  определяется выражением (7).

На последнем шаге прямого хода  $l = N$  будет вычислена последняя из искомым совокупностей апостериорных вероятностей (4)  $p_{N+1}^i(s)$ ,  $l = 1, \dots, m$ . Обратный ход заключается в последовательном вычислении остальных апостериорных вероятностей для моментов времени  $l = N-1, N-2, \dots, 1$  по формуле

$$p_{l+1}^i(s) = p_{l+1}^i(s) \sum_{j=1}^m \frac{q_{ji}^l(m) p_{l+1}^j(s)}{\sum_{j=1}^m q_{ji}^l(m) p_{l+1}^j(s)}, \quad l = 1, \dots, m.$$

Поскольку нумерация классов фрагментов при оценивании параметров модели экспериментальной кривой является произвольной, то

первый однородный фрагмент можно считать фрагментом первого класса. В этом случае начальные значения апостериорных вероятностей в процедуре прямого хода должны быть равны  $p_{0,0}^1(s) = 1$ ,  $p_{0,0}^2(s) = 0, \dots, p_{0,0}^m(s) = 0$ .

После того, как вычислены апостериорные вероятности принадлежности отсчетов к классам (4), апостериорные вероятности принадлежности пар соседних отсчетов (5) вычисляются по формулам [6, 7].

$$p_{i-1, iN}^l(s) = \hat{v}_i^l(s) \cdot \hat{\varphi}_i^{lk}(s) \cdot \hat{w}_i^l(s),$$

$$\hat{v}_i^l(s) = \frac{p_{iN}^l(s)}{p_{iN}^m(s)}, \quad \hat{\varphi}_i^{lk}(s) = \frac{q_i^{lk} \varphi_{0i}^l(x_i | X_{i-1}^{l-1}, \theta^l)}{\sum_{k=1}^m q_i^{lk} \varphi_{0i}^l(x_i | X_{i-1}^{l-1}, \theta^l)},$$

$$\hat{w}_i^l(s) = p_{i-1, i-1}^l(s) \sum_{k=1}^m \frac{p_{i-1, i-1}^k(s) \hat{q}_i^{lk}}{\sum_{k=1}^m p_{i-1, i-1}^k(s) \hat{q}_i^{lk}}.$$

*Определение ИКЛ-оценок параметров АР из условия (6).* В работах [6, 7] показано, что для фиксированного порядка авторегрессии  $p$  значения коэффициентов АР  $\hat{a}_0^l, \dots, \hat{a}_p^l$  в составе вектора параметров  $l$ -го класса

$$\hat{\theta}_{l+1}^l(n) = \arg \max_s \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) \ln \varphi_n(x_i | X_{i-1}^{l-1}, \theta^l)$$

являются решением системы  $p+1$  линейных алгебраических уравнений

$$\left( \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) \right) \hat{a}_0^l + \sum_{i=1}^p \left( \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) x_{i-1} \right) \hat{a}_i^l = \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) x_i, \quad l = 0,$$

$$\left( \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) x_{i-1} \right) \hat{a}_0^l + \sum_{i=1}^p \left( \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) x_{i-1} x_{i-1} \right) \hat{a}_i^l =$$

$$\sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) x_{i-1} x_i, \quad j = 1, \dots, p,$$

а коэффициент шума  $\hat{\theta}^l$  находится из условия

$$(\hat{\theta}^l)^2 = \frac{\sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) \left( x_i - \hat{a}_0^l - \sum_{i=1}^p \hat{a}_i^l x_{i-1} \right)^2}{\sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s)}.$$

Тогда, согласно (6), очередное значение оценки порядка АР  $\hat{n}_{s+1}^l$  определяется путем простого перебора в интервале  $1 \leq n \leq n_{\text{max}}$ :

$$\hat{n}_{s+1}^l = \arg \max_n \left[ \sum_{i=1}^N p_{iN}^l(s) \ln \varphi_n(x_i | X_{i-1}^{l-1}, \hat{\theta}_{s+1}^l(n)) - n \right].$$

## Сегментация экспериментальной кривой

В ходе оценивания параметров модели экспериментальной кривой с помощью алгоритмов, приведенных в предыдущем разделе, оказываются вычисленными также апостериорные вероятности  $p_{iN}^1(s^*)$  (4) принадлежности каждого отсчета кривой  $i=1, \dots, N$  к каждому из классов  $l=1, \dots, m$ , число которых определено по критерию Акаике (3).

В работе [3] показано, что оптимальным решением  $h_i$ , определяющим принадлежность отсчета кривой с номером  $i$  к тому или иному классу является индекс того класса, для которого апостериорная вероятность максимальна:

$$h_i = \arg \max_{l=1, \dots, m} p_{iN}^1(s^*).$$

Такое решающее правило обеспечивает минимальное среднее число ошибочно классифицированных отсчетов кривой, рассматриваемой как реализация случайного процесса авторегрессии со скачкообразно изменяющимися параметрами (1), определяемого обобщенным вектором параметров  $\{\hat{m}, \hat{\mu}, \hat{\sigma}(m), \hat{A}, \hat{\sigma}(m, \mu)\}$ .

Найденная таким образом последовательность индексов принадлежностей к классам  $\Pi_1^N = (h_1, \dots, h_N)$  определяет искомое разбиение кривой на однородные участки, называемое сегментацией кривой. Согласно терминологии работы [1], сегментация  $\Pi_1^N$  может рассматриваться как последовательность элементарных квантов деятельности исследуемого организма в ходе эксперимента, генерируемая одноуровневой структурой стохастического автомата функциональных подсистем (рис.).

Итак, в результате идентификации математической модели структурной кривой, зарегистрированной в ходе физиологического эксперимента, получены следующие оценки параметров:

— число классов однородных фрагментов  $m$ , интерпретируемое как число различных типов элементарных квантов деятельности организма, определяющее множество состояний стохастического автомата функциональных подсистем  $M^1 = \{1, \dots, m\}$ ;

— матрица  $Q(m)$  условных вероятностей переходов марковской цепи, управляющей скачкообразным изменением параметров авторегрессии, интерпретируемая как матрица переходов стохастического автомата, функциональных подсистем;

— вектор порядков авторегрессии для каждого класса однородных

фрагментов  $\hat{\mu} = (\hat{\mu}^1, \dots, \hat{\mu}^m)$ ;

—векторы параметров авторегрессии  $\hat{\theta}^l(p) = (a_0^l, \dots, a_{n^l}^l; \hat{\theta}^l)$ ,

$l = 1, \dots, m$ ;

—сегментация кривой  $\Pi_i^*$  интерпретируемая как последовательность элементарных квантов деятельности с указанием типа каждого кванта.

С математической точки зрения основная концепция, лежащая в основе предложенной модели данных физиологического эксперимента, заключается в точке зрения на экспериментальную кривую как на реализацию некоторого случайного процесса. Это обстоятельство делает актуальным вопрос о проверке адекватности вероятностной модели экспериментальным данным с позиций математической статистики.

В частности, алгоритмы анализа данных, рассмотренные в настоящей статье, основаны на гипотезе, что однородные фрагменты экспериментальной кривой достаточно хорошо описываются стохастическим уравнением авторегрессии. Могут быть предложены и другие модели однородных фрагментов, например, модель фрагментов фиксированной формы [7]. Разработка статистических критериев для сравнения альтернативных моделей составляет предмет отдельного исследования.

Алгоритмы, рассмотренные в статье, обеспечивают лишь первый этап обработки данных, заключающийся в идентификации простейшей одноуровневой модели. На следующем этапе анализа данных нужно проверить, нет ли оснований для построения модели с большим числом уровней иерархии в структуре стохастического автомата функциональных подсистем. Предположение об одноуровневой структуре автомата равносильно гипотезе, что матрица  $Q$  его условных вероятностей не переходит (остается неизменной) на протяжении всего эксперимента. Проверка гипотезы о неизменности матрицы  $Q$  даст ответ на поставленный вопрос.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаян Г. Ц., Моттл В. В., Мучник И. Б. Биолог. ж. Армении. 41, 3, 1988.
2. Воробьев С. А. Автоматика и телемеханика, 8, 89—93, 1965.
3. Моттл В. В., Мучник И. Б., Яковлев В. Г. Автоматика и телемеханика, 8, 91—95, 1983.
4. Современные методы идентификации систем (под ред. П. Энклоффа), М., 1963.
5. Судиков К. В. Вестн. АМН СССР, 2, 3—11, 1985.
6. Яковлев В. Г. Автореф. канд. дисс., М., 1983.
7. Takahara V. G., Vorobyov S. A. Preprints of the Second IFAC Symposium on Stochastic Control, 2, 214—218, Vilnius, USSR, 1986.

Поступило 21 III 1988 г.

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В КРОВИ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ

Г. Г. БАКУНЦ, Д. И. ХУДАВЕРДЯН

Ереванский государственный медицинский институт, ЦНИЛ,  
кафедра физиологии

Выявлено повышение содержания серотонина на 4-й и 30-й дни после паратиреоидэктомии и снижение его уровня на 14-й день исследования

Բացահայտվում է սերոտոնիների բանախի — 4-րդ և 30-րդ օրերի հարվածանորոգիչների թվաքանակի հետև 4-րդ և 30-րդ օրերին և նրա բանախի նվազում ինտերակտման 14-րդ օրը:

An increase in the serotonin content at the 4th and 30th days after the parathyroidectomy and a decrease in its level at the 14th day of research was revealed.

Серотонин—гипопаратиреоз—Ca<sup>2+</sup>

В последние годы появились данные об участии паратиреоидного гормона и его антагониста кальцитонина в регуляции стресса. Повышение тонуса симпатической нервной системы усиливает секреторную активность паращитовидных желез. Возрастание концентрации глюкокортикоидов при стрессе увеличивает степень гиперкальциемии, при этом изменяется уровень серотонина в отделах мозга и в крови, в связи с чем последний рассматривается как физиологически активное вещество, участвующее, наряду с катехоламинами и ацетилхолином, в формировании адаптационного синдрома [4, 13, 15].

При напряженных состояниях организма, сопровождающихся усилением нейрональной активности, снижается содержание нейромедиаторов в мозге. Оно компенсируется аминами крови, поступающими из хромаффинной ткани надпочечников, кишечника и периферических окончаний симпатических нервов [1].

Исследованиями Пауменко, Месса, Вермеса и Телегди [8, 14, 18] доказано, что серотонинергическая система гипоталамуса оказывает подавляющее влияние на нейроэндокринную регуляцию функций переднего гипофиза. Снижение содержания гипоталамического серотонина при усилении процессов деполяризации в ЦНС высвобождает гипоталамус из-под серотонинергического торможения и способствует секреции АКТГ.

Ранее нами было выявлено значительное снижение содержания моноаминов в гипоталамусе на 4-й день после удаления паращитовидных желез, при этом снижение уровня серотонина составляло 51,3% относительно контроля [10]. Для всестороннего раскрытия роли моноаминов в патогенезе гипопаратиреоза, а также роли паратиреоидного гормона в развитии стресса необходимо было исследовать взаимосвязи между моноаминами мозга и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой. Морфофункциональное изучение хромаффинной ткани

надпочечников при недостаточности функции паращитовидных желез [3] показало выраженное функциональное напряжение этих органов, являющихся реализующим звеном гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В свете приведенных данных представляло также интерес изучение содержания серотонина в крови в различные сроки экспериментального гипопаратиреоза.

**Материал и методика.** Опыты ставили на белых крысах-самцах массой 120—150 г, у которых под фирным наркозом электрокоагуляцией удалили паращитовидные железы. Кровь брали путем декапитации животных. О степени разнородности паритетической недостаточности судили по содержанию кальция в плазме крови, определенного фотометрически. Содержание серотонина в крови изучали у контрольных и паратиреопривных крыс на 4-, 14- и 30-й дни после удаления паращитовидных желез.

Содержание серотонина в плазме крови определяли спектрофлуориметрическим методом Юдиферла в модификации Сидера и соавт. [17]. Макроном, Левина [7]. Кровь собирали в полиэтиленовую пробирку с гепарином и центрифугировали при 1000 об/мин. К 2 мл плазмы приливали 3 мл 20% -й ТХУ и центрифугировали. pH водосодержащей жидкости доводили до 9,0 добавлением безводного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , затем в ней добавляли 0,2 мл 0,5 М боратного буфера (pH 10), 1,5 г  $\text{NaCl}$  и 15 мл бутанола, встряхивали 10 мин и центрифугировали. Бутаноловую фазу повторно промывали в обратном буфере, т.е. к 10 мл органической фазы приливали 15 мл изобутана и 1,1 мл 0,05 М фосфатного буфера (pH 7,0), встряхивали 3 мин и центрифугировали. Органическую фазу удаляли, а в водной фазе приливали 0,1 мл 0,1 М никтарина, пробирку нагревали в водяном термостате при 75° в течение 30 мин, охлаждали и оставляли при комнатной температуре в течение часа. Измерение флуоресценции проводили на электрофлуориметре марки «Хитачи MPF-4», (Япония), пик возбуждения и флуоресценции соответственно составляли 365 и 495 мкм.

**Результаты и обсуждение.** Данные наших опытов, представленные в таблице, показывают фазовые сдвиги в содержании серотонина крови при гипопаратиреозе, которое возрастает втрое на 4-й день после удаления паращитовидных желез. При этом отмечается наибольшее снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ , составляющее 53% по отношению к контролю. На 14-й день содержание серотонина несколько снижается и повторно повышается на 30-й день наблюдений. На 14-й день он достоверно превышает контрольный уровень.

Анализируя механизмы и источники повышения содержания серотонина в плазме крови необходимо отметить, что уровень моноамина

Содержание серотонина в плазме крови при экспериментальном гипопаратиреозе, мкг/мл крови

	Контроль	4-й день	14-й день	30-й день
$M \pm m$	$0,0122 \pm 0,0018$	$0,0393 \pm 0,005$	$0,0205 \pm 0,002$	$0,0451 \pm 0,005$
P		$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,001$

в плазме отражает интенсивность двух процессов: синтеза и высвобождения (или из энтерохромаффинных и тучных клеток, поступления в кровь и депоирования тромбоцитами, а также высвобождения моноамина из тромбоцитов под действием нервного импульса и физиологически активных веществ.

Для определения биохимической и физиологической значимости выявленных сдвигов в патогенезе гипопаратиреоза, в формировании адаптационного синдрома в условиях снижения концентраций паратиреоидного гормона, цАМФ и  $\text{Ca}^{2+}$  в крови представляют интерес данные литературы о механизмах действия серотонина в организме человека и животных. Серотонин рассматривают как регулятор кровяного давления, фактор роста, медиатор центральной и периферической нервной систем, модулятор внутриклеточного обмена. Он обладает гемостатическим, анафилактическим и противолучевым действием, стимулирует функцию коркового слоя надпочечников, половых желез, выделение антидиуретического гормона. Одним из наиболее специфических проявлений действия серотонина является его нейромедиаторное действие в ЦНС, а также в миелинервальных синапсах гладкой мускулатуры в сосудистой и других чувствительных к серотонину системах организма [5]. Имеются данные о влиянии серотонина на проницаемость клеточных мембран. Он увеличивает выход ионов натрия и калия из эритроцитов и кожи лягушки, уменьшает выход калия из эритроцитов человека [16]. Установлено, что *in vivo* серотонин активирует проникновение  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  в срезы мозга и гладкомышечных органов, а также в липидный слой бесклеточных систем [20]. В этой связи выяснение особенностей функционирования механизмов, связанных с обменом кальция, и регулирования их серотонином представляет большой интерес. Исследованиями Курского и Федорова [6] выявлено, что после связывания кальция, содержащегося в полоске мышцы матки, с помощью ЭДТА серотонин не вызывает сокращения мышцы. Последующее внесение в инкубационную среду  $\text{Ca}^{2+}$  или отмывание ЭДТА восстанавливает эффект серотонина. Значительное повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в инкубационной среде также вызывает сокращение мышцы, но действие его наступает значительно позже, чем в присутствии серотонина. Внутриинтестинальное или внутривенное введение серотонина, способствуя транспорту кальция в клетку и повышению его внутриклеточного уровня, вместе с тем снижает его содержание в митохондриях, микросомах и повышает в синапсосомах и растворимой фракции мозга. Для выяснения механизма действия серотонина этими авторами были проведены опыты, в которых субклеточные фракции «нагружали» радиоактивным кальцием и инкубировали в бескальциевой среде. Внесение в среду серотонина стимулировало выход  $\text{Ca}^{45}$  из митохондриальной и микросомной фракций мозга, а также из микросомной фракции мышцы матки, не влияло на этот процесс в митохондриях мышцы матки и тормозило его в синапсосомах мозга. Авторы приходят к выводу, что влияние серотонина на поступление, перераспределение и выход кальция определяется изменением функционального состояния мембран различных клеточных структур, связанным с синаптической передачей и сокращением мышц, и направлено на обеспечение этих процессов.

Действие серотонина на перераспределение иона  $\text{Ca}^{2+}$  между различными внутриклеточными структурами, возможно, опосредуется кальмодулином, играющим важную роль в синаптических процессах.

При возбуждении, когда концентрация  $Ca^{2+}$  в клетке достигает  $10^{-6} M$  и выше, ионы  $Ca^{2+}$  связываются с белком кальмодулином и образуют комплекс, активирующий ряд кальцийзависимых ферментов (триптофангидроксилазу, катализирующую биосинтез серотонина) и некоторые процессы: регуляцию сборки и разборки сократительных белков, секрецию медиаторов и гормонов, активный транспорт  $Ca^{2+}$  [2].

Таким образом, по приведенным данным [6], действие серотонина обусловлено его специфическим влиянием на трансмембранное перемещение ионов  $Ca^{2+}$ , серотонин стимулирует включение  $Ca^{2+}$  в чувствительные к нему ткани *in vitro*. Методом флуоресцентного зонда в нашей лаборатории обнаружено достоверное увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в митохондриальной фракции печени на 5-й день и в митохондриальной фракции мозга на 12-й день экспериментального гипопаратиреоза [11] в условиях гиперсеротонинемии и снижения концентрации  $Ca^{2+}$ , цАМФ и паратиреоидного гормона в крови.

В основе биохимического механизма действия серотонина лежит его способность к образованию комплексов с переносом заряда, к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция и цАМФ [5]. Циркулируя в крови, он активирует аденилатциклазу и увеличивает содержание внутриклеточного цАМФ, что приводит к конформационной перестройке мембраны и повышению пассивного транспорта  $Ca^{2+}$  в клетку, а также увеличению концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в результате высвобождения его из комплексов с АТФ.

Циркулирующий в крови серотонин взаимодействует с хеморецепторами каротидного клубочка и других областей, рефлексы с которых усиливают функцию гипофиза. Возникающее при этом возбуждение поступает по афферентным нервам к ядрам гипоталамуса и опережает прямое действие серотонина на секрецию АКТГ-релизинг-фактора [9] и высвобождение АКТГ, способствующего синтезу серотонина в энтерохромаффинных клетках кишечника и в мозге [12].

Обобщение результатов наших исследований и данных литературы позволяет заключить, что снижение содержания серотонина в гипоталамусе приводит к активации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и повышению уровня серотонина в крови, направленному на развитие компенсаторно-приспособительных реакций организма при гипопаратиреозе. Серотонин повышает транспорт  $Ca^{2+}$  в клетку и увеличивает его внутриклеточное содержание, что важно для нормализации синаптической передачи, нарушенной при синдроме паратиреоидной тетании. В свете вышесказанного представляется необходимым дальнейшее исследование содержания  $Ca^{2+}$  в субклеточных фракциях мозга и мышцы, а также регуляции серотонином кальмодулинзависимых процессов в различные сроки гипопаратиреоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бару А. М., Рагим М. С. Физiol. ж. СССР, 60, 6, 972, 1974.
2. Глебов Р. Н., Крыжиновский Г. Н. Вестн. АМН СССР, 3, 63, 1983.

3. Довлатян Р. А. В кн.: Физиология и патология околощитовидных желез. Ереван, 1983.
4. Држевецкая Н. А., Мишина Н. Ф., Лиманский П. Н. В кн.: Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция. М., 1981.
5. Курский М. Д., Бакшеев Н. С. В кн.: Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974.
6. Курский М. Д., Федоров А. А. Укр. биохим. ж. 43, 1, 110, 1971.
7. Макаров А. Ю., Левин Э. А. Лаб. дело, 12, 722, 1967.
8. Науменко Е. В. В кн.: Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. Л., 1971.
9. Пидевин Н. Н. В кн.: Фармакология серотонинореактивных структур. М., 1977.
10. Худавердян Д. Н., Азгалдян Н. Р., Бакуни Г. Г. Биол. ж. Армении, 31, 8, 824, 1981.
11. Худавердян Д. Н., Арицини Г. Г., Гер-Маркосян А. С., Овсепян Р. С. Бюлл. экпер. биол. и мед., XCVII, 3, 257, 1984.
12. Azmitia E. C., McEwen B. S. I. Neurochem., 27, 3, 773, 1976.
13. Carzla R. V., Segre G. V., Clark I., Malamed S. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 167, 3, 402, 1981.
14. Meiss B. Results in Neurochem., Neuroendocrinol., Neurophysiol. and Behaviour Neuropharmacol., Neuropathol., Cybern. Budapest, Acad. kiado, 9, 1976.
15. Miline R., Stern P., Hukovic S. Experientia, 14, 415, 1958.
16. Pickles V. R. J. Physiol., 138, 195, 1967.
17. Snyder S. H., Axelrod J., Zisely M. Biochem. Pharmacol., 11, 841, 1965.
18. Vermes I., Telegdy G. Results in Neurochem., Neuroendocrinol., Neurophysiol. and Behaviour Neuropharmacol., Neuropathol., Cybern. Budapest, Acad. kiado, 25, 1976.
19. Wells H., Lloyd W. Endocrinology, 84, 84, 861, 1969.
20. Woolley D. W., Gomml B. W. Arch. Internat. Pharmacodyn. et Therap., 159, 8, 1966.

Поступило 20 X 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 615.2+612.015.32:616.46—001.1/3

## АКТИВНОСТЬ $Na^+-K^+$ АТФазы МИКРОСОМНОЙ ФРАКЦИИ МОЗГА И МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ И ПОВТОРЯЕМОМ СТРЕССЕ

Э. М. МИКАЕЛЯН, А. Л. ШАЛДЖЯН

Ереванский государственный медицинский институт, кафедра биологической химии

При остром и повторяемом стрессе активируется индуцированное ПОЛ в микросомах мозга и эритроцитарных мембранах, растет уровень дисмоных конъюгатов, подавляется активность СОД, модифицируется количественный и качественный состав липидной фазы мембран.  $Na^+-K^+$  АТФаза эритроцитарных мембран активируется (исключение составляют показатели при 7-разовой иммобилизации), в микросомах мозга она активируется при 1- и 5-разовой иммобилизации и ингибируется при 3-, 4-, 6- и 7-разовой. Непосредственная зависимость между интенсивностью ПОЛ и активностью  $Na^+-K^+$  АТФазы не установлена.

Сокращения: ПОЛ—перекисное окисление липидов; ИМО—иммобилизация; НЭП—НАДФН зависимое; АЗП—аскорбатзависимое; МДА—малоновый диальдегид; ФС—фосфатидилсерин; КФЛ—кислые фосфолипиды; НФЛ—нейтральные фосфолипиды; СОД—супероксиддисмутаза; ЛФХ—лизофосфатидилхолин.

Սուր և կրկնվող սարևի ժամանակ ազդեց է էրիթրոցիտային թաղանթների մեմբրանային ֆրակցիայում ախտահանում է թերակցում է 90-ն, բարձրանում է դիենային կոնյուգատների մակարդակը, ընկճվում է սուպերօքսիդ դիսմուտազի ախտիկոթյունը, թաղանթներում ձևափոխվում է քանակական և որակական լիպիդային կազմը: Սարևի ժամանակ էրիթրոցիտային թաղանթների  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -ազն ախտահանում է (5-յա սուսթյուն է կազմում 7 անգամ արժող իմ մարիթկացիան), ազդեց միլոսոմային ֆրակցիայում ախտահանում է 1 և 5 անգամ արժող իմ մարիթկացիան ընդամենը և 3, 4, 6 և 7 անգամի ժամանակ՝ ազդեցվում է թերակց կոնյուգատիան : Ի նկատում մարիթկան ըրթրոցիտային թաղանթների և  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$  ազն ախտահանում է միլ:

The induced PO<sub>2</sub> was activated during the acute and repeated stress in the brain microsomes and erythrocyte membrane, the level of diene conjugates increased, the activity of SOD was suppressed, the quantitative and qualitative composition of membrane lipid phase was modified,  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -ase of erythrocyte membrane: was activated under stress (except the 5-fold immobilization), in the brain microsomes it was activated under the 1- and 5-fold immobilization and under the 3-, 4-, 6- and 7-fold— we had 1.5 inhibition. A direct dependence between the intensity of PO<sub>2</sub> and  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -ase activity was not established.

*$\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$  ֆազ—перекисные окисление липидов—стресс*

Литературные данные относительно изменения активности  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -азы мозговой ткани в условиях интенсификации ПОЛ несколько противоречивы. Согласно одним авторам, ПОЛ в синантосемальных мембранах мозга в условиях *in vitro* инкубирует  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -азу, предполагается, что это связано с окислением некоторых групп активного центра фермента [6]. С другой стороны, избыточная липидная перекисидация при эмоционально-болевого стрессе сопровождается активированием ионотранспортной АТФазы в мозговой ткани и ингибированием ее в сердечной мышце [4, б, 9].

