

22. Hartree E. F. // *Analyt. Biochem.* — 1972. — Vol. 48, N 2. — P. 422—427.
23. Haussinger D., Gerok W. // *Infusionstherapie.* — 1984. — Bd 11, N 5. — S. 245—253.
24. Jonson D., Lardy J. *Methods in Enzymology.* — New York, 1967.
25. Krahenbuhe S., Reichen J. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 27, N 19. — P. 90—95.
26. McJivan J. D., Lacey J. H., Yosef S. K. // *Biochem. J.* — 1980. — Vol. 192, N 2. — P. 507—512.
27. Richterrich D. *Clinical Chemistry.* — New York, 1962.
28. Schmidt E. // *Methoden der enzymatischen Analyse.* — Weinheim, 1974. — Bd 1. — S. 689—696.
29. Snodyrass Ph. // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 9, N 3. — P. 373—379.

Поступила 16.06.99

## NEUTRALIZATION OF AMMONIA IONS BY THE LIVER IN CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

P. N. Savilov

In experiments on 182 white male rats hepatitis was modelled by percutaneous injection of 0.1 ml/500 g of tetrachloromethane (TCM) dissolved in olive oil. TCM was injected every other day for 65 days. After development of hepatitis (in 65 days) synthesis of glutamine and urea, partial oxygen pressure in the liver were studied. It is shown that modelling of chronic hepatitis leads to impairment of glutamine and urea synthesis, reduction of tissue blood flow and oxygen partial pressure. It is suggested that the reason of these changes is inhibition activity of glutamate dehydrogenase, arginase and short-term depression activity of phosphate-dependent glutaminase. The changes in the enzymatic activity lead to lowering tissue level of glutamine, urea, accumulation of ammonia ions. These changes persist for 14 days after the last injection of tetrachloromethane.

© В. А. КУЛИКОВ, А. А. ЧИРКИН, 2004

УДК 612.015.3:577.112.856].084

**В. А. Куликов, А. А. Чиркин**

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПОПРОТЕИНОВ У КРЫС

Витебский государственный медицинский университет

Экспериментальные модели на животных играют важную роль в исследованиях заболеваний, в том числе атеросклероза. За 90 лет экспериментального изучения этиологии и патогенеза этого заболевания выбор животных расширился от кроликов в ранних исследованиях до многих видов млекопитающих и птиц [3]. Животные с гиперлипидемией служат моделью для изучения метаболизма липопротеинов и их роли в атерогенезе, а также для изучения действия гиполлипидемических препаратов [1, 2]. Хотя крысы резистентны к развитию спонтанного и экспериментально индуцированного атеросклероза, а их липопротеиновый спектр отличается от такового у людей, они часто используются для моделирования гиперлипидемии. Их приобретение и содержание относительно недорого, животные просты в обращении, хорошо размножаются в неволе. Из всех экспериментальных животных у крыс наиболее изучен метаболизм. Данные о метаболизме липопротеинов у крыс многочисленны, но разрозненны. Целесообразно их суммировать с указанием отличий от такового у людей.

1. У крыс в печени синтезируется 2 вида аполипопротеина (апо) В: апоВ-100 и апоВ-48 [4]. В печени человека синтезируется только апоВ-100 [9].

2. Печень крыс наряду с липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) секретирует и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) [27]. Прямой биосинтез ЛПНП в печени отмечен только у людей с первичной гиперхолестеринемией [30].

3. Большинство ремнант ЛПОНП у крыс быстро удаляется печенью, поэтому уровень холестерина (ХС) ЛПНП у них низкий [10]. У людей только 30—40% ремнантов ЛПОНП удаляется печенью, остальные превращаются в ЛПНП [12].

4. У крыс около 75% ЛПНП плазмы крови удаляются рецепторзависимым путем и 25% — рецепторнезависимым. Главным местом захвата и катаболизма ЛПНП является печень [7, 25]. Сходные величины клиренса ЛПНП отмечены и у людей [23].

5. У крыс примерно 60% от общего количества образующегося ХС синтезируется в печени [7], у людей — менее 50% [31].

6. У крыс катаболизм ХС в желчные кислоты объясняет 80—85% удаления его из организма, а у людей — 30—60% [18].

