

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Г Р Е Б Е Н Ю К

Оксана Анатольевна

СОСТОЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В КРОВЕТВОРНОЙ
ТКАНИ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ
НА ОРГАНИЗМ

14.00.16 – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный
деятель науки РФ,
академик РАЕН и РЭА
А.П. Ястребов

Екатеринбург 1997

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Основные условные обозначения.....	7
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	8
1.1. Современные представления о механизмах регенерации крови.....	8
1.2. Роль аминокислот в поддержании гомеостаза..	14
1.3. Состояние аминокислотного обмена при экстремальных воздействиях на организм.....	20
1.4. Состояние аминокислотного обмена при гематологических заболеваниях.....	30
1.5. Заключение и задачи исследования.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Общая характеристика экспериментальных животных.....	39
2.2. Моделирование экстремальных воздействий на организм животных.....	40
2.3. Методы оценки состояния системы крови.....	43
2.4. Получение материала для исследования.....	44
2.5. Методы оценки состояния аминокислотного обмена в кроветворной ткани.....	46
2.6. Статистические методы обработки полученных результатов.....	53
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИСТОТОКСИ- ЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ОРГАНИЗМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ.....	54
3.1. Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при однократном	

действии нитрата кобальта.....	54
3.2. Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при хроническом действии нитрата кобальта.....	69
3.3. Коррекция изменений аминокислотного состава костного мозга в условиях хронического действия нитрата кобальта введением аминокислотной смеси.....	80
3.4. Заключение.....	86
Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ВНЕШНЕГО ОБ- ЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ.....	92
4.1. Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при однократном облучении в дозе 2 Гр.....	93
4.2. Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при хрони- ческом облучении в суммарной поглощенной дозе 2 Гр.....	111
4.3. Состояние фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при введении факторов, способных изменить метаболизм кроветворной ткани в условиях хронического облучения.....	128
– использование чаги и золотого корня.....	132
4.4. Заключение.....	148
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	157
ВЫВОДЫ.....	169
Благодарность.....	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172

Актуальность проблемы. В настоящее время может считаться доказанным существование тесной взаимосвязи между энергетическими и пластическими процессами в клетках. Это позволяет предположить существование еще одного механизма регуляции регенерации тканей – метаболического. Поскольку при экстремальных воздействиях на организм происходит срочное вовлечение кроветворной системы в процессы адаптации и аварийного регулирования, участие метаболических факторов в этих условиях может оказаться весьма существенным [13, 58, 143, 252, 282, 386]. Можно допустить участие в такой регуляции метаболитов, способных включаться, как в энергетические, так и пластические процессы – аминокислот (АК) [341, 360].

В качестве экспериментальных моделей для изучения состояния обмена аминокислот в кроветворной ткани в процессе индуцированного гемопоеза были выбраны ионизирующее излучение и гистотоксическая гипоксия. Имеются немногочисленные сведения, характеризующие состояние аминокислотного обмена при действии этих экстремальных факторов, причем данные касаются, в основном, плазмы крови [22, 82, 110, 134, 168, 286, 308, 355, 365]. В единичных работах отражен аминокислотный спектр костного мозга [132, 180, 187], однако, без дифференцированного анализа их содержания в миелокариocyтах и экстрацеллюлярной жидкости. Известно, что процессы пролиферации, дифференцировки и созревания различных клеток костного мозга обеспечиваются определенным составом межклеточной среды, включающим в том числе и свободные АК. Поэтому без отдельного анализа АК спектра в миелокариocyтах и костномозговой жидкости не представляется возможным вести целенап-

равленный поиск АК, способных повлиять на гемопозз.

Кроме того, детальное изучение состояния обмена аминокислот в кроветворной ткани при действии на организм экстремальных факторов позволит пролить свет на участие АК в процессах гемопозза в этих условиях.

Научная новизна и теоретическая значимость. В работе впервые с помощью современного метода ионообменной хроматографии дана количественная и качественная оценка состояния аминокислотного фонда миелокариоцитов и костно-мозговой жидкости. Описан аминокислотный пул в костном мозге и плазме крови в динамике после действия экстремальных факторов. Установлены специфические изменения в костно-мозговой ткани при действии гипоксии и ионизирующего излучения. Обнаружено, что наблюдаемые изменения в костно-мозговой жидкости, миелокариоцитах и плазме крови, зависят от продолжительности действия экстремального фактора на организм. Установлено, что изменение концентрации отдельных АК в костном мозге может лимитировать его регенерацию. Показана возможность путем введения АК, находящихся в дефиците в костно-мозговой ткани, активировать гемопозз в условиях гистотоксической гипоксии, вызванной введением нитрата кобальта. Обнаружено корректирующее действие природных растительных экстрактов-золотого корня и чаги на состояние аминокислотного пула костного мозга в условиях хронического облучения.

Практическая ценность. Полученные результаты расширяют представления о механизмах метаболической регуляции кроветворения при действии на организм экстремальных факторов. Проведенные исследования обосновывают возможность направленного

влияния на гемопоэз через аминокислоты при различных экстремальных состояниях.

Исследование особенностей АК обмена костного мозга при лучевой патологии имеет важное значение в связи с оценкой перспективности лечебного применения отдельных АК и их смесей для парентерального питания.

Реализация результатов исследования. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах патологической физиологии и биохимии Уральской Государственной Медицинской Академии при преподавании следующих разделов: экстремальные состояния, система крови, белковый и аминокислотный обмен, регенерация органов и тканей.

Освоенная методика определения свободных аминокислот в различных средах организма внедрена в ОДКБ N1 (г.Екатеринбург).

Апробация работы и публикации. По теме диссертации опубликовано 7 работ. Основные положения диссертации изложены и обсуждены на 49 и 50 годичных конференциях молодых ученых УрГМА (г.Екатеринбург, 1994; 1995); на научной конференции, посвященной 30-летию ЦНИЛ (г.Екатеринбург, 1994); на III Международном семинаре "Проблемы безопасности в трансфузионной медицине" (г.Екатеринбург, 1995); на научной сессии УрГМА "Актуальные вопросы медицины" (г.Екатеринбург, 1995); на I Российском конгрессе по патофизиологии с международным участием (Москва, 1996). По материалам диссертации сделаны сообщения на заседаниях Екатеринбургского отделения Уральского общества патофизиологов (г.Екатеринбург, 1995, 1996, 1997).

ОСНОВНЫЕ УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.

АК	- аминокислота (-ы)
а-КГ	- альфа-кетоглутарат
АКРУЦ	- АК с разветвленной углеводородной цепью
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АОА	- антиокислительная активность
АРАК	- ароматические аминокислоты
АТФ	- аденозинтрифосфат
АцКоА	- ацетил-коэнзим А
ГАГ	- глюкозаминогликаны
ГАМК	- гамма-аминомасляная кислота
ГДГ	- глутаматдегидрогеназа
ГИМ	- гемопоезсиндуцирующее микроокружение
ГНГ	- глюконеогенез
Гр	- грей
КОЕ	- колониеобразующая единица
КСФ	- колониестимулирующий фактор
ЛПВП	- липопротеины высокой плотности
ЛПОНП	- липопротеины очень низкой плотности
МДГ	- малатдегидрогеназа
ОА	- оксалоацетат
ПВК	- пировиноградная кислота
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
СДГ	- сукцинатдегидрогеназа
СКК	- стволовая кроветворная клетка
ЦНС	- центральная нервная система
ЦТК	- цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ЩУК	- щавелевоуксусная кислота
ЯК	- янтарная кислота (сукцинат)

1.1. Современные представления о механизмах регенерации крови.

Согласно современным представлениям все клетки крови происходят из одной полипотентной СКК, способной к дифференцировке по всем направлениям лимфо- и миелопоэза [54, 225, 259]. Направление дифференцировки СКК выбирается стохастически [178]. СКК дифференцируется: 1) в направлении клетки-предшественницы всех линий миелопоэза, т.е. гранулоцитопоэза, моноцитопоэза, мегакариоцитопоэза и эритропоэза, 2) в направлении клетки-предшественницы лимфопоэза из которых образуются клетки предшественницы Т- и В-лимфоцитов. Эти клетки получили название колониеобразующих единиц (КОЕ), от формируемых ими при культивировании *in vitro* колоний. Клетки этого вида относят к классу частично детерминированных. В дальнейшем, они формируют би- и унипотентные клетки-предшественницы, которые также классифицируют на основании произведенного ими потомства при культивировании *in vitro*. Чем менее детерминирована клетка, тем больше на ее пролиферацию влияет гемопоэз индуцирующее микроокружение (ГИМ) [254 , 259]. Олиго- и унипотентные предшественницы не обнаруживают сильной стромозависимости и их дифференцировка находится под контролем дальноранговых механизмов.