Другие авторы установили, что при ишемии мозга отмечается ускорение ПОЛ и повышение активности  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -азы, причем корреляция между этими процессами отсутствует [12]. В этой связи представляло интерес изучение активности  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$ -азы микросомной фракции мозга и эритроцитарных мембран в зависимости от показателей ПОЛ при остром и повторяемом стрессе.

**Материал и методы.** Опыты ставили на 150 беспородных белых крысах-самцах массой 120—150 г, разделенных на 2 группы: I—нтактные животные, II—крысы, которые подвергались ежедневной ИМО в течение 150 мин фиксации головы и конечностей. Число ИМО—по одной за семь. Однократная ИМО—острый стресс, двукратная и более—повторяемый стресс.

Ткани мозга гомогенизировали в охлажденном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком в среде выделения, содержащей 0,25 М сахарозы, 0,004 М трис-НСI и 0,001 М ЭДТА (рН 7,2), микросомную фракцию получали методом дифференциального центрифугирования [20].

Эритроциты окисляющая от плазмы и клеток белой крови центрифугированием, мембраны эритроцитов выделяли по методу Лимбера [17]. Активности ферментативного ИМ и ферментативного АЗП определяли по накоплению МДА за 30 мин инкубации и выражали в ммоль МДА на 1 мг белка [1].

Содержание фонольных липидных перекисей, диеновых конъюгатов, активность СОД и холестерин определяли по методам, описанным нами ранее [3].

Об активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы в мозге и эритроцитарных мембранах судили по разнице между суммарной АТФазной активностью и активностью  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы, выражая ее соответственно в мкмоль фосфора на мг белка за 1 ч и мкмоль фосфора на мг белка за минуту [8].

Фосфолипиды мембран эритроцитов определяли в суммарном липидном экстракте, полученном по Фолчу [11], с последующим фракционированием методом одномерной последней хроматографии на бумаге по методу Маринетти и Штоц [18] в модификации Смирнов и сотр [7] и Карагезина [2]. Содержание фосфолипидов выражали в мкг липидного фосфора на г сухого остатка мембран.

**Результаты и обсуждение.** При остром и повторяемом стрессе в микросомах мозга и эритроцитарных мембранах отмечаются однотипные изменения в системах, продуцирующих липоперекиси: при числе ИМО от 1 до 6 значительно активируется НЗП и АЗП ПОЛ, при 7-кратной оно подходит к контрольному уровню или снижается на 20% (рис. 1 и 2).

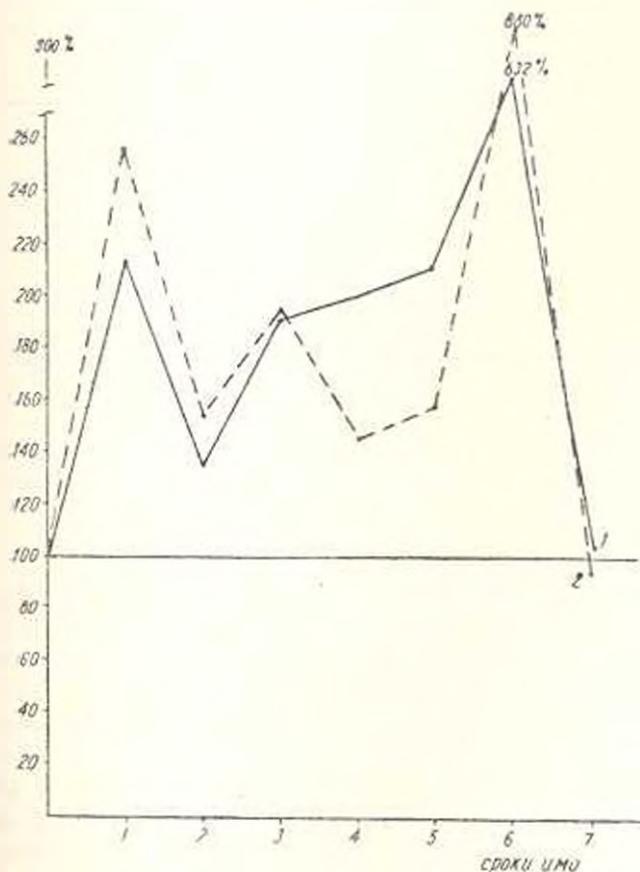


Рис. 1. Динамика ПОЛ в микросомах мозга при остром и повторяемом стрессе, % по отношению к контролю. Условные обозначения: 1 — АЗП, 2 — НЗП.

Сдвиги в активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы в некоторой степени определяются видом ткани. В эритроцитарных мембранах в условиях стресса фермент в основном активируется, причем пик приходится на 3-кратную ИМО (рис. 3). При 2-разовой ИМО активность АТФазы находится на уровне контрольных величин, а при 7-разовой ингибируется

на 30%. Ионотранспортная АТФаза микросом мозга активируется при 1- и 5-разовой ИМО, тогда как при 3-, 4-, 6- и 7-разовой ингибируется (рис. 3). В обоих случаях корреляция между интенсивностью ПОЛ и сдвигами в активности АТФазы не выявлена

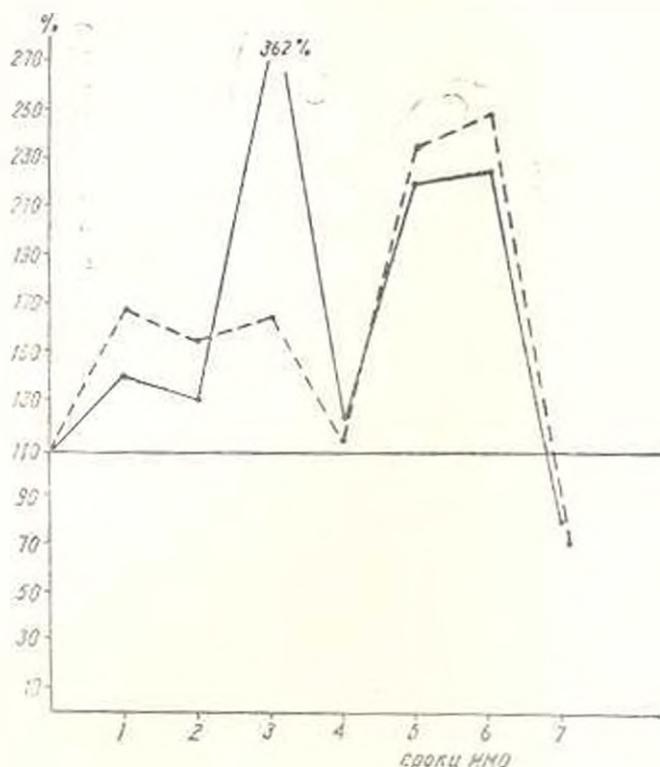


Рис. 2. Динамика ПОЛ в мембранах эритроцитов при остром и повторном стрессе, % по отношению к контролю. Условные обозначения те же, что на рис. 1

Учитывая, что при 1-, 5- и 7-разовой ИМО изменения активности фермента в микросомах мозга и эритроцитарных мембранах однотипны, мы решили сопоставить их с другими показателями интенсивности липоперекисления и липидным составом мембран. В связи с этим изучали содержание промежуточных продуктов ПОЛ дневных конъюгатов и конечного продукта—МДА, количество которого определяет исходный фон липоперекисей в тканях. Уровень дневных конъюгатов в указанные сроки стресса возрастает, а МДА в основном понижен или подходит к контролю (табл.).

Таким образом, непосредственной связи между указанными показателями и степенью, а также характером изменений активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФазы нет. Известно, что в условиях *in vitro* супероксидные радикалы подавляют АТФазную активность миофибрилл миокарда. Падение активности фермента предотвращается введением в среду инкубации СОД [22]. Как показали наши исследования, в условиях стресса, за исключением разового, СОД ингибируется в мозге (табл.).

Следовательно, в условиях *in vivo* непосредственная зависимость между активностью СОД и АТФазы не выявляется.

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза—липидзависимый фермент, активность которого зависит от упаковки липидного бислоя, от уровня холестерина, микровязкости мембраны, а также от количественного и качественного соот-

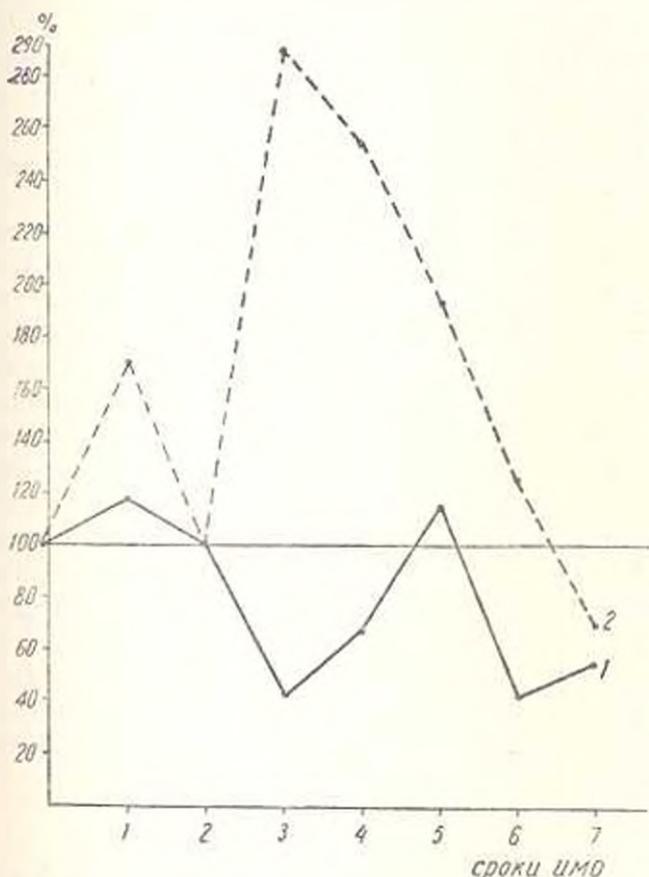


Рис. 3. Активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы микросом мозга и мембран эритроцитов при остром и повторяемом стрессе, % по отношению к контролю. Условные обозначения: 1. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза микросом мозга; 2. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФаза мембран эритроцитов

ношения отдельных фосфолипидов, играющих роль эффекторов.

Нами был изучен фосфолипидный состав эритроцитарных мембран.

Интенсификация ПОЛ при стрессе вызывает повышение содержания в мембранах ЛФХ (табл.), который является эффектором Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, вызывающим ингибирование фермента с потерей специфичности [14]. Повышение количества ЛФХ на 43% при 7-разовой ИМО хорошо коррелирует с ингибированием активности АТФазы на 30% (табл.). Однако при однократной ИМО рост уровня ЛФХ на 36% сопровождается активированием АТФазы на 70%.

В модельных опытах на искусственных липидных мембранах было показано, что ионотранспортная ферментная система реактивируется ФС и другими КФЛ [13, 19]. В условиях нашего эксперимента такая

Содержание дисковых конъюгатов (мкМ/г, мкМ/мл крови), липидных перекисей, активности СОД (единица на мг белка), холестерина (мг на мг белка), фосфолипидов (мг липидного фосфора на г сухого остатка) в мазке, крови, эритроцитарных мембранах при остром и повторяемом стрессе ( $M \pm m$ )

Исследуемые показатели		1 контроль	2 1 НМО	% 2 от 1	3 3 НМО	% 3 от 1	4 7 НМО	% 4 от 1
Мозг	Дисковые конъюгаты	24,8±2,3	25,6±0,8	+3	52,02±1,3*	+109	37,7±1,38*	+52
	Фосфолипидные перекиси	0,34±0,01	0,34±0,16*	—	0,19±0,005*	-43	0,36±0,01	+7
	СОД	9,15±0,3	11,4±0,16	+20	6,8±0,3*	-24	4,06±0,1*	-57
Кровь	Дисковые конъюгаты	22,4±2,1	26,89±0,8*	+20	37,9±3,4*	+69	43,76±1,2*	+95
	Фосфолипидные перекиси	6,68±0,2	7,06±0,8	+6	2,6±0,1*	+61	4,87±0,17*	-28
	СОД	33,75±0,9	15,9±0,6*	+53	26,89±0,9*	+20	27,04±0,46*	-20
Эритроцитар- ные мембраны	ФС	77,05±2,3	181,68±6,2*	+136	77,36±2,4	—	91,28±2,2*	+22
	ЛФХ	187,3±0,9	253,5±5,1*	+36	199,8±1,3*	-6,7	267,7±3,9*	+43
	КФЛ	300,4±8,2	392,6±9,7*	+32	187,8±5,7*	-37	217,2±1,26*	-28
	НФЛ КФЛ	2,2	2,18	-12,7	3,41	+56	5,4	+114
	Холестерин	50,65±0,57	79,4±0,4*	+56,7	52,81±1,4*	-63	70,45±1,08*	+39
	Холестерин/фосфолипид	0,05	0,057	+14	0,099	+98	0,05	—

Примечание: \*—достоверно относительно контроля

четкая зависимость проявлялась не всегда (табл.). Лишь при однократной ИМО повышалось содержание ФС и КФЛ. При 5- и 7-разовой ИМО уровень КФЛ снижался. Отношение НФЛ к кислым возрастало в течение острого и повторяемого стресса.

Конформация биомембран, степень упаковки и вязкость липидного бислоя находятся в тесной зависимости от содержания в них холестерина, от соотношения холестерин/белок, холестерин/фосфолипид. При стрессе в эритроцитарных мембранах возрастает содержание холестерина, а также отношение холестерин/фосфолипид (табл.). Подавление активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  на фоне увеличения уровня холестерина проявляется лишь при 7-кратной ИМО, тогда как значительный прирост холестерина в случае 1- и 5-разовой ИМО сопровождается активированием ферментной системы. Таким образом, при стрессе и условиях *in vivo* не всегда полностью воспроизводимы экспериментальные данные, полученные *in vitro* по реконструкции  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ . Поэтому нам не удалось выявить непосредственной связи между изменением активности фермента и нарушением структуры и функции мембран, обусловленных интенсификацией ПОЛ.

Одновременно известно, что важно изменение фосфолипидного состава и вязкости не всей липидной фазы, а лишь непосредственного микроокружения фермента [10, 15].

Необходимо учитывать также сдвиги гормонального фона при стрессе, так как известно, что инсулин, простагландины, катехоламины, стероиды и другие гормоны оказывают влияние на активность  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  [3, 16, 21, 23].

Итак, изменения активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  мембран при стрессе несомненно отражаются на мембранном потенциале клетки и реализации ее физиологической функции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. Карасезян К. Лаб. дело, 1, 23, 1969.
3. Комиссаренко В. П., Ефимов Е. К. Бюлл. экпер биол. и мед., 1, 31, 1968.
4. Меерсон Ф. Э., Медведцев Л. Н., Голубева Л. Ю., Устинова Е. Е. Бюлл. экпер биол. и мед., 8, 61, 1982.
5. Микаелян Э. М., Барсегян Л. А., Мхитарян В. Г. Журн. экпер. и клин. мед., 5, 421, 1986.
6. Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В., Меерсон Ф. Э. Бюлл. экпер. биол. и мед., 5, 556, 1984.
7. Смирнов А. А., Чирковская Е. В., Манукян К. Г. Биохимия, 26, 6, 1023, 1961.
8. Цильмер М. К., Тарае У. С. Укр. биол. журнал, 47, 4, 458, 1975.
9. Якушев В. С., Макоев О. Б., Вержиковская В. Г., Миронови Е. В. Укр. биол. ж., 57, 3, 65, 1985.
10. Bertoli E., Fincanti S., Griffiths D. FEBS Lett, 61, 2, 163, 1976.
11. Polch J. J. Biol. Chem., 117, 2, 497, 1949.
12. Goldberg William, Watson Brand D. et al. Neurochem. Res, 9, 12, 1737, 1913.
13. Hilden S., Hokin L. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 69, 521, 1976.
14. Karli S. N., Karikas G. A. et al. Life Sci, 24, 1869, 1979.
15. Kimelberg H. K. Biochim. et Biophys. Acta, 413, 143, 1975.

16. Klein L. E., Hsiao P. et al. *Endocrinology*, 115, 3, 1018, 1984.
17. Limber G. K., Roy Dawts. *Seymour Bakerman Blood*, 36, 111, 1970.
18. Marinetti G. V., Stolz E. *Biochem et Biophys Acta*, 21, 168, 1957.
19. Ohnishi T., Kowamura H. *J. Biochem.*, 56, 377, 1964.
20. Schnolman C., Erwin V. G., Greenwalt J. W. *J. Ceel. Biol.*, 32, 719, 1967.
21. Swann Alan. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 228, 2, 324, 1981.
22. Ventura C., Guernieri C. *Calalarera Ital. J. Biochem.*, 31, 4, 267, 1985.
23. Verna R. et al. *Prostaglandins*, 27, 72, 1984.

Поступило 9.III 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 612.73.612.468

## ИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕДЛЕННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МОЧЕТОЧНИКА

К. В. КАЗАРЯН, В. Ц. ВАНЦЯН

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Показано подавление медленноволновой спонтанной активности гладкомышечных клеток мочеточника в безнатриевой среде, а также в присутствии ингибиторов Na-K-насоса и блокаторов Ca-каналов в каналах проводимости.

*Ցույց է տրվում միգաներանի հարթ մկանային շղթաների զանազ ախրնային ակտիվության անոթաբանական ինտրադեմ կատրիանի բաղադրարկյան, թելանե նաև Na-K սոսանի ինհիբիտորների և Ca-ի իոնների բլոկատորների ներդրարկյան պարբաններում անոթաբան կանալներում:*

In Na-free solution and also at presence of Na-K pump inhibitors and Ca ion blockers in conduction canals the suppression of slow wave spontaneous activity of smooth muscular cells was shown.

*Мочеточник—гладкомышечные клетки—пейсмейкерная зона—насос—каналы проводимости.*

Известно, что спонтанная электрическая активность гладкомышечных клеток пейсмейкерной области мочеточника представляет собой строго ритмичные колебания разности электрохимических потенциалов на мембране в виде медленных волн. Последние являются локальным процессом, предшествуют спайковым, распространяющимся разрядам и имеют эндогенную природу [7]. Фаза деполяризации медленной волны, как правило, имеет двухкомпонентную структуру [10, 13, 14]. В работах, посвященных ионной природе возникновения волны, определяющая роль отводится таким мембранным транспортным системам, как насосные механизмы и каналы проводимости [9, 12, 15].

Целью настоящей работы явилось исследование роли некоторых катионов в возникновении как медленной волны в целом, так и при формировании отдельных ее фаз.

*Материал и методика.* Работу выполняли на кошках массой 3—4 кг в условиях острых опытов. Мочеточник денервировали путем перерезки корешков чревного и тазового нервов. Внутривенную перфузию почек осуществляли при помощи

стеклянных канюль, вводимых в почечную артерию (art. renalis) и почечную вену (ven. renalis) соответственно для подачи и оттока изучаемых нами растворов, скорость которых была постоянной и равнялась 20—25 мл/мин. Температура растворов была равна 36—37°.

Для регистрации биоэлектрической активности пейсмекерной области мочеточника монополярный серебряный электрод с шариковой головкой (диаметр кончика 0,5 мм) погружали в участок пилеоретерального соустья. Индифферентный электрод помещали в толще паренхимы почки ближе к активному электроду.

Растворы для перфузии готовили на основе нормального раствора Кребса следующего состава: NaCl—120,4; KCl—5,9; NaHCO<sub>3</sub>—15,5; CaCl<sub>2</sub>—2,5; MgCl<sub>2</sub>—1,2; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>—1,2; глюкоза—11,5 ммоль/л дистиллированной воды.

В безнатриевои растворе и в растворах с уменьшенным количеством ионов натрия, NaCl, NaHCO<sub>3</sub> и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> заменяли осмотически эквивалентным количеством сахарозы KHC<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> соответственно.

В бескальциевом растворе KCl заменяли соответствующим количеством NaCl, а в бесмагниевом CaCl<sub>2</sub> заменяли сахарозой.

Растворы с увеличенной концентрацией ионов Ca готовили на основе измененного раствора Кребса следующего состава: NaCl—12,4; KCl—5,9; CaCl<sub>2</sub>—2,5; MgCl<sub>2</sub>—1,2; глюкоза—11,5 ммоль/л дистиллированной воды. pH растворов доводили до 7,4 титрованием KOH с сохранением общей концентрации K<sup>+</sup> в среде. Препараты верапамил, оубаин и марганец добавляли в нормальный раствор Кребса в соответствующих концентрациях.

**Результаты и обсуждение.** Медленные потенциалы из пейсмекерной зоны мочеточника имели частоту 18—20 колебаний в мин и амплитуду

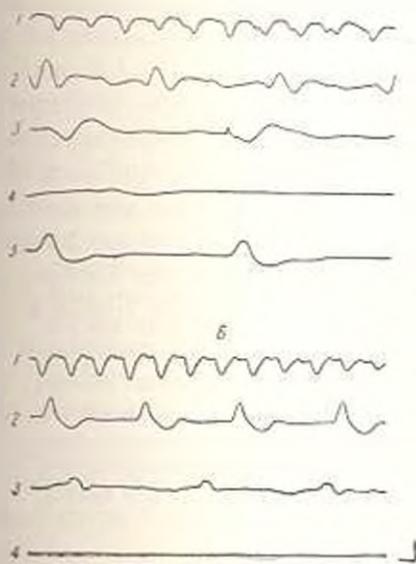


Рис. 1.

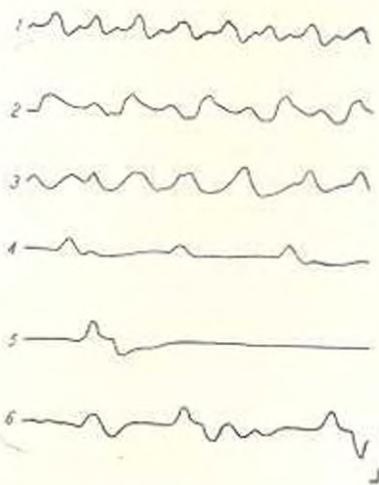


Рис. 2.

Рис. 1. Влияние бескальциевой среды (А) и оубаина (Б) на медленнополновую активность мочеточника. А 1.—активность, зарегистрированная до перфузии. 2.—раствор Кребса; 3.—бескальциевый раствор (через 35—40 мин); 4.—бескальциевый раствор через 40—50 мин; 5.—раствор Кребса. Б 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3.—раствор Кребса с оубаином (через 15 мин); 4.—раствор Кребса с оубаином (позже, чем через 15 мин); калибровка—1,5 мв; 1 сек.

Рис. 2. Влияние безнатриевой среды на медленнополновую активность мочеточника. 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3, 4, 5.—безнатриевая среда: начальный эффект, через 10—15 мин, через 20—25 мин, 6.—раствор Кребса; калибровка 1 мв, 1 сек.

туду 1—3 мв (рис. 1—3, 1). Перфузирующий нормальный раствор Кребса изменял характеристики параметров, чаще всего увеличивая амплитуду и уменьшая частоту колебаний (рис. 1—3, 2).

Возможную роль электрогенного  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -насоса [3, 8] в возникновении медленноволновой активности гладких мышц мочеочника определяли путем применения блокаторов насоса бескальневой среды, оубаина. В бескальневом растворе через 40—50 мин начиналось постепенное подавление активности (рис. 1 А—3, 4). При переключении на раствор Кребса активность восстанавливалась, как правило, в течение 20—30 мин (рис. 1 А, 5).

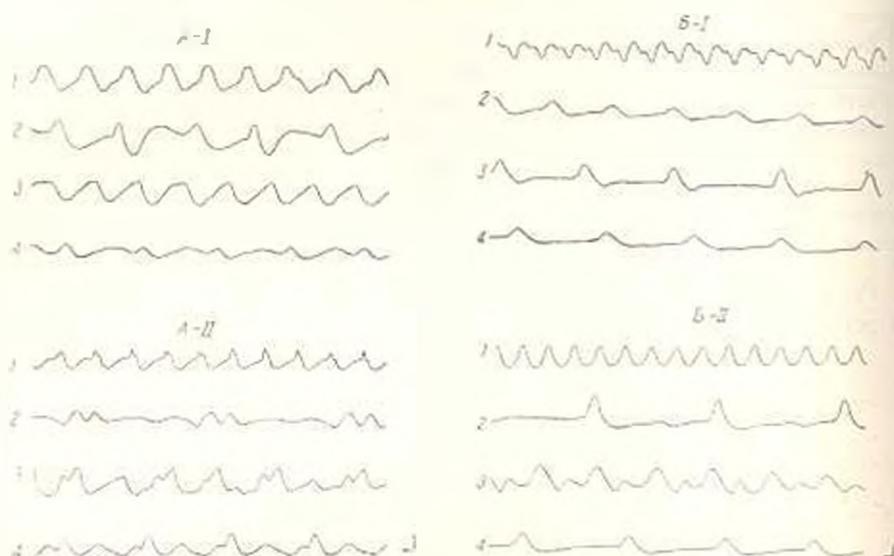


Рис. 3. Влияние ионов натрия (А) и кальция (Б) на медленнополноволновую активность мочеочника. А. I. 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3.—активность при уменьшении концентрации ионов натрия до 30 мМ; 4.—раствор Кребса. А II. 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3.—активность при увеличении концентрации ионов натрия до 60 мМ; 4.—раствор Кребса; калибровка—1 мв, 1 сек. Б. I. 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3.—активность при увеличении концентрации ионов кальция до 5 мМ; 4.—раствор Кребса. Б. II. 1.—активность, зарегистрированная до перфузии; 2.—раствор Кребса; 3.—активность, при уменьшении концентрации ионов кальция до 1,5 мМ; 4.—раствор Кребса; калибровка—1 мв, 1 сек.

