

По сравнению с хроническим однократное введение бензидаина в дозе 40 мг/100 г массы (см. рис. 1, *в*) приводит к резкому угнетению активности АХЭ во всех фракциях мозга и на всех сроках исследования.

Сопоставляя полученные данные по влиянию бензидаина на активность АХЭ мозга крыс с таковыми, полученными в идентичных условиях с использованием *o*-толидина (рис. 2), видим, что реакция со стороны системы АХ – АХЭ менее выражена, что свидетельствует о различной степени токсичности препаратов. С другой стороны, необходимо отметить, что реакция со стороны нервной системы на однократное введение бензидаина в дозе 40 мг/100 г массы и после хронического введения этого препарата в суммарной дозе резко противоположного характера (см. рис. 2, *б, в*). На фоне как однократного введения 10 мг/100 г массы, так и 4-кратного введения (ежедневно по 10 мг/100 г массы) выявлены однонаправленные изменения активности АХЭ в субклеточных фракциях мозга (см. рис 2, *а, б*). Необходимо обратить внимание на перераспределение фермента между субклеточными фракциями мозга. Причем этот момент более выражен на фоне бензидаина, чем *o*-толидина. Кроме того, отмечено наибольшее снижение активности фермента после однократного введения бензидаина в дозе 40 мг/100 г массы.

Согласно данным [1], ароматические амины способны ковалентно связываться с макромолекулами, в частности с белками. По-видимому, на уровне синапса это может быть сам фермент, либо холинорецептор, что может, в свою очередь, привести к нарушению активности фермента или сказаться на мембранном эффекте. С другой стороны, необходимо учесть, что высокий уровень активности АХЭ в митохондриях после однократного введения, например, 10 мг/100 г массы мог быть вызван активацией процессов синтеза фермента. Бесспорно, регуляция синтеза фермента малыми дозами бензидаина четко проявляется и в низкоскоростной фракции. При увеличении дозы ароматических аминов до 40 мг/100 г массы, введенных однократно, четко прослеживается падение активности АХЭ во всех исследуемых фракциях мозга, что свидетельствует, по-видимому, о необратимом взаимодействии аминобифенилов с белками, и это приводит к инактивации белка-фермента (см. рис. 1, *в*; 2, *в*).

Таким образом, бензидин и *o*-толидин, близкие по строению вещества, оказывают неодинаковый эффект на состояние системы АХ – АХЭ. Это проявляется в различной чувствительности активности АХЭ субклеточных фракций мозга крыс в зависимости от дозы и строения аминобифенилов, а также от активации ферментов, ответственных за синтез ацетилхолина.

Список литературы

1. Сейц И. Ф., Князев П. Г. Молекулярная онкология. Л., 1989.
2. Самоуи I., Фонио А., Винеце I. // Acta Physiol. 1962. V. 21. P. 360.
3. Нестрин S. // Journ. Biol. Chem. 1949. V. 180. № 1. P. 249.
4. Lowry O. H., Rosebrough N., Farr A. L., Randall A. I. // Journ. Biol. Chem. 1951. V. 192. № 1. P. 265.
5. Канцерогенные вещества: Справочник // Материалы междунар. агентства по изучению рака / Под ред. В. С. Трусова. Л., 1987.
6. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. Мн., 1973.
7. Грийз В. Ф., Филов В., Ивин В. // Некоторые аспекты количественной связи канцерогенных замещенных бензидинов с их физико-химическими свойствами. Л., 1985.

УДК 661.728:615.91—99

Г. Г. КОНДРАТЕНКО, Т. Л. ЮРКШТОВИЧ, В. А. СТЕЛЬМАХ

ПОЛИКАПРАН. 4. ОСОБЕННОСТИ БИОДЕГРАДАЦИИ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИКА ПРИ ИМПЛАНТАЦИОННОМ ПРИМЕНЕНИИ

The more positive dynamics in the conditions of the implantational application of polycapran in comparison with the haemostatical gauze at the experimental wound of the liver of rabbits are observed. It was shown, that the biodegradation of polycapran in the conditions of the experiment is completed in 28 days after the implantation.

Полимер-лекарственный комплекс ϵ -аминокапроновой и полиангидроглюкуроновой кислот, получивший фармакопейное название поликапран, является эффективным местным гемостатиком, способным купировать кровотечения различного генеза, локализации и силы [1, 2]. Полимерная основа комплекса способна к биодеградации [3], чем и определена возможность имплантационного применения поликапрана в хирургической практике. Существующие медико-биологические требования к имплантационным формам лекарственных средств [4] и имеющиеся сведения о возможно неполной деструкции отдельных оксиглюкозных препаратов в организме [5] предопределили изучение процессов биодеградации поликапрана и реакции окружающих имплантант тканей.