Гемопоэз индуцирующее микроокружение (ГИМ) включает в себя как структурные, так и функциональные образования. Морфологически ГИМ состоит из 3-х компонентов: 1) микрососудистого, отвечающего за регуляцию поступления и выхода клеток, оксигенацию и т.д.; 2) тканевого, состоящего из волокон ос-

новного вещества и клеток (фибробластов, моноцитов-макрофагов, жировых, лимфоидных, эндотелиальных), жизнедеятельность которых сопровождается выработкой факторов, стимулирующих или ингибирующих пролиферацию [328]; 3) нервного, связанного с кровеносными сосудами и стромой [386]. Наряду со стабильными элементами ГИМ есть пул эффекторных клеток, которые способны легко перемещаться и изменять свои морфо - функциональные свойства. Это Т-лимфоциты, роль которых особенно велика при экстремальных воздействиях [12, 114]. Т-лимфоциты, совместно с моноклеарными фагоцитами, осуществляют свое регуляторное влияние на процессы дифференцировки и пролиферации кроветворных клеток-предшественниц посредством короткодистантных гуморальных факторов (лимфокинов, монокинов) [161, 191, 217, 267]. При всем разнообразии короткодистантных механизмов регуляции гемопоэза они обладают по крайней мере одним общим свойством - способностью изменять состав микросреды клеток. Под " микросредой " понимают слой внеклеточного пространства, непосредственно прилегающей к поверхности клетки. В концепции о физиологически активной микросреде подчеркивается, что в регуляции гемопоэза одно из ведущих мест занимает основное вещество соединительной ткани органов, заполняющее экстрацеллюлярное пространство. Основное вещество соединительной ткани костного мозга содержит коллаген, ретикулин, эластин. В его состав входят и протеогликаны [58]. Их содержание в экстрацеллюлярном пространстве намного выше, чем внутри клеток и возрастает в несколько раз при гранулоцитарной и эритроцитарной гиперплазиях [283]. Авторы считают, что основное вещество соединительной ткани костного мозга представляет собой физиологически весьма активную среду, что дает основание рассматривать ее в качестве важнейшего регулятора кроветворе-

ния. Существует свой оптимум состава межклеточной среды для пролиферации, дифференцировки и созревания каждого класса гемopoэтических клеток. Изменение состава экстрацеллюлярной жидкости костного мозга создает благоприятные условия для пролиферации определенного ростка гемопоэза и подавляет другие, что особенно наглядно достигается при изучении пролиферации и дифференцировки клеток *in vitro*. Изменяя АК состав культуральной среды, можно достичь эффектов от снижения пролиферации и жизнеспособности клеток до дифференцировки по определенному пути [314, 360].

В последние годы интенсивно разрабатывается проблема метаболической регуляции кроветворения [282]. Выделение метаболических факторов в самостоятельную гемопоэзрегулирующую систему не является общепризнанным, но для этого имеется ряд предпосылок. Все форменные элементы крови и костного мозга отличаются друг от друга по многим химическим и ферментатическим показателям [216]. Их можно подразделить на 2 группы : клетки с миелоидным типом обмена и лимфоидным типом обмена. Избыток или недостаток субстратов для одного из этих типов должен неизбежно привести к стимуляции или ингибции лимфо- или миелопоэза. В понимании метаболической регуляции регенерации возможны два подхода [282]: 1) метаболиты выступают в качестве индукторов пролиферации клеток; 2) различные вещества и воздействия, изменяющие метаболизм клеток, влияют на их пролиферативную активность. Выявленная способность некоторых метаболических факторов индуцировать гемопоэз может иметь чрезвычайное значение в механизмах срочной регуляции в экстремальных условиях, когда образование и действие специфических индукторов ограничено временем. Выяснение роли метаболитов при воздействии экстремальных факторов представляет и

практический интерес, т.к. имеет отношение к проблеме поиска веществ, способных оказать корригирующее влияние на кроветворение в условиях повреждения. Влияние метаболитов на регенераторные процессы может быть реализовано через изменение состояния энергетических процессов, микроциркуляторного русла, состояния тканевого компонента ГИМ, циклических нуклеотидов костного мозга, обеспечения пластических процессов необходимыми предшественниками синтеза НК и белка, ускорения миграции в костный мозг лимфоидных элементов и т.д. [143 , 257 , 282]. Так, сукцинат натрия, в условиях гипоксии оказывал стимулирующее влияние на синтез белка и ДНК в костном мозге, усиливал миграцию клеток в костный мозг. Повышение количества миелокариоцитов и КОЕ отмечено для него и в условиях облучения. Установлено также стимулирующее эритропоэз действие ц-АМФ и простогландина Е [380]. Гемопоэзстимулирующее действие при гипоксии показано для янтарной кислоты, инозина, б-оксибутирата [143]. Как правило, один метаболит оказывает стимулирующее или ингибирующее влияние на определенный росток кроветворения [74, 329, 347]. Так, например, в зависимости от вида ГАГа стимулируется тот или иной росток кроветворения. Различные метаболиты, оказывающие одинаковое влияние на определенный росток кроветворения, могут достичь этого различными путями. Так, например, установлено, что иммуно- и гранулоцитопозз стимулирующее действие Т-активина обусловлено изменением циклических нуклеотидов в костном мозге и/или образующимися в процессе метаболизма Т-активина минимальными количествами АК [14, 29]. Оказывается, доза вводимого вещества может иметь решающее значение в стимуляции определенного роста кроветворения. Так, например, триптофан в физиологических дозах стимулирует эритропоэз [268] через повы-

шение синтеза эритропоэтина [206]. Большие дозы триптофана [268] или полное исключение его из диеты [187] ингибировали эритропоэз. Различные эффекты действия триптофана на красный росток кроветворения обеспечивались не собственно АК, а ее производными – серотонином и триптамином [187 , 206, 268], которые можно рассматривать как гуморальные регуляторы пролиферации. Промежуточные продукты метаболизма триптофана стимулировали лейкопоэз у облученных и интактных животных [206], ускоряли созревание нейтрофилов в костном мозге, повышали количество лейкоцитов в периферической крови и костном мозге [187], способствовали свертыванию крови, повышали число миелокариоцитов и ретикулярных клеток [206].

При действии на организм экстремальных факторов возникает повышенная потребность в тех или иных клетках крови, что приводит к образованию специфических для каждого ростка дальноранговых факторов-стимуляторов – поэтинов [253, 278, 293, 350, 358, 359, 381]. Выделяют эритропоэтин, тромбоцитопоэтин и лейкопоэтины. Среди гуморальных регуляторов лейкопоэза отдельно выделяют КСФ [10, 260]. Возможно, что КСФ – это вещество или группа веществ, составляющих часть лейкопоэтинов. КСФ и поэтины действуют не только на коммитированные клетки-предшественники, но и на более дифференцированные [260].

Основным регулятором эритропоэза в организме является эритропоэтин, выработка которого усиливается при недостатке кислорода в окружающем воздухе, кровопотере [172, 319], введении гемолитических ядов, солей кобальта [280, 281]. Основное место его образования – почки [172, 212], хотя, имеются указания и на внепочечный его синтез в макрофагах [218, 248, 372]. Эритропоэтин действует, главным образом, на коммитиро-

ванные эритропоэтинчувствительные клетки, повышая в них синтез и-РНК, ускоряя их пролиферацию и синтез гемоглобина, а также увеличивая миграцию ретикулоцитов из костного мозга [218, 367, 368]. К гуморальным факторам регуляции гемопоэза относят и продукты распада клеток крови [50, 76, 241, 243, 250, 333]. Важное место в ауторегуляции кроветворения занимают кейлоны и антикейлоны. Кейлоны – вещества, вырабатываемые зрелыми клетками и подавляющие пролиферацию менее дифференцированных клеток соответствующего ряда по механизму обратной связи [16, 104, 299, 333, 374].

Все вышеописанное относят к специфическим механизмам влияния на кроветворную ткань. Существуют также неспецифические механизмы воздействия, которые оказывают нервная и эндокринная системы.

Участие эндокринной системы в регуляции гемопоэза не вызывает сомнений [10, 67, 211]. Гормоны могут оказывать непосредственное влияние на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток [64, 211, 342], опосредованное через гемопоэтины [104, 205], систему Т-лимфоцитов [64, 175, 176, 177, 205] или изменение метаболических процессов в клетке [282]. Стимулирующее или ингибирующее действие гормона на определенный росток зависит от свойств самого гормона [104, 205, 282, 322, 326, 327], а в случае экзогенного его введения от его дозы [70, 104, 205, 282, 326, 373].

На участие нервной системы в регуляции кроветворения указывают многие авторы [67, 241]. Ее влияние может быть реализовано через изменение гемодинамики [241], выработку гемопоэтинов, изменение ГИМ [386] и выработку гуморальных факторов [174]. Значительную роль в развитии гематологических изменений при стресс-реакциях играет симпатическая и парасим-

патическая нервная система [67, 78].

Таким образом, регуляция гемопозза представляет собой каскад тесно связанных между собой, хорошо сбалансированных механизмов, как дальноранговых (специфических и неспецифических), так и локальных, которые следует рассматривать лишь в совокупности.

1.2. Роль аминокислот в поддержании гомеостаза в организме.

В живых системах совокупность свободных АК называют аминокислотным пулом или фондом. Постоянное его пополнение осуществляется за счет аутолиза белков пищи, тканевых белков, синтеза заменимых АК и их взаимопревращений [6, 37, 142, 294, 331, 338, 363, 391]. Использование АК происходит по следующим направлениям: 1) включение в белки; 2) участие в синтезе биологически активных соединений (гормонов, медиаторов, витаминов); 3) включение в энергодающие процессы, а также 4) превращение в углеводы (глюкогенные АК) и отчасти в липиды (кетогенные АК).

Однако только 20 [138] из всех АК участвуют в синтезе белка (протеиногенные АК). Среди них выделяют заменимые, незаменимые и, в некоторых случаях, полузаменимые. В группу полузаменимых входят аминокислоты, которые может синтезировать организм, но из-за недостаточной мощности ферментных систем (например, в детском возрасте) [162], усиленного выведения (например, при некоторых патологических состояниях) [162, 232] или повышенной потребности (вследствие вовлечения в процессы дезинтоксикации при экстремальных воздействиях)

необходимо дополнительное поступление их извне. До настоящего времени мнения исследователей по причислению той или иной АК к группе заменимых или незаменимых расходятся [6, 38, 138, 142, 238, 277, 355, 382].

