

УДК 591.481.1 : 591.543

ФИЗИОЛОГИЯ

Ф. З. МЕЕРСОН, Д. КРАНЦ, Т. С. САДЫРАЛИЕВ, Р. Р. АЙНОКЕНОВА

ДИНАМИКА СИНТЕЗА БЕЛКА В НЕЙРОНАХ И ГЛИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДАПТАЦИИ К ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ

(Представлено академиком В. В. Париным 13 VII 1971)

Исследованиями установлено, что в процессе адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии в условиях барокамеры в коре головного мозга и его нижележащих отделах развивается активация синтеза белка и увеличение концентрации РНК (¹, ²). Эта активация сопровождается ускорением выработки и увеличением степени сохранения условных рефлексов, увеличением резистентности памяти к электрошоку (³), а также увеличением резистентности животных к звуковому раздражителю, вызывающему судорожные припадки (⁴). Для правильной оценки этих фактов необходимо выяснить, в каких клеточных структурах головного мозга реализуется описанная выше активация синтеза, так как это позволит приблизиться к пониманию ее конкретной роли в тех изменениях функции мозга, которые реально наблюдаются при адаптации к высотной гипоксии.

В соответствии с этим в данной работе методом автордиографии изучалась динамика синтеза белка в гигантских пирамидных нейронах и глиальных клетках коры головного мозга, а также в нейронах и глиальных клетках супраоптического ядра гипоталамуса при адаптации к прерывистой и непрерывной гипоксии.

Опыты производились на крысах-самцах линии Вистар весом 140—160 г. Адаптация к прерывистому действию высотной гипоксии осуществлялась путем помещения животных в барокамеру ежедневно на 6 час. при «высоте» 7 км в течение 40 суток. Адаптация к непрерывному действию высокогорной гипоксии проводилась путем доставки подопытных животных из Москвы на научно-исследовательскую станцию Киргизского государственного медицинского института, расположенную в горах Тянь-Шаня в районе Туя-Ашу на высоте 3200 м.

Через 10; 20 и 40 суток после начала адаптации к прерывистому действию гипоксии и через 3; 10; 20 и 40 суток после подъема в горы животным вводили меченую аминокислоту H^3 -тирозин в дозе 300 μ C на 100 г веса, а спустя 4 часа забивали их методом декапитации. При адаптации к прерывистому действию гипоксии в каждый из указанных сроков брали 3 адаптированных и 2 контрольных крысы. При адаптации к высокогорью в каждый из сроков также брали трех находившихся на высоте животных; контрольная группа из трех животных была взята один раз перед подъемом в горы. 3 крысы после 40 суток адаптации к высокогорью были доставлены в Москву и забиты через 6 суток после прекращения адаптации. При автордиографическом исследовании подсчитывали количество зерен серебра на единицу площади ядра и цитоплазмы нейронов и ядер глиальных клеток, определялся также процент меченых глиальных ядер по отношению к общему их количеству. Размеры клеток рассчитывали по формуле $S = \pi(D_{\max} \cdot D_{\min}) / 4$, где S — площадь структуры, $D_{\max}$ и $D_{\min}$ — соответственно максимальный и минимальный диаметры клеток, $\pi = 3,14$.

Таблица 1
Динамика интенсивности включения Н³-тирозина в гигантские пирамидные нейроны и ядра глиальных клеток коры головного мозга при адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии

Группы животных	Вариант	Число животных	Пирамидные нейроны				Клетки глии		
			число изученных нейронов	величина нейрона, μ^2	число зерен серебра в ампулах над нейроном (на 100 μ^2)	число зерен серебра в ампулах над нейронами (на 100 μ^2)	число меченых глиальных клеток, % к общему числу	средние размеры ядер глиальных клеток, μ^2	число зерен серебра над ядрами глиальных клеток (на 100 μ^2)
I	Контроль	6	1431	$484 \pm 16,08$ (100%)	$2,6 \pm 0,04$ (100%)	$1,74 \pm 0,04$ (100%)	6,3	$70 \pm 2,64$ (100%)	$3,5 \pm 0,16$ (100%)
II	Гипоксия 10 дней	3	488	$555 \pm 33,06$ (114%)	$3,7 \pm 0,17$ (142%)	$2,5 \pm 0,17$ (147%)	20,8	$41 \pm 3,7$ (58,6%)	$6,5 \pm 0,29$ (185,9%)
III	Гипоксия 20 дней	3	300	$603 \pm 19,42$ (124%)	$4,3 \pm 0,11$ (165,3%)	$2,9 \pm 0,17$ (170,1%)	32,6	$59 \pm 5,4$ (84,4%)	$5,6 \pm 0,23$ (160%)
IV	Гипоксия 40 дней	3	275	$645 \pm 17,4$ (133,3%)	$5,0 \pm 0,16$ (192,1%)	$3,3 \pm 0,40$ (181,2%)	61,2	$56 \pm 5,49$ (80,0%)	$5,1 \pm 0,63$ (145,9%)
Достоверность различий (P)				$P_{I-II} \text{ недостаточная}$ $P_{I-III} < 0,01$ $P_{I-IV} < 0,01$	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{I-IV} < 0,001$	$P_{I-II} < 0,01$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{I-IV} < 0,01$	— — —	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} \text{ недостаточная}$ $P_{I-IV} > 0,05$	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} < 0,001$ $P_{I-IV} < 0,05$

Результаты подсчета метки и цитометрических исследований оказались сходными для прерывистой и непрерывной гипоксии.

