

Л. М. АНТОНОВ, С. В. ГАСТЕВА

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБМЕНА ФОСФОЛИПИДОВ МОЗГА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 24 XII 1970)

В предыдущих исследованиях нашей лаборатории (¹⁻⁴) было показано, что при гипоксической гипоксии, вызванной снижением парциального давления кислорода в окружающей среде, наблюдается выраженная депрессия обмена фосфолипидов (ФЛ) мозговой ткани крыс, причем эта депрессия не является прямым следствием недостатка кислорода в клетках мозговой ткани, а возникает вследствие развития гипотермии, сопутствующей кислородному голоданию организма.

Представляло интерес выяснить, какова будет реакция со стороны обмена ФЛ мозга на гистотоксическую гипоксию, когда доставка кислорода остается нормальной, но нарушена способность тканей к его утилизации.

Исследования, посвященные влиянию гистотоксической гипоксии на метаболизм мозга *in vivo*, очень малочисленны. Отдельные работы, указывают на нарушение энергетического обмена мозга (^{5,6}). Сведений о влиянии этого состояния на обмен пластических компонентов мозговой ткани *in vivo* и на обмен ФЛ нам обнаружить не удалось.

В настоящей работе изучался обмен ФЛ мозга при гистотоксической гипоксии. Для выявления возможной тканевой специфики в реакции было предпринято одновременное исследование обмена ФЛ ткани печени.

Использовался цианистый калий, вызывающий (^{7,8}) блокаду цитохромоксидазы и тем самым нарушающий нормальное течение окислительных процессов в клетках.

Для возможности сопоставления эффектов гипоксической и гистотоксической гипоксии нужна была такая доза KCN, физиологический эффект которой соответствовал бы наблюдавшемуся нами при гипоксической гипоксии. Двухчасовое пребывание крыс в барокамере при давлении 180—200 мм рт. ст. вызывало, по нашим данным, гибель 20% животных. Доза KCN, вызывающая такой же процент гибели крыс, оказалась равной 7 мг на 1 кг веса.

Работа проводилась на белых крысах, самцах линии Вистар, весом 180—240 г. KCN вводили подкожно в виде 0,5-процентного раствора вместе с ортофосфатом натрия, меченным P^{32} в дозе 0,5 μ C на 1 г веса. Каждые 15 мин. у подопытных и контрольных животных регистрировалась температура в прямой кишке. Через 120 мин. после введения изотопа и KCN животных обезглавливали и извлекали у них большие полушария головного мозга и печень. Липиды из ткани мозга и печени экстрагировали по Фольчу смесью хлороформа и метанола 2 : 1. В каждой ткани определяли содержание ФЛ в μ г Р на 1 г влажной ткани и вычисляли удельную радиоактивность (у.р.) фосфора ФЛ и неорганического фосфата и относительную у.р. (о.у.р.) фосфора ФЛ, т. е. отношение у.р. ФЛ к у.р. НФ (в процентах).

Через 15—30 мин. после введения KCN в дозе 7 мг/кг у крыс наблюдались выраженные симптомы отравления. Нарушалась координация движений, дыхание становилось неравномерным и редким, появлялись приступы судорог, периодически повторявшиеся в течение первого часа опыта,

большинство животных принимало боковое положение. По характеру изменения температуры тела крысы, отравленные KCN, совершенно отчетливо делились на две группы. К концу первых 30 мин. у большинства крыс наблюдалось небольшое снижение температуры тела, примерно на $1-1,5^{\circ}$. Затем у половины крыс к концу первого часа температура тела возвращалась к исходному уровню, у другой половины животных она продолжала

Т а б л и ц а 1

Относительная удельная радиоактивность фосфора фосфолипидов мозга и печени крыс при гистотоксической гипоксии