Не востребованные в процессах протеосинтеза АК, подвергаются дезаминированию, переаминированию или декарбоксилированию. В результате переаминирования из АК образуются кетокислоты. Таким образом, АК, в конечном счете, вовлекаются в ЦТК: изолейцин, лейцин, лизин и триптофан через АцКоА; фенилаланин и тирозин через АцКоА или непосредственно через фумарат; аргинин, гистидин, глутамин, глутамат, пролин через α -кетоглутарат (α -КГ); аспарагин и аспартат через оксалоацетат (ОА), а валин, метионин, треонин и изолейцин через сукцинил-КоА [37]. Расщепляясь в ЦТК до углекислоты и воды, АК высвобождают почти столько же энергии, как при окислении глюкозы.

В процессе дезаминирования АК образуется аммиак, обезвреживание которого осуществляется следующими путями: 1) восстановительным аминированием; 2) образованием амидов аспарагиновой и глутаминовой кислот – аспарагина и глутамина соответственно; 3) образованием аммонийных солей в почечной ткани и, наконец, наиболее важным среди всех названных 4) синтезом мочевины, протекающим в печени.

В процессе декарбоксилирования АК образуются биогенные амины, среди которых наиболее важное значение имеют ГАМК (образуется из глутамата), гистамин (из гистидина), серотонин (из триптофана), дофамин (из тирозина).

Для каждого органа характерен свой аминокислотный пул [6, 80, 103, 106, 107, 110, 115, 145, 152, 165, 168, 181, 216, 224, 255, 318, 324, 338, 341, 370, 378, 390]. Отмечена

также региональная компартментализация и внутриклеточная неоднородность АК спектра [275]. Структура фонда свободных АК различных органов и специализированных клеток может служить достаточно информативной характеристикой клеточного метаболизма [110 , 294]. Синтез и деградация аминокислот в тканях жестко регламентированы состоянием обмена пирувата, α-кетоглутарата, функционированием ЦТК, процессами гликолиза и ресинтеза глюкозы из неуглеводных предшественников. Основным механизмом поддержания определенного внутриклеточного фонда свободных АК является их активный транспорт [300, 304, 320, 338, 340]. Это ферментативный, энергозависимый процесс, протекающий при участии ионов Na и K [80]. Однако структурно-родственным АК приходится конкурировать за транспортные системы [162, 343]. Наряду с системой активного транспорта на мембранах специализированных клеток имеются высоко-аффинные участки для связывания ряда аминокислот [244].

Нарушение АК баланса в ткани или органе может произойти вследствие несбалансированного питания (алиментарное белковое голодание, низкая пищевая ценность белка), неправильной обработки пищи в процессе приготовления (что снижает доступность АК для усвоения), нарушения переваривания белка и всасывания АК (при патологии ЖКТ), снижения или извращения преобразований АК в печени , усиленного их выведения (патология почек), при гиповитаминозах В-6, С и Д [38, 165] или усиления потерь вследствие активации катаболизма (ожоговая болезнь, раковая кахексия, кишечная форма лучевой болезни), форсированного использования АК на энергетические нужды или вовлечения в дезинтоксикацию [163, 165, 309]. Низкая концентрация АК, равно как и избыточное их содержание в тканях и органах отрицательно сказывается на протеосинтезе, т.к. в би-

осинтезе азотистых компонентов организма господствует закон минимума-недостаток хотя бы одного эссенциального структурного элемента лимитирует использование всех присутствующих в избытке пластических материалов и обрекает их катаболическому распаду [37], а в некоторых случаях [330] к синтезу аномального белка.

В случае врожденных нарушений обмена АК [35, 289], в связи с полным или частичным отсутствием определенных ферментных систем, наблюдается повышение концентрации отдельных АК в плазме крови и/или моче в десятки, а иногда и в сотни раз превышающее нормальные величины. Накопление самой АК или ее метаболитов оказывает токсическое действие на организм и, прежде всего, на нервную ткань, обладающую высокой чувствительностью к дисбалансу АК.

Учитывая значение АК для поддержания гомеостаза, отдельные АК, их соли и смеси, а также продукты кислотного, щелочного и ферментативного гидролиза в последние годы все шире используются в качестве высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств профилактики и лечения различных заболеваний у детей, взрослых и лиц старческого возраста [6]. Препараты, содержащие АК, применяются в случаях преждевременного старения, при врожденных и приобретенных нарушениях обмена веществ, заболеваниях ЦНС, острых и хронических отравлениях различными веществами и промышленными ядами [6, 145, 224].

В настоящее время определены аминокислоты, обладающие иммуностимулирующими свойствами [26, 229]. Установлено, что аргинин является незаменимым питательным веществом для иммунной системы [361], потребность в нем особенно повышается при стрессовых ситуациях [292]. Экзогенное введение аргинина жи-

вотным повышало клеточность тимуса и сопровождалось стимуляцией фагоцитарной активности нейтрофилов [27, 28]. Иммуностимулирующая активность в широком диапазоне доз определена также для аспарагиновой и глутаминовой кислот, цистеина и триптофана [15, 24, 25, 28, 385].

Для ряда АК отмечено нормализующее влияние на липидный спектр крови. Так, при введении аргинина [209], глицина [208], аспарагиновой кислоты [261] обнаружено снижение ЛПОНП на фоне повышения ЛПВП в плазме крови и снижения уровня холестерина. Метионин также обладает свойствами антиоксиданта и липотропного агента [145], а в последнее время [98] он был рекомендован как средство профилактики онкологических заболеваний.

Гипогликемический эффект описан для таурина [220, 231], лейцина [108, 134, 306], триптофана [163, 206], благодаря их способности стимулировать продукцию инсулина как *in vitro*, так *in vivo* и оказывать тормозное действие на глюконеогенез.

Интенсивно ведутся поиски веществ, способных повлиять на регенераторно-восстановительные процессы в организме. Показано, что введение метионина ускоряло регенерацию костной ткани. Введение глицина, стимулируя синтез белка и повышая количество фибробластов в ране, значительно ускоряло процесс ее заживления [89]. Отмечено ускорение заживления язвы желудка при дополнительном поступлении с парентеральными смесями метионина и цистеина [75]. Сравнивая течение восстановительных процессов в регенерате поджелудочной железы, при введении различных АК, установлено [264], что максимальная интенсивность формообразовательных процессов наблюдается при введении гистидина. В меньшей степени функциональная гипертрофия и гиперплазия отмечается при введении метионина.

Однако несмотря на описанные выше эффекты многих АК на различные стороны метаболизма организма и их низкую токсичность [162], получены данные о нейротоксических свойствах глутамата [195, 235]. Под действием глутамата наблюдается деполяризация нейронов, приводящая к повышению проницаемости мембраны для ионов и, тем самым, к нарушению клеточного гомеостаза, что ведет в конечном итоге к гибели нервной клетки [195, 235]. Причем не только экзогенный, но и эндогенный глутамат влечет за собой необратимую дегенерацию нейронов мозга. Таким образом, получила подтверждение гипотеза о пусковой роли глутаминовой кислоты в патогенезе ишемии и гипоксии головного мозга. Интересный эффект обнаружен и другими авторами [349], отметившими, что глутамат натрия, используемый для улучшения вкусовых свойств пищи, вызывает избыточное накопление липидов в альвеолярных макрофагах и их трансформацию в пенистые клетки, снижая их фагоцитарную, киллерную и цитотоксическую активность.

Наряду с отдельными АК, все более широкое распространение получают препараты для парентерального питания [127]. Между собой указанные смеси отличаются по качественному и количественному составу, соотношению между заменимыми и незаменимыми компонентами [6, 88, 139, 164]. Отмечено, что дополнительные добавки разветвленных аминокислот (лейцина, изолейцина, валина) в парентеральные смеси для пациентов перенесших стресс (хирургическую операцию, механическую травму, сепсис), ускоряли нормализацию азотистого баланса и перестройку метаболизма на анаболический путь по сравнению с пациентами, получавшими сбалансированные смеси [316, 365, 366, 387].

Таким образом, сохранение АК баланса на уровне клетки,

органа и организма является необходимым условием поддержания гомеостаза организма. Экзогенное введение отдельных АК или их смесей способно благоприятно повлиять на углеводный, жировой и белковый обмены [87, 228, 229], состояние иммунитета, гемопоеза [6, 87, 187, 206, 210, 268] и регенерацию, а также повысить неспецифическую резистентность организма [6, 90]. Однако не всегда даже заместительная терапия АК, находящимися в дефиците, приводит к нормализации гомеостаза, в связи с чем проблема до настоящего времени интенсивно разрабатывается.

1.3. Состояние аминокислотного обмена при экстремальных воздействиях на организм.

При действии экстремальных факторов на организм развиваются многообразные нарушения обмена веществ практически на всех уровнях его организации [65, 147, 203, 369]. Однако многие вопросы биохимического гомеостаза при экстремальных воздействиях остаются нерешенными, в частности, отсутствуют точные сведения об изменениях аминокислотного обмена [82, 110, 168, 180, 331, 345, 355, 365, 391] и их адаптивной направленности в этих условиях.

