

3. Ikeda S., Frank P. A., Schweiss J. H., Homan S. M. *Anesthesia and Analgesia*, 1988, 67, 360.
4. Leeuwenkamp O. R., Chin N. L. J., Van der Mark E. J., Van Bennekom W. P., Bult A. In: *Physicochemical, Analytical and Pharmacological Aspects of the Pentacyanonitrosylferrate (II) Ion (Nitroprusside)*. Ed. O. R. Leeuwenkamp, s-Gravenhage, 1985, 49.
5. Michenfelder J. D. *Anesthesiology*, 1977, 46, 196.
6. Nakamura S., Shin T., Hirokata Y., Shigematsu A. *Br. J. Anaesth.*, 1977, 49, 1239.
7. Nicholls P., Chance B. In: *Molecular Mechanisms of Oxygen Activation*. Ed. O. Hayashi. Acad. Press. New York-London, 1974, 479.
8. Schlant R. C., Tsagaris T. S., Robertson R. J. *Am. J. Cardiol.*, 1962, 9, 51.
9. Schulz K. D., Schulz K., Schulz G. *Nature (London)* 1977, 265, 750.
10. Tinker J. H., Michenfelder J. D. *Anesthesiology*, 1976, 45, 340.
11. Van Gelder B. F. *Biochem., Biophys. Acta.*, 1966, 118, 36.
12. Van Gelder B. F., Slater E. C. *Biochem.-Biophys. Acta*, 1962, 58, 593.
13. Voshikawa S., Orli Y. *Biochem. J.*, 1972, 71, 859.
14. Yu C., Yu L., King T. E. *J. Biol. Chem.*, 1975, 250, 1383.

УДК 612.42—018

А. В. ЗИЛЬФЯН, Х. С. САДЯН, В. Г. ХАЧАТРЯН, М. С. ПЕТРОСЯН,
М. И. ГЕВОРКЯН, С. Г. АРУТЮНЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ НА НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУТЕЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ

Изучено влияние общего пула продуктов жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ) тимуса питательных крыс и его отдельных фракций на состояние путей микрогемодинамики. Установлено, что однократное внутривенное введение ПЖЛ и его III фракции сопровождается признаками повышенной сосудистой проницаемости, которая в значительной степени обусловлена дегрануляцией тканевых лаброцитов и усиленным поступлением в периваскулярное пространство гистамина.

Известно, что стимулированные митогенами и антигенами лимфоциты вырабатывают широкий спектр биологически активных веществ (БАВ), благодаря которым, в частности, осуществляются межклеточные взаимоотношения, процессы дифференциации и стимуляции в иммунной системе [10—12]. В настоящее время доминирует точка зрения, согласно которой гормоноподобные вещества и медиаторы, вырабатываемые в самой иммунной системе, рассматриваются в качестве БАВ, предназначенных исключительно для внутривенного пользования [6, 9]. Однако не исключено, что ПЖЛ могут функционировать и в качестве короткодистантных факторов, точкой приложения которых является не только иммунная, но и другие интегративные системы организма. Поскольку стимулированные в условиях *in vivo* и *in vitro* лимфоциты являются источником самых разнообразных по природе и точке приложения БАВ, нам представляется более целесообразным и обоснованным изучение продуктов жизнедеятельности именно «интактных» лимфоцитов. Подобная направленность исследований открывает широкие возможности изучения биологической роли

вырабатываемых лимфоцитами гормоноподобных веществ в условиях нормального функционирования организма.

В этой связи, на наш взгляд, перспективны исследования биологической активности ПЖЛ в качестве короткодистантных факторов, прямо или косвенно осуществляющих свой реализующий эффект на составные звенья путей микрогемоциркуляции.

Материал и методы

Опыты ставились на белых беспородных крысах-самцах массой 180—200 г. Контрольную группу составили животные, которым вводилась только среда культивирования лимфоцитов (среда 199). Опытная группа разделялась на 4 подгруппы, в которых крысам вводили соответственно: общий пул ПЖЛ, его I, II и III фракции.