Показатель	Контроль	Введение KCN		
		I группа ($\Delta t^{\circ} = 0$)	II группа ($\Delta t^{\circ} = -4,8^{\circ}$)	III группа ($\Delta t^{\circ} = -12,3^{\circ}$)
<i>n</i>	$\frac{10}{6}$	$\frac{10}{5}$	$\frac{11}{7}$	$\frac{4}{4}$
$\bar{x}$	$\frac{2,06}{8,70}$	$\frac{1,34}{8,48}$	$\frac{0,88}{6,57}$	$\frac{0,62}{5,39}$
<i>S</i>	$\frac{0,05}{0,17}$	$\frac{0,11}{0,58}$	$\frac{0,07}{0,66}$	$\frac{0,01}{0,95}$
<i>P</i>	—	$\frac{<0,001}{>0,10}$	$\frac{<0,001}{<0,01}$	$\frac{<0,001}{<0,01}$
% к контролю	$\frac{100}{100}$	$\frac{65,0}{97,6}$	$\frac{42,7}{75,5}$	$\frac{30,1}{62,0}$
% к I группе	—	$\frac{100}{100}$	$\frac{65,7}{77,4}$	$\frac{46,2}{63,5}$

П р и м е ч а н и е. Над чертой — данные для мозга, под чертой — данные для печени.

снижаться и к концу двухчасового периода это снижение достигало в среднем $4,8 \pm 0,5^{\circ}$. Температура окружающей среды во всех опытах поддерживалась постоянной, около 20° .

Введение цианида не оказывало никакого влияния на содержание ФЛ как в мозгу, так и в печени. Такое отсутствие изменений содержания ФЛ наблюдалось нами и при гипоксической гипоксии, и при целом ряде других воздействий на организм (⁹⁻¹¹).

Данные по величинам о.у.р. фосфора ФЛ мозга и печени представлены в табл. 1. Животные, получившие KCN, распределены на 2 группы, в зависимости от температуры тела. Как видно, у тех крыс, у которых после введения цианида не наблюдалось существенных изменений температуры тела (I группа) интенсивность обмена ФЛ в головном мозгу снижалась на 35% по сравнению с контролем, у крыс с выраженной гипотермией (II группа) — на 57,3%. Таким образом, создается впечатление, что снижение температуры тела вызывает углубление той депрессии обмена ФЛ, которая развивается и без гипотермии и является результатом самой интоксикации цианидом.

Для выяснения роли температурного фактора в реакции обмена ФЛ мозга крыс, отравленных цианидом, была поставлена специальная серия опытов (III группа крыс), в которой крысы, получившие инъекцию цианида в той же дозе (7 мг/кг), содержались в течение всех двух часов при температуре $5-6^{\circ}$ в холодильнике. При этом у всех животных развивалась значительная гипотермия, температура тела снижалась в среднем на $12,3 \pm 1,7^{\circ}$. У контрольных крыс в этих условиях температура тела оставалась неизменной. Как видно из табл. 1, подавление интенсивности обмена ФЛ мозга у этой группы крыс было еще более глубоким и составляло 69,9% по сравнению с контролем.

Интересно отметить, что при отравлении цианидами, как и при гипоксической гипоксии, наблюдается отчетливая зависимость между степенью

углубления депрессии обмена ФЛ мозга и степень снижения температуры тела. Так, снижение температуры тела на $4,8^{\circ}$ углубляло депрессию обмена ФЛ на 34,3% по сравнению с той величиной, которая наблюдается у I группы, а снижение температуры на $12,3^{\circ}$ углубляло депрессию обмена ФЛ на 53,8%. Примерно такую же зависимость мы получили и при гипоксической гипоксии ($1-3$), с той разницей, что обусловленная падением температуры депрессия начиналась в этом случае от нормального уровня интенсивности обмена ФЛ мозговой ткани, а при гистотоксической гипоксии — от уже пониженного вследствие действия KCN уровня обмена.