В связи с тем, что АК являются необходимыми компонентами пищевых продуктов, не вызывает сомнения то, что характер питания влияет на состояние АК обмена. В литературе описаны изменения обмена АК в условиях полного и неполного голодания, при нарушении сбалансированности пищевых продуктов по АК составу, а также при нарушениях на уровне пищеварительной

системы [6, 53, 242, 245]. Менее очевидно влияние питания на гемопозз. В ряде работ [336, 339] отмечена возможность целенаправленного воздействия на кроветворение соблюдением соответствующей диеты. Установлено, что при алиментарном белковом дефиците может наблюдаться развитие гранулоцитопении. Добавление при этом в диету незаменимых АК стимулировало гранулоцитопозз, однако, лишь в том случае, если смесь содержала лизин и триптофан [206]. Обнаружено, что на фоне белкового голодания при гипоксической стимуляции наблюдается слабовыраженная реакция красного ростка костного мозга [8]. Степень торможения эритропоза в этих условиях сравнима с полицитемическим. Нормализация эритропоза и усиление его при переводе белководефицитных животных на нормальную диету связано с усилением синтеза эритропозина вследствие поступления незаменимых АК [8].

При исследовании действия высоких и низких температур на состояние АК обмена отмечено, что как при холодовом, так и при тепловом стрессе наблюдается снижение концентрации глутамина, глицина, аланина, метионина, гистидина и аспартата как в плазме крови, так и в печени [286]. Особенно значительно изменялась концентрация тирозина и триптофана [323]. Из множества исследуемых АК наибольший защитный эффект в условиях холодового стресса оказывал аргинин, повышая устойчивость животных и ускоряя наступление адаптации [128].

Известно, что в течение ожоговой болезни наибольшим изменениям подвержен белковый метаболизм. Ранние сроки ожоговой болезни сопровождаются гипераминоацидемией, сменяющейся гипоаминоацидемией. Чем тяжелее течение ожоговой травмы, тем быстрее наблюдается снижение концентрации большинства АК в плазме, значительное количество которых теряется с ожоговой

выпотной жидкостью [181]. Наиболее всего снижается концентрация незаменимых АК, причем как в плазме крови, так и в эритроцитах [262].

Изменение аминокислотного обмена в процессе адаптации к физической нагрузке проходит через ряд стадий [290]. На начальных этапах адаптации наблюдается повышение суммарной концентрации свободных АК плазмы, обусловленное усилением катаболических процессов в мышечной и лимфоидной тканях под влиянием гормонов коры надпочечников [284, 315]. По мере адаптации, гипераминоацидемия сменяется гипоаминоацидемией [182], развивающейся в связи с активацией ГНГ, использованием АК на энергетические нужды или на синтез белка [44]. Состояние перетренированности вновь характеризовалось усилением катаболизма с одновременным снижением концентрации аламина и глюкозы в плазме крови [207].

В настоящее время все большее внимание привлекает к себе фактор ограничения двигательной активности или гипокинезия. На начальных этапах действия фактора (до недели) развивается гипоаминоацидемия, что связывают с усиленной утилизацией АК тканями. Дальнейшее действие фактора приводит к повышению суммарной концентрации свободных АК плазмы, что, по мнению авторов [46, 133, 186, 199, 245], обусловлено снижением скорости протеосинтеза, в связи со снижением физиологической активности клеток (прежде всего мышечных) и повышением скорости распада тканевых белков.

Действие гипоксии на организм, независимо от ее генеза, по результатам исследований большинства авторов, приводит к увеличению суммарного количества свободных АК плазмы крови [6, 119, 204, 223] и эритроцитов. При ряде заболеваний, ведущим механизмом патогенеза которых является гипоксия, гипер-

аминоацидемия отмечается только в острый период их развития, в дальнейшем отмечено поддержание длительной дисаминоацидемии (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, неспецифические заболевания легких, цереброваскулярные заболевания) [7]. Одной из причин гипераминоацидемии, возможно, является угнетение активности ферментных систем, обеспечивающих трансаминирование, дезаминирование и другие метаболические трансформации АК в печени вследствие длительно поддерживающейся тканевой гипоксии. Данные об изменениях концентрации отдельных АК плазмы при действии гипоксии достаточно противоречивы, что, на наш взгляд, связано с изучением различных моделей гипоксии, определением содержания АК в разные сроки после действия фактора, что отражает либо компенсаторные изменения в АК спектре, либо реакции повреждения [6, 7, 204, 219, 223, 247, 286, 318]. Отмечено, что с прогрессированием гипоксии, при превалировании реакций повреждения, дисаминоацидемия усугубляется. Так, например, с утяжелением недостаточности кровообращения, в дополнении к увеличению концентрации фенилаланина и тирозина [219] при недостаточности I степени, в случае IIБ и III степени присоединяется повышение концентрации лейцина, треонина, аланина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты, гистидина, цистеина и снижение концентрации аргинина и лизина. Гипоксия головного мозга сопровождается накоплением в его ткани и в спинно-мозговой жидкости возбуждающих АК, особенно глутаминовой кислоты [246], а также аспартата и аланина.

Таким образом, среди причин, приводящих к количественным и качественным сдвигам в аминокислотном обмене в условиях гипоксии, выделяют: снижение снабжения тканей кислородом, нарушение клеточного дыхания, энергодефицит, изменение в фер-

ментных системах и накопление недоокисленных продуктов [20, 40, 188, 211, 212, 246].

В настоящее время активно разрабатывается проблема поиска антигипоксантов, в том числе, среди АК. Экзогенные АК при гипоксии оказывают положительное влияние на метаболические процессы благодаря своим электронно-акцепторным и электронно-донорным свойствам, способности активировать ряд ферментных систем, возможности служить в качестве дополнительных источников энергии и пополнять цикл Кребса необходимыми метаболитами. Однако до 90% от поступающей извне АК, в течение 1-2 часов после ее введения в организм подвергается глубокому расщеплению и усвоению [171]. То есть сама АК оказывает влияние на обменные процессы только в течение первого часа после введения, а дальнейшие изменения происходят под действием продуктов ее превращения. Среди АК противогипоксическими свойствами обладают [9, 120]: глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, гистидин, аргинин, метионин, триптофан, цистеин, причем, в зависимости от вида гипоксии, эффективность действия данных АК различна. Среди общих свойств которыми обладают эти АК в условиях гипоксии можно выделить следующие: повышение выживаемости животных, активацию окислительного фосфорилирования и, следовательно, образование энергии в форме АТФ, снижение концентрации молочной кислоты в плазме крови и тканях и повышение активности НАД-зависимых дегидрогеназ.

С 70-х гг. интенсивно стала изучаться глутаминовая кислота в качестве антигипоксанта. Введение глутаминовой кислоты при гипоксиях различного генеза - гипоксической, гемической, гистотоксической и циркуляторной, в дополнении к вышеописанному, стимулировало процессы регенерации крови [59,

60]. Под влиянием глутамата на фоне развития гистотоксической гипоксии отмечается активация аэробного метаболизма, повышение активности СДГ и МДГ, снижение концентрации ЩУК, усиление образования ЯК и АТФ [59, 297]. Обеспечение расхода и воспроизводства сукцината, при снятии ЩУК-торможения, и повышение активности СДГ – является основой гипоксической перестройки энергетического обмена митохондрий [61]. Таким образом, глутаминовая кислота обеспечивает вовлечение недоокисленных продуктов в окислительный процесс и повышает компенсаторные возможности организма. Глутамат не только сам обладает противогипоксическими свойствами, но и является родоначальником других метаболитов-антигипоксантов – янтарного полуальдегида, сукцината, γ -оксимасляной кислоты. Доказано также, что [60] гемопозэстимулирующее действие глутаминовой кислоты опосредовано улучшением под ее влиянием биосинтетических процессов в печени, что обуславливает более полное пластическое обеспечение гемопоза. Опосредованное влияние на гемопозэ оказывает и стимуляция под влиянием глутаминовой кислоты функции гипофиза, щитовидной и надпочечниковых желез [239].

В условиях гипоксии сердечной мышцы наблюдается снижение концентрации АТФ и изменение АК спектра органа [185, 296, 325]. Снижается концентрация глутаминовой, аспарагиновой кислот, что сопровождается повышением концентрации аланина, глутамина и аммиака [42, 112, 183]. Низкое содержание некоторых АК может стать лимитирующим звеном в энергообеспечении миокарда. В связи с этим, в условиях превалирования повреждения, когда концентрация отдельных АК длительное время не восполняется, необходимо их экзогенное поступление [42]. Так, введение глутаминовой кислоты, аргинина, аспарагиновой

кислоты, янтарной кислоты – снижает степень ишемических повреждений миокарда, усиливает кровообращение и потребление кислорода сердечной мышцей [20, 183, 296, 384], ускоряет ее постинфарктное восстановление [222, 303]. Использование глутамата К при инфаркте миокарда и аноксии активирует цикл Кребса [47], что обеспечивает наиболее адекватное энергообеспечение миокарда [183] и сопровождается повышением концентрации ЯК. Кроме того, глутаминовая кислота тормозит свободнорадикальное окисление путем преобразования в ГАМК [183]. Благоприятное влияние аспарагиновой кислоты при инфаркте миокарда связано с усилением окислительного фосфорилирования и нормализацией активности ряда ферментов печени [279]. Т.о., аспарагиновая кислота оказывает неспецифическое действие на метаболические процессы в тканях общей закономерностью которых является активация ферментов ЦТК и снижение активности ферментов гликолиза.

В условиях гипоксии наблюдается усиление свободнорадикальных процессов и ПОЛ. В этом случае эндогенный аргинин может вступать в реакцию с супероксидным анион-радикалом, служить ловушкой синглетного кислорода и гидроксильного радикала, снижать количество диеновых конъюгатов и шиффовых оснований. Аргинин способен ингибировать как начальные, так и конечные стадии ПОЛ, что благоприятно сказывается на состоянии клеточных мембран [150, 154, 247, 271]. Кроме того, при экзогенном введении аргинина в условиях гипоксии, усиливаются процессы микросомального окисления в печени [271], активируются ферменты антиоксидантной защиты [154], повышается выживаемость животных.