Аналогичная картина наблюдалась также при добавлении оубаина ( $10^{-5}$  Моль/л) в раствор Кребса (рис. 1 Б). На 15—20 мин действия ингибитора активность блокировалась (рис. 1 Б-3). Удаление оубаина не во всех случаях приводило к восстановлению активности.

Для гладкомышечных клеток двенадцатиперстной кишки Коппер и соавт. [9] флюктуации потенциала связывают с периодически включающимся и выключающимся  $\text{Na}$ - $\text{K}$ -насосом. В то же время, согласно другим авторам [15], возникновение колебательных процессов на мембранах кишечных клеток обеспечивается не только  $\text{Na}$ - $\text{K}$ -насосом. Подтверждая данные указанных авторов, приведенные результаты по-

казывают необходимость присутствия в мембранах клеток мочеточника Na-K-насоса для генеза медленных волн.

Относительно малая величина мембранного потенциала гладкой мускулатуры сравнительно с поперечнополосатыми и нервными волокнами обеспечивается высокой проницаемостью к ионам Na [6, 15]. Поэтому нельзя исключить влияния этих ионов и на колебания потенциала мочеточника. Определение роли этих ионов в формировании медленных волн изучалось путем их удаления из наружной среды либо при изменении их концентрации в перфузирующем растворе Krebsa.

В безнатриевой среде наблюдалось кратковременное повышение активности, однако через 3—4 мин она снижалась и начиная с 10—12 мин подавлялась, отмечались лишь низкоамплитудные неритмичные флюктуации потенциала (не приведено). При увеличении же концентрации ионов Ca в безнатриевой среде до 4 мМоль/л (рис. 2) медленноволновая активность наблюдается еще 15—20 мин. При этом деполаризационная фаза колебаний представляет собой как бы только второй компонент волны (рис. 2—3, 4). Исчезнувшую активность легко восстановить добавлением хотя бы 20 мМоль/л ионов Na в перфузирующий раствор (рис. 2, 6).

Исчезновение первой фазы можно наблюдать уже при уменьшении концентрации ионов Na в перфузирующем растворе до 30 мМоль/л (рис. 3А—1). При этом первая фаза настолько укорачивается, что как бы сливается со второй, образуя волну синусоидальной конфигурации (рис. 3А—1, II, 3). При 60 мМоль/л ионов Na в наружном растворе наряду со второй фазой регистрируется и первая, однако она несколько укорочена (рис. 3А—II, 3).

Таким образом, наряду с Na-K-насосом каналы проводимости для ионов натрия являются необходимым звеном для создания медленноволновой активности. При этом они обеспечивают также существование первого компонента деполаризационной фазы волны.

В ионной природе электрической активности гладкомышечных клеток немаловажная роль отводится кальциевым каналам проводимости [2, 7]. Изучение роли ионов Ca при возникновении двухфазных колебаний потенциала нами проводилось при удалении этих ионов из наружного раствора применением антагонистов ионов Ca в каналах проводимости (верапамил— $4,4 \cdot 10^{-6}$  Моль/л и марганца—1 мМоль/л), а также путем концентрационных изменений в перфузирующем растворе Krebsa.

В каждом из первых трех случаев наблюдалось полное подавление активности (не приведено), и колебания восстанавливались в нормальном растворе Krebsa.

Увеличение концентрации ионов Ca в перфузирующем растворе до 5 мМоль/л приводит к урежению частоты и увеличению амплитуды второй фазы волны (рис. 3Б—1, 3). При этом, как видно из рисунка, увеличение продолжительности колебания связано с удлинением первого компонента волны. И, наоборот, при уменьшении концентрации кальция (до 1,5 мМоль/л) отмечается учащение активности за счет уменьшения длительности первой фазы и уменьшения амплитуды второго компонента волны (рис. 3, Б—II, 3).

Эти результаты подтверждают ведущую роль кальциевых каналов проводимости в возникновении колебаний мембранного потенциала. При этом, если ионы натрия обеспечивают первую фазу волны, то ионы кальция, формируя вторую фазу, в то же время определенным образом влияют на первую, регулируя ее продолжительность.

Трансмембранный вход ионов Са в клетку как при генерации потенциалов действия, так и медленной волны будет увеличивать содержание ионизированного кальция. Поэтому помимо каналов проводимости для выведения ионов кальция должны быть специализированные системы. Поступается два таких механизма: кальциевый насос [11] и  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ -антипорт [5]. Поскольку, как показали приведенные результаты, небольшие концентрации ионов натрия (20 мМоль/л) достаточны для восстановления устойчивого ритма, можно допустить, что неравномерное распределение ионов Са между клеткой и средой будет регулировать вход ионов натрия в клетку. К такой системе можно отнести  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$ -антипортный механизм. Тогда последний, обеспечивающий циркуляцию ионов между клеткой и средой, может быть определенным образом связан с Na-K-насосом и каналами проводимости для ионов натрия и кальция, поэтому в свою очередь будет играть опосредованную роль при возникновении медленных волн. Однако все эти предположения требуют экспериментального подтверждения. Приведенные же результаты позволяют заключить, что рассмотренные выше три транспортные системы—Na-K-насос, Na- и Са-каналы проводимости—являются отдельными звеньями единой мембранной системы, обеспечивающей флуктуации потенциала мочеочечника. Ингибирование каждого звена в отдельности приводит к исчезновению всей волны. Формирование первой фазы волны обеспечивается ионами Na и Са, в то время как вторую фазу определяют ионы кальция.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бакунц С. А. Вопросы физиологии мочеочечников. Л., 1970.
2. Бурый В. А., Шуба М. Ф. Физiol. ж. СССР, 60, 8, 1288—1297, 1974.
3. Казарян К. В., Тираян А. С. ДАН АрмССР, 79, 3, 223—226, 1984.
4. Казарян К. В., Тираян А. С., Вацян В. Ш., Мартirosов С. М. Физiol. ж. СССР, 73, 6, 738—744.
5. Aickin C. C., Brading A. F. and Burdyga Th. V. J. Physiol. (London), 347, 411—430, 1984.
6. Bälbring E. Physiol. Rev., 42, 5, 5, 160—178, 1962.
7. Bälbring E., Tomita T. In: Calcium and cellular function. Ed. Cuthbert A. W. (London), Macmillan, 249—260, 1970.
8. Coatsels R., Drongmans C. and Hendriks H. J. Physiol., 217, 2, 297—314, 1971.
9. Connor J. A., Prosser C. L. and Williams W. J. J. Physiol. (London), 240, 3, 671—701, 1974.
10. El-Sharkawy T. Y., Dantel E. E. Amer. J. Physiol., 229, 3, 1287—1298, 1975.
11. Grover A. K., Kwan C. J., Oakes P. J. Amer. J. Physiol., 248, 5, 149—156, 1985.
12. Job D. D. Amer. J. Physiol., 217, 5, 1534—1511, 1969.
13. Ohba, Sakamoto A., Tomita T. J. Physiol. (London), 267, 1, 167—183, 1977.
14. Sacamoto J., Tomita T. J. Physiol. (London), 326, 329—339, 1982.
15. Tomita T., Watanabe H. Phil. Trans. R. Soc. (London), 265, 73—85, 1973.

Получило 10.III 1988 г.

## РОСТ ЦЫПЛЯТ, ОБЛУЧЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

В. А. ВАРДАНИЯН, М. А. КЮЧΙΚЯՆԻ

Институт физиологии им. Л. А. Орбели АН АрмССР, Ереван

Показано, что облучение эмбрионов в малой дозе—0,1 Гр не оказывает влияния на рост выведенных цыплят. Установлено, что интенсивность пострадикационных эффектов на рост цыплят зависит от дозы и возраста эмбрионов в момент облучения.

Քվոյն է ցույց տրուել, որ սաղմերի ճանաչողական փուլը զիջարժեք 0,1 Գր մի արտադրված կոր դրան կհատ անկրի անը ժամը ընդունելուց է, որ ճանկերի անը մրա ճնտարդիացում է ֆեկեկանի րի ինտենսիվությունը կախում է սաղմի տարիքից և զիջարժեք ճանաչողական փուլից:

It has been shown that embryos radiation with small dose—0.1 Gr has no influence on the growth of hatched chicken. It has been established that the intensity of postirradiation effects on the growth of chicken depends on the dose and embryo age at the moment of radiation.

*Облучение эмбриона—рост цыплят.*

Обзор литературы обнаруживает множество данных, свидетельствующих о крайней радиочувствительности антенатального периода развития, которая проявляется в высокой летальности, аномалиях развития при облучении эмбриона и периода [6, 8—10]. Накоплено также большое количество фактов о стимулирующем действии малых доз ионизирующей радиации на эмбриогенез, рост, развитие, оогенез и продуктивность птиц [1—5].

Влияние малой дозы радиации, превышающей стимулирующие, при облучении в отдельные периоды эмбриогенеза на постнатальное развитие цыплят исследовано недостаточно.

В настоящей работе сделана попытка изучить этот вопрос.

**Материал и методика.** Опыты проводили на 420 развивающихся куриных эмбрионах. На 3-, 8- и 13-й дни инкубации эмбрионы подвергали однократному облучению соответственно дозами 2,15, 2,0 и 3,4 Гр. Дозой в 0,1 Гр облучали эмбрионы в изучаемые три периода развития. Контрольные эмбрионы подвергали ложному облучению.

Облучение проводили при следующих условиях: установка РУМ-17, напряжение 200 кВ, сила тока 15 мА, фильтры—0,5 мм меди+1 мм алюминия, фокусное расстояние 60 см, мощность дозы 0,3 Гр/мин.

По окончании инкубации в контрольных и облученных группах вычисляли процент выводимости цыплят и эмбриональную летальность. Для изучения динамики роста определяли живую массу сейчас же после выхода, в каждую декаду первых 30 дней жизни, а затем ежемесячно. Цифровые данные обрабатывали статистически.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что в контроле выводимость цыплят от числа оплодотворенных яиц составляла 90,0%, а эмбриональная летальность—10,0%. При облучении эмбрионов на 3-й день инкубации дозой 0,1 Гр она была значительно ниже, 62,7%, а

эмбриональная летальность достигла 37,3% (табл.). Однако у выживших цыплят в течение всего периода наблюдений существенной разницы в средней живой массе не было обнаружено. К 180-му дню опыта облученные цыплята недостоверно ( $P < 0,05$ ) на 48,7 г весили больше контрольных аналогов (табл., рис. 1). Облучение эмбрионов это-

Динамика роста цыплят, полученных от облученных эмбрионов, живая масса в г

Доза облучения	Число эмбрионов	Число вылупившихся цыплят	Число замерших цыплят	% выводимости	% эмбриональной летальности	Возраст	
						1	10
3-й							
Контроль	50	43	5	90.0	10.0	37.2	61.6
0.10	51	32	19	62.7	37.3	37.8	68.7
				-27.3	+27.3	+0.6	+7.1
1.15	50	25	25	50.0	50.0	37.2	58.6
				-40.0	+40.0		-3.0
8-й							
0.10	60	48	12	80.0	20.0	37.3	67.7
				-10.0	-10.0	-0.1	+6.1
2.00	60	45	15	75.0	25.0	36.9	55.9
				-15.0	+15.0	-0.3	-5.7
13-й							
0.10	60	56	4	93.3	6.7	37.8	68.1
				+3.3	-3.3	-0.6	+6.5
3.40	60	50	10	83.3	16.7	37.1	59.2
				-6.7	+6.7	-0.1	-2.4

Примечание: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,001$ —разница с контролем статистически достовер-

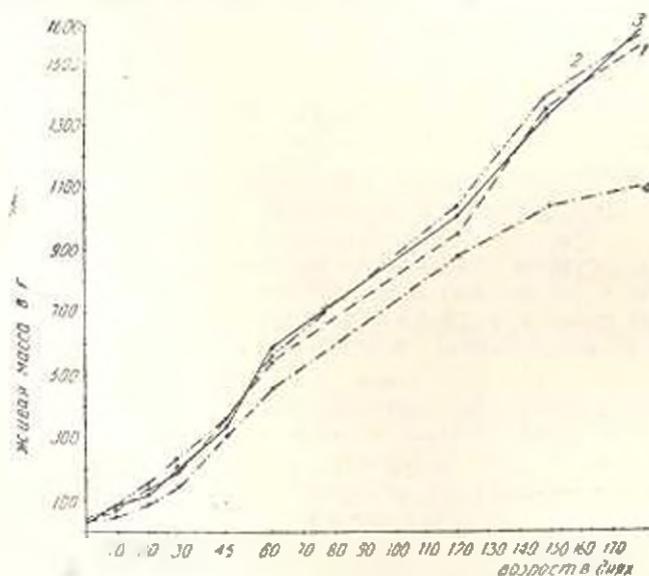


Рис. 1. Динамика роста цыплят, облученных на 3-й и 8-й дни эмбрионального развития: 1—контроль; 2—3-й день, 0,1 Гр; 3—8-й день, 0,1 Гр; 4—8-й день, 2,0 Гр.

го возраста дозой 2,15 Гр более существенно снижало выводимость—на 50% и соответственно повышало эмбриональную летальность. У

выживших цыплят уже с 10-го дня постнатального развития наблюдался достоверный ( $P < 0.05$ ) дефицит живой массы (табл.). В течение второго месяца опыта все цыплята этой группы пали.

При облучении эмбрионов на 8-й день инкубации дозой 0,1 Гр выводимость по сравнению с таковой предыдущего срока облучения по-

раст, дни						
20	30	40	10	120	150	180
день инкубации						
125.0	164.7	345.6	541.1	931.5	1343.0	1550.0
-27.3	195.4	347.2	319.0	971.7	1387.6	1598.7
+2.3	+11.7	-1.7	1.4	-40.2	+44.1	+48.7
67.5*	120.0*	230.0*				
-37.5	-64.7	-68.0				
день инкубации						
122.7	192.9	338.9	583.3	998.5	1322.0	1600.0
-2.3	+8.2	-9.7	+41.9	+67.0	-21.0	+50.0
86.3	140.0*	300.2*	462.5*	877.5*	1035.0*	1100.0**
-38.7	-44.7	-45.4	-78.9	-54.0	-308.0	-450.0
день инкубации						
132.7	198.3	352.0	556.8	1015.0*	1419.0*	1650.0*
+7.7	+13.6	+3.4	-45.4	+83.5	+76.0	+100.0
116.6	178.1	326.2	488.8*	849.7*	1075.0*	1150.0**
-8.4	-6.6	-22.4	-52.5	-41.8	-268.0	-400.0

на. -- и + арифметическая разница с контролем.

вышалась и составляла 80,0%, а эмбриональная летальность 20,0%. У цыплят, выведенных из эмбрионов, облученных на 8-й день, в постнатальном развитии достоверных сдвигов не наблюдалось, к 180-у дню опыта они весили на 50,0 г ( $P < 0,05$ ) больше контрольных. При облучении эмбрионов дозой 2,0 Гр выводимость цыплят составляла 75,0%, а эмбриональная летальность—25,0%. С 20-го дня постнатального развития и в течение всего периода наблюдений отмечался достоверный дефицит средней живой массы. В конце опыта живая масса этих цыплят была значительно меньше—на 450,0 г ( $P < 0,001$ ), чем у контрольных аналогов (табл., рис. 1).

Данные показывают, что при облучении эмбрионов на 13-й день инкубации дозой 0,1 Гр выводимость значительно повышается, до 93,3%, а эмбриональная смертность снижается на 3,3%. С 120-дневного возраста эти цыплята по средней живой массе достоверно ( $P < 0,05$ ) превосходили контрольные аналоги, а в конце опыта эта разница составляла 100,0 г (табл., рис. 1). При облучении эмбрионов в этом периоде инкубации дозой 3,4 Гр выводимость цыплят составляла 83,3%, соответственно понижалась эмбриональная летальность. У выживших цыплят с 60-го дня постнатального развития наблюдался достоверный дефицит средней живой массы, а в конце опыта к 180-му дню он был равен 400,0 г ( $P < 0,001$ ), (табл., рис. 2).

Как показывают полученные данные, при облучении на 8-й день инкубации дозой 0,1 и 2,0 Гр эмбриональная летальность в два раза ниже, чем при облучении на 3-й день дозой 0,1 и 2,15 Гр. На 13-й день при облучении дозой 0,1 Гр эмбриональная летальность существенно снижается, на 3,3% по сравнению с контролем, а при дозе 3,4 Гр она оказывается ниже, чем при дозе 0,1 Гр, примененной на 8-й день инкубации. Следовательно, каждая последующая стадия эмбриогенеза была более резистентной к облучению. Таким образом, радиорезистентность организма формируется в процессе эмбрионального развития.

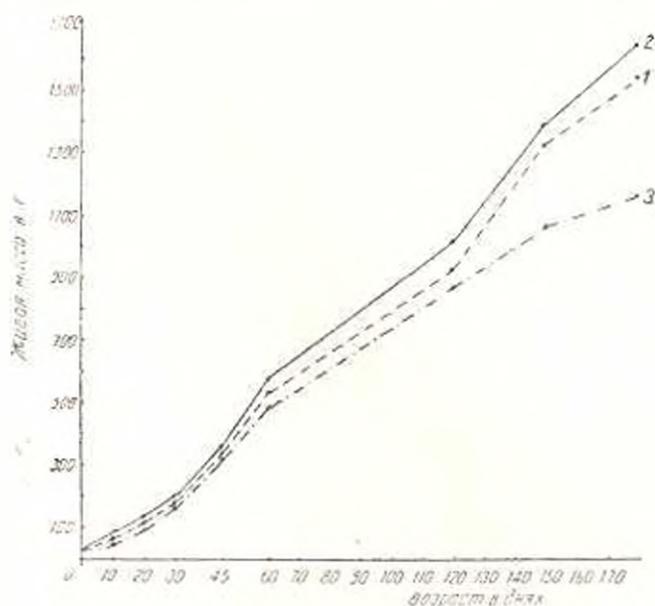


Рис. 2. Динамика роста цыплят, облученных на 13-й день эмбрионального развития. 1—контроль, 2—0,1 Гр; 3—3,4 Гр.

У цыплят, полученных от эмбрионов, облученных на 3-й и 8-й дни инкубации дозой 0,1 Гр, в течение постнатального развития достоверной разницы с контролем в средней живой массе не было обнаружено. Это можно объяснить исключительно важной особенностью эмбрионов—способностью к восстановлению, регенерации и перестройке [7]. При облучении эмбрионов на 13-й день инкубации дозой 0,1 Гр повреждения были настолько минимальными, что не препятствовали проявлению благоприятного влияния этой дозы радиации на жизнеспособность эмбрионов и достоверной стимуляции роста у цыплят. При больших дозах облучения высокая эмбриональная летальность и достоверное подавление роста у выживших цыплят свидетельствуют о значительном повреждении механизмов восстановления и регенерации. Последние были более значительно выражены в критических для жизнеспособности эмбрионов стадиях, на 3-й и 8-й дни инкубации.

Таким образом, при облучении эмбрионов в течение инкубации интенсивность пострационационных эффектов на рост выживших цыплят зависит от дозы и возраста эмбрионов в момент облучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Варданян В. А. Канд. дисс., Ереван, 1965.
2. Варданян В. А. В кн. Первые Орбеллиевские чтения. 95. Ереван, 1967.
3. Каушанский Д. А., Кузин А. М. Радиационно-биологическая технология, 20, М., 1984.
4. Кузин А. М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы. М., 1977.
5. Кузин А. М., Хамикова И. А., Шайхов Р. Т., Хамидов Д. Х. Радиобиология, 15, 6, 866, 1975.
6. Пинтковский И. А. Функция и структура мозга животного, облученного ионизирующей радиацией в антенатальном периоде. М., 1964.
7. Яромоненко С. И. Радиобиология. М., 1977.
8. Hollander A. High energy radiation, New—York, 1954.
9. Russel L. B. Radiology, 58, 360, 1952.
10. Sylvanus A. et al. Growth, 31, 105, 1967.

Поступило 14. X. 87 г.

Биол. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 557.151.05+577.175.82

### МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ЛДГ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ НЕЙРОГОРМОНАМИ

А. А. СИМОНЯН, Г. Г. БАТКЯН, Р. М. СРАПИОНИАН, Р. О. КАРАПЕТЯН

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Установлено повышение общей удельной активности ЛДГ в цитоплазме и митохондриях мозга крыс в процессе постнатального развития под действием нейрогормонов  $nK_5$  с 3-месячного, а  $nI_3$ —с 5-дневного возраста. Эти нейрогормоны в цитоплазме и митохондриях повышают активность H-субъединиц за счет M-субъединиц ЛДГ.

Ցույց է տրվել  $192$  սպորթոնայն անր ասնևտի ուղեղի բջջապլազմայում և միտոխոնդրիաներում նեյրոհորմոնի զարգացման շրջանում  $nK_5$ -ի ներգործությամբ 3 ամսական, իսկ  $nI_3$ -ի ազդեցությամբ 5 օրական հասակից: Այդտեղ ներքոտրմոնները բջջապլազմայում և միտոխոնդրիաներում խթանում են M-սնևտի II-տիպի ենթամիավորների ակտիվությունը  $192$  M-տիպի ենթամիավորների հաշվին:

It was established that in rats brain cytoplasm and mitochondria during post-natal development the neurohormone  $nK_5$  increased the total activity of LDH of 3-months rats and the neurohormone  $nI_3$  of 5-days animals. In cytoplasm and mitochondria these neurohormones increased the activity of H-subunits at the expense of M-subunits of LDH.

ИНС—лактатдегидрогеназа—изоферменты—нейрогормоны.

Результаты изучения действия гормонов на активность ферментов гликолиза разноречивы. Например, в норме и в условиях гипоксии, при действии гидрокортизона и инсулина наблюдается выраженная кане-

Сокращения: ЛДГ—лактатдегидрогеназа, НАД—никотинамидадениндинуклеотид, НАДН—восстановленная форма НАД,  $nK_5$  и  $nI_3$ —нейрогормоны K и I соответственно.

вая специфичность в отношении изменения активности и изоферментного спектра ЛДГ [9]. Ранее Галояном [3] из гипоталамуса крупного рогатого скота выделены новые гормоны, условно обозначенные «К», «С» и «Г». В дальнейшем были обнаружены множественные формы этих гормонов [4]. Было показано регулирующее влияние их на сердечную деятельность и коронарное кровообращение [5]. Нейрогормон «С» является регулятором ряда метаболических процессов, выявлено его участие в регуляции гликолитических процессов в сердечной мышце [6]. Показаны значительное повышение общей активности ЛДГ и ее изоферментный спектр в сердечной мышце при действии этого нейрогормона [1]. Роль двух других нейрогормонов, «К» и «Г», в регуляции указанных метаболических процессов пока не изучена.

В связи с этим мы исследовали влияние указанных гормонов на активность и изоферментный спектр ЛДГ в мозге крыс в различные периоды постнатального развития.

**Материал и методика.** Исследования проводили в условиях *in vivo* на 5-дневных, 1-, 2-, 4-, 5- и 6-месячных крысах.

Дифференциальное центрифугирование ткани мозга проводили по методу Броди и Блана [7] и модификации Павлашина и Кирсенко [8]. Разделение изоферментов ЛДГ осуществляли методом дисперсионной электрофореза на полиакриламидном геле [12, 14], а также методом окислительных ферментативных колец геля—с помощью приставки к спектрофотометру СМ-418 при длине волны 560 мμ [7].

Состав реакционной смеси из ЛДГ-активную реакцию применяли ранее [2]. Нейрогормоны «К» и «Г» вводили в количестве 0,05 мл, соответствующем 0,01 ед. биологической активности\*. Активность фермента рассчитывали в единицах Вроблевского на мг белка в мин [15]; белок определяли по Лоури и соотр. [13].

**Результаты и обсуждение.** Результаты экспериментов показали значительные возрастные изменения активности ЛДГ в мозге крыс. Активность НАД- и НАДН-ЛДГ как в цитоплазме, так и в митохондриях мозга постепенно возрастает с 5-го дня постнатального развития с преобладанием реакции образования молочной кислоты. До 5-месячного возраста под действием нейрогормона  $nK_5$  активность обеих форм ЛДГ в цитоплазме подавляется на 9—24% (рис. 1), с 5-го месяца она повышается: НАД-ЛДГ на 51 и 65%, а НАДН-ЛДГ на 30 и 87% у 5- и 6-месячных крыс соответственно. Аналогичное явление имеет место и в митохондриях, и эти показатели составляют 39,22 и 97,38% соответственно (рис. 2).

В присутствии  $nK_5$  образование как молочной кислоты, так и пирувата в цитоплазме у 6-месячных крыс протекает заметно интенсивнее, чем у 5-месячных. В митохондриях, наоборот, каталитическая активность фермента у 6-месячных крыс ниже по сравнению с 5-месячными. По-видимому, это связано с усилением в этих органеллах окислительного фосфорилирования как важного источника энергии, поддерживающей нейрональную функцию.

\* За единицу биологической активности  $nK_5$  принимали то количество препарата, которое увеличивало объем крови, оттекающей из венозных сосудов сердца, на 100%. За единицу активности  $nG$  принимали то количество препарата, которое ингибировало 1 мЕ фосфодиэстеразы цАМФ гомогената крыс в мин, при pH 7,5.