Из табл. 1 следует, что в процессе адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии в гигантских пирамидных клетках двигательной зоны коры головного мозга постепенно происходило увеличение интенсивности включения меченой аминокислоты на единицу площади клетки: через 10 суток после начала адаптации включение было увеличено на 40%, через 20 суток — на 65%, через 40 суток — более чем на 90% по сравнению с контрольным уровнем. Одновременно наблюдалось менее выраженное, но вполне достоверное увеличение размеров клеток. Через 20 суток после начала адаптации этот показатель был увеличен на 25%, а через 40 суток — более чем на 30%. Динамика включения аминокислоты в ядра гигантских пирамидных клеток, как следует из табл. 1, была в основном такой же, как для клетки в целом, а размеры ядер увеличивались в значительно меньшей степени, чем размеры клеток.

Из табл. 1 следует далее, что в процессе адаптации обычно низкий индекс мечения глиальных клеток возрастает во много раз; в то время как в контроле метку включает лишь 6,3% глиальных клеток, к 40 суткам адаптации мечеными оказываются 61% клеток. Одновременно наблюдаются большие изменения интенсивности мечения и размеров ядер этих клеток. Интен-

сивность синтеза белка в глиальных клетках, в отличие от соседних с ними пирамидных нейронов, возрастает не постепенно, а весьма круто: через 10 дней после начала адаптации она увеличена на 90% от исходного уровня. В дальнейшем интенсивность включения несколько снижается: через 20 суток она увеличена на 60%, а через 40 суток — на 45% от контроля. Размеры ядер при адаптации к высотной гипоксии в противоположность

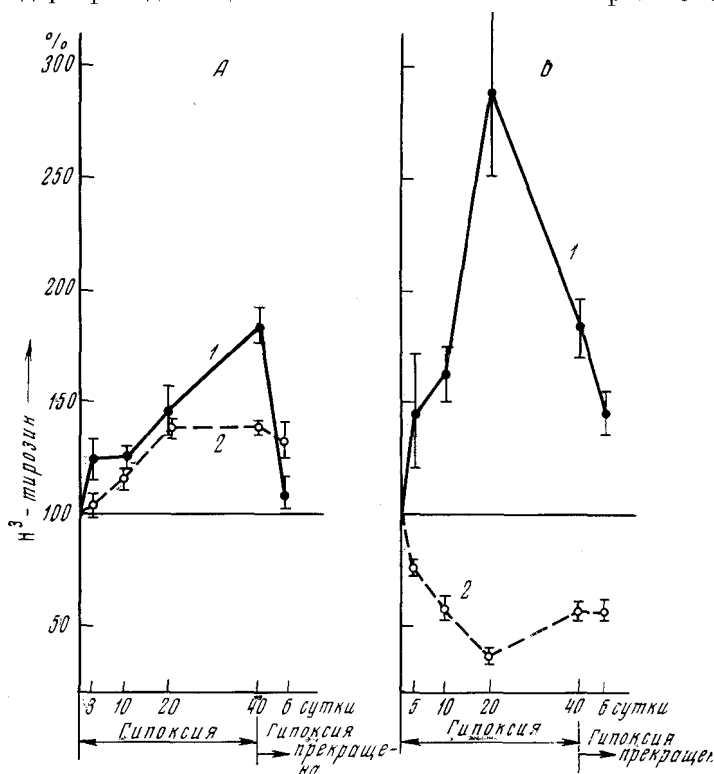


Рис. 1. А — динамика интенсивности включения H³-тирозина в гигантские пирамидные клетки коры (1) и их размеры (2) при адаптации к непрерывной высокогорной гипоксии; Б — динамика интенсивности включения H³-тирозина в ядра глиальных клеток коры (1) и размеры этих ядер (2) у тех же животных

ядрам нейронов не увеличиваются, а быстро уменьшаются: через 10 суток этот показатель уменьшен на 40%, а через 20 и 40 суток — на 15–20%. Поскольку интенсивность включения меченой аминокислоты характеризует в наших опытах, так же как и в других исследованиях по автордиографии, интенсивность синтеза белка (⁵⁻⁷), результат, полученный при исследовании коры головного мозга, может быть резюмирован следующим образом: в процессе адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии в пирамидных нейронах коры наблюдается постепенная, а в соседних глиальных клетках — быстро нарастающая активация синтеза белка. Эта активация приводит к значительному увеличению размеров пирамидных нейронов и некоторому увеличению нейронов при одновременном существенном уменьшении размеров ядер глиальных клеток, которое быстро восстанавливается в начале адаптации.