Материал и методика

Эксперименты выполнены на 32 кроликах породы «Шиншилла», исходной массой 3,5 – 4,0 кг. Образцы поликапрана соответствовали ВФС 42-2033-90 [2] и представляли собой пластины размером 7x8 см, имеющие фактуру трикотажного волокна и стерилизованные облучением в дозе 25 кГр. У всех животных под наркозом с соблюдением правил асептики и антисептики проводили верхне-срединную лапаротомию, выводили наружу одну из левых долей печени, на которую скальпелем наносили резаную рану 3 – 5 см длиной и глубиной (площадь раневой поверхности – 8 – 10 см²). Первой группе кроликов на кровоточащую поверхность апплицировали в два слоя салфетки марли кровоостанавливающей (МК, препарат сравнения, ФС 1116 – 88), второй – салфетки поликапрана и после полной остановки кровотечения фиксировали тремя-четырьмя отдельными кетгутовыми швами к капсуле печени. Брюшную полость осушивали и наглухо ушивали. На 7-е, 14, 21 и 28-е сут послеоперационного периода проводили изучение морфологического состава крови, содержание общего белка и его фракций в сыворотке крови, уровня глюкозы, мочевины, билирубина в крови, а также активности сывороточных аланин- и аспартатаминотрансфераз [6, 7]. В эти же сроки по три кролика из каждой группы выводили из опыта, осуществляли ревизию их брюшной полости и мест имплантации, забирали образцы печени на гистологическое и гистохимическое исследование с окраской гематоксилин-эозином по Ван-Гизону, методом ШИК по Мак-Манусу, Суданом III – IV, метиловым зеленым – пиронином по Броше [8, 9]. Экспериментальные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики [10].

Результаты и их обсуждение

Имплантационное применение при экспериментальной травме печени марли кровоостанавливающей и поликапрана способствует развитию стойкого гемостаза [1]. Послеоперационный период протекает у животных без каких-либо осложнений. Использование поликапрана сопровождается нормальным или даже несколько повышенным содержанием в периферической крови эритроцитов (на 14-е сут: фон $4,70 \pm 0,16$ и опыт – $5,31 \pm 0,23 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,05$), а при применении МК – анемичными сдвигами эритропенического характера (таблица). По-видимому, имплантация МК привносит более значительный вклад в развитие воспалительного компонента, ибо уровень лейкоцитов в периферической крови является в течение 14 сут послеоперационного периода повышенным на 36,2 – 67,6 % ($p < 0,01 - 0,05$). В крови животных с имплантированным поликапраном наблюдается билирубинемия (повышение в 1,28 раза фоновых значений, $p < 0,05$) через неделю после операции, а с имплантированной МК – через две недели (см. таблицу). Создается впечатление, что динамика изменений ряда морфо-функциональных показателей организма кроликов при имплантационном применении поликапрана проявляет более положительную направленность, чем при использовании МК и носит скорее адаптационный характер. Общая тенденция показателей свидетельствует, что дисгемостатические сдвиги, индуцируемые в организме гепатохирургической травмой и гемостатическим лечением МК, восстанавливаются в течение 7 – 14 сут послеоперационного периода, а при применении поликапрана – до 7 сут (см. таблицу).

Полимер-лекарственный комплекс ϵ -аминокапроновой и полиангидро-
роглукуроновой кислот обладает более выраженной, чем МК, способно-
стью воздействовать на биохимические процессы в печени. Так, наблю-
дается возрастание активности сывороточной аспаратаминотрансферазы
на 14–21-е сут послеоперационного периода в 1,55–2,15 раза ($p < 0,01$)
и снижение концентрации мочевины в крови (см. таблицу). Указанное
отражает более высокий уровень биологической активности поликапрана
по отношению к препарату сравнения в условиях их имплантационного
применения.

Некоторые гематологические и биохимические показатели кроликов
при имплантировании марли кровоостанавливающей и поликапрана
($M \pm m$)