В присутствии  $\text{H}_2\text{S}$  в цитоплазме и митохондриях мозга всех возрастных групп активность ЛДГ заметно возрастает (рис. 1 и 2). При этом активирование НАД-ЛДГ в цитоплазме 5-дневных животных составляет 19%, а у 6-месячных достигает 71% (рис. 1). Активность НАДН-ЛДГ в цитоплазме подвергается аналогичным изменениям, при

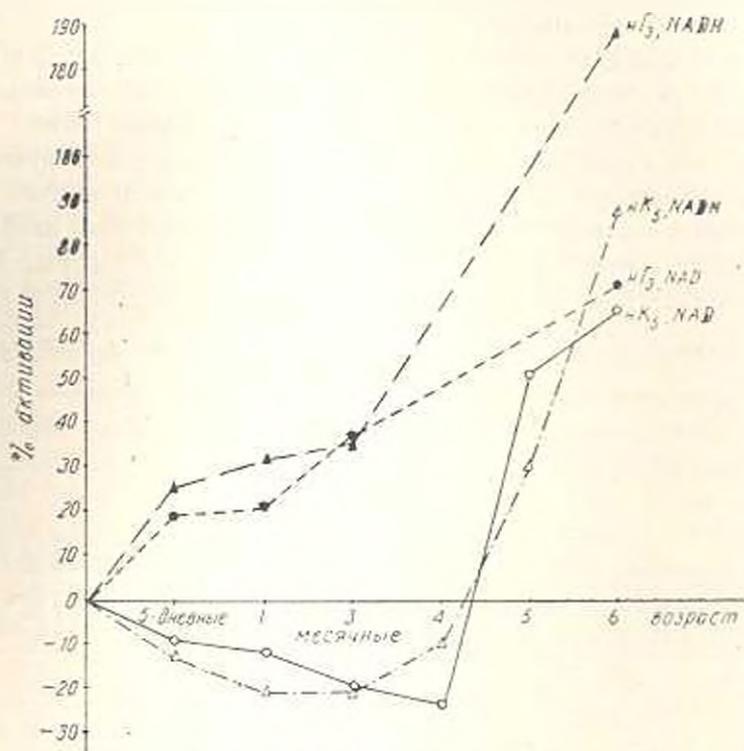


Рис. 1. Действие нейrogормонов  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  на активность ЛДГ в цитоплазме мозга крыс (средние данные 8—10 опытов).

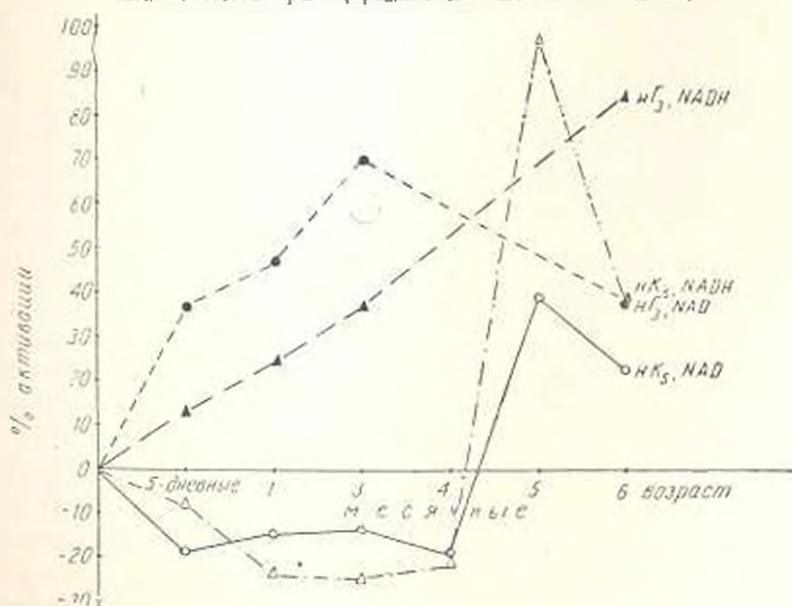


Рис. 2. Действие нейrogормонов  $\text{H}_2\text{S}$  и  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  на активность ЛДГ в митохондриях мозга крыс (средние данные 8—10 опытов).

этом активирование фермента достигает 26 и 188 % у 5-дневных и 6-месячных крыс соответственно.

$\text{H}_2$  заметно стимулирует обе формы фермента также в митохондриальной фракции мозга. Наблюдается возрастная зависимость степени активации фермента (рис. 2). Исключения составляют 6-месячные крысы, у которых активность НАД-ЛДГ несколько понижена по сравнению с 3-месячными.

В отдельной серии опытов исследовали изменение спектра изоферментов ЛДГ в цитоплазме и митохондриях мозга под влиянием  $\text{H}_2$  и  $\text{H}_2$  в постнатальном онтогенезе крыс. Обнаруженные нами изменения отражают особенности метаболизма мозга и соответствуют имеющимся в литературе данным [10]. Независимо от возраста в цитоплазме и митохондриях мозга животных проявляются пять изоферментных фракций с выраженной активностью гибридных форм ЛДГ<sub>2</sub> и ЛДГ<sub>3</sub> (табл.). Процентное соотношение отдельных изоформ в исследуемых

Условная удельная активность изоферментов ЛДГ в цитоплазме и митохондриях мозга крыс

Возраст животного	Изофермент	Фрагменты	$\text{H}_2$	$\text{H}_2$	Контроль	$\text{H}_2$	$\text{H}_2$
5-дневные	ЛДГ <sub>1</sub>	16.00	15.82	13.24	17.45	22.65	16.79
	ЛДГ <sub>2</sub>	27.60	31.68	29.83	25.31	34.32	30.36
	ЛДГ <sub>3</sub>	23.32	23.87	21.61	22.81	17.92	21.40
	ЛДГ <sub>4</sub>	11.81	17.47	20.12	21.01	17.06	21.90
	ЛДГ <sub>5</sub>	10.12	11.16	15.21	13.32	8.05	6.54
1-месячные	ЛДГ <sub>1</sub>	23.63	19.71	21.93	22.70	22.25	22.83
	ЛДГ <sub>2</sub>	26.77	34.09	46.44	26.27	37.64	36.18
	ЛДГ <sub>3</sub>	20.94	16.15	13.88	23.96	18.60	18.67
	ЛДГ <sub>4</sub>	19.97	15.23	13.01	19.86	17.80	16.13
	ЛДГ <sub>5</sub>	8.69	4.84	4.75	7.21	5.69	6.19
3-месячные	ЛДГ <sub>1</sub>	24.94	21.13	19.86	22.28	22.84	18.26
	ЛДГ <sub>2</sub>	25.95	40.14	41.99	25.76	32.00	31.47
	ЛДГ <sub>3</sub>	21.64	17.95	19.01	25.08	20.92	22.49
	ЛДГ <sub>4</sub>	19.35	15.46	13.21	20.93	16.91	17.91
	ЛДГ <sub>5</sub>	8.22	5.43	5.96	5.98	7.29	9.88
6-месячные	ЛДГ <sub>1</sub>	22.33	17.47	18.33	20.76	21.35	21.64
	ЛДГ <sub>2</sub>	28.28	39.47	41.53	27.17	36.87	39.07
	ЛДГ <sub>3</sub>	21.27	18.10	17.98	24.32	18.55	17.78
	ЛДГ <sub>4</sub>	17.64	17.99	17.01	20.74	15.17	16.06
	ЛДГ <sub>5</sub>	10.56	7.09	5.12	6.82	8.06	5.44

Средние данные 8 опытов

дованных возрастных группах примерно одинаково. Однако оно определенным образом меняется под влиянием  $\text{H}_2$  и  $\text{H}_2$ . В цитоплазме  $\text{H}_2$  чувствительно (на 14—64%) увеличивает количество ЛДГ<sub>2</sub>, в основном за счет снижения активности М-изоформ (табл.). В значительной степени угнетается также активность других изоформ. Под влиянием  $\text{H}_2$  отмечается аналогичная картина изменения соотношения отдельных изоформ ЛДГ.

В митохондриях указанные гормоны также вызывают заметное уве-

личение удельной активности ЛДГ<sub>2</sub> за счет уменьшения других изоформ (табл.).

Таким образом, под действием нейрогормона  $\text{иК}_5$  активность НАД- и НАДФ-ЛДГ в мозге крыс на ранних этапах постнатального развития подавляется, только с 5-месячного возраста отмечается значительное стимулирование катализа ферментом  $\text{иГ}_2$  активирован фермент с 5-дневного возраста. Не исключена возможность, что эти нейрогормоны являются своеобразными аллостерическими эффекторами в механизмах, усиливающих дегидрогеназную реакцию. Ранее было обнаружено, что нейрогормон «С», выделенный из гипоталамической части, также активирован гликолитический процесс мозга [6]. По-видимому, и другим кардиоактивным пептидам, выделенным из гипоталамической области, присуще это свойство. Существенную роль в регуляции биоэнергетики тканей играют множественные формы ферментов, участвующих в процессах гликолиза и дыхания. К ним относятся и изоферменты ЛДГ, катализирующие обратимые превращения пирувиноградной и молочной кислот. По данным наших экспериментов, в мозге крыс в различные периоды постнатального развития они представлены пятью формами активных тетрамеров, состоящих из двух видов субъединиц—типа Н и типа М, которые входят в состав изоферментов ЛДГ в разных соотношениях. Ряд данных свидетельствует о гормональной регуляции спектра изоэнзимов ЛДГ в разных тканях. Образование Н- и М-субъединиц ЛДГ контролируется различными генами, отдельно регулируемые разными гормонами. В наших экспериментах в цитоплазме и митохондриях мозга под влиянием  $\text{иК}_5$  и  $\text{иГ}_2$  в основном происходит увеличение Н-субъединиц ЛДГ за счет М-субъединиц. Однако для выяснения механизма этого процесса необходимы дополнительные исследования.

Авторы считают своим приятным долгом поблагодарить А. А. Галояна за обсуждение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян С. С., Галоян А. А. Докл. АН АрмССР, 59, 293—298, 1975.
2. Багикян Г. Г., Симонян А. А. Биолог. ж. Армении, 33, 6, 626—632, 1980.
3. Галоян А. А. Докл. АН АрмССР, 34, 109—151, 1962.
4. Галоян А. А., Срационян Р. М., Карапетян Р. О., Абелян Ж. Г., Свакян Ф. М., Саакян С. А., Абрамян С. С., Григорян Л. А., Одабабян А. Б., Бочко Н. Ф. Нейрохимия, 5, 354—365, 1986.
5. Галоян А. А. Вопросы биохимии мозга, 3, 292—311, Ереван, 1967.
6. Галоян А. А., Алексанян С. С. Докл. АН АрмССР, 58, 183—186, 1974.
7. Мовсесян Н. О., Хумарян М. А., Мовсесян С. Г. Лабор. дело, 7, 415—446, 1976.
8. Палладян А. К., Кирсенко О. В. Биохимия, 26, 385—390, 1961.
9. Поступаев В. В., Анальевич Г. В., Литовян Э. М. Вопросы мед. химии, 27, 1, 59—63, 1976.
10. Уилкинсон Дж. Изоферменты, 69, М., 1968.
11. Brady T. M.; Bain J. A. J. Biol. Chem., 193, 685—696, 1952.
12. Dietz A. A., Lubrano T. Anal. Biochem., 29, 246—257, 1967.
13. Lowry O. H., II., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. J. Biol. Chem., 193, 265—273, 1951.
14. Otnstein L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 121, 121—329, 1964.
15. Wroblewski F., La Due J. S., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 60, 210—213, 1955.

Получено 24 VI 1987 г.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖГРУППОВОГО И ВНУТРИГРУППОВОГО СХОДСТВА МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ГРУППАМИ БОЛЬНЫХ С ПРИЗНАКАМИ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И РЕВЕРСИИ ПОЛА

И. П. КУЛЕШОВ, И. В. СИМОНЯН

НИИ акушерства и гинекологии МЗ АрмССР, Ереван  
Институт медицинской генетики АМН СССР, Москва

Разработан метод определения межгрупповых и внутргрупповых соотношений в фенотипическом проявлении у больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола с нормальным и аномальным кариотипом. Метод основан на применении кластерного анализа. С использованием ЭВМ получены количественные оценки межгруппового и внутргруппового сходства. Установлено, что для рассмотренных групп больных возможна разработка единой методики отбора больных для кариотипического анализа по фенотипическим признакам.

Մշակվել է մեթոդ, որով որոշվում է Շերեշևսկո-Տերների սինդրոմի և սեռի ինդաման նշաններ ունեցող հիվանդների միջխմային և ներխմային հարաբերությունից ֆենոտիպիկ դրսևորումը նորմալ և անոմալ կարիոտիպով: Մեթոդի հիմքում ընկած է կլաստերային անալիզի կիրառումը էլեկտրոնային հաշվի մեքենաների միջոցով արվել է միջխմային և ներխմային մասիկումային քանակական ճիշտ գնահատականը: Կարգվել է, որ վերը նշված հիվանդների խմբում նախափոր է մշակել միասնական մեթոդիկա, որով ֆենոտիպիկ նշանների հիման վրա կարելի է բնորոշ հիվանդներ՝ կարիոտիպիկ անալիզի համար:

The method of definition of intergroup and intragroup correlations in phenotypic display for patients with signs of Shereshevski-Terner syndrome and sex reversion with normal and anomalous cariotype has been elaborated. The method is based on the use of cluster analysis. Quantitative estimations of intergroup and intragroup proximity have been obtained by the use of ECM. The elaboration of a united methodics of selection of patients for cariotypic analysis according to phenotypic signs is possible for the studied group.

*Амнорек—кластерный анализ.*

Изучение корреляции конкретного генетического дефекта (или группы заболеваний) с его клиническим проявлением—фенотипом, включающим физиологические, морфологические и биохимические нарушения, представляет научный и прикладной интерес. Подобные исследования способствуют раскрытию механизма формирования болезни, позволяют из общей группы фенотипически сходных выявить генетически детерминированные случаи. Это имеет большое практическое значение, так как, несмотря на широкую сеть медико-генетических консультаций, их пропускная способность не позволяет обследовать всех больных, а выявление лиц (с заданной вероятностью) с генетической природой заболевания позволяет упорядочить работу клинико-цитогенетических лабораторий. Установлено, что различные нарушения в генетическом аппарате могут иметь фенотипически сходное проявление

(генетическая гетерогенность), следовательно, возникает необходимость в проведении исследований с целью выявления степени сходства и различий в фенотипическом проявлении различных типов хромосомных нарушений. Это в большой мере относится к аменорее, которая в 8,6% случаев вызвана различными по своему фенотипическому проявлению хромосомными аномалиями [4].

До последнего времени определение сходства между различными типами хромосомных аномалий, приводящих к нарушению функционирования половой железы, проводилось на основе качественного анализа. Это обусловлено тем, что получение достоверных количественных оценок сопряжено с выполнением большого объема вычислений.

К важнейшим методам, позволяющим произвести количественную оценку сходства и различия между сравниваемыми группами больных, относятся методы, основанные на применении кластерного анализа, суть которого заключается в вычислении различных коэффициентов сходства между сравниваемыми объектами. Нами выбран один из наиболее распространенных коэффициентов сходства — коэффициент Ролджерса-Танимото [1].

Для вычисления межгруппового сходства вычисляются все коэффициенты Ролджерса-Танимото, полученные при сравнении каждой больной одной из групп со всеми больными другой сравниваемой группы, после чего определяются математическое ожидание и дисперсия, указывающие на степень близости сравниваемых групп и достоверность полученных результатов. В связи с тем, что для правильных выводов большое значение имеет определение степени единства рассматриваемых групп, вычислены и коэффициенты внутргруппового сходства. Всего было вычислено и обработано 152408 коэффициентов.

При определении коэффициентов межгруппового и внутргруппового сходства решающую роль играет выбор фенотипических признаков. На основании результатов большого количества наблюдений, описанных в литературе, а также собственных данных, из 165 признаков были отобраны следующие: отсутствие полового хроматина, крыловидные складки на шее, низкий рост, короткая широкая шея, аномалии полового развития, задержка окостенения, аномалии кисти, вальгусная девиация локтевого сустава, пороки внутренних органов, невусы, низкая линия роста волос на шее, телосложение по типу синдрома Шерешевского-Тернера, аномалии скелета, аномалии стопы, первичная аменорея, дефекты глаз и зрения, аномалии слуха, щитовидная грудная клетка, аномалии верхних и нижних конечностей, высокое арковидное небо, гипоплазия или деформация ногтей, низко расположенные ушные раковины, низкий интеллект, нарушения центральной нервной системы, высокий уровень гонадотропинов, кольцитология, низкий уровень эстрогенов и др.

При выборе признаков учитывалась классификация врожденных пороков развития органов и систем [2, 3].

С использованием рассмотренного метода исследованы группы больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера. Сюда вошли группы больных с карิโอ типами: 45,XO; 45,XO/46,XX; 46,X del(Xq);

46,X, del(Xp); 46,X, i(Xq); 46,X, i(Xp); 45,XO/46,X, r(X), 45,XO/46,X; i(Xq).

Аналогичное исследование проведено для больных с признаками реверсии пола с карิโอграммами: 46,XY (тестикулярная феминизация), 46,XY («чистая» дисгенезия гонад), 46,XY (смешанная дисгенезия гонад), 45,XO/46,XY (смешанная дисгенезия гонад), 46,XY («ложный мужской гермафродитизм»).

Выбор этих групп обусловлен тем обстоятельством, что больные с признаками синдрома Шерешевского-Тернера входят в группу высокого риска в отношении нарушения репродуктивной системы и полового развития, а больные с реверсией пола — и по возникновению новообразований.

В обе группы включены заболевания, при которых отсутствуют хромосомные аномалии, но имеются некоторые признаки синдрома Шерешевского-Тернера или реверсии пола. В первом случае это больные с карิโอграммой 46,XX («чистая» дисгенезия гонад), тяжевидные гонады; 46,XX (дисгенезия гонад) — недоразвитые гонады. Во втором случае это больные с карิโอграммами 46,XX («чистая» дисгенезия гонад); 46,XX (дисгенезия гонад) и 46,XX (синдром Майера-Рокитанского-Кюстера). Всего было обследовано 683 больных (130 — собственные наблюдения).

Анализ общей группы хромосомных нарушений с признаками синдрома Шерешевского-Тернера показал следующее:

Наибольшим внутренним сходством обладают группы с 45,XO (0,61) и 46,X, i(Xq) (0,64), а также группы с нормальным кариотипом «чистая» дисгенезия гонад (0,64) и дисгенезия гонад (0,64).

Все группы, составленные из больных с различными формами мозаицизма, характеризуются малым коэффициентом внутригруппового сходства: 45,XO/46,X, r(X) — 0,49; 45,XO/46,X i(Xq) — 0,49; 45,XO/46,XX — 0,50. Это, вероятно обусловлено тем, что в одной и той же группе включены аномалии мозаичного типа с различным соотношением клеточных клонов.

Малый коэффициент внутригруппового сходства имеют больные с кариотипом 46,X, del(Xq). Значительные различия в фенотипе больных этой группы определяются, вероятно, размером делегированных участков.

В связи с тем, что больным с 45,XO больше всего присущи признаки, клинически очерчивающие синдром Шерешевского-Тернера, представляет большой интерес определение степени сходства различных типов хромосомных аномалий с данной группой. Ближе всего к ней группа 46,X, i(Xq) (коэффициент межгруппового сходства равен 0,53), затем группы 45,XO/46,X, i(Xq); 45,XO/46,XX (0,52) и 45,XO/46,X, r(X) (0,52). Остальные группы хромосомных аномалий существенно отличаются от группы 45,XO и располагаются в следующей последовательности: 46,X, del(Xq) (0,44), 46,X, del(Xp) (0,43).

Наиболее отстоящей от всех остальных групп является группа с делецией короткого плеча X хромосомы — 46,X, del(Xp). Фенотип больных данной группы в существенной степени определяется размером

делементированного участка хромосомы. Однако в отличие от больших с делецией длинного плеча X хромосомы, в рассматриваемой группе полиморфизм между различными индивидами менее значителен (коэффициент межгруппового сходства равен 0,53).

После принятия определенных допущений построена дендрограмма сходства рассмотренных типов хромосомных нарушений (рис. 1), на которой видно, что хромосомные аномалии типа 45,XO; 46,X,i(Xq); 45,XO/46,XX; 45,XO/46,X,r(X) и 45,XO/46,X,i(Xq) располагаются плотной группой, а группы 46,X,del(Xp) и 46,X,del(Xq) далеко отстоят от них.

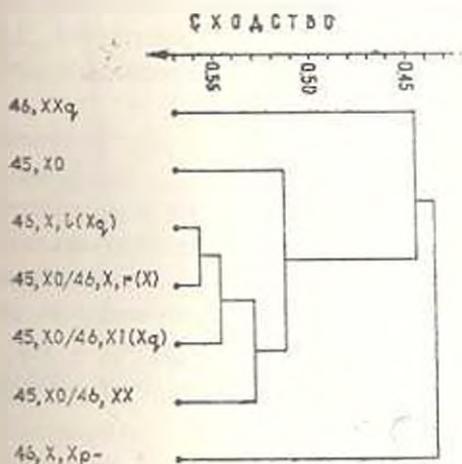


Рис. 1.

Рис. 1. Дендрограмма сходства группы хромосомных аномалий с признаками синдрома Шерешевского-Тернера.

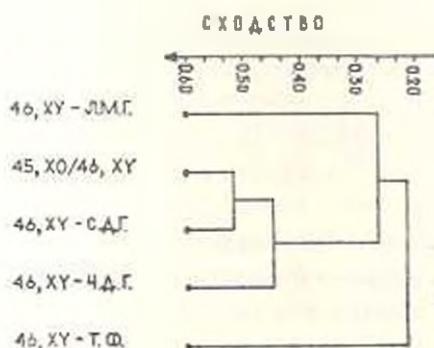


Рис. 2.

Рис. 2. Дендрограмма сходства группы хромосомных аномалий с признаками реверсии пола.

Рассмотрим результаты исследования группы больных с признаками реверсии пола.

Большинство рассмотренных групп характеризуется существенной внутренней фенотипической однородностью. Сравнительно низкий коэффициент внутригруппового сходства наблюдается у группы мозаиков—45,XO/46,XY (0,53), что обусловлено количественными параметрами клеточных клонов. Максимальным коэффициентом внутригруппового сходства обладают группы больных с нормальным каротином—синдром Мейера-Рокитанского-Кюстера, «чистая» дисгенезия гонад, дисгенезия гонад (0,71, 0,64, 0,65).

В отличие от больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера, настоящая группа является фенотипически более гетерогенной. Коэффициенты межгруппового сходства колеблются в пределах 0,18—0,62.

Наименьшее сходство наблюдается между группами больных с тестикулярной феминизацией и «ложным мужским гермафродитизмом» (0,19), а наибольшим межгрупповым сходством обладают группы с нормальным каротином 46,XX.

Как и в предыдущем случае, больные с нормальным карิโอтипом имеют определенное сходство с остальными группами больных.

Дендрограмма сходства между группами с признаками реверсии пола приведена на рис. 2.

Основные практические выводы проведенного исследования заключаются в следующем.

Хотя рассмотренные группы хромосомных аномалий с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола характеризуются некоторой гетерогенностью, однако эти различия не настолько значительны, чтобы только на основании анализа фенотипических признаков было возможно сделать заключение о типе хромосомного нарушения. Для точного установления типа хромосомного нарушения необходим цитогенетический анализ.

Определенное сходство между различными типами рассмотренных хромосомных нарушений позволяет объединить больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера в общую группу с целью разработки обобщенной методики отбора больных для кариотипического анализа.

В заключение отметим, что полученные результаты в дальнейшем получили подтверждение при непосредственном параметрическом исследовании межгрупповых и внутригрупповых соотношений и могут служить объективным критерием межгруппового и внутригруппового сходства при рассмотренных заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дюрин Б., Одедл П. Кластерный анализ. 128. М., 1977.
2. Лалюк Г. И. Тератология человека, 237. М., 1979.
3. Дилюк Г. И., Кулешов Н. П., Чертовой Е. Т., Усоев С. С., Кауров Б. А., Еолян Э. С., Зубрабы Н. П. Врожденные пороки развития у человека: классификация; определение, описание фенотипа пробында. (Методические рекомендации для проведения клинико-морфологического исследования в семьях с наследственными синдромами и другими комплексами врожденных пороков развития). Москва—1986—Ереван.
4. Сазанова Л. А., Сусков И. И. Генетика, 19, 1. 171—173, 1983.

Поступило 24.XI 1987 г.

Биолет. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 576.3:23238

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОТБОРА ПО ПРИЗНАКАМ СИНДРОМА ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА И РЕВЕРСИИ ПОЛА ДЛЯ КАРИОТИПИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Н. П. КУЛЕШОВ, И. В. СИМОНЯН

НИИ акушерства и гинекологии МЗ АриССР, Ереван  
Институт медицинской генетики АМН СССР, Москва

Разработана методика отбора больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола для кариотипического анализа, основанная на обследовании фенотипических признаков. При разработке методики использовалась последовательная процедура распознавания, суть

которой заключается в накоплении диагностической информации путем суммирования диагностических коэффициентов. Определен набор наиболее характерных признаков, которые необходимо учитывать при отборе больных, для каждого признака вычислены значения диагностических коэффициентов.

Աշակփկէ Է Շերէշեւսկո-Տերների սինդրոմի Է սեռի խեղճան նշաններ ունեցող Գիփանդները բնորճան մեթոդիկան կարիտտիփիկ սնալիլի կատարճան ճամարճ Տրճեկան Գենետիփիկ նշանները Կատարճան ճրատ Սեխանդերի մշակճան մաճանակ կիրառփկ Է ճանաչճան Շեւեղազական գորճողոսլյունը, որի Լոսլյունէ Է ախտորոշիկ ինփորմացիոնի կատակումըճ սխտորոշիկ գորճակիցները գումարճան Եանապարէափ: Որոշփկէ Է տափկէ Էնորոշ նշանները ճափարճան, որն սնճրաճնէլ Է ճաշփի տոնէկ Գիփանդները բնորճան մաճանակ, յարարանէլյուր նշանի ճամար ճաշփարկփկէ Է ախտորոշիկ գորճակիցները նշանակոսլյունը:

Methodics of selection of patients with signs of Shereshevski-Terner syndrome and sex reversion for kariotypic analysis, based on the study of phenotypic signs, has been worked up. During methodics elaboration consequent procedure of distinguishing has been used, the essence of which is the accumulation of diagnostic information by the way of summing up of diagnostic coefficients. Set of more specific signs, which are necessary to take into consideration during the selection of patients, has been defined, significances of diagnostic coefficients have been calculated for each sign.