Из проанализированной нами литературы очень незначительное число работ посвящено изучению состояния АК обмена

при облучении организма. Достаточно сложно сопоставить имеющиеся в литературе данные между собой в связи с использованием различных доз, мощностей и типов излучения, а также разнообразных режимов облучения (однократного или фракционированного) и видов экспериментальных животных, обладающих различной радиочувствительностью. Однако в большинстве работ отмечено, что в процессе или сразу после облучения суммарная концентрация свободных АК в плазме крови и моче увеличивается, пропорционально повышению дозы облучения [55, 116, 151]. Наблюдаемая гипераминоацидемия сопровождается снижением концентрации незаменимых АК [151] и повышением концентрации заменимых [116], что на фоне снижения массы тела и лучевой диареи, а также угнетения синтеза белка в ранний постлучевой период, говорит в пользу значительного усиления катаболических процессов [55, 151, 152]. То есть гипераминоацидемия и гипераминоацидурия сопровождаются выраженными дисаминоацидемией и дисаминоацидурией. Установлено, что усиленное выведение таурина с мочой является ранней, радиочувствительной, дозозависимой реакцией организма на ионизирующее излучение [22], что послужило основанием для рассмотрения тауринурии в качестве биохимического показателя оценки степени тяжести лучевого поражения. Повышение концентрации таурина в плазме крови и моче в большей степени связано с разрушением тимокитов, а также клеток крови и лимфоидной ткани [21, 22, 118]. Стойкое и значительное повышение концентрации триптофана в плазме крови причисляют к маркерным изменениям при действии ионизирующей радиации [116, 118, 206], также как повышение концентрации оксипролина в моче, наблюдаемое еще в латентный период развития лучевой болезни [19].

По мнению ряда исследователей, изменениям, наблюдаемым в

плазме крови, предшествуют нарушения синтеза и утилизации АК в печени [135, 146, 151]. Разнонаправленные изменения концентраций отдельных АК плазмы, отмечаемые различными авторами [55, 116, 135] и противоречащие, на первый взгляд, друг другу являются отражением соотношения между процессами повреждения и восстановления в течении лучевой болезни. Так, например, активация катаболизма при облучении сопровождается развитием гипераминоацидемии и усилением поступления АК в печень, с активацией процесса мочевинообразования. Повышение концентрации мочевины и глутамина в крови, в ответ на возросшее поступление в печень АК, косвенно отражает компенсаторно-восстановительные процессы [116], обеспечивающие связывание избыточного количества образующегося аммиака. Снижение концентрации глутамина на фоне повышения концентрации мочевины и снижения аргинино-орнитинового индекса свидетельствует о напряжении в системе обезвреживания аммиака [117].

Исследование особенностей обмена аминокислот при облучении имеет важное значение именно в связи с оценкой перспективности лечебного применения отдельных аминокислот и их смесей для парентерального питания в терапии лучевой болезни [214]. Наиболее перспективным, на наш взгляд, является изыскание таких АК или их сочетаний, которые бы усиливали пролиферативную активность прежде всего костного мозга и других тканей облученных животных [96]. Усилению регенерации кроветворной ткани способствует цистеин, аспарагиновая кислота, метионин, глутаминовая кислота [13, 60, 61, 379]. Показано, что гемопозэстимулирующее действие аспарагиновой кислоты опосредовано через изменение ГИМ [13]. До настоящего времени наиболее доступным показателем, отражающим благоприятное влияние изучаемого вещества на течение лучевой бо-

лезни, остается показатель выживаемости животных. Отмечено, что при использовании витаминно-аминокислотных комплексов, в состав которых входили-аспарагиновая кислота, триптофан, гистидин, витамины В1 и В6, выживаемость животных, облученных даже в летальных дозах, повышалась на 60% [92]. Картина крови при этом существенно не изменялась. В связи с наблюдаемым дефицитом незаменимых АК в разгар лучевой болезни рекомендовано использование парентеральных смесей с их преобладанием [151]. Благоприятное влияние на течение и ход лучевой болезни оказала смесь из 3-х АК с разветвленной цепью: валина, лейцина и изолейцина [134], при использовании которых отмечалось увеличение средней продолжительности жизни, снижение концентрации глюкозы в крови, снижение выведения таурина с мочой и уменьшение потерь азота. Кроме того, парентеральное питание в условиях облучения оказывает благоприятное действие и на восстановление костно-мозгового кроветворения за счет активации миелопозза. Отмечено [157], что эффективность использования парентеральных смесей при облучении вполне сопоставима с эффектом, наблюдаемым в условиях экранирования части костного мозга, причем не исключено, что парентеральные смеси усиливают миграцию СКК из костного мозга или снижают гибель СКК, повышая порог их радиочувствительности.

Благоприятный эффект на течение лучевой болезни оказывали и отдельные АК. При использовании метионина и цистеина заметно увеличивалась радиоустойчивость животных [6]. Этот эффект цистеина обусловлен стимулирующим влиянием его на кроветворную систему [6], обеспечивающим усиление пролиферации молодых клеточных форм миелоидного и эритроидного ростков костного мозга. Цистеин, введенный до облучения, снижает степень лучевого поражения, интоксикации, расширяет терапевти-

ческое действие цистамина. Положительный эффект на течение лучевой болезни дало введение таурина, что сопровождалось восстановлением лимфоидной ткани, нормализацией клеточного состава периферической крови, поддержанием внутриклеточной концентрации таурина на нормальном уровне [134].

Таким образом, в изученной литературе отражены изменения обмена АК в различных тканях при действии разнообразных экстремальных факторов на организм и предприняты попытки коррекции наблюдаемых изменений экзогенным введением соответствующих АК или их смесей. Крайне недостаточно изучено состояние обмена АК в кроветворной ткани даже при воздействиях, напрямую сопровождающихся изменениями гемопоэза (гипоксия, облучение), что, конечно, затрудняет поиск АК или их сочетаний, способных повлиять на пролиферативную способность костно-мозговой ткани в этих условиях.

1.4. Состояние аминокислотного обмена при гематологических заболеваниях.

Сравнительно небольшое число работ посвящено изучению состояния аминокислотного обмена в кроветворной ткани при гематологических заболеваниях. Хотя вопрос представляет интерес как с точки зрения выявления возможного участия отдельных аминокислот и их метаболитов в патогенезе заболеваний и их участия в гемопоэзе, так и с целью возможной коррекции обнаруженных нарушений или целенаправленного влияния на гемопоэз.

У больных лейкозом отмечено усиление включения меченных

АК в белки и нуклеиновые кислоты лейкоцитов периферической крови и лимфоцитов тимуса [216]. На основании изменений концентрации АК в плазме крови и моче при различных видах лейкозов определено, что у больных лимфоцитарным лейкозом усилено используется аспарагин, гранулоцитарным лейкозом — триптофан. В значительно меньшей степени, чем у здоровых поглощается фенилаланин при лимфоцитарном лейкозе и пролин в случае гранулоцитарного лейкоза [270].

Экспериментально [101, 332] установлено, что опухолевая ткань преимущественно поглощает из притекающей к ней крови аспартат, глутамат и пролин. Поглощая определенные АК, необходимые для своего роста, опухоль меняет спектр плазмы крови. Однако, в литературе по этому вопросу имеются противоречивые данные, что связано, очевидно, с тем, что в изменение спектра свою специфику вносят многие факторы — это и вид опухоли, стадия заболевания, "индивидуальный" спектр крови, пол, возраст больного, сочетанная патология, проводимая терапия [2, 33, 57, 91, 101, 272]. Большинство авторов наблюдали снижение суммарной концентрации АК плазмы крови в условиях развивающейся опухоли. Однако, в случае если суммарная концентрация АК не изменялась или даже увеличивалась [5, 165], значительно снижалось содержание незаменимых АК плазмы, что при развитии лейкоза связано с интенсивным поглощением незаменимых АК кроветворной тканью и использованием в процессах гемопоэза [126, 272].

В связи со спецификой метаболизма, число незаменимых АК для опухолевой ткани возрастает, т.к. при малигнизации происходит выключение специфических катаболических ферментов АК обмена. Блокирование катаболизма АК в опухолях обуславливает их накопление и последующее включение на синтез тех фермен-

тов, которые необходимы для поддержания высокой интенсивности роста и деления опухоли [32]. Для лейкозных клеток наиболее характерным биохимическим признаком является потеря ими способности синтезировать аспарагин. Однако в некоторых случаях, например, у больных лимфобластным лейкозом в лейкоцитах обнаружены специфические трансаминазы глутамина и аспарагина, отсутствующие в норме, благодаря которым осуществляется дополнительный синтез аспарагина [31]. Концентрация аспарагина в плазме крови и лейкоцитах у больных с лейкозами снижена, причем более значительно при миелобластном лейкозе, чем в случае лимфобластного, что позволяет предположить существование различий в обмене аспарагина в зависимости от вида лейкоза. Ведь только особенностями метаболизма можно объяснить резистентность миелолейкоза и чувствительность лимфолейкоза к аспарагиназе, связанные с различиями в тонких механизмах синтеза и распада аспарагина, который в определенных условиях оказывается незаменимым фактором для роста опухоли. Метод специфического удаления из крови больных лейкозией определенных АК [372] с помощью ферментных препаратов широко используется в терапии в настоящее время.