Методика выделения общего пула ПЖЛ и хроматографическая характеристика его отдельных фракций детально изложена нами ранее [5]. В первой серии экспериментов ПЖЛ и фракции в объеме 1 мл вводились однократно в бедренную вену крысам, которых забивали спустя 20 минут. Во второй серии животные выводились из эксперимента спустя 3 минуты после интраперитонеального введения ПЖЛ и фракций. Объектом исследования служили брыжейка и подкожная рыхлая соединительная ткань контрольных и подопытных животных. Пленочные препараты окрашивали азур II-эозином, толуидиновым синим, азаном, по Гайденгайну, на фибрин по Вейгерту. Оценка сосудистой проницаемости осуществлялась посредством прижизненного внутривенного введения коллоидного угля [3].

В каждом пленочном препарате брыжейки производился подсчет 100 тучных клеток с учетом различных степеней их дегрануляции. Гистамин в тучных клетках брыжейки определяли флюоресцентным методом с использованием ортофталевого альдегида фирмы Serva (ФРГ). Количественное определение гистамина производилось в 50 тучных клетках каждого животного при помощи микроскопа Люма-3 с последующим пересчетом на одну тучную клетку. Количество гистамина выражали в условных единицах флюоресценции. Полученный материал был подвергнут математической обработке с оценкой статистической значимости по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, однократное внутривенное введение общего пула ПЖЛ, его II и III фракций сопровождалось повышенной сосудистой проницаемостью в системе микрогемоциркуляции брыжейки, что выражалось имбибцией стенок микрососудов низкомолекулярными плазменными белками, умеренным периваскулярным отеком. Повышенная проницаемость была зарегистрирована преимущественно в веноулярном отделе микроциркуляции. Микрососуды веноулярного колена имели извилистый ход, выглядели неравномерно дилатированными. В различных звеньях микрогемоциркуляторного русла реакция эндотелиоцитов на интраваскуляр-

ное введение ПЖЛ была разнонаправленной. Так, в микрососудах артериолярного колена (артериолы, метаартериолы, прекапилляры) возрастала контрактильная способность эндотелиоцитов, в результате чего заметно расширенными **выглядели межэндотелиальные** участки интимы. В микрососудах веноулярного колена (собираательные вены, посткапилляры) цитоплазма эндотелия была набухшей, вакуолизированной, ядра—гипохромными и гипертрофированными, вследствие этого межэндотелиальные пространства отсутствовали, поскольку смежные эндотелиоциты весьма плотно прилегали друг к другу.

Следует отметить, что введение вазоактивных фракций ПЖЛ не сопровождалось повреждением клеточных и неклеточных структур соединительно-тканной основы брыжейки. Лишь в интимах и периваскулярных участках микрососудов обнаруживался процесс поверхностной дезорганизации соединительной ткани в виде точечной или пятнистой γ -метахромазии. Помимо общепринятых морфологических методов, оценка сосудистой проницаемости осуществлялась нами и при помощи функционального теста—прижизненного внутривенного введения коллоидного угля и последующего подсчета числа меченных тушью микрососудов. Как видно из табл. 1, введение общего пула ПЖЛ, его II и III фракций сопровождалось заметным повышением сосудистой проницаемости, что проявлялось увеличением числа микрососудов с II—IV степенью метки. Относительно высокие показатели, свидетельствующие в пользу повышенной сосудистой проницаемости, были зарегистрированы при введении подопытным животными III фракции ПЖЛ. Так, число микрососудов с IV степенью метки в этой группе почти в 2 раза превышало аналогичный показатель во II опытной группе.

Таким образом, повышенная сосудистая проницаемость, которая возникала при введении интактным животным общего пула ПЖЛ тимуса, была обусловлена преимущественно его III фракцией. Показатели проницаемости микрососудов во второй опытной группе (I фракция ПЖЛ) не отличались от контрольных.

Каковы же возможные механизмы повышенной проницаемости в системе микрогемоциркуляции, возникающие при внутривенном введении отдельных фракций ПЖЛ тимуса? Возможно, указанные фракции оказывают непосредственное влияние на составные компоненты микрососудов. Повышенная сосудистая проницаемость в системе микрогемоциркуляции может быть результатом воздействия на структурные компоненты микрососудов ряда медиаторов, протеолитических и окислительных ферментов в результате активации или деструкции клеток крови (нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов), тем более что роль вышеуказанных клеточных элементов в регуляции кровообращения на различных уровнях ее организации дискутируется в литературе [2, 8, 9]. Допускается также прямое или опосредованное действие III фракции ПЖЛ на тканевые тучные клетки, которые рассматриваются в качестве важного экстраваскулярного фактора регуляции конечного звена терминального кровотока—микроциркуляторного русла [1, 4, 7]. Исходя из