7. Методом зонального ультрацентрифугирования в плазме крови крыс обнаружены ЛПОНП, ЛПНП и 2 фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): ЛПВП<sub>1</sub> и ЛПВП<sub>2</sub>. Фракция ЛПВП<sub>3</sub>, присутствующая в плазме крови человека, у крыс не обнаружена [20]. В то же время имеются методики разделения липопротеинов сыворотки крови крыс ультрацентрифугированием в ступенчатом градиенте плотности на 4 класса: ЛПВП<sub>3</sub>, ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПНП и ЛПОНП [15]. При этом ХС ЛПВП<sub>3</sub> составляет около 7%, а ХС ЛПВП<sub>2</sub> — около 60% от общего ХС сыворотки крови.

8. Большинство ЛПНП сыворотки крови крыс флотирует в интервале гидратированной плотности (d), составляющем 1,040—1,050 кг/л, а большинство ЛПВП флотирует при d = 1,08—1,15 кг/л [5, 17, 32]. Это указывает на то, что ЛПВП крыс имеют меньшую плотность, чем ЛПВП большинства других видов животных. У крыс имеется перекрытие между ЛПНП и ЛПВП в интервале гидратированной плотности 1,050—1,063 кг/л (за счет ЛПВП<sub>1</sub>) и практически нет ЛПВП с плотностью меньше 1,050 кг/л [17].

9. В плазме крыс в отличие от людей апоА не обнаружен [21].

10. В плазме крови крыс практически не детектируется активность холестеролэфирапереносщих белков (ХЭПБ) [20, 26]. Однако в скелетных мышцах, сердце и жировой ткани крыс обнаружены соответствующие матричные РНК [6]. Активность ХЭПБ плазмы крови крыс могут маскировать обнаруженные белки-ингибиторы переноса липидов [24]. Отсутствие активности ХЭПБ обуславливает наличие ЛПВП<sub>1</sub>-фракции в сыворотке крови крыс [13, 22]. У людей 2/3 эфиров ХС, образуемых в ЛПВП, переносится к ЛПОНП и ЛПНП с помощью ХЭПБ [11].

11. Активность фосфолипидпереносящих белков в плазме крови крыс примерно в 5 раз ниже, чем в плазме крови человека [26].

12. В постгепариновой плазме крыс большая часть общей липолитической активности приходится на липопротеинлипазу (ЛПЛ) [16], у людей преобладает вклад печеночной триацилглицероллипазы [14].

13. У крыс активность ЛПЛ плазмы крови определяется в большей степени активностью ЛПЛ жировой ткани, а у людей — активностью ЛПЛ мышечной ткани [28, 29].

14. У крыс массой тела 150—240 г в зависимости от вида концентрация ХС в сыворотке крови составляет 55—100 мг/дл (в среднем 65—75 мг/дл) или 1,42—2,28 ммоль/л; триацилглицеролов (ТГ) — 55—95 мг/дл или 0,62—1,07 ммоль/л [8]. 55—70% от общего ХС сыворотки крови входит в состав ЛПВП, 20—30% — в состав ЛПНП и 8—14% — в состав ЛПОНП. Колебания процентного содержания ХС могут зависеть не только от вида и возраста животных, но и от установления границ гидратированной плотности при разделении липопротеинов методом ультрацентрифугирования. Так, границей между ЛПНП и ЛПВП, по данным разных авторов, являются 1,050 кг/л [15], 1,070 кг/л [17] и 1,080 кг/л [19]. По мнению N. Lasser, условия, избираемые для выделения липопротеинов, зависят от цели эксперимента: для получения чистых фракций липопротеинов из сыворотки крови крыс ЛПОНП следует выделять при d = 1,006 кг/л, ЛПНП — при d = 1,006—1,050 кг/л, ЛПВП — при d = 1,070—1,21 кг/л. Однако для оценки количественного выхода ЛПНП центрифугирование должно быть проведено при d = 1,006—1,063 кг/л, несмотря на легкое загрязнение фракцией ЛПВП [17].

15. При электрофорезе в агарозном геле у большинства видов крыс четко выявляется только 2 полосы: в пре-β- и в α-позиции. У некоторых видов отчетливо определяется и β-полоса [8].