#### Аменорея—диагностическая таблица.

Одной из основных задач организации медико-генетического консультирования является разработка методик, позволяющих производить обоснованный отбор больных для цитогенетического исследования на основании анализа фенотипических признаков, характерных для заболевания.

В предыдущем сообщении с использованием кластерного анализа были определены межгрупповые соотношения в фенотипическом проявлении у больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера и реверсии пола, имеющих как нормальный, так и аномальный кариотип.

Основной практический вывод заключается в возможности объединения рассмотренных больных в общие группы для разработки обобщенных методик отбора больных в целях дальнейшего проведения кариотипического обследования.

В общую группу больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера вошли больные с кариотипами 45,ХО; 45,ХО/46,ХХ; 46,Х, del (Хq); 46,Х,del (Хр); 46,Х,і (Хq); 46,Х,і (Хр); 45,ХО/46,Х,г (Х); 45,Х(О)/46,Х,і (Хq). Группа больных с признаками реверсии пола объединяет лиц с кариотипами 46,ХУ (тесткулярная феминизация), 46,ХУ («чистая» дисгенезия гонад), 46,ХУ (смешанная дисгенезия гонад), 45,ХО/46, ХУ (смешанная дисгенезия гонад), 46,ХУ («сложный мужской гермафродитизм»). В обе группы включены больные с нормальным кариотипом—46,ХХ («чистая» дисгенезия гонад), 46,ХХ (дисгенезия гонад) и 46,ХХ (синдром Майера Рокитанского-Кюстера).

При разработке методики использовался метод, основанный на применении последовательной процедуры распознавания. Суть его в последовательном накоплении диагностической информации путем суммирования так называемых диагностических коэффициентов [1]

$$DK = 10 \lg \frac{P(X_i/A_1)}{P(X_i/A_2)},$$

где  $P(X_i/A_1)$ —условная вероятность наличия признака  $X_i$  у больной с аномальным карiotипом;  $P(X_i/A_2)$ —условная вероятность наличия признака  $X_i$  у больной с нормальным карiotипом.

При достижении суммы диагностических коэффициентов одного из заданных пороговых значений делается заключение о необходимости проведения карiotипического анализа. В сумме диагностических коэффициентов необходимо учесть соответствующее значение априорной вероятности наличия одного из рассмотренных заболеваний с нарушениями карiotипа. Если учесть, что практически все обратившиеся в медико-генетическую консультацию имели аменорею, а 8,6% таких больных обладают аномальным карiotипом [2], получаем, что к сумме диагностических коэффициентов следует прибавить

$$10 \lg 0,086 = -11.$$

При достижении суммы диагностических коэффициентов более высоких значений, чем порог

$$A = 10 \lg \frac{1 - \alpha}{\beta}$$

делается заключение о необходимости проведения карiotипического анализа. Если сумма диагностических коэффициентов меньше порога

$$B = 10 \lg \frac{\alpha}{1 - \beta}$$

делается заключение о нецелесообразности проведения карiotипического анализа.

В рассмотренных выражениях  $\alpha$ —вероятность ошибок первого рода, характеризующих долю больных с аномальным карiotипом, у которых, однако, предполагается нормальный карiotип.  $\beta$ —вероятность ошибок второго рода, характеризующих долю больных без нарушений карiotипа, но у которых предполагался аномальный карiotип. Выбор соответствующих значений  $\alpha$  и  $\beta$  определяется задаваемой точностью исследования и пропускной способностью цитогенетической лаборатории. Если предположить, что  $\alpha = 0,001$  из тысячи больных, которые не должны быть подвергнуты карiotипическому анализу, только у одной больной имеются хромосомные нарушения и  $\beta = 0,01$  (из ста больных, отобранных для карiotипического анализа, только у одной больной нормальный карiotип), то  $A = 19$ ,  $B = -30$ . Следует отметить, что на практике ошибки в предварительных диагнозах могут быть несколько чаще, так как к ошибкам  $\alpha$  и  $\beta$  прибавляются ошибки в определении частоты встречаемости признаков.

Набор признаков, которые необходимо учитывать при отборе больных для проведения карiotипического анализа, объединяет наиболее важные параметры, характеризующие синдром Шершевского-Тернера. Вероятности встречаемости признаков при аномальном карiotипе по-

Признаки	Диагностические коэффициенты	
	наличие признака	отсутствие признака
Крыловидные складки на шее	19	—
Низкий рост	19	—7
Короткая широкая шея	18	—4
Аномалии кисти	17	—4
Задержка окостенения	17	—4
Вальгусная девиация локтевого сустава	16	—4
Низкая линия роста волос на шее	16	—4
Телосложение по типу синдрома Шерешевского-Тернера	15	—4
Аномалии стопы	15	—4
Аномалии скелета	15	—4
Высокое арковидное небо	14	—4
Шиловидная грудная клетка	14	—4
Аномалии верхних и нижних конечностей	13	—3
Гипоплазия или деформация ногтей	13	—3
Наличие пигментных пятен (невусы)	12	—2
Низко расположенные ушные раковины	12	—2
Пороки внутренних органов	12	—2
Низкий интеллект и нарушения центральной нервной системы	12	—1
Дефекты глаз и аномалии зрения	12	—1
Аномалии слуха	12	—1
Аномалии полового развития	10	—1
Нарушения дерматоглифики	13	—6
Отрицательный половой хроматин	31	—
Высокий уровень гонадотропинов	19	—8
Отсутствие эстрогенной насыщенности (кольпоцитология)	19	—7
Низкий уровень эстрогенов	18	—5

лучены при непосредственном параметрическом исследовании данных заболеваний. При этом для каждого признака выбирается соответствующее минимальное достоверное значение вероятности его встречаемости из всех рассмотренных разновидностей аномального кариотида. Это делается для обеспечения максимальной надежности полученных результатов.

В рассмотренной совокупности характерных признаков особое место занимает признак «отсутствие полового хроматина». Это единственный признак, который практически со 100%-ной вероятностью свидетельствует о наличии аномального кариотида. Он имеет самый высокий диагностический коэффициент, равный 31. Признак «крыловидная складка» на шее, хотя в общей совокупности больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера встречается не часто, но так

же, как и половой хроматин, свидетельствует о высокой вероятности хромосомного нарушения. В связи с этим признаку «крыловидная складка» на шее как одному из наиболее информативных признаков соответствует диагностический коэффициент, равный 19 (наиболее высокий коэффициент после коэффициента полового хроматина).

В соответствии с вышеизложенным в диагностической таблице приведены наиболее характерные признаки и вычисленные для каждого из них значения диагностических коэффициентов.

Применение диагностической таблицы для отбора больных с целью проведения кариотипического анализа рассмотрим на следующем примере. Предположим, в медико-генетическую консультацию обратилась больная с жалобами на первичную аменорею, у нее низкий рост, отставание в развитии вторичных половых признаков, что является характерным для больных с признаками синдрома Шерешевского-Тернера. Проведение первичного клинического теста выявило у больной половой хроматин, отсутствие крыловидной складки на шее, низкий рост ДК = 19, аномальную дерматоглифику ДК = 19.

Этого оказалось достаточно, чтобы больную подвергнуть кариотипическому обследованию, так как сумма диагностических коэффициентов оказалась больше порога А, равного 19:

$$19 + 18 - 11 > 19.$$

В заключение отметим, что отбор больных для кариотипического анализа в общей группе с признаками реверсии пола можно осуществить по наличию только одного признака—полового хроматина. Если половой хроматин отрицательный, то с вероятностью, близкой к единице, можно утверждать, что у больной имеется хромосомный комплекс ХУ. В противном случае признаки реверсии пола, по всей вероятности, обусловлены другими причинами—фенокопиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л., 1978.
2. Сазонова Л. А., Сушков И. Н. Генетика, 19, 1, 171—173, 1983.

Поступило 24 XI 1987 г.

## РОЛЬ БЛЕДНОГО ШАРА В ПРОЦЕССАХ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ У КОШЕК

Ж. С. САРКИСЯН, И. Р. МАДАТОВА, Л. Г. КАЗАРЯН

Институт зоологии АН АрмССР, Ереван

На кошках показано, что разрушение бледного шара нарушает способность определять местонахождение подкрепления по пространственным параметрам раздражителей.

Կատուների մետ զոնգը է արվել, որ դժգույն մարմնի ճնշումից հետո կատուները դժվարությամբ են որոշում ամրապնդման տեղադրությունն ըստ տարբեր ներք տարածական պարամետրերի:

It is shown that pathologic lesion in cats leads to disturbances of correct choice of the place of reinforcement of space parameters of stimulants.

*Бледный шар—условный рефлекс—условный раздражитель.*

Наши предыдущие исследования показали, что двустороннее неполное разрушение бледного шара приводит не только к нарушению двигательной активности животных, но и к более глубоким и длительным изменениям интегративной деятельности мозга. Так, в условиях выбора стороны подкрепления у обученных животных нарушается правильный выбор [3], который не воспроизводится даже при минимальной отсрочке [2, 9].

Таким образом, у паллидотомированных животных страдает как процесс оценки сигнального значения раздражителей при случайном их предъявлении (процесс селекции, комбинации и интеграции сенсорной информации для программирования и реализации адаптивного поведения), так и удержание в памяти следов заготовленных паттернов нужного поведения [1, 2, 9].

Исходя из вышесказанного, мы допустили, что паллидум вместе с другими структурами мозга активно участвует в процессах оперативной памяти [5, 9], о чем свидетельствуют результаты, полученные нами в других вариантах экспериментов [1, 9]. Однако, как известно, реализация любого целенаправленного поведения невозможна без тесного соучастия механизмов памяти и пространственной ориентации [6, 10].

В настоящей работе представлены результаты изучения влияния паллидотомии на способность животных к пространственному анализу раздражителей разной модальности, т. е. к дифференциации условного стимула по местоположению.

*Материал и методика.* Эксперименты проводили на 8 взрослых кошках по методике условных двигательных пищевых рефлексов. Животные были разделены на две группы. Кошек первой группы обучали осуществлять пространственный выбор двух кормушек при действии зрительного раздражителя. Предварительно у них выработали условный рефлекс на натуральный раздражитель: при появлении мяса за окошком животное должно было подойти к кормушке и нажать на педаль. Кормушка

срабатывала, и животное получало мясо. Затем кошки обучались при подаче условного раздражителя, света электрической лампочки, подавать на правый сигнал к правой кормушке, на левый—к левой (рис. 1). Источники условных раздражителей располагались над кормушками.

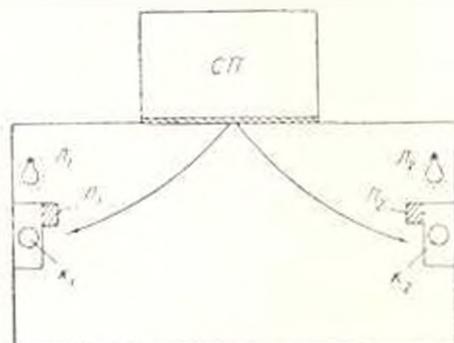


Рис. 1. Схематическое изображение камеры для изучения условных рефлексов с выбором стороны подкрепления по локализации зрительного раздражителя.  $K_1$  и  $K_2$ —кормушки; СП—стартовая площадка с прозрачной перегородкой;  $L_1$  и  $L_2$ —лампочки над кормушками.

Животных второй группы обучали различать местоположение пищи по пространственному параметру звукового условного сигнала, тон 600 Гц. Источником звука служили ГЗ-31. В экспериментальной комнате на расстоянии трех метров от кошки были расставлены две ширмы одинаковой формы, размера и цвета. Расстояние между ними составило 6 метров. За каждой ширмой помещалась миска, которая заполнялась мясом в случайном порядке. Во всех опытах роль выбора и осуществления пространственного различения снижалась к минимуму. Для этого в начале опыта обе миски заполняли мясом и опорожнялись. Более того, недалеко от клетки ожидания (стартовая площадка) помещали миску с большим количеством мяса. Кошка помещалась в стартовую камеру (рис. 2) и вначале имела возможность пойти через про-

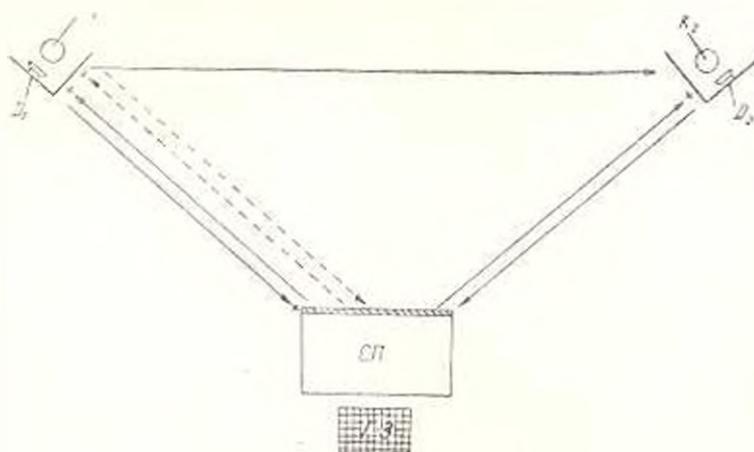


Рис. 2. Схематическое изображение методики выработки условных рефлексов с выбором стороны подкрепления по локализации звука.  $K_1$  и  $K_2$ —кормушки; СП—стартовая площадка;  $D_1$  и  $D_2$ —динамики; ГЗ—генератор звука.

зрачную перегородку как начинается мясом кормушка. Выбуженная из камеры кошка должна была правильно найти местоположение миски с мясом. В дальнейшем пе-

пергородку закрывали черной шторкой и только по локализации звука животные должны были находить пищу. На внутренней стороне ширм находились динамики.

Появление и стабилизация условных рефлексов на зрительный раздражитель происходили несколько труднее, чем на звуковые сигналы. Условнорефлекторный подход к кормушкам на свет появился после 36—40 сочетаний, закреплялся на 68—90, а на звук появился после 29—35 сочетаний, закрепился после 50—63 сочетаний.

При неправильном выборе стороны подкрепления животным обеих групп предоставляли возможность исправить ошибку. Время исправления ошибок было минимальным, 1—2 с. При неправильном решении задачи животные направлялись либо к другой кормушке, либо к стартовой камере, и, не заходя в нее, переходили на другую сторону. По достижении стабильного фона условнорефлекторной реакции производили неполное разрушение бледного шара с обеих сторон по стереотаксическим координатам атласа Джаспера и Айжмон-Марсана [12] током 4—5 мА в течение 40—50 с. Мозг оперированных животных исследовали гистологически с целью определения размеров и локализации повреждения (рис. 3).

*Результаты и обсуждение.* Интактные животные, находясь в экспериментальной камере, в первые дни проявляли выраженную ориентировочно-исследовательскую реакцию, четко реагировали на все звуки. Однако со временем происходило угашение реакции на посторонние звуки, и животные по пространственным параметрам раздражителей (сначала на натуральный, затем на искусственный) стали осуществлять выбор местоположения пищи.

У паллидотомированных животных прежде всего обращали на себя внимание двигательные нарушения: адизамия, поворот головы влево или вправо, нарушения мышечного тонуса и координации. В первые дни животные не могли самостоятельно захватывать пищу, поэтому опыты были возобновлены через 8—10 дней после операции, когда видимые дефекты движения исчезают и восстанавливается безусловная пищевая реакция. Однако к этому времени еще остается нарушенной ориентировочная реакция животных—способность к пространственному дифференцированию раздражителей. Даже когда пища находилась перед ними, они часто подходили неправильно. После восстановления условных рефлексов на свет и звук мы приступили к экспериментам по пространственному дифференцированию раздражителей разных модальностей.

При анализе результатов пространственного различия кормушек на световой сигнал оказалось, что процент правильных ответов по сравнению с дооперационным периодом снизился до 66—75 за первый месяц, а затем до 80—89.

Пространственная ориентация на звуковые раздражители в тот же период осуществлялась правильно на 65—70%, через месяц—на 79—85%. К этому времени у подопытных животных обеих групп почти полностью восстанавливались видимые компоненты ориентировочного рефлекса: вращательные движения головы и туловища, повороты ушных раковин при действии звуковых раздражителей. При этом у всех животных после операции наблюдалось значительное увеличение латентного периода условной реакции от 3—5 до 9—19 с, несмотря на то, что двигательная активность почти полностью восстанавливалась. Парушался также процесс исправления ошибок. Если интактные животные

за секунду исправляли свои единичные ошибки, то паллиотомированные при неправильном выборе кормушки долго ходили по комнате или камере и редко подходили к другой кормушке, а обратный приход в стартовую камеру вовсе не имел места.

Эксперименты показали, что двустороннее повреждение бледного шара приводит к нарушениям как в двигательной активности, так и ориентировочных реакций: животные с трудом приспосабливаются к экспериментальным условиям. Даже при восстановлении двигательных реакций и видимых компонентов ориентировочных реакций кошки не всегда могут правильно локализовать источники раздражения. При этом световые раздражители дифференцируются по месту несколько лучше, чем звуковые.

Как известно, сложный процесс пространственного анализа раздражителей обеспечивается совместной функцией мышечно-суставного лабиринтного и других анализаторов, непосредственно включающихся в цепь условнорефлекторных временных связей.

Бледный шар, как показали морфологические и электрофизиологические данные [8, 9], имеет тесные связи с корковыми областями разных анализаторов, а также получает импульсы разных модальностей от слухового, зрительного [9], кожного и проприоцептивного рецепторов [9, 11], т. е. включается в систему подкорковых структур, принимающих участие в процессе предварительной переработки периферической информации. Следовательно, можно предположить, что повреждение бледного шара, относимого к мезенцефалической активирующей системе [4, 7], с одной стороны, продуцирует состояние возбуждения в коре, необходимого для интеграции адекватной поведенческой реакции, с другой стороны, частично нарушает процесс обработки информации, полученной из слуховых, зрительных, вестибулярных и проприоцептивных рецепторов. Вследствие этого, полноценный пространственный анализ раздражителей становится невозможным.

Все вышеизложенное, а также поведенческие эффекты, возникающие при повреждении бледного шара, дают основание включить бледный шар в систему, обеспечивающую программу по обработке пространственной информации, что в значительной степени коррелирует с данными Росвольда [13], которым была выдвинута теория о «дорсальной подсистеме мозга», связанной с решением пространственно-мнестических задач и включающей в себя дорсальную префронтальную кору, антерио-дорсальную часть головки хвостатого ядра, гиппокамп, а также наружный членик бледного шара.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гамбарян Л. С., Ж. высш. нервн. деят., 32, 5, 52, 1982.
2. Гамбарян Л. С., Саркисян Ж. С., Баяндуров В. Н. Ж. высш. нервн. деят., 28, 3, 580, 1978.
3. Гамбарян Л. С., Саркисян Ж. С., Гарибян А. А. Ж. высш. нервн. деят., 22, 3, 435, 1972.

4. Гамбарян Л. С., Казарян Л. Г., Саркисян Ж. С., Гарибян А. А. Физиол. журн. СССР, 62, 4, 481, 1976.
5. Гарибян А. А., Гамбарян Л. С. Поведение и базальные ганглии. 93, Ереван, 1982.
6. Костандов Э. А. Физиология высшей нервной деятельности. 1, Л., 1970.
7. Лишик К., Эндروци Э. В кн.: Рефлексы головного мозга. 352—364, М., 1965.
8. Огеляян В. А. В кн.: Стрионаллидарная система. 93—97, Л., 1973.
9. Саркисян Ж. С., Гамбарян Л. С. Паллидум. 138, Ереван, 1984.
10. Францевич Л. Н. Пространственная ориентация животных, Киев, 1986.
11. De Long M. F. J. Neurophysiol. 34, 3, 114, 1971.
12. Jasper H. a Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of Diencephalon of the Cat. Ottawa, 1953.
13. Rosvold H. E. Acta neurobiol. exp. (Warszawa), 32, 2, 439, 1972.

Поступило 4.III 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 612.821.6

## ОТСРОЧЕННЫЕ РЕАКЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС

И. Н. КОВАЛЬ, Г. Т. САРКИСОВ, Л. С. ГАМБАРЯН

Институт зоологии АН АрмССР, Ереван

Анализируются эксперименты с отсроченной условнорефлекторной реакцией на световой раздражитель у белых крыс в свете имеющихся в современной литературе данных.

Վեր են լուծվել պայմանական անհետման ընդ պայմանի զրգոյչի նկատմամբ հետաժգոտ պայմանական ռեֆլեկտոր օրակցիայի փորձերը՝ համեմատելից զրոյական մեջ եղած արվեստների լույսի ներքո:

The experiments with delayed conditioned reflex reactions to the light stimulant of white rats are analysed in the light of data of contemporary literature.

*Краткосрочная память—пищевая мотивация—условный раздражитель.*

При наличии обширной литературы, посвященной изучению условнорефлекторной деятельности у белых крыс, особенно заметна малочисленность исследований, касающихся отсроченных реакций у этих животных. Метод отсроченных реакций плодотворно использован как в нейропсихологических исследованиях, так и при изучении нейрофизиологических аспектов высшей нервной деятельности у разных животных [3—5, 7, 8, 10, 12—15]. Поскольку отсроченные реакции являются тестом на краткосрочную память «в чистом виде» (по Конорскому), очевидна актуальность такого рода исследований для понимания механизмов памяти и обучения на классическом подопытном объекте — белых крысах. К этому следует добавить, что преобладающее большинство нейрофизиологических исследований механизмов краткосрочной памяти проводилось на белых крысах на базе оборонительной мотивации, в то время как аналогичные опыты с пищевым подкреплением

единичны, и результаты их противоречивы [1, 6, 11]. Поэтому в качестве безусловного подкрепления нами использована вода.

Эти обстоятельства послужили причиной проведения экспериментов, результаты которых приводятся в настоящем сообщении.

*Материал и методика.* Опыты выполнены на семи половозрелых самцах белых крыс по описанной методике [1]. Подъемная прозрачная дверца отключает стартовый отсек от операционного поля. На стенке, противоположной стартовому отсеку, слева и справа имеются круглые окошки, под которыми помещаются помалки. Освещение и, соответственно, наполнение помалки водой производилось в случайном порядке по схеме Геллермана. Когда крыса улавливала навяз побегки к освещенному окошку после подъема дверцы (за критерий обученности принимали 70—100% правильных побегов в трех последовательных опытах), в опыт вводили отсрочку. Проверив способность крысы выполнять отсроченную реакцию в одном опыте, на следующий опытный день проверяли сохранность условного рефлекса по обычной схеме без отсрочки. Следующий опыт с отсрочкой проводили, если крысы демонстрировали условнорефлекторное поведение, соответствующее принятому критерию. У некоторых крыс опыты с отсрочкой и без нее чередовались по несколько раз.

*Результаты и обсуждение.* Как показали наши опыты, введение отсрочки в эксперимент вызывало резкие нарушения в выполнении условнорефлекторного двигательного акта, имеющие характерные особенности у разных крыс. Проанализировав эти изменения, мы сочли возможным выделить две группы животных, в поведении которых наблюдались сходные закономерности. Одну группу составили крысы, которые быстро (в течение одного-двух экспериментов) восстанавливали исходный уровень адекватного методическим требованиям поведения в опытах, следующих за опытами с отсрочкой. У крыс этой группы в течение одного месяца мы применяли отсрочку в пяти опытах (чередую опыты по обычной схеме и с опытами с отсрочкой), таких крыс было четыре. Введение пятисекундной отсрочки в каждой пробе сопровождалось резким снижением правильных реакций, в среднем до 48% (рис. 1, оп. 39). На другой опытный день при тестировании по обычной схеме без отсрочки подопытные животные демонстрировали достаточно высокий уровень правильных реакций (90—100%). Затем мы применили нулевую отсрочку (проверили следовую реакцию крыс на условный раздражитель) и опять наблюдали заметное снижение уровня правильных реакций (рис. 1, оп. 41). После того, как мы убедились, что крысы четко «работают» по обычной схеме, мы попробовали предъявлять отсрочку не в каждой пробе, а попеременно с реакциями на валлициновый раздражитель в течение одного опыта. Как видно из рис. 1 (оп. 43), нулевая отсрочка при такой постановке опыта оказалась вполне поспешной задачей для крыс. Увеличение времени отсрочки до трех секунд (рис. 1, оп. 45) снизило процент правильных реакций, но заметного ухудшения условнорефлекторного поведения по этому же показателю в следующих опытах без отсрочки (рис. 1, оп. 46, 47) не наблюдались. Следует обратить внимание на поведение крыс № 1, № 4. В частности, крыса № 1 продемонстрировала высокий уровень выполнения отсроченной реакции (90%), но в последующих опытах до

фонового уровня не дошла. У крысы № 4 в опытах с отсрочкой (оп. 43, 45) и в последующих опытах без нее (оп. 44, 46, 47) наблюдался высокий показатель правильных реакций на световой сигнал, но затем все-таки наступил «срыв», и она реагировала на условный сигнал на почти случайном уровне (рис. 1, оп. 48).