Ряд метаболитов АК обладают лейкозогенной и канцерогенной активностью. Среди них — метаболиты тирозина [52] и триптофана [32, 91, 165, 206]. Отмечена тесная взаимосвязь между нарушением обмена триптофана у матерей и развитием у их потомства гемобластозов [52]. При лейкозах наблюдается повышение концентрации фенилаланина, тирозина, триптофана и их метаболитов в плазме крови и моче [52, 83, 101, 137, 165, 206].

В литературе имеются лишь единичные сообщения о применении в терапии лейкозов отдельных АК и парентеральных сме-

сей. Благодаря использованию парентеральных смесей удалось избежать типичных осложнений химио- и лучевой терапии, ограничивающих дальнейший курс лечения-анемии и лейкопении [1]. При использовании парентеральных смесей в период цитостатической миелодепрессии снижалось число инфекционных осложнений, что свидетельствует о стимулирующем влиянии парентерального питания на иммунитет [26], не исключая также стимуляцию противоопухолевого иммунитета. Добавляя в диету больных острым лейкозом большие количества тирозина и фенилаланина, несмотря на то, что концентрация этих АК у больных лейкозами и так повышена как в плазме, так и в моче, наблюдали не только улучшение общего состояния, но и снижение количества бластных клеток в периферической крови, общего количества лейкоцитов, ликвидацию спленомегалии, нормализацию увеличенных размеров лимфоузлов [2]. Феномен объясняют индуктивной активацией тирозинаминотрансферазы печени, повышением активности коры надпочечников [196, 308], благодаря чему обеспечиваются наиболее адекватные связи организма с окружающей средой и противостояние различным воздействиям [160, 288, 291]. Благоприятный эффект на состав белой крови оказывал и цистеин в результате чего нормализуется количество юных и палочкоядерных нейтрофилов, увеличивается количество лимфоцитов, появляются моноциты [6].

Среди гематологических заболеваний значительное место занимают анемии. Известно, что нарушение эритропоэза может происходить вследствие белковой недостаточности [23].

Большинство авторов отмечают снижение суммарного фонда свободных АК в плазме крови [81, 126, 187, 237] и клетках эритроидного ряда [212] при анемиях различного генеза, с существованием прямой зависимости между тяжестью течения

анемии и степенью гипоаминоацидемии [263]. Снижение суммарного фонда свободных АК плазмы сопровождается более значительным падением концентрации незаменимых АК [79, 170, 237, 263], особенно тех, которые активно используются в процессе гемоглобинообразования [93, 126]. Концентрация заменимых АК изменяется в зависимости от генеза анемии, повышаясь в случае железодефицитной [81, 93] и снижаясь при алиментарной [126, 237, 263] и постгеморрагической [187]. Таким образом, независимо от вида анемии наблюдается развитие гипо- и дисаминоацидемии на фоне гипераминоацидурии [81, 307].

В настоящее время благоприятное влияние на течение анемий описано для следующих АК: триптофана [187, 206], глутаминовой кислоты [17, 61, 239, 240], аспарагиновой кислоты [13], гистидина [71], а также смеси АК- "Альвезина-нового" [170]. Скорее всего, механизм эритропоэз-стимулирующего действия этих АК различен и лишь в одной из представленных работ предпринята попытка его объяснить [13]. В остальных исследованиях на фоне введения АК констатировался факт улучшения гематологических характеристик по картине периферической крови. В частности доказано, что аспарагиновая кислота оказывала иммуностимулирующее действие, нормализуя лимфоидную регуляцию эритропоэза [13]. Определено, что концентрация гистидина в нормобластах и эритроцитах при анемии, развившейся на фоне уремии снижается, что обусловлено нарушением его синтеза на уровне эритрокариоцитов, нарушением его обновления вследствие изменения проницаемости клеточных мембран и усиленным выведением в связи с нарушением функции почек [71, 163]. По мере восстановления функции почек или при дополнительном введении гистидина с АК смесью [232, 273] концентрация его в эритроцитах нормализуется совместно с гемато-

логическими показателями. То есть, дефицит гистидина в костно-мозговой ткани, развившийся на фоне острой почечной недостаточности, лимитировал процессы пролиферации и дифференцировки эритроидного ростка костного мозга и снижал синтез гемоглобина.

По мере развития опухолевого процесса или усиления пролиферации и дифференцировки определенного ростка гемопоэза при действии на организм экстремальных факторов гемопоэтическая и/или опухолевая ткань избирательно поглощают определенные АК из плазмы крови, изменяя ее спектр. Изменение концентрации АК в плазме крови при ряде гематологических заболеваний позволяет предположить их возможное участие в патогенезе и дает основания для использования некоторых АК в патогенетической терапии.

Однако, с нашей точки зрения, только анализ АК спектра в костно-мозговой ткани позволит констатировать использование той или иной АК в процессах гемопоэза и в дальнейшем обоснует целесообразность использования экзогенных АК в терапии гематологических заболеваний.

1.5. Заключение.

Среди механизмов регуляции гемопоэза важное место занимает метаболическая регуляция, вопросы которой наиболее подробно разрабатываются в лаборатории акад. А. П. Ястребова [13, 14, 58, 143, 241, 257, 278, 282]. В понимании метаболической регуляции возможны два подхода: 1) метаболиты выступают в качестве индукторов пролиферации и 2) различные вещества и воздействия, изменяя метаболизм клеток, влияют на их пролиферативный потенциал. Процессы пролиферации, дифференцировки и созревания различных клеток костного мозга обеспечиваются определенным составом межклеточной среды. Изменение состава экстрацеллюлярной жидкости костного мозга создает благоприятные условия для пролиферации того или иного ростка, подавляя другие. Для таких метаболитов, как, кислые и нейтральные ГАГ-и, инозин, в-оксибутират Na, янтарная кислота, ц-АМФ, некоторые аминокислоты, выявлена способность изменять состояние гемопоэза. Значение метаболической регуляции гемопоэза существенно возрастает в экстремальных условиях, когда образование и действие специфических индукторов ограничено временем. Кроме того, выяснение роли метаболитов при действии на организм экстремальных факторов представляет и практический интерес, т.к. имеет отношение к проблеме поиска веществ, способных оказать влияние на кроветворение в условиях повреждения.

При изучении действия экстремальных факторов на организм в большинстве работ имеются данные лишь об изменениях АК состава плазмы крови. Однако изменения АК спектра плазмы являются отражением меняющегося метаболизма во многих органах, что не дает оснований для суждений об изменениях АК обмена в отдельных тканях. Между тем, нарушения АК баланса в организ-

ме могут привести к развитию различных заболеваний или изменению функций. Так, например, вследствие дефицита АК может развиваться анемия. Для ряда метаболитов АК, при их накоплении, описана лейкозогенная и канцерогенная активность. С другой стороны, развитие патологического процесса в организме сопровождается нарушением АК баланса, что отражается на АК пуле плазмы и ткани-мишени.

Влияние на гемопоэз отдельных АК и их метаболитов в условиях действия на организм экстремальных факторов освещены в литературе весьма скудно [13, 22, 134, 135 , 157, 162, 187, 268, 341]. Имеются лишь единичные работы в которых оценен АК пул костного мозга [132, 180, 187, 216]. Данные по анализу спектра свободных АК в миелокариоцитах и окружающей их экстрацеллюлярной жидкости отсутствуют.

Таким образом, роль изменений АК состава костного мозга в механизмах регенерации крови при воздействии экстремальных факторов на организм остается не ясной, что и послужило основой для определения цели и задач нашего исследования.

Цель исследования: Охарактеризовать состояние АК обмена в кроветворной ткани при экстремальных воздействиях, сопровождающихся изменением гемопозза. В соответствии с этим были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить АК состав костного мозга (экстрацеллюлярной жидкости и миелокариоцитов) и плазмы крови в различные сроки после действия нитрата кобальта и ионизирующего излучения на организм.

2. На основании изменений АК спектра костного мозга и плазмы крови предложить использование отдельных АК или их смесей для коррекции АК метаболизма и оптимизации процессов регенерации кроветворной ткани при действии экстремальных факторов.

3. Исследовать действие природных растительных адаптогенов на АК состав костного мозга в условиях хронического облучения в "малых" дозах, с целью возможного использования для коррекции гемопозза.

Мы полагали, что экспериментальное разрешение задач исследования сможет существенно дополнить представления о роли АК кроветворной ткани в механизмах гемопозза при действии на организм экстремальных факторов и даст новые основания для поисков АК или их смесей, способных целенаправленно провлять на процессы пролиферации и дифференцировки в кроветворной ткани.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика экспериментальных животных.

Эксперименты выполнены на половозрелых крысах-самцах породы Вистар, массой от 150 до 200 граммов. Всего использовано 242 животных, распределение которых в различных разделах исследований представлено в таблице 2.1.1.1. Крысы содер-

Таблица 2.1.1.1.

Распределение животных, использованных в исследованиях.

Раздел исследования	Количество животных
Отработка методов исследования	25
Интактные животные	29
Однократное введение нитрата кобальта	58
7-кратное введение нитрата кобальта	19
Однократное облучение в дозе 2 Гр	20
Хроническое облучение в суммарной поглощенной дозе 2 Гр	25
Введение АК смеси на фоне 7-кратного действия нитрата кобальта	11
Использование при хроническом облучении:	
-экстракта золотого корня	23
-экстракта чаги	23
-аспарагиновой кислоты	4
Использование в условиях однократного облучения аспарагиновой кислоты	5
Всего животных	242

жались в стандартных условиях лабораторного вивария, на 2-х разовом кормлении в соответствии с Приказом N 1179 от 10.10.83, утвержденном Министерством Здравоохранения СССР "Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения". Перед экспериментом животные проходили двухнедельную акклиматизацию к новым условиям вивария. В опыты брали только здоровых крыс, исходя из показателей общего анализа крови. Забой проводили путем декапитации. При работе с животными строго соблюдали принцип гуманного обращения, определенный "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных", утвержденный приказом N 755 МЗ СССР от 12.08.77.