16. Краткая схема метаболизма липопротеинов у крыс выглядит следующим образом:

ТГ для окисления или хранения переносятся из мест их секретиции (печень, кишечник) в виде ЛПОНП или хиломикронов. Большинство этих ТГ гидролизуются ЛПЛ на поверхности эндотелия периферических тканей. Высвобождающиеся жирные кислоты быстро захватываются тканями, а оставшиеся (около 20%) ТГ в составе ремнантов возвращаются в печень. Печень секретирует насыщенные ЛПВП, которые ремоделируются в плазме крови в зрелые ЛПВП-частицы. Перенос свободного ХС к ЛПВП имеет место на периферии; с помощью лецитинхолестеринацетилтрансферазы (ЛХАТ) свободный ХС этерифицируется. ЛПВП, несущие эфиры ХС, захватываются печенью и стероидогенными тканями. Из-за отсутствия ХЭПБ-активности ЛПВП не отдают эфиры ХС на другие липопротеины. Конверсия ЛПВП<sub>1</sub> в ЛПВП<sub>2</sub> и затем в ЛПВП<sub>3</sub> происходит с обогащением липопротеинов апоЕ и свободным ХС, а также при этерификации свободного ХС с участием ЛХАТ. У крыс с отсутствием активности ХЭПБ конверсия полная. В присутствии же ХЭПБ, что имеет место у человека, конверсия останавливается на ЛПВП<sub>2</sub>, так как этерифицированный ХС может быть транспортирован от ЛПВП к ЛПОНП, а ЛПВП<sub>2</sub> вновь превращаются в ЛПВП<sub>3</sub> (цикл ЛПВП<sub>2</sub>—ЛПВП<sub>3</sub>). Это может объяснить, почему

при нормальных условиях плазма крови крыс в отличие от человека содержит довольно большое количество ЛПВП<sub>1</sub> и очень малое количество ЛПВП<sub>2</sub>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Рыженков В. Е. Экспериментальное изучение гиполипидемических и антисклеротических средств: Метод. рекомендации. — М., 1988.
2. Холодова Ю. Д., Чаяло П. П. Липопротеины крови. — Киев, 1990.
3. Armstrong M. L., Heistad D. D. // *Atherosclerosis*. — 1990. — Vol. 85, N 1. — P. 15–23.
4. Bell-Quint J., Forte T., Graham P. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1981. — Vol. 9. — P. 700–706.
5. Camejo G. // *Biochemistry*. — 1967. — Vol. 6. — P. 3228–3241.
6. Cheng Jiang X., Moulin P., Quinet E. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 4631–4636.
7. Dietschy J. M., Turley S. D., Spady D. K. // *Liver in Metabolic Disease* / Eds L. Bianchi et al. — Lancaster, 1983. — P. 25–39.
8. Doucet C., Flament C., Sautier C., Lemonnier D. // *Reprod. Nutr. Dev.* — 1987. — Vol. 27, N 5. — P. 897–906.
9. Esdige S. B., Hoeg J. M., Schneider P. D., Brewer H. B. // *Metabolism*. — 1985. — Vol. 34. — P. 726–730.
10. Faergeman O., Sata T., Kane J. P., Havel R. J. // *J. Clin. Invest.* — 1975. — Vol. 56. — P. 1396–1403.
11. Fielding P. E., Fielding C. J., Havel R. J. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1983. — Vol. 71. — P. 449–460.
12. Grundy S. M., Bilheimer D. W. // *Enterohepatic Circulation of Bile Acids and Sterol Metabolism* / Eds G. Paumgartner et al. — Lancaster, 1985. — P. 167–181.
13. Ha Y. C., Chang L. B. F., Barter B. J. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1985. — Vol. 833. — P. 203–210.
14. Ikeda Y., Takagi A., Ohkari Y. et al. // *J. Lipid Res.* — 1991. — Vol. 31, N 10. — P. 1911–1924.
15. Jansen H., van Tal A., Hulsmann W. C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1980. — Vol. 92, N 1. — P. 53–59.
16. Koo S. I., Lee C. C. // *Lipids*. — 1989. — Vol. 24, N 2. — P. 132–136.
17. Lasser N. L., Roheim P. S., Edelstein D., Eder H. A. // *J. Lipid Res.* — 1973. — Vol. 14, N 1. — P. 1–8.
18. Linscheer W. G., Vergroesen A. J. // *Modern Nutrition in Health and Disease* / Eds M. E. Shiels et al. — Baltimore, 1994. — P. 47–88.
19. Mahley R. W., Holcombe K. S. // *J. Lipid Res.* — 1977. — Vol. 18. — P. 314–324.
20. Oschry Y., Eisenberg S. // *J. Lipid Res.* — 1982. — Vol. 23, N 8. — P. 1099–1106.
21. Scanu A. M., Fless G. M. // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85, N 6. — P. 1709–1717.
22. Serougne C., Mathe D., Lutton C. // *Lipids*. — 1988. — Vol. 23, N 10. — P. 930–936.
23. Shepherd J., Bicker S., Lorimer A. J., Packard C. J. // *J. Lipid Res.* — 1979. — Vol. 20, N 8. — P. 999–1004.
24. Son Y.-S. C., Zilversmit D. B. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1984. — Vol. 795. — P. 473–480.
25. Spady D. K., Turley S. D., Dietschy J. M. // *J. Lipid Res.* — 1985. — Vol. 26, N 2. — P. 465–472.
26. Speijer H., Groener J. E. M., van Ramshorst E., van Tol A. // *Atherosclerosis*. — 1991. — Vol. 90, N 2–3. — P. 159–168.
27. Suresh K. N., Abraham R., Suresh K. G. et al. // *Indian J. Biochem. Biophys.* — 1994. — Vol. 34, N 1. — P. 62–67.
28. Tan M. H., Sata T., Havel R. J. // *J. Lipid Res.* — 1977. — Vol. 18. — P. 363–370.
29. Taskinen M.-R., Nikkila E. A. // *Acta Med. Scand.* — 1977. — Vol. 22. — P. 399–408.
30. Trezzi E., Roma P., Bernini F. et al. // *Circulation*. — 1981. — Vol. 64. — P. IV-58.
31. Turley S. D., Dietschy J. M. // *The Liver: Biology and Pathobiology* / Eds I. Arias et al. — New York, 1988. — P. 617–642.
32. Wilcox H. G., Heimberg M. // *J. Lipid Res.* — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 7–22.