последнего предположения, мы провели специальные исследования по оценке функционального состояния тучных клеток в условиях введения интактным животным общего пула ПЖЛ и его отдельных фракций. Как показали результаты опытов данной серии, обобщенные в табл. 2, под влиянием общего пула ПЖЛ (при их внутривенном введении) заметно возрастало содержание тучных клеток с выраженными процессами дегрануляции. Введение же III фракции ПЖЛ сопровождалось более значительным увеличением содержания дегранулированных форм тучных клеток. Так, число тучных клеток с резко выраженными процессами дегрануляции (III степень) более чем в 2 раза превышало аналогичный показатель первой опытной группы (общий пул ПЖЛ) и почти в 6 раз—контрольной группы. Как показали результаты количественной флуоресцентной микроскопии, у животных первой и четвертой опытных групп в результате дегрануляции тучных клеток в них значительно понижалось содержание гистамина. II и III фракции ПЖЛ существенного влияния на процессы дегра-

Таблица I

Показатели проницаемости микрососудов брыжейки крыс
при введении ПЖЛ тимуса

Группы животных	Общее колич. меченых сосудов	Распределение по степеням проницаемости			
		I	II	III	IV
Контрольная	$3,7 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	—
Опытная I (Общий пул)	$16,0 \pm 1,5$ $t=8,3$	$2,8 \pm 1,1$ $t=0,5$	$3,0 \pm 0,8$ $t=2,2$	$6,0 \pm 0,8$ $t=7,2$	$4,2 \pm 0,95$
Опытная II (I фракция)	$4,6 \pm 0,8$ $t=1,0$	$2,7 \pm 0,5$ $t=1,0$	$1,3 \pm 0,3$ $t=1,5$	$0,7 \pm 0,3$ $t=0,7$	—
Опытная III (II фракция)	$17,6 \pm 1,2$ $t=11,3$	$2,7 \pm 0,5$ $t=1,0$	$6,2 \pm 0,7$ $t=7,1$	$5,6 \pm 0,5$ $t=10,2$	$3,5 \pm 0,4$
Опытная IV (III фракция)	$18,0 \pm 1,8$ $t=7,9$	$3,0 \pm 0,5$ $t=1,3$	$3,5 \pm 0,4$ $t=5,7$	$4,6 \pm 1,0$ $t=4,0$	$6,8 \pm 0,8$

Примечание. Во всех группах животных $n=6$.

нуляции не оказывали (табл. 2). Таким образом, однократное интраваскулярное введение общего пула ПЖЛ и его III фракции сопровождалось процессами дегрануляции и усиленным выбросом тучными клетками в периваскулярное пространство гистамина. Полученные результаты позволили предположить, что отдельные фракции ПЖЛ оказывают непосредственное влияние на секреторные процессы в лаброцитах. Именно с целью подтверждения или отрицания подобного механизма действия ПЖЛ и их фракции вводились интактным животным внутривенно, поскольку указанный способ введения является адекватным приемом, позволяющим изучить влияние различных факторов на функциональное состояние тучных клеток брыжейки. Как видно из табл. 2, в брыжейке интактных крыс через 2 минуты после введения общего пула ПЖЛ преобладали тучные клетки с III степенью дегрануляции. При этом содержание в них гиста-

мина понижалось по сравнению с контрольной группой почти в 2 раза. При анализе отдельных фракций ПЖЛ было установлено, что существенные структурные и функциональные сдвиги в тканевых тучных клетках происходят в основном при введении III фракции. Так, повсеместно преобладали дегранулированные формы тучных клеток, содержание которых заметно превышало аналогичные показатели во всех изучаемых группах данной серии, именно в четвертой опытной группе определялись наиболее низкие показатели гистамина (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функционального состояния тучных клеток
в условиях введения ПЖЛ