Показатели	Время из- учения, сутки после опера- ции	Имплантационное применение при гепатохирургической травме	
		марли кровооста- навливающей	поликапрана
Содержание гемоглобина в крови, г/л	Фон	110,05 \pm 3,19	
	7	135,8 \pm 1,20*	90,40 \pm 0,76*
	14	116,5 \pm 3,20	107,14 \pm 1,55
	21	111,0 \pm 3,70	102,86 \pm 2,10
Содержание эритроцитов в крови, $10^{12}/л$	Фон	4,70 \pm 0,16	
	7	4,48 \pm 0,08	4,59 \pm 0,19
	14	4,26 \pm 0,16	5,31 \pm 0,23*
	21	4,22 \pm 0,07*	4,93 \pm 0,14
Содержание лейкоцитов в крови, $10^9/л$	Фон	7,48 \pm 0,61	
	7	12,54 \pm 0,80*	7,30 \pm 0,40
	14	10,19 \pm 0,32*	7,06 \pm 0,27
	21	7,07 \pm 0,53	6,70 \pm 0,43
Содержание общего белка в сыворотке кро- ви, г/л	Фон	63,40 \pm 1,30	
	7	63,40 \pm 1,00	69,40 \pm 1,40*
	14	64,60 \pm 0,68	61,60 \pm 1,20
	21	61,20 \pm 2,60	63,80 \pm 1,40
Содержание альбуминов в сыворотке крови, г/л	Фон	45,21 \pm 2,44	
	7	42,68 \pm 3,62	48,52 \pm 5,70
	14	42,87 \pm 3,49	47,56 \pm 1,19
	21	41,23 \pm 5,23	49,85 \pm 0,99
Альбумино-глобулиновый показатель, усл. уд.	Фон	0,87 \pm 0,08	
	7	0,78 \pm 0,08	1,05 \pm 0,18
	14	0,77 \pm 0,13	0,91 \pm 0,04
	21	0,76 \pm 0,17	0,99 \pm 0,07
Содержание билирубина в крови, мМ/л	Фон	2,47 \pm 0,17	
	7	2,88 \pm 0,20	3,15 \pm 0,22*
	14	3,19 \pm 0,32*	2,87 \pm 0,54
	21	2,75 \pm 0,30	2,41 \pm 0,33
Содержание мочевины в крови, мМ/л	Фон	3,07 \pm 0,23	
	7	4,88 \pm 0,20*	1,99 \pm 0,31*
	14	1,99 \pm 0,09*	2,33 \pm 0,20*
	21	3,85 \pm 0,46	2,48 \pm 0,91
Активность аспаратаминотрансферазы в сыворотке, нкат/л	Фон	0,85 \pm 0,10	
	7	0,81 \pm 0,09	1,12 \pm 0,18
	14	0,90 \pm 0,14	1,40 \pm 0,12*
	21	0,65 \pm 0,06	1,40 \pm 0,12*
Активность аланинаминотрансферазы в сы- воротке, нкат/л	Фон	1,12 \pm 0,17	
	7	1,50 \pm 0,18	1,20 \pm 0,34
	14	1,22 \pm 0,10	1,50 \pm 0,36
	21	1,34 \pm 0,10	1,51 \pm 0,35

Примечание: *—статистически достоверные отличия от фоновых показателей ($p < 0,05$)

Микроскопическое исследование реакции печеночной ткани на 7-е сут
выявило сохраненную в основном гистоархитектонику органа. В парен-

химе встречаются отдельные некротизированные участки, по периферии которых гепатоциты выявлялись с признаками регенерации, а единичные клетки – в стадии зернистой дистрофии. Портальные тракты слабо инфильтрированы лимфоидными элементами. Волокна поликапрана окружены грануляционным валом, отделены от паренхимы печени прослойкой незрелой соединительной ткани. Содержание гликогена и липидов в гепатоцитах обычное, а РНК – несколько увеличенное. В отдаленных от имплантата участках органа регистрируются слабо выраженные явления гепатита; содержание гликогена, липидов и РНК не отличается от контрольного уровня. Аналогичная картина наблюдается в этот период и при имплантации МК. Однако в этом случае отмечаются фибриновые наложения в местах имплантации, появление на периферии органа клеток с явлениями умеренно выраженного перигепатита.

К 14-м сут послеоперационного периода печеночная ткань микроскопически полностью восстанавливала свою структуру. Воспалительная инфильтрация была незначительной, преимущественно в центре долек. В препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, волокна поликапрана окружены молодой соединительной тканью с большим количеством гигантских клеток и сидерофагов. Гепатоциты с признаками дегенерации не обнаружено, внутриклеточное содержание липидов находилось на контрольном уровне, а РНК – незначительно выше, чем в контроле. В отдаленных участках печени гистологически наблюдали картину легкого межлочного гепатита с нормальным содержанием в клетках липидов, гликогена и РНК. Близкая картина наблюдается в этот период и при имплантации МК, однако окружающий волокна гемостатика лимфоцитарный вал более пышный с большим количеством гигантских многоядерных клеток.

На 21-е сут в месте имплантации и в отдаленных участках органа наблюдается обычная гистоструктура, содержание в клетках РНК, гликогена и липидов обычное. Междольковые соединительнотканые прослойки незначительно расширены. Поликапран находится в виде отдельных фрагментов, окруженных незначительным воспалительным валом. При имплантации препарата сравнения отмечается значительная пролиферация соединительной ткани. Среди воспалительного инфильтрата и грануляционной ткани можно заметить массивные элементы гемостатического материала.