Поступила 29.05.02

#### LIPOPROTEINS METABOLISM IN RATS

V. A. Kulikov, A. A. Chirkin

The article reviews the data on rat lipoproteins metabolism and points to some principal differences from that in humans. Sixteen such differences are described concerning spectrum of lipoproteins, their quantity and chemical composition, characteristics of biosynthesis and catabolism, absence of the systems of lipid transport between some classes of lipoproteins.

## МЕТОДИКА

© М. И. ПАНИНА, 2004

УДК 616.24-008.1-073.173-078.33

М. И. Панина

### КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ

Кафедра патологической физиологии Самарского государственного медицинского университета

Изучение гипервентиляции (ГВ) и гипервентиляционного синдрома (ГВС) относится к категории проблем патофизиологии и клинической медицины. В настоящее время все больше исследователей определяют ГВС как состояние, обусловленное нарушениями системы регуляции дыхания — нормального вентиляционного контроля, которое имеет различные аспекты и возможные нейрофизиологические обоснования [1, 3, 6]. В настоящее время насчитывается более 50 различных этиологических факторов, способных вызывать ГВС, таких как патология центральной нервной системы, нейроциркуляторная дистония, болезни органов дыхания, некоторые заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, экзогенные и эндогенные интоксикации, медикаментозное воздействие и др. [6, 8, 9].

Среди многих причин развития ГВС одной из наиболее частых является бронхиальная астма — БА [7, 9, 11]. Поддерживать ГВ у больных БА могут также медикаментозные средства (эуфил-

лин,  $\beta_2$ -агонисты), оказывающие стимулирующее действие на дыхательный центр [3]. С другой стороны, имеются фактические данные о возможности ГВ провоцировать бронхообструктивную реакцию и вызывать у больных БА приступ удушья [12, 13]. Нередко ГВС предшествует становлению БА, особенно это касается астмы физического усилия и некоторых других форм неатопической БА [3, 14–16]. По мнению Г. Н. Крыжановского [4], БА следует рассматривать как проявление дисрегуляционной патологии, причем не только иммунологических, но и других системных механизмов.

ГВ-пробу с регистрацией показателей функции внешнего дыхания (ФВД) используют в пульмонологии для оценки реактивности бронхов и проходимости дыхательных путей при диагностике БА и других заболеваний [3, 15, 16]. Однако иммуномодулирующие эффекты ГВ, ГВС и их возможная связь с изменением функционального состояния дыхательных путей при гиперпноэ к настоящему времени раскрыты недостаточно.

Целью работы являлось определение корреляционных связей между показателями ФВД и содержанием в крови клеток иммунной системы, несущих различные CD- и HLA-DR-маркеры, на модели ГВС, воспроизводимого у здоровых людей.

**Методика.** ГВС моделировали путем выполнения ГВ-пробы в режиме 40 л/мин в течение 20 мин у 92 добровольцев в возрасте 19–25 лет, не имеющих отклонений в состоянии здоровья. До и после ГВ проходили исследования ФВД и забор венозной крови для иммунологического и биохимического анализа.

Вентиляционную реакцию легких изучали с помощью портативного компьютерного пневмотахографа "РОСН-MILLAS Miso S 10", позволяющего получать графическое изображение кривой поток—объем, абсолютные величины объемных и ско-