2.2 Моделирование экстремальных воздействий на организм.

В качестве экстремальных воздействий, вызывающих возмущение гемопозза, использовали введение нитрата кобальта и внешнее облучение.

Моделирование гистотоксической гипоксии проводили путем внутрибрюшинного введения нитрата кобальта из расчета 3 миллиграмма на килограмм веса животного. Объем вводимого раствора составлял не более 1 миллилитра на 200 грамм веса животного. Введение кобальта вышеуказанной концентрации достаточно эффективно для стимуляции эритропоза экспериментальных животных [280]. Забой проводили через 3, 6, 12, 24 и 48 часов после однократной инъекции нитрата кобальта (в дальнейшем называемой "острой" гипоксией). Моделирование хронической гипоксии проводили путем ежедневных инъекции раствора нитрата кобальта в течение 7 дней, после чего на 8 сутки осуществля-

ли забой. Группе сравнения (контрольной), для сопоставления с животными при остром действии фактора, внутрибрюшинно, однократно вводили равный по объему физиологический раствор, а при хроническом действии нитрата кобальта проводили ежедневные, в течение 7 дней, введения физиологического раствора.

Внешнее облучение животных осуществляли от цезиевого источника на установке ИГУР-1 в двух режимах, исходя из чего животные были подразделены на 2 группы. Первую группу составили животные облученные однократно в поглощенной дозе 2 Гр [39], в дальнейшем называемой "острым" облучением. Животных второй группы, называемой в дальнейшем хронической, облучали по 0.5 Гр с интервалом в 5 дней до получения суммарной поглощенной дозы—2 Гр. Показатели АК обмена и гемопозза изучали на 1, 5, 10, 15 и 30 сутки после первого и/или единственного облучения.

На основании изучения изменений АК состава периферической крови и костного мозга в процессе 7-кратного действия нитрата кобальта и литературных данных о роли некоторых АК в процессе гипоксии, были выбраны 3 АК, которые, по нашему мнению, могли бы повлиять на состояние гемопозза в этих условиях. Таким образом, в процессе 7-кратного действия нитрата кобальта, животным внутримышечно вводили смесь, включающую три АК в соответствующих концентрациях: аргинин (120 мг/кг) [150, 154, 246, 247, 271], глутаминовую кислоту (120 мг/кг) [60], аспарагиновую кислоту (30 мг/кг) [279]. Для приготовления смеси брали хроматографически гомогенные АК фирмы Reanal (Будапешт, Венгрия). Объем смеси составлял не более 1 миллилитра на 200 грамм веса животного, рН до нейтрального доводили гидрокарбонатом натрия. Указанную АК смесь вводили в 1 группе животных — за 3 дня до введения нитрата кобальта, последую-

щие 4 инъекции в тот же день, что и кобальт, во второй группе животных все инъекции в течение недели проводили одновременно.

В режиме хронического облучения, в связи с "малой" используемой дозой [130], в качестве препаратов, способных повлиять на течение гемопоэза были выбраны растительные экстракты золотого корня и чаги.

Золотой корень (*Rhodiola rosea* L.) вводили в желудок через зонд в виде 0.25% суспензии, приготовленной на твине-80 из криопорошка, с размером частиц до 100 микрон. Чагу (*Fungus betulinus*) вводили в подобной форме в 2.5% концентрации. Препараты животные получали ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 30 дней из расчета по 2 мл на 200 г. веса, причем в день облучения за 30-60 минут до процедуры.

Как показано в литобзоре, для ряда АК отмечена гемопоэз- и иммуностимулирующая активность, к таковым относится и аспарагиновая кислота. Однако данных о ее использовании при действии ионизирующего излучения, с целью коррекции кроветворения, мы не встречали, чем и объясняется наш выбор.

В группе хронически облученных животных проводили внутримышечные инъекции аспарагиновой кислоты на протяжении 15 дней после первого облучения в дозе 100 микрограмм на килограмм веса. Забой осуществляли на 30 сутки после первого облучения.

Животные, облученные однократно, на протяжении последующей недели, получали внутримышечные инъекции аспарагиновой кислоты из расчета 30 миллиграмм на килограмм веса [279]. Забой осуществляли на 15 сутки после облучения.

Группами сравнения для животных, получавших определенные препараты и облученных по различным схемам, служили животные,

забитые в те же сроки и облученные соответствующим образом, но не получавшие адаптогены или АК.

2.3. Методы оценки состояния системы крови.

Для оценки состояния гемопозза в динамике экстремальных воздействий в периферической крови животных определяли содержание эритроцитов и лейкоцитов пробирочным методом с подсчетом в камере Горяева [148]. Результаты выражали соответственно системе СИ в терра на литр (Т/л)-для эритроцитов и в гига на литр (Г/л) – для лейкоцитов [140].

Гемоглобин определяли гемоглобинцианидным методом с помощью стандартных наборов (НПО "Биохимреактив"). Фотометрирование проводили на фотометре фотоэлектрическом КФК-3 при длине волны 540 нм. Концентрацию выражали в граммах на литр (г/л).

Подсчет ретикулоцитов проводили на мазках крови с применением в качестве красителя бриллианткрезилблау [124], при этом определяли количество ретикулоцитов на 1000 эритроцитов под иммерсионным объективом (микроскоп БИОЛАМ ЛОМО С-12) и выражали в процентах.

Для подсчета лейкоцитарной формулы делали мазок периферической крови на предметном стекле, фиксировали его в течение 10 минут в метаноле, а затем окрашивали по Романовскому [148].

Клеточность костного мозга определяли пробирочным методом [124, 148] с подсчетом в камере Горяева. Общее количество миелокариоцитов выражали в млн. клеток на 100 г. веса животного.

2.4. Получение материала для исследования.

Концентрация свободных АК плазмы крови изменяется в течение суток [165, 309], зависит от пола [165, 364], возраста [6, 159, 335, 336] и экзогенных АК, поступающих с пищей. Поэтому забор материала для исследования проводили с 9 до 12 часов, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи [95]. Доступ к воде был не ограничен. Крысы по полу и возрасту не отличались.

Сыворотку крови получали после декапитации животных. Кровь помещали в стерильные, гепаринизированные, охлажденные пробирки и не более чем через 15 минут начинали центрифугирование (во избежание повышения фонда свободных аминокислот за счет белкового распада). Центрифугирование проводили при 420g в течение 15 минут в рефрижераторной центрифуге К-23 D, затем отбирали плазму. К 0.5 мл плазмы добавляли 0.2 мл 50% сульфосалициловой кислоты – для осаждения белков, затем 0.2 мл 7% гидроксида лития – для нейтрализации кислой реакции раствора и 0.1 мл норлейцина (2.5 мкмоль/мл) [фирмы BIOLA-CHEMA-TEST, PRANA] – в качестве внутреннего стандарта [95, 364]. Общий объем при этом доводили до 1.5 мл, путем добавления 0.5 мл дозирочного буфера (pH=2.2) [337, 375]. После выполнения описанных процедур и последующего центрифугирования, для отделения выпавшего белкового осадка от супернатанта, содержащего свободные АК, плазма считалась подготовленной для проведения АК анализа [298]. Однако, из-за большой длительности проведения хроматографического исследования (4 часа 10 минут для одного образца) не все пробы можно было проанализировать в тот же день, поэтому часть из них хранили в холодильной камере при $t = -25^{\circ}\text{C}$ [364], не более 20 дней, хотя в

ряде работ было показано, что сроки хранения при данной температуре можно увеличить без изменений в спектре до 2 месяцев [95] и более [376].

Костный мозг выдували из обеих бедренных костей и взвешивали на торсионных весах ВТ-500, после чего помещали в 1 миллилитр охлажденного физиологического раствора, суспендировали посредством автоматической микропипетки, подсчитывали клеточность в камере Горяева и подготавливали суспензию для АК анализа. Для этого суспензию миелокариоцитов в физиологическом растворе центрифугировали на холоду при 420 g в течение 15 минут. В верхней части супернатанта располагались жировые клетки, которые собирали с помощью микропипетки. Надосадочную жидкость, освобожденную от жировых клеток, сливали и проводили ее депротеинизацию подобно плазме, но без добавления дозирочного буфера: т.е. к 0.5 мл жидкости костного мозга добавляли 0.2 мл 50% сульфосалициловой кислоты, 0.2 мл 7% гидрооксида лития и 0.1 мл норлейцина.

К оставшимся миелокариоцитам добавляли 1 мл физраствора, суспендировали и центрифугировали при 420 g в течение 10 минут. Процедуру отмывки повторяли дважды, каждый раз сливая надосадочную жидкость. К отмытым миелокариоцитам добавляли 0.4 мл 50% сульфосалициловой кислоты, проводили гомогенизацию и оставляли пробирку на 15 минут, после чего добавляли 0.2 мл 7% гидрооксида лития и 0.1 мл норлейцина [95]. Общий объем доводили до 1.5 мл дозирочным буфером. Полученную массу центрифугировали в течение 15 минут. Считали, что надосадочная жидкость, таким образом, содержит свободные АК миелокариоцитов, ее и брали для анализа. Условия хранения образцов миелокариоцитов и жидкости костного мозга те же, что и для плазмы.

2.5. Методы оценки состояния аминокислотного обмена в кроветворной ткани.