Несколько иная картина наблюдалась в отношении обмена ФЛ ткани печени. Как видно из табл. 1, введение KCN в случае отсутствия понижения температуры тела не оказывало влияния на скорость включения R^{32} в ФЛ печени. У животных с выраженной гипотермией обмен ФЛ снижался на 24,5% у II группы и на 38% у III группы, т. е. очевидно, что депрессия обмена ФЛ печени была обусловлена только гипотермией, вызванной отравлением цианидом. Соотношение между степенью депрессии обмена ФЛ и степенью гипотермии было сходным с тем, которое наблюдалось нами в печени при гипоксической гипоксии (4).

Возникло предположение, что такая разница в реакции обмена ФЛ в мозгу и в печени при введении KCN может быть связана с тем, что при цианидной интоксикации динамика изменения температуры в ткани мозга отличается от регистрируемой в прямой кишке и что в мозгу развивается гипотермия более глубокая, чем в органах брюшной полости. Тогда было бы понятно, что депрессия обмена ФЛ в мозгу выражена более сильно, чем в печени.

Для проверки этого предположения в специальной серии опытов у крыс после введения цианида производилось одновременное измерение температуры в прямой кишке и в ткани больших полушарий мозга. Замеры производились каждые 30 мин. с помощью термистеров. Оказалось, что изменения температуры в прямой кишке и в мозгу совершенно одинаковы, различия не превышали $0,1-0,2^{\circ}$. У крыс, которые в ходе опыта после введения KCN сохраняли нормальную температуру тела (I группа), температура мозга также не изменялась. Следовательно, более глубокую депрессию обмена ФЛ в мозгу по сравнению с печенью при введении цианида нельзя объяснить различиями в степени изменения температуры этих двух органов. Эта разница может зависеть от особенностей метаболических процессов в этих тканях, в том числе и от окислительных. Возможно, цианрезистентные окислительные системы в метаболизме клеток печени имеют больший удельный вес, чем в мозгу.

Таким образом, в метаболической реакции со стороны ФЛ мозга при гистотоксической гипоксии можно усмотреть влияние двух факторов токсического действия цианида на тканевой метаболизм, с одной стороны, и гипотермии, развивающейся вследствие отравления организма цианидом, — с другой. В печени играет роль лишь второй фактор, т. е. гипотермия, так как отравление KCN при сохранении нормотермии не вызывает изменений интенсивности обмена ФЛ. Как уже было раньше показано при гипоксической гипоксии ($1-4$), и в условиях гистотоксической гипоксии наблюдается прямая зависимость степени депрессии обмена ФЛ мозга и печени от глубины гипотермии. В этом обнаруживается сходство этих двух форм гипоксии. Однако есть и различие, которое заключается в том, что при гипоксической гипоксии депрессия обмена ФЛ мозга связана в первую очередь с гипотермией, тогда как при гистотоксической форме гипоксии обнаруживается и непосредственный токсический эффект цианида на интенсивность обмена ФЛ в мозговой ткани.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Д. А. Четвериков, В сборн.: Биохимия и функция нервной системы, Л., 1967, стр. 160. ² С. В. Гастева, Д. А. Четвериков, ДАН, **165**, 739 (1965).
- ³ С. В. Гастева, В. Я. Дворкин, Д. А. Четвериков, ДАН, **169**, 978 (1966).
- ⁴ Д. А. Четвериков, С. В. Гастева, ДАН, **159**, 469 (1964). ⁵ H. G. Albaum, I. Terperman, O. Bodansky, J. Biol. Chem., **164**, 45 (1946). ⁶ N. R. Olsen, J. B. Klein, J. Biol. Chem., **167**, 739 (1947). ⁷ D. Keilin, Proc. Roy. Soc. London, Ser. B, **104**, 206 (1928). ⁸ E. Stotz, A. M. Altschul, T. R. Hogness, J. Biol. Chem. **124**, 745 (1938). ⁹ В. Я. Дворкин, Д. А. Четвериков, А. А. Шмелев, Укр. биохим. журн., **4**, 525 (1965). ¹⁰ Л. М. Антонов, ДАН, **180**, 245 (1968).
- ¹¹ В. Я. Дворкин, А. П. Тофило, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 3, 50 (1969).