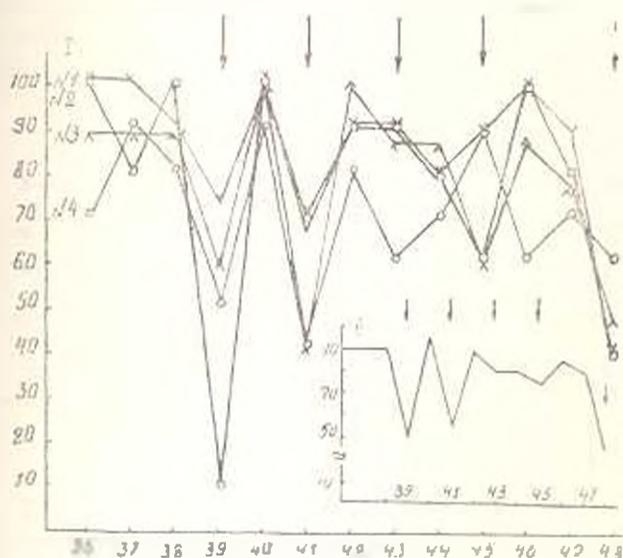


Рис. 1. Динамика отсроченного реагирования на световой раздражитель у крыс первой группы. На оси абсцисс отмечены опытные дни, на оси ординат—правильное выполнение условнорефлекторной реакции в процентах. I—график реагирования крыс №№ 1—4, II—усредненные данные для всей группы. Стрелками обозначены опыты в которых вводилась отсрочка (подробности в тексте).

Таким образом, у крыс первой группы в определенных условиях проявлялась способность к отсроченным реакциям. Но последние повлияли на обычное условнорефлекторное поведение у них.

У другой группы крыс (их было три) первое же применение отсрочки вызвало стойкие изменения в условнорефлекторном поведении не только в этом опыте, но и в последующих, проводимых по обычной схеме (рис. 2). Для достижения исходного фона потребовалось 50—80 проб, а у крысы № 7 критерия так и не удалось достичь.

Введение отсрочки у всех крыс сопровождалось нарушениями не только в условнорефлекторном поведении по показателю правильного реагирования, увеличивалось также время двигательной реакции. Так, если у обученных крыс время от момента подъема дверцы до момента достижения полаки составляло не более 4—5 сек, то после введения отсрочки оно увеличивалось до 25 сек и больше. Это увеличение обуславливалось либо выраженной ориентировочно-исследовательской реакцией, либо застойной пассивно-оборонительной реакцией, либо усиленным туалетом. Одна из крыс (№ 1) в некоторых пробах вообще отказалась от побегов. У многих из них наблюдались интенсивное мочеиспускание и частая дефекация.

Таким образом, у крыс, тестированных в наших опытах, отсрочка провоцировала нарушения как в общем, так и в условнорефлекторном поведении. Задача оказалась достаточно сложной, но эти нарушения проявлялись неодинаково у разных крыс. Очевидно, их нельзя квали-

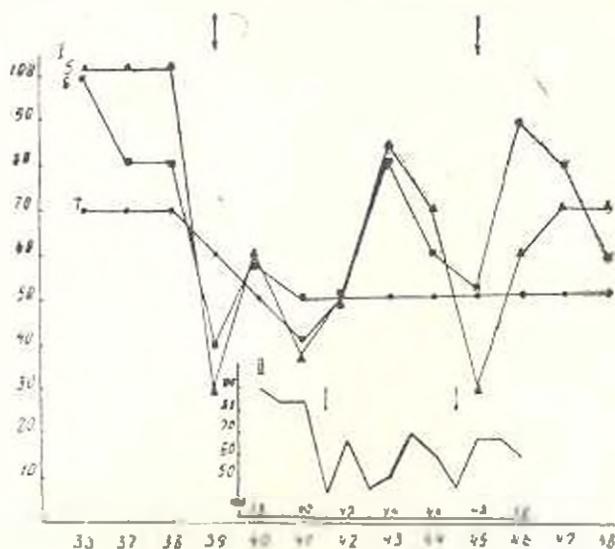


Рис. 2. Динамика отсроченного реагирования крыс второй группы. Условные обозначения для крыс №№ 5—7 те же, что на предыдущем рисунке.

фицировать как невроз, поскольку они не закончились «формированием патологических реакций, не имеющих адаптивного значения, ... мешающих нормальному протеканию других реакций», хотя и возникли «под влиянием функциональных приемов воздействия на мозг» [14]. Описанные выше явления (удлинение времени побегки, усиление ориентировочно-исследовательских реакций, выраженная пассивно-оборонительная реакция и т. д.) рассматриваются как проявление компенсаторных реакций, способствующих разрядке эмоционального напряжения [1, 10, 14].

Анализируя механизм, лежащий в основе формирования и функционирования краткосрочной памяти, Ю. Конорски предполагал, исходя из опытов на собаках и кошках, что «соответствующим раздражителем является пространственно-кинестетический образ пути к данной кормушке» и у обученного животного искусственный сигнал «по ассоциации вызывает активацию соответствующей группы нейронов, а эта активация поддерживается в течение всего периода отсрочки благодаря ревербирующим импульсам краткосрочной памяти, ... таким образом, в мозгу программируется соответствующий ответ, который животное и выполняет после того, как его отпускают» [7]. Бернштавли [4] придерживался таких же взглядов на нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе отсроченных реакций.

В литературе указывается на возможность формирования отсроченных реакций у разных видов млекопитающих. У крыс же это возможно лишь при определенных методических условиях. Вероятно, это

можно объяснить развитием интегративных механизмов мозга млекопитающих. Обобщая большой экспериментальный и литературный материал, Батуев [2] выделяет в пределах класса млекопитающих несколько уровней эволюции ассоциативных функций мозга, подчеркивая, что грызуны характеризуются наиболее слабой структурной дифференцировкой коры больших полушарий на проекционные и ассоциативные поля. Причиной сравнительно низкого уровня аналитико-синтетической деятельности крыс является известная диффузность распределения афферентных систем в их головном мозгу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адавашивили Н. М., Орджоникидзе Ц. А. Ж. высш. нервн. деят., 35, 1, 1985.
2. Батуев А. С. Биолог. ж. Армении, 25, 6—7, 1972.
3. Батуев А. С. Неврофизиология коры головного мозга. Л., 1984.
4. Бериташвили Н. С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. М., 1974.
5. Буреш Я., Бурешова О. Тез. конф. «Совр. пробл. физиол. нервн. и мышечн. систем». Тбилиси, 1985.
6. Гогоберидзе М. М. Ж. высш. нервн. деят., 25, 3, 1985.
7. Конорски Ю. Интегративная деятельность мозга. М., 1970.
8. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека. М., 1962.
9. Нагшивили Т. А. Ж. высш. нервн. деят., 36, 1, 1986.
10. Никитин В. С. Ж. высш. нервн. деят., 37, 2, 1987.
11. Орлов А. А., Курина Н. П., Шугров А. П. Ж. высш. нервн. деят., 37, 2, 1987.
12. Прибрам К. Ямки мозга. М., 1975.
13. Философ Л. А. Механизмы условно-рефлекторного и отсроченного поведения у обезьян. Л., 1979.
14. Хачикшивили М. М. Экспериментальная физиология высшей нервной деятельности. М., 1978.
15. Хачикшивили М. М., Сукнидзе Ц. Г. Ж. высш. нервн. деят., 28, 2, 1978.

Поступило 23.X 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 577.15.591.8

### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМОСТАБИЛЬНОСТИ АСПАРАГИНАЗЫ ДРОЖЖЕЙ *CANDIDA GUILLIERMONDII* ВКМ-У-42

К. Р. СТЕПАНИН, М. А. ДАВТЯН

Ереванский государственный университет, кафедра биохимии и проблемная лаборатория сравнительной и эволюционной биохимии

Для проявления активности аспарагиназы дрожжей *Candida guilliermondii* ВКМ-У-42 оптимальной является температура около 45°, при 60° в течение 15 мин фермент полностью теряет активность. L-аспарагин защищает белковую молекулу аспарагиназы от термоинактивации. Для восстановления биологической активности термоинактивированной молекулы аспа-

рагиназы необходимы присутствие природного субстрата—L-аспарагина, определенный промежуток времени (не менее 6 ч) и температура 37°.

*Candida guilliermondii* ВКМ-У-42 *խմորասնկերի ստացարարներն* զայն —կտրիվիան գրսերման օգտիմալ ջերմաստիճանը գտնվում է 45°-ի շրջակայքում, 60—15 րոպ. տևողության պայմաններում խմորասնկերը ինկուբացնելիս ֆերմենտը կորցնում է ակտիվությունը: L-ասպարագինը ֆերմենտին պահպանում է յերմասնակախիճացիայից: Ջերմասնակախիճացիայի ներկարկված ասպարագինազայի կենսաբանական ակտիվությունը վերականգնելու համար անհրաժեշտ են նրա բնական սուբստրատի՝ L-ասպարագինի ներկայությունը, մասնակախ որոշակի տևողություն (6 ժամից ոչ պակաս) և 37° յերմաստիճան:

Optimum temperature for the display of asparaginase activity of yeasts *Candida guilliermondii* ВКМ-У-42 is about 45°; at 60° during 15 min. the enzyme loses its activity. L-asparagine protects the protein molecule of asparaginase from thermonaactivation. The presence of natural substratum (L-asparagine), a definite interval of time (not more than 6 hours) and temperature 37° are necessary for the re-establishment of biological activity of thermonaactivated molecule.

#### Дрожжи—аспарагиназы—денатурация.

Ранее нами было показано, что аспарагиназа дрожжей стабильна при температуре жидкого азота—196°, тогда как некоторые белки и другие макромолекулы дрожжевой клетки при замораживании даже при—8, —10° переходят в осадок. При этом не исключена возможность и денатурирования белков.

Аспарагиназа высушенных дрожжевых клеток термостабильна. При хранении их в условиях 110° в течение 24 ч сохраняется примерно 63% исходной активности [1].

В настоящей работе представлены результаты изучения зависимости аспарагиназной активности дрожжей от температуры, влияния L-аспарагина на термостабильность фермента и восстановления его активности после термонактивации.

Особый интерес представляют данные сравнительного исследования указанных свойств фермента у высушенных клеток и водного экстракта дрожжей, так как в этих случаях фермент находится как бы в разных биологических условиях. Высушенные клетки содержат почти все химические компоненты, гистологически зафиксированные в исходном состоянии. Постепенное гидрирование сухих клеток в процессе инкубирования приводит окружение ферментов к состоянию, близкому к нативному, чего нельзя сказать о водном экстракте.

*Материал и методика.* Выращивание дрожжей *Candida guilliermondii* ВКМ-У-42 и определение ферментативной активности проводилось по ранее описанным методикам [3]. Ферментными препаратами служили высушенные целые дрожжевые клетки, гомогенат и водный экстракт нативных дрожжей.

Влияние условий инкубации на термостабильность аспарагиназы дрожжей определяли при 30-минутной инкубации ферментного препарата с субстратом—L-аспарагином в буферной среде (контроль), 2—15-минутной прединкубации ферментного препарата с добавлением L-аспарагина и дальнейшей инкубации еще в течение 30 мин. Температура инкубации—37° и 50°.

*Результаты и обсуждение.* Изучение зависимости аспарагиназной активности дрожжей от температуры инкубации показало, что для про-

явления активности аспарагиназы оптимальной является температура около 45°, а при 60° фермент полностью теряет активность.

Подобная температурная зависимость выявлена и в гомогенате и в водном экстракте нативных дрожжей.

Таблица 1. Аспарагиназная активность дрожжей при разных условиях инкубации

Ферментный препарат	Температура инкубации, °С	Варианты инкубации	Активность аспарагиназы, NH <sub>3</sub>	%
Высушенные целые клетки	37	1	136	100
		2	132	97
	50	1	143	100
		2	91	64
Гомогенат нативных дрожжей	37	1	142	100
		2	139	98
	50	1	119	100
		2	61	41
Водный экстракт нативных дрожжей	37	1	175	100
		2	172	98
	50	1	186	100
		2	95	51

Из данных табл. 1 видно, что при 37° активность аспарагиназы почти одинакова независимо от варианта инкубации. В то же время в случае инкубации ферментных препаратов при температуре 50° с предынкубацией их без L-аспарагина активность фермента значительно ниже, чем контрольном варианте. Следовательно, L-аспарагин защищает белковую молекулу аспарагиназы от инактивации всех ферментных препаратов.

Основываясь на наших данных, этот факт пока трудно объяснить. Надо полагать, что в указанных условиях активность фермента сохраняется лучше, чем при отсутствии контакта с субстратом.

Возможно, L-аспарагин способствует сохранению конформации фермента, главным образом в момент образования фермент-субстратного комплекса, хотя остается неясным поведение фермента в промежуток времени между образованием комплексов. Не исключено, что L-аспарагин стабилизирует фермент, связываясь с ним не только в активном центре, но и на других участках.

Полученные данные показывают, что по мере увеличения срока предынкубации активность аспарагиназы снижается (табл. 2). Вероятно, термоинактивация фермента происходит поэтапно, и каждый из них вносит свой вклад в инактивацию. Вследствие тепловых столкновений возможно также наличие молекул с разной степенью термоустойчивости.

При инкубации в условиях 37° d-аспарагиназная активность дрожжей составляет примерно 15—17% от L-аспарагиназной, а при 50° они не проявляют d-аспарагиназной активности, хотя и при 37°, и при 50° d-аспарагин ингибирует L-аспарагиназную активность.

Таблица 2. Аспарагиназная активность водного экстракта дрожжей при разных условиях прединкубации (температура—50°)

Продолжительность прединкубации, мин	Присутствие D-аспарагина при прединкубации	Активность I-аспарагиназы, част. NH <sub>3</sub>	%
0	—	93	100
15	—	62	65
	+	70	73
30	—	39	41
	+	50	52
45	—	22	23
	+	42	44
65	—	17	18
	+	44	46

Из данных табл. 2 видно, что D-аспарагин, как и I-аспарагин, термостабилизирует I-аспарагиназу дрожжей, причем по мере увеличения срока прединкубации ферментного препарата с ним эффект стабилизации становится более очевидным.

Известно, что образование белковых молекул в живых организмах происходит с большей скоростью. Конформация белка обусловлена его первичной структурой и образуется с довольно высокой оперативностью. Но пока неясно, формируются ли структуры белка спонтанно или с помощью каких-то факторов. Предполагается, что сворачивание полипептида в белок происходит в процессе его синтеза на рибосоме [2].

Долгое время считалось, что денатурация белков—процесс необратимый. Лишь в редких случаях при помощи применения тонкой технологии удавалось восстановить ферментативную активность денатурированного белка [4].

Опыты показали, что водный экстракт дрожжей при инкубации в условиях 60° в течение 15 мин без I-аспарагина и с I-аспарагином полностью теряет аспарагиназную активность.

Восстановление ферментативной активности термоденатурированной (при 60° в течение 15 мин) аспарагиназы дрожжей при разных условиях инкубации, согласно полученным нами данным, происходит лишь при инкубации ее с I-аспарагином при 37° начиная с 6-го часа и достигает заметного уровня к 20-му часу (табл. 3).

Следовательно, I-аспарагин не только защищает аспарагиназу дрожжей от термоденатурации, но и способствует восстановлению биологической активности термоденатурированного белка.

Поскольку трудно на основании наших данных объяснить механизм восстановления активности фермента. Учитывая медленный темп этого процесса, можно предположить, что он происходит спонтанно, без участия других факторов.

Особый интерес представляет значение температуры (37°), при которой происходит восстановление активности фермента. По-видимому, для восстановления биологической активности термоденатурированно-

Таблица 3. Восстановление ферментативной активности термоинактивированной аспарагиназы водного экстракта прожаренной при разных условиях инкубации

Температура инкубации, °С	Продолжительность инкубации, ч	Присутствие L-аспарагина	Присутствие D-аспарагина	Восстановление аспарагиназной активности
4	20	+	—	—
20	20	+	—	—
37	46	+	—	—
37	20	—	—	—
37	20	—	+	—
37	6	+	—	+
37	21	+	—	++

го белка необходимо не только присутствие природного субстрата L-аспарагина, но и определенное время и тепловая энергия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давтян М. А., Степанян К. Р. Биолог. ж. Армении, 31, 8, 851, 1981.
2. Спирич А. С. Молекулярная биология. Структура рибосомы и биосинтез белка. М., 1986.
3. Степанян К. Р., Оганесян С. И., Давтян М. А. Биолог. ж. Армении, 28, 9, 1975.
4. Лекинджер А. Основы биохимии, 1, М., 1985.

Поступило 26.VI 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г. УДК 616.37—002.1.547.466.6:615.015.42/45

### ОБМЕН ЛЕЙЦИНА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ПОД ВЛИЯНИЕМ ТИОСУЛЬФАТА НАТРИЯ

И. С. СИМВОРЯН, Д. А. ГЕВОРКЯН, И. Л. СЛАКЯН, Э. Э. АРУСТАМЯН

ЦНИЛ Ереванского института усовершенствования врачей МЗ СССР

Установлено, что содержание свободного лейцина как в поврежденном (селезеночном), так и «интактном» (дуоденальном) сегментах поджелудочной железы существенно увеличивается в условиях снижения активности лейцин-аминотрансферазы в обоих сегментах (более существенно в селезеночном) и нарастания активности фермента в крови. При этом, тиосульфат натрия предотвращает изменения как свободного лейцина, так и активности лейцин-аминотрансферазы в ткани поджелудочной железы, но существенно снижает повышенный уровень фермента в крови.

Գործընթաց է, որ ազատ լեյզինի քանակությունը հիստոցենտրիկ բարձրանում է ներատնտեսային զնգի ինչպես սեղանային (փայծաղային), այնպես էլ շտամոքսային (զանգված) հատվածներում (ազնիք չափ փայծաղայինում), ինչպես նաև լեյզին-ամինոտրանսֆերազի ակտիվության ինչպես, եւս ազնիք ձեւ՝ բարձրացումը պայծաններում: Նստրիումի իրոսուլֆատը իր կանխում ինչ-

Сокращения: Лей — лейцин, ЛАТ — лейцин-аминотрансфераза.

պես առատ լիցիինի բանաձևի, այնպես էլ լիցին-ամինոտրանսֆերազի սկոփիլո-  
թյան ֆոսֆորոթյունները կենսատամբարաբին գերջնած. դրախորհն կանխելով  
ֆեոմենտի սկոփիլոթյան բարձրացումը արյան մեջ:

It has been established that the free leucine content in damage (-spleen) and "intact" (duodenal) parts of pancreas is significantly increasing; simultaneously the leucine-aminotransferase activity in the pancreas tissue is decreasing (more significantly in the spleen) and it is increasing in the blood. In this case sodium thiosulphate does not prevent changes of free leucine content and of leucine-aminotransferase activity in the pancreatic tissue, but it essentially decreases the high level of enzyme in blood.

*Панкреонекроз—аминокислоты, леуцин-аминотрансфераза тиосульфат натрия.*

Вопрос о физиологической роли Лей в норме и при патологии в достаточной мере освещен в литературе [5]. Особо подчеркнута его роль в регуляции биосинтеза и распада белков [4], а также в качестве важного энергетического «топлива» для поджелудочной железы, субстрата для образования глутаминовой кислоты и глутамина [3], стимулятора секреции и высвобождения инсулина [6]. Однако его место в процессах повреждения и восстановления структуры и функции тканей и клеток изучено недостаточно.

В настоящем исследовании приводятся результаты изучения особенностей изменения содержания свободного Лей в поврежденном и «интактном» сегментах поджелудочной железы при остром панкреатите, зависимости этих сдвигов от изменения содержания белка, активности ЛАТ, а также характера влияния тиосульфата натрия на изучаемый показатель.

*Материал и методика.* Эксперименты проводили на 156 белых крысах-самках массой 200—250 г, разделенных на группы интактных, ложнопанкреатитных с острым панкреатитом, получавших тиосульфат натрия. Острый субтотальный панкреатит индуцировали путем охлаждения до  $-30^{\circ}$  селезеночного сегмента поджелудочной железы жидким азотом [2]. Содержание свободного Лей в ткани железы, плазме крови и перитонеальной жидкости определяли на автоматическом анализаторе аминокислот ААА-359 (ЧССР) общепринятым методом. Активность ЛАТ определяли по предложению нами методу [1], содержание общего белка—методом Лоури.

*Результаты и обсуждение.* В фазе геморрагического панкреатита (сутки 34) и последующего варьихимного панкреонекроза (сутки 24) в варьично поврежденном (селезеночном) сегменте железы отмечаются существенные сдвиги в содержании свободного Лей (табл.). Так, в геморрагической фазе уровень свободного Лей по сравнению с таковым у ложнопанкреатитных животных в расчете на сырую массу существенно уменьшается, а в расчете на сухую массу разница между ними становится минимальной, что является следствием развития отека железы. В фазе паренхимного панкреонекроза содержание субстрата в расчете на сырую массу не отличается от аналогичного показателя у ложнопанкреатитных, но значительно уступает таковому у интактных животных, а в расчете на сухую массу, напротив, резко увеличивается, особенно заметно в сравнении с ложнопанкреатитными животными.

Содержание свободного железа в поджелудочной железе (нмоль/г ткани) и плазме крови (нмоль/мл) крыс

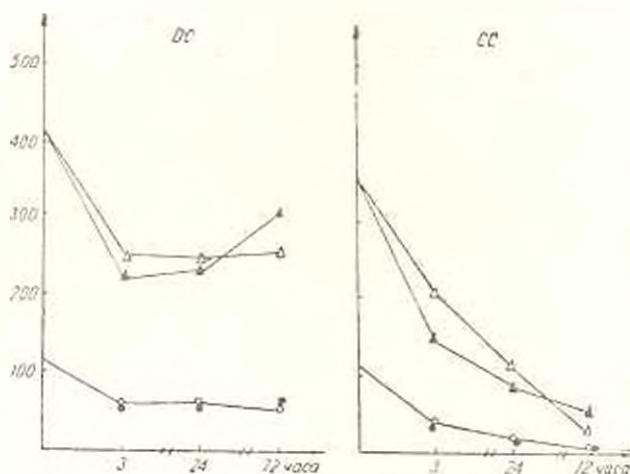
Образец	Контроль (12)	Сроки наблюдений					
		3 ч			24 ч		
		А (5)	Б (8)	В (8)	А (7)	Б (17)	В (11)
Железа		Дуоденальный сегмент					
На г сырой массы	230,0±13,9	527,8±28,8*	643,6±19,3*+	697,1±20,0	173,4±7,5*	136,9±17,4*+	418,8±22,2
На г сухой массы	818,8±49,5	1931,7±105,4*	2773,9±83,2*+	3004,5±86,2	561,4±27,4*	1831,9±73,1*+	1758,9±93,2
		Селезеночный сегмент					
На г сырой массы	266,6±16,8	166,3±30,9*	328,2±20,6*+	294,2±15,3	178,7±14,9*	173,2±10,9*	176,9±9,5
На г сухой массы	890,4±56,1	1891,4±103,2*	1887,2±115,0*	1691,6±87,9	631,4±52,9*	1096,4±68,9*+	1119,8±60,1
Плазма крови	139,2±8,0	124,5±8,8	163,1±6,5*+	165,8±11,6	121,7±11,7	127,2±5,3	113,6±9,3

Примечание: звездочкой отмечена достоверность различий с показателями в контроле, плюсом—между группами; в скобках—число животных. А—ложная операция, Б—субтотальный панкреатит, В—то же с применением тиосульфата натрия.

В дуоденальном (неповрежденном) сегменте железы концентрация Лей по обоим расчетным параметрам при панкреонекрозе заметно нарастает как в сравнении с ложнооперированными, так и с интактными животными. У ложнооперированных же животных в сравнении с интактными, содержание Лей через 3 ч также нарастает, однако через 24 ч, напротив, достоверно снижается, в то время как в опытной группе оно держится на высоком уровне и превышает контроль в 2 раза. Следовательно, нарастание содержания Лей как в поврежденном, так и неповрежденном сегментах железы является закономерным, характерным и, по-видимому, патогномоничным для острого панкреатита.

В плазме крови содержание Лей после первоначального небольшого повышения устанавливается на уровне контрольных величин. Важно отметить, что в фазе геморрагического панкреатита нарастание содержания свободного Лей в железе сопровождается увеличением его и в перитонеальном выпоте, достигая количеств, превышающих его уровень даже в плазме крови. Эти данные свидетельствуют о том, что при панкреатите имеет место выброс свободного Лей в брюшную полость не только путем трансудации из циркуляторного русла, но и из поврежденной поджелудочной железы.

Активность ЛАТ, лимитирующая реакцию трансаминирования аминокрупп Лей, в растворимой фракции клеток поврежденного сегмента



Активность ЛАТ в ткани поджелудочной железы: ДС—дуоденальный сегмент, СС—селезеночный сегмент; по оси абсцисс—единицы активности фермента, по оси ординат—сроки наблюдений; о—о активность на 1 г сырой массы, о—о то же после лечения;  $\Delta$ — $\Delta$  активность на 1 г сухой массы,  $\Delta$ — $\Delta$  то же после лечения.

поджелудочной железы прогрессивно снижается как по отношению к аналогичному показателю у интактных, так и ложнооперированных животных. Примечательно, что подобная динамика активности фермента отмечается также и в дуоденальном сегменте железы по всем расчетным параметрам (рис.), с той лишь разницей, что в последнем сниже-

нае активности ЛАТ протекает менее интенсивно, чем в поврежденном сегменте. Та же закономерность в динамике активности фермента выявляется и при пересчете ее на мг белка.