Аналогичные, но менее выраженные изменения наблюдались в супраоптическом ядре гипоталамуса при адаптации к высотной гипоксии у этих же животных (рис. 1, 2).

Кривые на рис. 1, 2 свидетельствуют о том, что как в коре головного мозга, так и в супраоптическом ядре гипоталамуса адаптация к непрерывной гипоксии сопровождается принципиально теми же изменениями интенсивности синтеза белка, что и адаптация к прерывистой гипоксии.

В обоих случаях наблюдается постепенно прогрессирующая активация синтеза белка в корковых и гипоталамических нейронах при одновременном увеличении размеров этих клеток. В глиальных клетках активация синтеза нарастает более круто, является наибольшей в начальном периоде адаптации и сопровождается не увеличением, а, напротив, резким уменьшением размеров клеточных ядер. Так же как и при адаптации к прерывистой гипоксии, активация синтеза и увеличение размеров нейронов больше выражены для коры, чем для гипоталамуса.

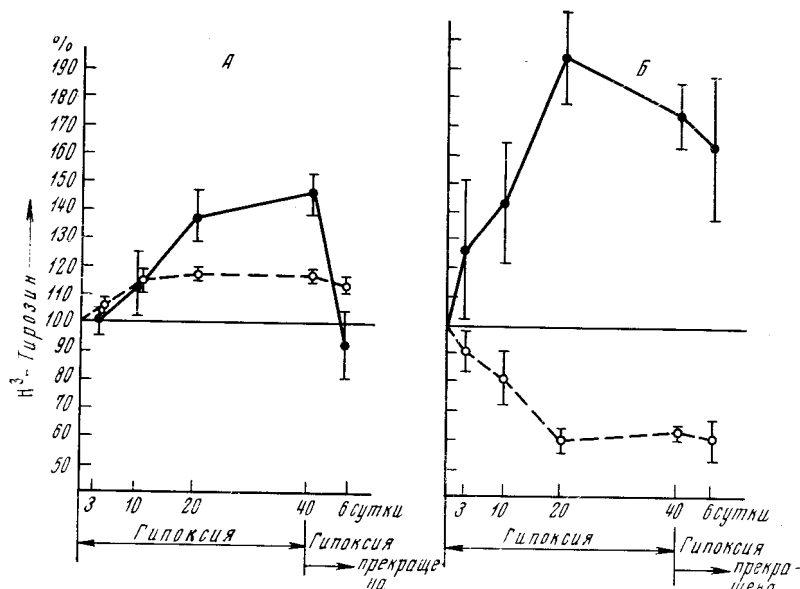


Рис. 2. А — динамика интенсивности включения H^3 -тирозина в нейроны супраоптического ядра гипоталамуса (1) и их размеры (2) при адаптации к непрерывной высокогорной гипоксии; Б — динамика интенсивности включения H^3 -тирозина в ядра глиальных клеток (1) и размеры этих ядер (2) у тех же животных

При объяснении активации синтеза в головном мозгу следует иметь в виду, что совместимый с жизнью дефицит макроэргов, вызываемый в клетках гипоксией⁽⁸⁾, а также интенсивной нагрузкой⁽⁹⁾ и холодом⁽¹⁰⁾, всегда влечет за собой более или менее выраженную активацию синтеза нуклеиновых кислот и белка. На этом основании мы считали возможным рассматривать дефицит макроэргов в клетке как сигнал, активирующий генетический аппарат клетки. Вероятное биологическое значение активации состоит в том, что она проявляется первоочередным или даже избирательным увеличением биогенеза и адаптационным увеличением мощности системы митохондрий⁽¹¹⁾.

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
13 VII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Ф. З. Меерсон, М. Я. Майзелис и др., ДАН, 187, № 3, 227 (1969).
- ² Ф. З. Меерсон, М. Я. Майзелис, В. Б. Малкин, Изв. АН СССР, № 6, 819 (1969).
- ³ Ф. З. Меерсон, Р. И. Кругликов и др., Космич. биол. и мед., 2, 56 (1970).
- ⁴ М. Я. Майзелис, Ф. З. Меерсон и др., Бюлл. эксп. биол. и мед., № 1, 28 (1970).
- ⁵ Н. Д. Грачева, Автордиография синтеза нуклеиновых кислот и белков в нервной системе, Л., 1968.
- ⁶ B. Droz, H. I. Warshawsky, J. Histochem. cytochem., 11, 426 (1963).
- ⁷ B. Droz, The Use of Radioautography in Investigating Protein Synthesis, 4, N. Y., 1965, p. 159.
- ⁸ Z. Gottesfeld, T. A. Miller, Am. J. Physiol., 216, 1374 (1969).
- ⁹ J. Karlsson, B. Saltin, J. Appl. Physiol., 29, 5, 598 (1970).
- ¹⁰ В. П. Скулачев, С. П. Маслов, Биохимия, 28, 1, 70 (1963).
- ¹¹ M. Rabinowitz, R. Zak et al., In: Abstract III Annual Meeting of the Intern. Study Group for Research in Cardiac Metabolism, June 29 — July 1, Vermont, 1970.