Способ введения	Г р у п п ы	Группы тучных клеток по степени дегрануляции			Гистамин
		I	II	III	
Интраваскулярный	контрольная	75,5±2,8	18,5±2,2	5,3±0,6	19,6±0,2
	опытная I (общий пул)	60,8±3,2 t=3,6	25 ±2,0 t=2,5	13,3±1,7 t=4,4	13,4±0,3 t=18,5
	опытная II (I фракция)	69,7±1,3 t=1,9	20,3±2,3 t=0,6	8,0±1,2 t=2,0	19,4±1,5 t=0,1
	опытная III (II фракция)	71,8±2,6 t=1,0	23,8±2,9 t=1,5	4,3±1,0 t=0,8	17,7±3,1 t=0,6
	опытная IV (III фракция)	26,2±2,6 t=16,0	43,8±3,1 t=6,3	30,0±3,0 t=7,9	11,8±1,2 t=5,2
Интраперитонеальный	контрольная	63,7±2,3	27,1±2,0	9,2±1,0	20,6±1,7
	опытная I (общий пул)	20,8±1,4 t=15,9	35,5±4,7 t=1,6	43,7±4,0 t=7,8	10,8±0,9 t=5,1
	опытная II (I фракция)	68,0±3,7 t=1,0	23,0±2,4 t=1,3	9,0±1,7 t=0,1	21,7±1,4 t=1,5
	опытная III (II фракция)	54,0±2,1 t=3,1	31,0±1,1 t=1,5	15,1±1,4 t=3,5	14,9±3,5 t=1,5
	опытная IV (III фракция)	9,7±1,7 t=18,6	23,6±2,4 t=1,1	68,5±2,1 t=25,7	5,9±1,3 t=7,0

Таким образом, благодаря интраперитонеальному способу введения ПЖЛ удалось установить, что их III фракция оказывает непосредственное стимулирующее действие на тучные клетки. Результаты проведенных морфофункциональных исследований установили, что интраваскулярное введение III фракции ПЖЛ сопровождается повышением проницаемости микрогемодиализаторного русла, которая в значительной степени обусловлена дегрануляцией лаброцитов и усиленным поступлением в периваскулярное пространство гистамина, вазодилатационный эффект которого на конечные звенья терминального кровотока считается установленным [1, 3, 7, 9]. В то же время необходимо отметить, что в механизме повышенной проницаемости и дегрануляции лаброцитов могут быть заинтересованы и другие факторы, оказывающие прямое или опосредованное влияние на структурные компоненты микрососудов.

В заключение считаем необходимым отметить, что введение отдельной фракции ПЖЛ сопровождается, по-видимому, активацией

гистогематического барьера и усилением транскапиллярного обмена, о чем свидетельствовала повышенная сосудистая проницаемость в регионе микрогемодиализаторного русла при полном отсутствии признаков поражения клеточного и неклеточного компонентов соединительной ткани. Выдвинутое положение, безусловно, не является категоричным, поскольку нуждается в окончательном подтверждении. Для разрешения поставленной задачи нами в последующем будут изучены ультраструктурные сдвиги в составных компонентах стенок микрососудов, ряд функциональных показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов между кровью и тканью на уровне микроциркуляторного русла.

ЦНИЛ Ереванского
медицинского института

Поступила 19/V 1988 г.

Ա. Վ. ԶԻԼՖԱՆ, Խ. Ս. ՍԱԶԱԴԻԱՆ, Վ. Գ. ԽԱՉԱՏՐԻԱՆ, Մ. Ս. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ,
Մ. Ի. ԳԵՎՈՐԿԻԱՆ, Ս. Գ. ՀԱՐՈՒԹՅԱՆՅԱՆ

**ԼԻՄՖՈՑԻՏԵՆԵՐԻ ԿԵՆՏԱԳՈՐԾՈՒՆԵՆՈՒԹՅԱՆ ԱՐԳԱՍԻՔՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԱՐՅԱՆ ՄԻԿՐՈՇՐԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԻ ԿԱՌՈՒՑԱՄԱՍԻՆԵՐԻ ԵՎ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ**

Ուսումնասիրված է ինտակտ առնետների թիմուկի լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքի (ԼԿԱ) ազդեցությունը արյան միկրոշրջանառության ուղիների վրա:

Հաստատված է, որ ԼԿԱ և նրա երրորդ ֆունկցիայի միանվագ ներերակային ներարկումը ուղեկցվում է անոթների թափանցելիության բարձրացմամբ, որը պայմանավորված է հյուսվածքային լարրոցիտների դեգրանուլյացիայով և շուրջանոթային տարածության մեջ հիստամինի արագ ներթափանցմամբ:

A. V. ZILFIAN, Kh. S. SAYADIAN, V. G. KHACHATRIAN, M. S. PETROSSIAN,
M. I. GEVORKIAN, S. G. HAROUTYUNIAN

**THE EFFECT OF LYMPHOCYTES VITAL ACTIVITY PRODUCTS ON
SOME STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICES OF MICROCIRCULATORY WAYS**

It has been established that the single intravenous injection of the products of lymphocytes' vital activity results in the signs of vessels' penetration's increase, activation of histohematic barrier and intensification of transcapillary exchange.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров П. Н., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. В кн.: Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. М., 1976, с. 236.
2. Габриелян Э. С., Акопов С. Э. В кн.: Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985, с. 399.
3. Горизонтова М. П., Алексеев О. В., Чернух А. М. Бюл. exper. биол., 1975, т. 79, 3, с. 23.
4. Горизонтова М. П. Патол. физиол. и exper. терапия, 1986, 3, с. 79.
5. Зильфиан А. В., Овсепян Р. С., Хачатрян В. Г., Петросян М. С., Арутюнян С. Г. ДАН АрмССР, 1987, 3, с. 142.
6. Петров Р. В. В кн.: Иммунология. М., 1987, с. 416.

7. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. В кн.: Микроциркуляция. М., 1975, с. 455.
8. Blattner W., Straub P., Jeannert C. et al. Amer. J. Physiol., 1979, 236, 3, 447.
9. Cohen S., Yoshida T. В кн: Механизмы иммунопатологии. М., с. 62.
10. Remold N., David J. In: Mechanisms of cell-mediated immunity. Ed. R. T. McCluskey a. S. Gohen., John Willey, New York, 1974, 25.
11. Rokin R. J. Immunol., 1976, 116, 816.
12. Ward P., Remold H., David J. Cell. Immunol., 1970, 1, 162.

УДК 616.348—006:599.323

О. Я. ДАВТЯН, А. А. БАГДАСАРЯН, Э. В. МАНУКЯН, Л. А. РУХКЯН,
Р. А. ЗАХАРЯН, А. А. АГАБАЛЯН

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК

Изучалась биологическая активность опухолевой ДНК, выделенной из аденокарциномы толстой кишки человека. Показано, что внутрибрюшинное введение 100 мкг ДНК из опухоли человека приводит к развитию неопластических изменений в толстой кишке экспериментальных животных. Изучена динамика развития морфологических изменений от легкой степени дисплазии до возникновения рака.

Благодаря достижениям молекулярной онкологии в настоящее время разработана теория онкогенеза, согласно которой важнейшим звеном злокачественной трансформации клетки является клеточный онкоген [1, 2, 8]. Функции, выполняемые онкогенами в нормальных клетках, изучены пока недостаточно, однако имеются данные об участии их в регуляции процессов роста, пролиферации, дифференцировки клеток [6, 7]. Различные активирующие воздействия (химические и физические канцерогены, вирусы и другие), генетическая перестройка приводят к превращению нормального клеточного гена в онкоген, способный трансформировать клетку из нормальной в опухолевую. Практическое подтверждение трансформационной активности онкогенов получено в экспериментах *in vitro* при внесении опухолевой ДНК или изолированных онкогенов в культуру клеток [3, 4, 5].

Нами изучалась биологическая активность ДНК, выделенной из опухоли человека, на основе морфологических изменений, возникающих в толстой кишке крыс после введения им опухолевой ДНК.

Материал и методы

В работе использовали 120 беспородных крыс массой 180—200 г. ДНК из опухоли толстой кишки, резецированной по поводу аденокарциномы, выделяли по методу Маггит [9]. Очистку от примесей РНК проводили обработкой РНК-азой, гель-фильтрацией на колонках с сефарозой 4В. Идентификацию ДНК осуществляли с помощью электрофореза в 1% геле агарозы. Количественные и качественные характеристики полученных препаратов ДНК изучали спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО).

Препараты ДНК вводили животным внутрибрюшинно (в/бр), внутримышечно (в/м) и подкожно (п/к), однократно, в дозе