К 28-м сут биодеградация поликапрана полностью завершена и только в соединительнотканном рубце содержатся отдельные макрофаги с гранулами препарата. Печеночная паренхима во всех участках имеет нормальную микроструктуру и обычную гистофункциональную картину. Процесс резорбции МК в этот период еще полностью не завершён, гистологически выявляется усиленная утилизация макрофагами фрагментов препарата.

Таким образом, поликапран оказывает благоприятное влияние на течение послеоперационных процессов при хирургическом лечении травмы печени. Биодеградация препарата полностью завершается к 28-м сут, при этом наблюдается более положительная динамика исчезновения воспалительного компонента и некоторое улучшение восстановительных процессов в окружающих имплантант тканях печени по сравнению с традиционно применяемым локальным гемостатиком оксицеллюлозной природы – марлей кровоостанавливающей.

Список литературы

1. Алинковская В. А., Капуцкий Ф. Н., Стельмах В. А. и др. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2: Хим. Биол. Геогр. 1993. № 1. С. 34.
2. Поликапран / ВФС 42-2033-90. М., 1990.
3. Капуцкий Ф. Н., Юрштович Т. Л. Лекарственные препараты на основе производных целлюлозы. Мн., 1989.
4. Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения. М., 1987.
5. Кассин В. Ю., Андреев С. Д. // Экспериментально-клинические аспекты применения биологических полимеров в медицине. М., 1981. С. 12.

6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. М., 1987.
7. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия. Мн., 1976.
8. Меркулов Г. А. Курс патологической техники. М., 1964.
9. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии и гистологической техники. М., 1982.
10. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.

УДК 581.2.02

В. М. ЮРИН, А. И. СОКОЛИК

РАСТИТЕЛЬНАЯ КЛЕТКА КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕМБРАНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

In terms of changes in the stationary and kinetic bioelectrical parameters the xenobiotic membranotropic effect on characean cells is described. It is shown that non-specific effect is to be determined by modifying electrodiffusion properties of the cell membrane.

Как отмечалось ранее [1, 2], клетки харовых водорослей обладают высокочувствительной и дифференцированной реакцией на различные химические агенты. Механизмы многих мембранотропных эффектов могут в принципе оказаться близкими у широкого класса биологических мембран, что позволяет перенести качественные зависимости, установленные на клетках харовых водорослей, на иные типы клеток. Наглядным примером такого подхода служат работы японских исследователей [3–5], в которых изучалось влияние одорантов на биоэлектрическую реакцию клеток *Nitella*. На основании полученных данных авторы делают выводы об аналогии между молекулярными механизмами развития под действием одорантов реакции обонятельных клеток и клеток *Nitella*. Более того, в работе [6] выдвигаются экспериментальные доказательства о наличии в клетках харовых водорослей систем, имеющих определенное сходство с α - и β -адренорецепторами животной клетки. В этой связи представляется целесообразным, по крайней мере на предварительных этапах, рекомендовать использование в качестве тестового объекта клетки харовых водорослей в системах скрининга биологической активности химических соединений.

В настоящей работе были поставлены задачи исследовать мембранотропные эффекты ксенобиотиков (на примере некоторых антибиотиков) и провести интерпретацию полученных экспериментальных данных в рамках развиваемых нами подходов [1, 2, 7].

Материал и методика

Экспериментальный материал получен в опытах с харовой водорослью *Nitella flexilis*. В экспериментах использовались 2-я или 3-я интернодальные клетки водоросли, выращиваемые в лабораторных условиях. Для регистрации электрических характеристик применялась стандартная микроэлектродная техника [8]. Опыты проводились либо в искусственной прудовой воде (ИПВ) состава 10^{-4} М КСl, 10^{-3} М NaCl и 10^{-4} М CaCl₂, либо в безкальциевой среде (ИПВ – CaCl₂). Схема опытов и экспериментальные условия подробно описаны в работе [1].

Результаты и их обсуждение

Заметные сдвиги биоэлектрической реакции клетки вызывают в сравнительно низких концентрациях три соединения из числа испытывавшихся: 6-аминопенициллановая кислота, бензилпенициллин и тетрациклин, действие которых начинает проявляться в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} М. Во всех случаях наблюдается деполяризация мембраны и падение ее электрического сопротивления (R), причем в опытах с присутствием ионов Ca²⁺ в окружающей среде клетка более устойчива к действию указанных соединений. При отмыве клетки от бензилпенициллина (10^{-5} М) мембранный потенциал (V) продолжал падать, а сопротивление возрастало. Аналогичная реакция отмечена и для тетрациклина. Действие других антибиотиков начинает проявляться при более