Содержание растворимого белка в цитоплазматической фракции клеток селезеночного сегмента железы в расчете на сырую массу двукратно снижается, в то время как в расчете на сухую массу после значительного снижения в фазе геморрагического панкреатита вновь повышается, несколько превышая контрольный уровень. В дуоденальном (интактном) сегменте концентрация белка в расчете на сырую массу первоначально достоверно снижается, далее (в течение первых трех суток) держится на нижних пределах нормы, а в отдаленные сроки наблюдений (на 14–30-е сутки) полностью нормализуется. В расчете на сухую массу ткани железы содержание белка после кратковременного и небольшого снижения в фазе геморрагического панкреатита устанавливается на уровне верхних пределов контроля с небольшими колебаниями.

Тиосульфат натрия не предотвращает изменения содержания свободного Лей как в дуоденальном, так и в селезеночном сегментах железы. Вместе с тем важно, что препарат не оказывает какого-либо отрицательного влияния на концентрацию этого важного биосубстрата, что в равной степени можно сказать и в отношении ЛАТ. Несмотря на то, что тиосульфат натрия не нормализует активность ЛАТ в железе, его применение существенно предотвращает нарастание активности фермента в крови, вероятно, способствуя процессу выведения его из организма или же перераспределению в тканях.

Таким образом, при экспериментальном остром панкреатите отмечается заметное нарастание абсолютного содержания Лей в железе, снижение активности ЛАТ в обоих сегментах органа, более существенное в пораженном сегменте, при одновременном резком нарастании активности фермента в крови. Возможными причинами повышения содержания Лей могут служить, с одной стороны, уменьшение использования свободного Лей для биосинтетических процессов, с другой — снижение активности ЛАТ и, наконец, усиление процесса его высвобождения из связанного состояния. Последнее предположение нуждается в специальном изучении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян Д. А., Саакян Н. Л., Симаворян П. С., Арустамян Э. З. *Лаб. дело*, 3, 149–151, 1986.
2. Симаворян П. С. *Тр. Ереванск. ин-та усовершенств. врачей*, 5, 66–72, 1972.
3. Krebs H. A., Lund P. *Adv. Enz. Reg.*, 15, 375–388, 1977.
4. Makino M., Minatogawa Y., Okuno E., Kido R. *Comp. Biochem. Physiol.*, 77B, 1, 175–180, 1984.
5. *Metab. and Clin. Imp. branched chain amino acid keto acids*. Proc. Int. Symp. Charleston, S. C., Nov. 15–16, 1980.
6. Sener A., Malaisse W. J. *Nature*, 288, 5787, 187–189, 1980.

Поступило 30.VII 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 612.821.6

МЕТОДИКИ ИЗУЧЕНИЯ ПИЩЕВЫХ И ОБОРОНИТЕЛЬНЫХ  
УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ У КОШЕК

А. А. ГАРИБЯН, Ж. С. САРКИСЯН, Я. М. КАРАПЕТЯН, Л. С. ГАМБАРЯН

Институт зоологии АН Арм.ССР, Ереван

*Условный рефлекс—выбор стороны подкрепления—этона безопасности.*

И. П. Павлов неоднократно указывал, что от применяемой методики зависит успех исследований. Предложенная им методика слюнного секреторно-условного рефлекса оказалась очень важной в создании «настоящей физиологии головного мозга» [5]. Однако после этого был разработан ряд других методик, позволявших вскрыть важные закономерности в деятельности мозга [1, 4, 6].

В лаборатории физиологии поведения животных ЗИН АН АрмССР разработаны и применяются методики, которые позволили получить новые факты, расширяющие наши представления о деятельности губчатых образований мозга [2, 3, 7].

Так как эти методики нигде не получили полноценного описания, считаем целесообразным в отдельной статье подробно описать их.

*Пищевая методика.* Суть этой методики сводится к тому, что у кошки, находящейся в свободном движении, вырабатываются условные рефлексы в форме нажатия на педаль левой или правой стороны. Опыты проводятся в специальной камере размерами 160×70×80 см, верхняя крышка которой подвижна и снабжена зеркалом для наблюдения за кошкой, помещенной в камеру. В правую и левую стенки камеры смонтированы кормушки, над которыми находятся педали. Над каждой pedalю имеется маленькое окошечко, закрытое плексигласовой перегородкой. Вне камеры на одинаковом расстоянии от левой и правой кормушек находятся источники сигналов условных раздражителей.

Выработка условного рефлекса начинается следующим образом. Кошка помещается в камеру для адаптации к новым условиям. Из чашек кормушек с обеих сторон подается пища, при этом кормушка приводится в движение экспериментатором. На 2—3 день кошка опять помещается в камеру и за плексигласовой перегородкой справа или слева над pedalю показывается мясо. Кошка, увидев пищу, лапой начинает толкать, царапать плексигласовую перегородку и случайно надавливает на педаль. При нажатии на нее автоматически срабатывает кормушка, которая подает пищу (мелкие кусочки мяса). Кошка съедает поданную порцию. То же самое повторяется несколько раз с правой или левой стороны. Таким образом, у кошки вырабатывается

условный рефлекс на вид мяса (примерно после 20—25 сочетаний). Теперь уже на показ мяса за плексигласовой перегородкой кошка подбегает к педали и нажимает на нее. Эта реакция сопровождается автоматической подачей пищи из чашки электрокормушки той же стороны. Когда у животного четко вырабатывается натуральный условный рефлекс на вид мяса, показ мяса за плексигласовой перегородкой сочетается с индифферентным раздражителем (звонок для левой стороны и тон для правой стороны). После ряда сочетаний на действие только одного условного сигнала без показа мяса кошка подходит к педали соответствующей стороны и нажимает на нее, получая пищу из кормушки. На 35—65 сочетаниях появляется искусственный рефлекс. В дальнейшем приобретенные реакции закрепляются, на один сигнал кошка бежит направо, на другой — налево и нажимает на педаль. В некоторых случаях вырабатывается дифференцировка на третий сигнал, который не подкрепляется пищей. Таким образом, вырабатываются пищевые условные рефлексы с выбором стороны подкрепления и дифференцировка к нему.

Эта методика отличается тем, что животному предоставляется возможность самому выбирать правую или левую сторону подкрепления, т. е. ему не навязывается программа поведения. Весь опыт записывается механически.

В другом варианте с целью изучения отсроченных реакций у задней стенки камеры пристраивается отсек ожидания, изолирующий животное от кормушек плексигласовой перегородкой. После подачи условного сигнала через различные интервалы времени (5, 10, 15) перегородка поднимается экспериментатором и животному предоставляется возможность войти в камеру с кормушками. По памяти она должна решить, какой условный сигнал был подан, пойти в соответствующую сторону и нажать на педаль. Интактные кошки обычно даже после 15-секундной паузы правильно выбирают сторону подкрепления.

*Электрооборонительная методика.* Условные электрооборонительные рефлексы вырабатываются в специальной камере размерами 130X100X50 см, разделенной на две части подвижной непрозрачной перегородкой. Пол в левой части камеры сконструирован из электродов (зона опасности). Кошка помещается в эту часть камеры. При открытой перегородке животное, испытав действие тока через электродный пол, совершает прыжок в правую половину (зона безопасности), которая обычно выше левой на 40 см, и в ней животное полностью избегает действия тока. Во избежание того, чтобы у кошки не образовался рефлекс на открывание перегородки, они вначале приучаются сидеть на электродном полу без тока, как при закрытой, так и при открытой перегородке. В этот же период угашается реакция животного на шум открывания перегородки. В последнем случае не позволяется животным прыгать в зону безопасности, когда не подается ток в электродный пол. Выработка условного рефлекса производится обычным способом. Подается индифферентный раздражитель, который сочетается с подачей тока. Параметры тока определяются индивидуально и обычно со-

ответствуют надпороговой величине. Животное на сочетание сигнала с током прыгает в зону безопасности. Для лучшей результативности эксперимента лапки животного смачиваются водой. Условный рефлекс образуется на 5—6 сочетаниях. Прыжок в зону безопасности обычно регистрируется механически и записывается.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
2. Гурьян А. А. Роль слуховых структур мозга в механизмах целенаправленного поведения. М., 1984.
3. Коваленко И. И., Саркисов Г. Т., Гамбарян Л. С. Септо-гиппокампиальная система и организация поведения. Ереван, 1988.
4. Крашinsky Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности п. М., 1977.
5. Павлов И. П. Полн. собр. тр., 3. М., 1919.
6. Протопопов В. П. Избр. тр., Киев, 1961.
7. Сидикян Ж. С., Гамбарян Л. С. Паллидум. Ереван, 1984.

Поступило 22.III 1988 г.

Биол. журн. АрмССР, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 576.85.155.34

### ВИТАМИННОЕ И АЗОТНОЕ ПИТАНИЕ КЛУБЕНЬКОВЫХ БАКТЕРИЙ

А. Д. НАЛБАНДЯН, Ж. С. МЕЛКОНЯН, И. М. САЯДЯН

Институт микробиологии АН АрмССР, г. Абовян

*Клубеньковые бактерии — витамины — аминокислоты — минеральные формы азота.*

Существует мнение, что потребность клубеньковых бактерий в некоторых витаминах можно использовать в качестве их систематического показателя [4, 7, 9]. При отсутствии в среде биотина одни культуры не развиваются, а другие сами синтезируют его. Наличие в среде никотиновой кислоты отрицательно влияет на рост биотиназависимых штаммов [2]. Имеются данные об использовании клубеньковыми бактериями тиамина и пантотеновой кислоты [3, 13]. В качестве источника азота эти бактерии могут использовать соли аммония и азотной кислоты [1, 5, 7], различные аминокислоты, мочевины [5, 6, 8, 10—13].

Цель настоящей работы заключалась в изучении потребности различных видов клубеньковых бактерий в витаминах, аминокислотах и минеральном азоте на большом количестве штаммов, а также в выявлении видовых различий на основании усвоения этих соединений.

*Материал и методика.* Объектом исследований служили штаммы клубеньковых бактерий гороха, фасоли, люцерны и эспарцета из различных почвенно-климатических зон АрмССР, а также из коллекции ВНИИСХМ (около 80 штаммов).

Влияние витаминной группы В на рост культур клубеньковых бактерий и усвоение ими различных источников азота (аминокислот, минеральных солей) изучали аутографическим методом с применением бумажных дисков диаметром 5 мм.

Витамины группы В применяли в следующих концентрациях (мкг/бум. диск): тиамин, рибофлавин, пиридоксин, пантотенат кальция, никотиновая и парааминобензойная кислоты—по 10; биотин—0,02, фолиевая кислота—1; витамин В<sub>12</sub>—0,002, плонит, холин—по 100. Действие витаминов на рост клубеньковых бактерий изучали как в отдельности, так и в комплексе, с исключением одного из них.

Бумажные диски, в зависимости от аминокислоты, смачивали растворами из расчета 100—200 мкг на 1 диск. Всего испытано 22 аминокислоты.

Из минеральных источников азота изучали аммонийные, нитратные и нитритные соли—NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, Ca(NCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaN<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KN<sub>3</sub>, Fe(NH<sub>4</sub>)(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>Cl—(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и мочевину.

Конечная концентрация азотсодержащих солей составляла 2 мг диск.

Использовали среду следующего состава (%): K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>—0,05; (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>—0,05; NaCl—0,02; MgSO<sub>4</sub>—0,02, сляжилов—2; дифко-агар—1,2; вода дистиллированная (рН 7,0—7,2). При изучении источников азота сернокислый аммоний из среды исключали.

Бумажные диски раскладывали на поверхности агаризованной среды, диффузно засеивая двухсуточной культурой клубеньковых бактерий. Результаты опытов учитывали спустя 24 и 48 ч по зонам роста культур.

**Результаты и обсуждение.** Исследования показали, что все изученные штаммы клубеньковых бактерий эспарцета и гороха нуждаются в биотине, а 16 из них—пантотенате кальция. Клубеньковые бактерии фасоли и люцерны в пантотенате кальция не нуждаются, а некоторые из них не испытывают потребности и в биотине. Пять штаммов клубеньковых бактерий фасоли нуждаются в тиамине (табл. 1). Ос-

Таблица 1. Зависимость роста клубеньковых бактерий от витаминов

Клубеньковые бактерии	Всего исследовано штаммов	Количество штаммов, нуждающихся в		
		тиамине	биотине	пантотенате кальция
Гороха	11	0	10	16
Фасоли	19	5	13	0
Люцерны	17	0	15	0
Эспарцета	20	0	20	16

тальные изученные витамины группы В на рост и развитие исследованных штаммов не оказывают влияния. Очевидно, потребность в них эти культуры исполняют сами.

Таблица 2. Усвоение аминокислот клубеньковыми бактериями в качестве источника азота

Клубеньковые бактерии	Всего исследовано штаммов	Количество штаммов, усваивающих					
		лизин	триптофан	фенилаланин	гомоистеин	тирозин	метионин
Гороха	17	2*	13	16	2*	13*	14*
Фасоли	20	4	10	15	17*	20*	17*
Люцерны	20	18	0	10	0	10*	14*
Эспарцета	20	19	20	18	13*	12*	20*

\* плохо усваивают.

Из табл. 2 видно, что в отношении усвоения L-триптофина, L-фенилаланина, L-тирозина, DL-метионина клубеньковые бактерии проявили штаммовые различия (последние две аминокислоты усваивают плохо), а L-лизина и DL-гомоцистенина — видовые. Так, большинство штаммов клубеньковых бактерий гороха и фасоли не усваивают L-лизин, в то время как люцерны и эспарцета, наоборот, усваивают его. Клубеньковые бактерии гороха и люцерны не усваивают DL-гомоцистенин, а большинство штаммов фасоли и эспарцета усваивают его. Остальные исследованные аминокислоты (L-глутаминовая, DL-аспарагиновая кислоты, L-цистеин, норваллин, L-валин, DL-аланин, L-серин, L-треонин, DL-пролин, DL-аспарагин, L-лейцин, L-изолейцин, DL-орнитин, L-гистидин, гидролизат казеина) клубеньковые бактерии в качестве источника азота хорошо усваивают. Они хорошо усваивают также минеральные источники азота и мочевину, за исключением углекислого аммония, который не приемлем почти для всех штаммов клубеньковых бактерий фасоли и эспарцета и многих штаммов люцерны и гороха.

Полученные результаты показали, что для роста изученных видов клубеньковых бактерий в питательную среду необходимо добавлять биотин, который, по всей видимости, они не синтезируют или синтезируют в незначительных количествах. Большинство штаммов клубеньковых бактерий гороха и эспарцета, кроме биотина, нуждаются также в пантотенате кальция, а клубеньковые бактерии фасоли и люцерны потребности в нем не испытывают.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Нолбанов А. Д., Автисян В. А., Мельксетян Р. Г.* В сб.: Вопросы микробиологии, биологическая фиксация атмосферного азота, 6 (16), 99—101, 1973.
2. *Abdel-Ghaffar A. S., Jensen H. L.* В сб.: IX Международный микробиологический конгресс. Симпозиум В-1, 65—68, М., 1966.
3. *Allen E. K., Allen O. N.* *Bacteriol. Rev.*, 11, 273—330, 1950.
4. *Badawy F. H.* *Diss. Abstr.*, 26, 9, 4965—4966, 1966.
5. *Gibson A. H., Scowcroft W. R., Child J. J., Pagan J. D.* *Arch. Microbiol.*, 108, 45—54, 1976.
6. *Hamdi A. M. J.* *Diss. Abstr.*, 26, 9, 4968, 1966.
7. *Miller A., William E. N.* In book *Nitrogen fixation*, 235—249. Plenum Press New York, London, 1973.
8. *Proctor H.* *Agric. Res.*, 6, 1, 17—25, 1963.
9. *Rigand J.* *Ann. Inst. Pasteur*, 169, 3, 272—279, 1965.
10. *Strijdom B. W., Allen O. N.* *Canad. J. Microbiol.*, 12, 275—284, 1966.
11. *Tubb R.* *Appl. and Environ. Microbiol.*, 32, 4, 433—438, 1976.
12. *Werner D., Stripl R. Z.* *Naturforsch.*, 33, 3, 245—252, 1978.
13. *Vincent J. M.* *A Manual for the Practical study of the Root-Nodule Bacteria.* London, 1970.

Поступило 17 IX 1987 г.

**К ВЫЯВЛЕНИЮ ПРИНЦИПА ПОСТРОЕНИЯ  
ПЕРВИЧНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКА.  
III. О ПРИНЦИПИАЛЬНЫХ ДОМЕНАХ ПОЛЯРИЗОВАННОГО  
ПРОТИВОСТОЯНИЯ АМИНОКИСЛОТ И СВЯЗИ ИХ  
КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ СЕМЕЙСТВ**

Г. А. ГЕВОРКЯН

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Выявлен и обоснован факт комплементарной поляризации между аминокислотами и кодирующими основаниями. Составлена полная таблица комплементарных семейств аминокислот вокруг доменов поляризации. Впервые выдвигается тезис, что акт молекулярного взаимодействия осуществляется при помощи комплементарно-поляризованных пар аминокислот.

Բացահայտվել է և հիմնավորվել է կոմպլեմենտար բևեռացման փոխընդհանրությունները և նրանց կոդավորող հիմքերի միջև: Կազմվել է ամինաթիվուների կոմպլեմենտարության բնույթների լրիվ աղյուսակը՝ անոթացման դոմենների շուրջ: Առաջին անգամ դրոշմվել է առաջադրվել այն մասին, որ մոլեկուլային փոխազդեցության զորևողությունն իրականացվում է կոմպլեմենտար-բևեռացման զույգ ամինաթիվուների միջոցով:

The fact of complementary polarity between amino acids and coding bases is revealed and testified. A full table of amino acids complementary families surrounding domains of amino acids polarity is formed. The idea that the act of molecular interaction is being realized by complementary-polarized pairs of amino acids is put forward for the first time.

*Химическая периодичность—кодовая комплементарность—аминокислотная специфичность.*

Ранее [1, 2] нами была представлена принципиально новая классификация природных аминокислот и дана схема расположения колонов их корреляционно-генетической зависимости по принципу двухнигевой комплементарной структуры ДНК. Первоначально акцентировалась суммарная электронная плотность этих биомолекул, которая представлялась закономерным носителем некоей химико-биологической информации, ибо процесс избирательно-интегративного образования биологических макромолекул протекает обратно процессу дифференцирован-

Сокращения: ХАЧ—характерное аминокислотное чередование, СЭП—суммарная электронная плотность.

Одновременное рассмотрение этих двух противоположно направленных процессов, независимо от биологической задачи, во многом может помочь пониманию настоящего строения вещества, тем более, что существуют весьма обнадеживающие отечественные исследования в этом направлении [9, 10]. Так в результате проведенной нами классификации аминокислот по СЭП выяснилось, что их можно подразделять на две группы. Позднее обнаружилось, что кодоны именно этих групп образуют между собой комплементарное противостояние, которое мы назвали корреляционно-генетической зависимостью. Дальнейшее углубление в вопрос позволило раскрыть суть явления разделения аминокислот на две группы (с подгруппами), связанного, на наш взгляд, с поляризацией как кодирующих оснований, так и самих аминокислот. Известно, что поляризация в основном связана с ориентацией молекул и ориентацией молекул в поле (электрическом) сопровождается уменьшением энтропии [11]. Сам вклад энтропийного фактора сильно зависит также от комплементарности контактирующих поверхностей при белок-белковых и др. взаимодействиях [16]. Известно также, что полярность молекулы ДНК при образовании двойной спирали увеличивается [4]. Увеличение полярности наблюдается и у белков при образовании глобулярных структур [4, 19, 21]. Установлена полярность я гистерезиса генов [20].

Все это говорит в пользу правомерности нашего подхода и наших результатов, под корреляционно-генетическую зависимость между кодонами аминокислот мы выявили независимо от направления считывания — формат с двухнитевой антипараллельной структурой ДНК, а исходили лишь из схемы ХАЧ, которая в свою очередь базируется на СЭП этих биомолекул [1]. С другой стороны, это говорит о универсальности выбранного параметра как для понимания механизма образования биомолекул, так и дальнейшего осмысления фундаментальных закономерностей строения вещества с точки зрения биологической организации. Наконец, такой подход приводит к пониманию и решению поставленной нами задачи, связанной с проблемой химической периодичности и базирующейся на ней биологической специфичности.

По Эйзену [17, 18], образование упорядоченных макромолекул из неупорядоченного вещества происходит на основе матричной репродукции и последующего отбора, а Уоддингтон [15] утверждает, что «даже одиночная молекула обладает «фенотипом», который частично определяется средой». Выходит, что полярные триплеты (и дуплеты), с одной стороны, способны связываться с индивидуальной аминокислотой, а с другой — связываться с химической средой. А это говорит о той химической универсальности, к которой мы подошли как в отношении химического строения биомолекул, так и их биологической специализации. В этой связи идентификация поляризованных доменов аминокислот и их кодонов приводит к пониманию внутренней структуры генетического кода, из которой вытекает дальнейшая специфичность полипептидных линий с однозначно выступающими кодонами аминокислот.

Не случайно Вёзе анализирует именно проблему возникновения связи между генотипом и фенотипом [22], т. е. между стереохимией ДНК и строением белка, где оба образования взаимно информативны. Так что и матричные структуры, и продуцируемые ими образования состоят приблизительно из одних и тех же химических элементов. Следовательно, эти избирательно синтезированные образования немыслимы как таковые без понимания сути универсальных преобразований в понимании Шардена: «Чувство количества, которое открывает и не дрогнув, оценивает ужасающее множество материальных или живых элементов, участвующих в малейшем преобразовании универсума» [12].

Наш подход позволяет одновременное рассмотрение задач непрерывности (когда рассматриваемые аминокислоты и кодоны расположены рядом в одной цепи) и дискретности (когда рассматриваемые аминокислоты и кодоны находятся друг против друга в разных цепях) записи генетической информации в цепи ДНК и ее реализации в полипептидной цепи. В этих двух решениях находится ключ к пониманию явления биологического узнавания, акта молекулярного взаимодействия, а также перезарядки и образования молекулярных композиций [3], объяснимых с позиций современных представлений о валентных связях.

Именно последовательное расположение корреляционно-генетически связанных аминокислот в полипептидной цепи может служить структурной основой разнозаряженных состояний управляемых липид-протеиновых композиций при конформационных изменениях последних. Связи, существующие между доминирующими аминокислотами, могут служить и структурообразующим фактором для органов и тканей в процессе роста и развития организма, как, например, это имеет место в коллагене с повторяющимися последовательностями Гли-Про-Опр.

Представим подробное распределение комбинаторно-поляризованных ячеек аминокислот со всеми кодирующими триплетами (рис. 1) на основе проведенной нами ранее классификации [1].

На рис. 1 показано принципиальное распределение дуплетов по условной оси абсцисс (ГГ, ГЦ, УЦ, АЦ, ГУ, УГ, УУ, ЦУ, АУ, УА) и ординат (ЦЦ, ГА, ЦА, ЦГ), сообразно характеру чередования аминокислот по выбранному единственному показателю функционирующей химической структуры этих избирательных макромолекул. Дуплеты АА и АГ представлены на обоих плечах и только третьем основании (пурин или пиримидин) окончательно определяет ось принадлежности.

Мы и раньше отмечали [2] важность существования двух кодон-зависимых серий, что прослеживается на рис. 1. Они составляют комплементарное противостояние, что мы связывали со специфическим строением фосфорилируемых активных центров ферментов, катализирующих два противоположно протекающих процесса—процессов синтеза и распада. С фактом существования двух серий как «единственного исключения» сталкивались и при составлении графа комплементарностей аминокислот [5], по предложенному Меклером коду [6], и в дальнейшем названному кодом биологического узнавания [7].



Из рис. 1 видно, что существуют четыре основных соотношения между аминокислотами. Регулирующие синтез кодоны Uiber, Amber и Ochre представляют пятую и самую сложную позицию и пока непонятно их распределение по координатной оси, как непонятны и частичные изменения кодонов аминокислот в митохондриях [14] из-за изменения среды и других доминантных и динамических параметров, лежащих в основе биологического кодирования вообще.

Известно, что «реализованное разнообразие генов и белков существенно меньше, чем потенциальное множество последовательностей, которое астрономически велико» [13]. Это говорит о том, что синтезируются только биологически смысловые комбинации пептидов, липидов и других биополимеров. Для чтения биологических слов периодическая таблица химических элементов должна служить азбукой раскрытия возможностей, которому способствует наш подход. Актуальной проблемой является установление однозначности генетического кода не вообще, а конкретно, т. е. установление таких универсально-периодических широких и узких отрезков ДНК, которым соответствует специфический пептид.

Доказательством существования таких соотношений служат «бессмысленные» кодоны, которые фактически являются местами сопряжения информативных участков.

Связь между ДНК и белком можно уподобить связи пространства и материи в классическом физическом представлении, а именно: «Пространство воздействует на материю, «указывая ей, как двигаться. Материя, в свою очередь, оказывает обратное действие на пространство, «указывая ему, как искривляться» [8]. Именно так записывается и так реализуется информация между генотипом и фенотипом, между которыми разыгрывается жизненный процесс в виде молекулярного узнавания и акта молекулярного взаимодействия между принципиально двояко и разнонаправленно функционирующими образованиями и фронтами.

Наши исследования показали, что механизму образования комплементарных соотношений между биомолекулами предшествует более фундаментальное явление, которое обуславливает противостояние между двумя комплементарными специфичностями. Именно поляризация биологических образований предшествует формированию биологической специфичности и базируется на более фундаментальных закономерностях строения вещества и составных атомных ядер. Это реально и частично отражает электронное строение и понимание. И если комплементарность применяется для обоснования процесса молекулярного узнавания [4, 6, 7, 16], то до сих пор нуждается в раскрытии осуществление акта молекулярного взаимодействия. Вот почему мы выдвигаем тезис, что осуществление акта молекулярного взаимодействия происходит при помощи парных аминокислот, образующих молекулярный домен поляризованного противостояния (рис. 1), а биологическое узнавание происходит по комплементарным семействам аминокислот этих доменов согласно двухнитевому антипараллельному строению ДНК

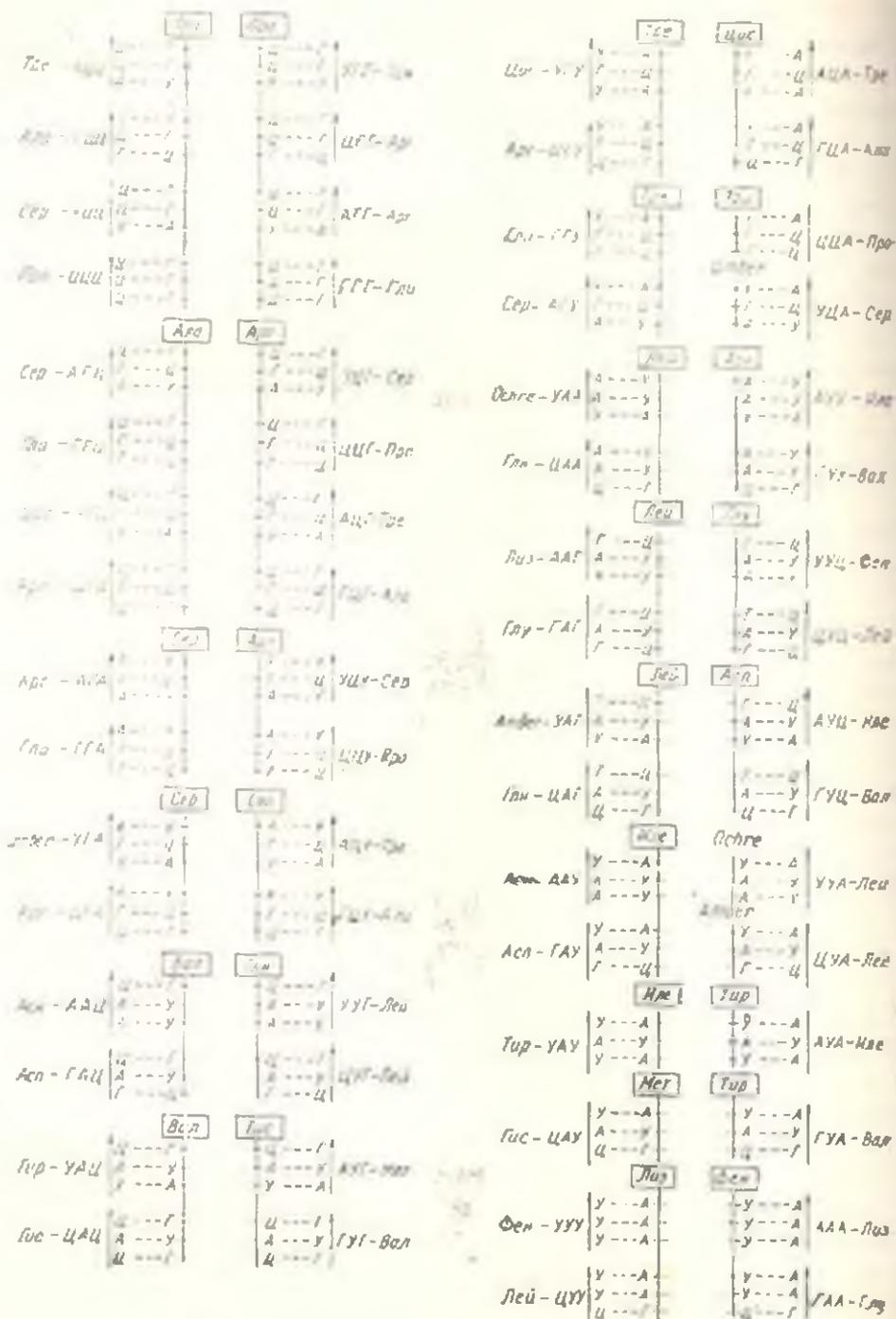


Рис. 2. Совокупная схема расположения принципиальных доменов поляризованного противостояния аминокислот и их комплементарных семейств.

(рис. 2). Совокупная схема всех доменов и их комплементарных связей представлена на рис. 2.

Вырисовывается важность семейственной принадлежности формообразующих аминокислот единой спирали, на местах восьмикратногo пересечения витков которой выступают дискретные суммы их электронных плотностей. И наш подход в состоянии установить однозначные связи между химическим строением носителей жизни—молекул аминокислот и генетической заложенностью их индивидуальной биологической специфичности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян Г. А. Биолог. ж. Армении, 38, 3, 216, 1985.
2. Геворкян Г. А. Биолог. ж. Армении, 40, 11, 958, 1987.
3. Давидян Д. Б. Биолог. ж. Армении, 39, 9, 815, 1986.
4. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., 1987.
5. Идлис Р. Г. Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 25, 4, 431, 1980.
6. Меклер Л. Б. Биофизика, 14, 4, 581, 1969.
7. Меклер Л. Б., Идлис Р. Г. Биофизика, 24, 3, 574, 1981.
8. Мизнер Ч., Торн К., Уилер Дж. Гравитация. 1, М., 1977.
9. Морозов Н. А. Д. И. Менделеев и значение его периодической системы для химии будущего. М., 1907.
10. Морозов Н. А. Периодические системы строения вещества. Теория образования химических элементов. М., 1907.
11. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М., 1960.
12. Пьер Тейяр де Шарден. Феномен человека. М., 1987.
13. Проблемы теории молекулярной эволюции. Новосибирск, 1985.
14. Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига, 1980.
15. Уоддингтон К. В кн.: На пути к теоретической биологии. I. Прологомены. М., 1970.
16. Шульц Г., Ширмер Р. Принципы структурной организации белков. М., 1982.
17. Эйген М. Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М., 1973.
18. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл: принципы самоорганизации макромолекул. М., 1982.
19. Alden C. J., Kim S. H. J. Mol. Biol., 132, 411, 1979.
20. Gross K., Schaffner W., Telford J., Birnstiel M. Cell, 8, 479, 1976.
21. Thyagarajan P., Ponnaswamy P. K. Biopolymers, 18, 2233, 1979.
22. Woese C. R. J. Mol. Evol., 13, 95, 1979.

Поступило 26 II 1988 г.

**ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАДИМЕТОКСИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ  
ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ  
КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*В. М. САФРАЗБЕКЯН, А. М. АЛЕКСАНИН*

Ереванский зоотехническо-ветеринарный институт

Для лечения и профилактики многих заболеваний человека и животных с большим успехом применяются сульфаниламидные препараты пролонгированного действия, обладающие широким спектром противомикробного действия.

В настоящем сообщении приведены данные, показывающие зависимость химического состава желудочного сока, выделенного на дачу внутрь стимулирующей его секреторной дозы сульфадиметоксина (50 мг/кг), при различном функциональном состоянии коры головного мозга.

Опыты ставили на собаках с изолированным маленьким желудочком по И. П. Павлову. Показателями желудочной секреции служили: латентный период секреции, количество сока, общая кислотность и свободная соляная кислота, переваривающая активность сока. Определяли также химический состав сока (Cu, Mn, Zn, Al, Mg, P, Fe, Pb, Ni, Si, Ca) спектральным эмульсионным методом (спектрограф ИСП-28), разработанным в Ереванском зооветеринарном институте в лаборатории молочного дела.

Процесс возбуждения коры головного мозга стимулировали подкожным введением кофеина бензоата натрия в дозе 20 мг/кг веса.

В опытах определяли секреторную реакцию желудка на заданный пробный завтрак, затем на пробный завтрак, заданный на фоне действия кофеина, а через день — при даче на фоне действия кофеина, а через день — при даче на фоне действия кофеина сульфадиметоксина и через 20 мин — пробного завтрака.

Опыты показали, что возбуждение коры головного мозга раствором кофеина приводит к угнетению всех показателей желудочной секреции, с последующим восстановлением их на следующий день. Дача сульфаниламида не устраняет выраженного угнетения этих показателей.

Установлено также, что введение кофеина вызывает уменьшение количества Cu, Al, Fe, Ni, Ca, Mn, Si, а применение сульфадиметоксина, наоборот, увеличивает его.

Фактический материал позволил сделать заключение, что усиление возбудимости коры головного мозга кофеином приводит к торможению стимулирующего действия сульфадиметоксена на желудочную секрецию. При этом, увеличивается количество  $\text{Ca}$ ,  $\text{Mn}$ ,  $\text{Mg}$ ,  $\text{Fe}$ ,  $\text{Ca}$ , что, возможно, может обеспечить нормальное течение обменных процессов.

6 с., библиогр. 3 назв.

Полный текст статьи деп. в ВИННИТИ, № 3509 В-88 от 7 VII 1985.

Поступило 9.IV 1988 г.

Бюлог ж. Армения, т. 41, № 7, 1988 г.

УДК 582.28.581.9(479.25)

### НОВЫЕ ДЛЯ АРМЕНИИ ВИДЫ МИКРОМИЦЕТОВ ИЗ ЗАСУШЛИВЫХ МЕСТООБИТАНИИ АРАРАТСКОЙ РАВНИНЫ И ЕЕ ПРЕДГОРИИ

С. А. СИМОНЯН, Т. О. МАМИКОНЯН

Институт ботаники АН АрмССР, Ереван

В процессе исследований микромицетов Араратской равнины и ее предгорий сборы микологического материала проводились и на территории Хосровского заповедника (в пределах Араратского и Абовянского районов); обнаружено 11 видов сумчатых и несовершенных грибов, новых для микофлоры Армении. Систематический список грибов представлен следующими видами: *Microsphaera baeumleri* Magn., *Diaporthe arctii* (Lasch.) Nits. var. *achilleae* (Auers.) Wehm, *Physalospora festucae* (Lib), *Pyrenophora trichostoma* (Fr.) Fuck., *Ovularia tuberculiformis* Hoehn, *Coniothyrium artemisiae* Kalymb., *Gloeosporium decipiens* Sacc, *Hendersonia serbica* Bubak et Ranojevic, *Selenophoma bupleuri* Petrak, *S. euphorbiae* Pissar.

Большинство отмеченных грибов ведут сапрофитный образ жизни на перезимовавших стеблях травянистых растений, подготавливая субстрат для дальнейшего его разложения, два вида (*Microsphaera baeumleri* Magn. и *Ovularia tuberculiformis* Hoehn) — паразиты листьев вики и астрагала соответственно.

4 с., библиогр. 8 назв.

Полный текст статьи деп. в ВИННИТИ, № 5517—В88 от 7 VII 1988.

Поступило 5.IV 1988 г.

## О ПРОЦЕССЕ НИТРИФИКАЦИИ В ОЗЕРЕ СЕВАН

В. Г. НИКОГОСЯН

Институт микробиологии АН АрмССР, г. Абовян

В условиях современного гидробиологического режима оз. Севан сравнительное исследование микрофлоры, окисляющей аммиачные и азотистые соединения, приобретает большое значение.

Исследовались бактерии-нитрификаторы в 60-ти образцах воды и грунта оз. Севан, взятых в 1982—1983 гг. из различных глубин и участков озера.

Полученные результаты показали, что количество нитрификаторов в течение года не превышает 10 клеток в 1 мл воды, а в донных отложениях доходит до 280 клеток в 1 г влажного грунта. По сравнению с 1954 г. в донных отложениях оно в основном увеличилось. Наибольшее количество нитрификаторов в воде отмечается в апреле, мае, что совпадает с максимальным уровнем растворимого в воде кислорода. В отличие от 1954 г. в оз. Севан менее интенсивно протекает II фаза нитрификации.

Из полученных результатов следует, что количество нитрификаторов в воде оз. Севан после 1954 г. заметно не изменилось, в то время как, согласно данным Тифенбах, за последние 10 лет общее содержание бактерий в воде повысилось в 2—3 раза, а сапрофитов—в 5 раз.

Сравнительно небольшое количество нитрификаторов в оз. Севан, видимо, можно объяснить недостатком кислорода и кальция, являющихся основными лимитирующими факторами роста указанных бактерий. Возможно, что неблагоприятное влияние на рост нитрификаторов в оз. Севан оказывают и интенсивное развитие зоопланктона, поступление некоторых ядовитых веществ, развитие ряда токсических водорослей, антагонизм микроорганизмов и другие факторы.

10 с. табл. 3, библиогр. 23 назв.

Полный текст статьи деп. в ВИНИТИ, № 5507—88 от 7. VII 1988

Поступило 20.IV 1988

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ХРОМАТИНЕ ПЕЧЕНИ  
КРЫС В ПРОЦЕССЕ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗА  
МЕТОДОМ ПЛАВЛЕНИЯ

А. С. МИКАЕЛЯН, Р. Р. ВАРДАПЕТИАН

Ереванский государственный университет

Исследовали включение <sup>3</sup>H-тимидина и <sup>3</sup>H-уридина в различные фракции хроматина печени частично гепатоматированных крыс через 24

и 2 ч после введения меченых тимидина и уридина соответственно. Результаты показали, что фракция С, получаемая в верхней полосе градиента глицерина (легкая фракция), является транскрипционно наиболее активной и интенсивнее включает метки, по сравнению с остальными фракциями (В и А).

Изучали также дифференциальные кривые плавления отдельных хроматиновых фракций печени гепатэктомированных крыс на различных этапах канцерогенеза, вызванного введением диэтилнитрозоаминна (ДЭНА).

Анализ результатов позволяет подразделить процесс канцерогенеза на три выраженных этапа.

На первом этапе наблюдается уменьшение низкотемпературных зон и некоторое возрастание количества зон хроматина, плавящихся при высоких температурах. В последующем имеет место количественное возрастание зон хроматина, плавящихся при низких температурах. Кроме того, начинают уменьшаться и в дальнейшем полностью исчезают зоны, плавящиеся при температуре выше 90°. В то же время начинает возрастать количество зон с нуклеосомоподобными структурами, плавящимися при температуре около 80° и достигает 77,4, 70,1 и 59,2% для фракции А, В и С соответственно.

На втором этапе, который начинается на 48-й день регенерации, обнаруживается возрастание числа регенерирующих клеток. Параллельно количество низкотемпературных зон плавления постепенно достигает своего минимального значения (21,0%) и повторно начинает увеличиваться (с 70-го дня) при одновременном уменьшении зон, характерных для нуклеосомоподобных структур.

На третьем этапе, спустя 126 дней после первой инъекции еще обнаруживаются незначительные ареалы регенерации. На этом этапе процентное соотношение плавящихся при равных температурных интервалах зон резко возрастает до 70, 45 и 49% (фракции С, В и А соответственно), после чего уменьшается доля высокотемпературных зон.

Таким образом, опухолевое вырождение ткани сопровождается изменением количественного и качественного состава отдельных хроматиновых фракций.

9 с., библиогр. 10 назв.

Полный текст статьи деп. в ВИНИТИ, 5959 В-88 от 13/Х 1988 г.

Поступило 22.III 1988 г.

**ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ТОКСИЧЕСКИХ НИТРИЛОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ****Р. В. БАБАХАНИЯН, Л. И. БЕЛЯЕВСКАЯ, А. С. КИРСАНОВ, Л. В. ПЕТРОВ**I Ленинградский ордена Трудового Красного знамени  
медицинский институт им. акад. И. П. Павлова

Разработан новый вариант газохроматографического определения нитрила акриловой кислоты и ацетоннитрила, находящихся в равновесном состоянии в парогазовой фазе над кровью.

Условия хроматографирования: колонка из нержавеющей стали длиной 4 м и внутренним диаметром 3 мм; газ-носитель—азот; скорость газа-носителя 36 см<sup>3</sup>/мин; скорость водорода 32 см<sup>3</sup>/мин; скорость воздуха 300 см<sup>3</sup>/мин; скорости, диаметрной ленты 200 мм/час; температура термостата колонки 60°C; жидкая фаза—5% Reoplex-400 на носителе инертне АW с зернением 0,2—0,25 мм, температура испарителя 120.

Для приготовления стандартных растворов к 5 мл контрольной крови с помощью микрошприца добавляли требуемое количество ацето- и акрилонитрила, необходимое для построения калибровочного графика в предлагаемом диапазоне определяемых концентраций этих соединений. Строили калибровочный график зависимости данного компонента в мкг крови и высоты хроматографического пика (мм) на шкале  $20 \times 10^{-12}$  ампера.

После термостатирования в течение 60 мин при 30° термофлакона с кровью отбирали 1 см<sup>3</sup> парогазовой фазы и вводили в испаритель хроматографа. Оценку количественного содержания исследуемых нитрилов проводили по калибровочному графику. Точность определения исследуемых веществ составляет  $\pm 20\%$  в диапазоне определяемых концентраций паровой фазы 0,1—0,5 мг/м<sup>3</sup>.

Предлагаемый способ определения токсических нитрилов объективен, обладает достаточной чувствительностью, хорошей воспроизводимостью и может быть использован при проведении токсикологических исследований.

9 с., библиогр. 10 назв.

Полный текст статьи деп. в ВНИИП, № 5518—В88 от 7. VII 1988 г.

Поступило 3.XI 1987 г.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИТОСЕИДНЫХ КЛЕШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПЛОДОВОГО САДА

Э. С. АРУТЮНЯН, К. П. ДИЛБАРЯН, А. Р. ПОГОСОВА

Институт зоологии АН АрмССР, г. Ереван

Приводятся данные по применению биологического метода борьбы в условиях плодового сада с помощью фитосейдных клещей *Amblyseius imilis* и *Amblyseius fallacis* против растительноядных клещей *Tetranychus telarius* Linnaeus, 1753 и *Metatetranychus ulmi* Koch, 1836.

Описываются условия технологии размножения и получения больших количеств хищных клещей. В процессе размножения хищников особое значение придавали тому обстоятельству, что во время круглогодичного их размножения нужно часто обновлять маточный материал особями, взятыми из природы, и противном случае эффективность данной популяции в природных условиях снижается.

Установлено, что *A. imilis* и *A. fallacis* в условиях плодового сада в продолжение всего сезона в борьбе против растительноядных клещей *T. telarius* и *M. ulmi* высокоэффективны. Хищники высокоэффективны как при раздельном, так и при совместном использовании.

8 с., библиогр. 3 назв.

Полный текст статьи деп. в ВНИИТИ, № 1459—В88 от 7. VII 1988 г.

Поступило 12 XI 1987 г.

## ПАЛИНОМОРФОЛОГИЯ РОДА *HIERACIUM* L. (*ASTERACEAE—CICHORINAE*)

Л. К. МАНУКЯН

Институт ботаники АН Армянской ССР, Ереван

Проведено палиноморфологическое изучение 43 видов рода *Hieracium*, охватываемых 4-мя евразийскими и американскими подродами. Впервые в пределах рода *Hieracium* выявлен пороково-оровый тип апертуры. Установлены 2 типа выльцы— "*Stenotheca*" и "*Hieracium*". К типу "*Stenotheca*" относятся американские подроды, характеризующиеся эхиной скульптурой, 9 лакунами, широкими межлакунными канавками. К типу "*Hieracium*" относятся евразийские подроды, характеризующиеся эхилофатной скульптурой, 15 (20) лакунами, узкими межлакунными канавками. Тип "*Hieracium*" более специализированный, чем "*Stenotheca*".

14 с., библиогр. 15 назв.

Полный текст статьи деп. в ВНИИТИ

Поступило 6 I 1987.

ВЕРТИКАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕНДРОФЛОРЫ  
МЕГРИНСКОГО РАЙОНА АРМЯНСКОЙ ССР

Г. Р. МАРКАРЯН

Институт ботаники АН Армянской ССР, г. Ереван

Изучены вопросы вертикального распространения деревьев и кустарников в Мегринском районе. Установлено, что дендрофлора района содержит 206 видов, относившихся к 86 родам из 41 семейства, что составляет 68% общего состава дендрофлоры республики. Изучен видовой состав дендрофлоры в различных формациях древесно-кустарниковой растительности на каждые 100 м абсолютной высоты, выявлены некоторые закономерности вертикального распространения деревьев и кустарников.

Установлено, что начиная с высоты 376 м до 1250–1300 м над ур. моря увеличивается число видов древесных растений на каждый 100 м абсолютной высоты, выше этих точек оно начинает уменьшаться. Дендрофлора особенно богата на высотах 750–1250 м (121 вид, или 60% общего состава), где преобладают группировки полупустынной растительности *Caragana grandiflora*, *Ephedra distachia*, *Zygophyllum atriplicoides*, *Paliurus spina-christi*, *Pistacia mutica*, *Rhamnus pallasii* и др.

Дендрофлора этой зоны очень богата: здесь встречаются почти все растительные формации, имеющие в своем составе древесные растения: прирусловые леса, заросли ксерофильных кустарников, аридные редколесья и т. д.

Верхний предел распространения древесных растений достигает высоты 2600–2700 м над ур. м.

Число библиогр. 11 назв.

Полный текст статьи деп. в ВИНИТИ

Поступило в печать 1987 г.

## КАРЛ ГЮНТЕР ЦИММЕР

Современная наука потеряла одного из выдающихся представителей радиационной биологии бесценного директора Института радиобиологии Ядерного центра г. Карлсруэ профессора Гайнцельбергерского университета Карла Гюнтера Циммера.

Профессор Циммер умер 29 февраля 1984 г. в возрасте 76 лет. Ушел из жизни ученый, который совместно с Н. В. Тимофеевым-Ресовским, Дельбруком и Эриком Бергом внес весомый вклад в радиобиологию на заре ее становления.

После окончания физического факультета в 1936 г. молодой ученый занимался проблемой фотохимии. Однако вскоре он увлекется исследованием биологического действия ионизирующих излучений, тем более что к тому времени уже были открыты радиационно-мутационные процессы, представляющие огромный интерес для изучения молекулярных взаимодействий. К. Г. Циммер в дальнейшем писал: «Главное в этих поразительных наблюдениях состоит в том (и еще до сих пор состоит), что при передаче энергии биологическим материалам путем облучения ионизирующей радиацией поглощение чрезвычайно малого количества энергии может сопровождаться заметным биологическим действием. Для усиления впечатления достаточно сказать, например, что в чашке чая содержится такое количество тепловой энергии, которое оказалось бы смертельным для человека, если бы ее удалось передать в виде рентгеновских лучей. Результат такого сравнения достаточно интересен, чтобы затратить любые усилия, необходимые для его объяснения. Работая в Институте биофизики в Берлине-Хук, Циммер выполнил большое количество фундаментальных работ экспериментального и теоретического характера из которых назовем некоторые. Это дозиметрические исследования при облучении бактериями нейтронами дрозофилы и тигриды

и мушкетеры, мутационного процесса после такого воздействия. Далее он дал систематическое представление точной теоретической интерпретации радиационно-биологических кривых «доза—эффект», которое явилось основным направлением молекулярной радиобиологии. Совместно с Н. В. Тимофеевым-Ресовским и Дельбруком опубликовал работу «О природе мутации генов и структуре генов». Еще в 1936 г. в этой работе была выдвинута концепция генов как физико-химического единства и мутаций—как изменений их структуры. В 1947 г. К. Г. Циммер совместно с Н. В. Тимофеевым-Ресовским издает монографию «Биофизика-1», в которой был сформулирован принцип попадания в биологию, давший толчок развитию количественной радиобиологии, имеющей фундаментальное значение для понимания первичных и пусковых процессов радиобиологического действия радиации.

Проф. К. Г. Циммер фактически был первым, который признал и экспериментально доказал значение метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в радиобиологии и показал роль свободных радикалов в биологических макромолекулах при радиационных воздействиях.

Громадную работу провел проф. Циммер при организации радиобиологического института в Ядерном центре г. Карлсруэ, где были внедрены адекватные физические и биохимические методы анализа радиационных процессов в бактериофагах и ДНК. Большой резонанс имела монография «Проблемы количественной радиобиологии», опубликованная в Лондоне, а затем Атомиздатом в Москве в 1962 г. В этой книге Циммер последовательно доказал, что первичные физические события, сопровождающие процесс облучения клеткой ионизирующими частицами или квантами высокой энергии, обусловлены законами теории вероятности и квантовой физики.

Несмотря на схоластические споры вокруг этой теории сторонниками так называемого «косвенного эффекта», она была и всегда останется несомненно правильной и глубоко материалистичной.

Имя Циммера настолько тесно связано с развитием радиобиологии, что иногда забываешь о его интересах, распространяющихся на другие области знания. Он автор почти 150 публикаций, среди которых можно найти многочисленные работы, связанные с вопросами радиационной защиты, лучевой терапии и диагностики и прежде всего с проблемой микро- и микродозиметрии. Разработанная им ионизирующая камера «Аэрон» еще в 1934 г. стала основополагающей для нейтронной дозиметрии.

Как бы ни признавались Циммером аспекты лучевой терапии или применения ионизирующих излучений в разных областях науки и промышленности, он всегда выступал против применения ядерной

энергии в разрушительных целях и неоднократно указывал на чрезвычайную опасность ее.

Характерными для проф. К. Г. Циммера были строгость и требовательность к своим ученикам и коллегам, критическое отношение к новым открытиям. В последние годы Циммер работал в Советском Союзе. За эти годы им совместно с советскими учеными опубликовано большое количество работ. В 1964 и 1973 годах, будучи уже директором института в Карлсруэ, Циммер также обсуждал некоторые аспекты развития радиобиологии в Армении. При его полной поддержке проф. Тарусов Б. И. на IV Международном конгрессе по радиационным исследованиям был избран канцлером следующего конгресса.

Считаю своим долгом, от имени всех коллег и знающих лично проф. К. Г. Циммера выразить глубокое сожаление по случаю его преждевременной кончины.

*Ш. М. АВАКЯН, зав. лабораторией радиационной биофизики ЕрФНИ, действительный член Международной Академии Наук.*