Состояние аминокислотного обмена в кроветворной ткани оценивали методом ионообменной хроматографии с помощью автоматического анализатора аминокислот ААА-339М (Микротехна, Прага 4) [4, 389].

Метод ионообменной хроматографии основан на электростатическом взаимодействии между ионизированными функциональными группами ионита и ионами в окружающем растворе [4, 102]. Для того, чтобы все АК в исследуемом образце прочно провзаимодействовали со смолой они должны нести положительный заряд, что достигалось соответствующей подготовкой (смешиванием образца с дозировочным буфером $pH=2.2$). В дальнейшем, для освобождения от связи со смолой, АК должна была потерять свой положительный заряд, что осуществлялось с помощью буферов с возрастающим pH (от 3.0 до 5.0), на фоне увеличения температуры в ионообменной колонке (от $38^{\circ}C$ до $65^{\circ}C$) [4]. Буферные растворы постепенно вымывали отдельные АК и несли их с различной скоростью через всю колонку. Эта скорость зависела от сродства ионов АК к элюенту. Поскольку каждая АК при определенных pH и t° имеет свое типичное время элюирования, то таким способом можно разделить смесь на отдельные АК [4, 102]. В состав буферов входили: лимонная кислота, цитрат лития, хлорид лития (реактивы р.а., к прибору ААА-339 М, фирмы СЕНЕМАРОЛ, ПРАГА). Навески для буферных растворов отмеряли на весах IW-2 (Прага) с точностью до 3 знака после запятой. Кроме того, в буферы добавляли тиодигликоль-для более четкого разделения пиков и каприловую кислоту- для предотвращения роста микрофлоры.

Раствор под колонкой (элюат) смешивался с нингидриновым реагентом с образованием цветного комплекса и замерялся с помощью фотометра ($\lambda_{\text{макс}}=520 \text{ нм}$). Результат, полученный на фотометре, соответствовал доле поглощенного раствором света, что прямо пропорционально концентрации АК.

Сигнал с фотометра через логарифмический усилитель передавался на самописец и интегрирующее устройство. Самописцем осуществлялась запись хроматограммы, на которой каждая АК была представлена отдельным пиком. Его площадь соответствовала концентрации АК в исследуемой среде. Благодаря использованию самописца, удавалось контролировать качество разделения пиков и проводить идентификацию их со стандартным раствором АК. Стандартный раствор прилагался к прибору ААА-339М и представлял собой хроматографически гомогенную смесь из 36 АК с концентрацией 2.5 мкмоль/мл для каждой (BIOLA-CHEMA-TEST, PRANA). Хроматограмма стандартного раствора представлена на рис. 2.5.1.1. Зная площадь пика АК на хроматограмме и ее концентрацию в стандартном растворе, а также площадь пика АК на хроматограмме исследуемой жидкости, можно вычислить ее концентрацию в исследуемой жидкости. Для облегчения идентификации пиков и контроля старения нингидринового реактива, в качестве внутреннего стандарта в исследуемых пробах и стандартном растворе АК использовали норлейцин – АК, не встречающуюся в живой природе [142].

В крови животных опытных и контрольной групп определяли концентрацию 22 свободных АК. Качественный и количественный состав АК пула плазмы соответствует данным литературы [107, 168, 190, 289, 294, 335, 375]. В костном мозге (экстрацеллюлярном пространстве и миелокариocyтах) обнаружено 19 АК: цистеиновая кислота, таурин, аспарагиновая кислота, треонин,

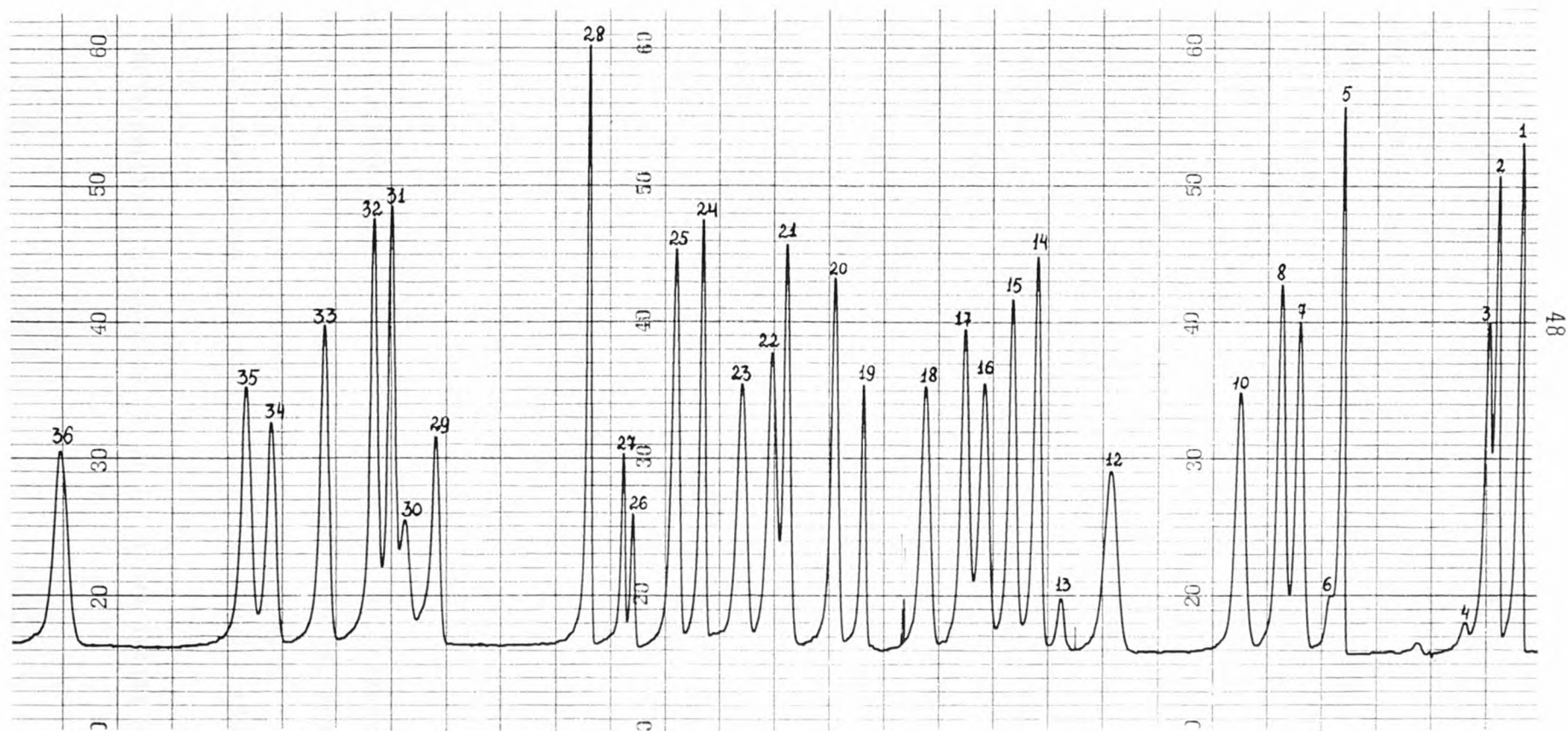


Рис. 2.5.1.1. Хроматограмма стандартного набора свободных аминокислот для определения их в физиологических жидкостях.

Условные обозначения к рис.2.5.1.1. :

1 - Цистеиновая кислота	19- Цистеин
2 - Таурин	20- Метионин
3 - Фосфозаноламин	21- Цистатион
4 - Мочевина	22- Изолейцин
5 - Аспарагиновая кислота	23- Лейцин
6 - Гидроксипролин	24- Тирозин
7 - Треонин	25- Фенилаланин
8 - Серин	26- β -аланин
10- Глутаминовая кислота	27- β -аминоизомасляная к-та
12- α -аминоадипиновая кислота	28- γ -аминомасляная к-та
13- Пролин	29- Аммиак
14- Глицин	30- Этанолламин
15- Аланин	31- Орнитин
16- Цитруллин	32- Лизин
17- α -аминомасляная кислота	33- Гистидин
18- Валин	34- 1-метилгистидин
	35- 3-метилгистидин
	36- Аргинин

серин, глутаминовая кислота, глутамин, пролин, глицин, аланин, валин, цистеин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, лизин, гистидин, аргинин. По качественному составу полученные нами данные сопоставимы с литературными [132, 180, 187, 216].

Интегрирующее устройство фиксирует время выхода АК и ее

концентрацию в относительных единицах и в процентах по отношению к суммарному количеству АК в образце. Т.о., идентификация АК исследуемого образца со стандартным раствором осуществлялась и по хроматограмме, и по показателю времени их выхода на интеграторе.

Концентрацию каждой АК в исследуемом образце рассчитывали по следующей формуле:

$$C_{\text{ак обр.}} [\text{мкмоль/л}] = \frac{K_{\text{обр.}} \cdot C_{\text{ак ст.}}}{K_{\text{ст.}}} \quad (1), \text{ где}$$

$C_{\text{ак ст.}}$ – концентрация АК в стандарте (величина постоянная)

$K_{\text{обр.}}$ – коэффициент "цветности" АК в образце

$K_{\text{ст.}}$ – коэффициент "цветности" АК в стандарте

Коэффициент "цветности" требует дальнейшей расшифровки:

$$K_{\text{обр.}} = \frac{S_{\text{ак обр.}}}{S_{\text{Nol обр.}}}, \quad K_{\text{ст.}} = \frac{S_{\text{ак ст.}}}{S_{\text{Nol ст.}}}, \text{ где}$$

$S_{\text{ак обр.}}$ – площадь пика отдельной АК на хроматограмме исследуемого образца

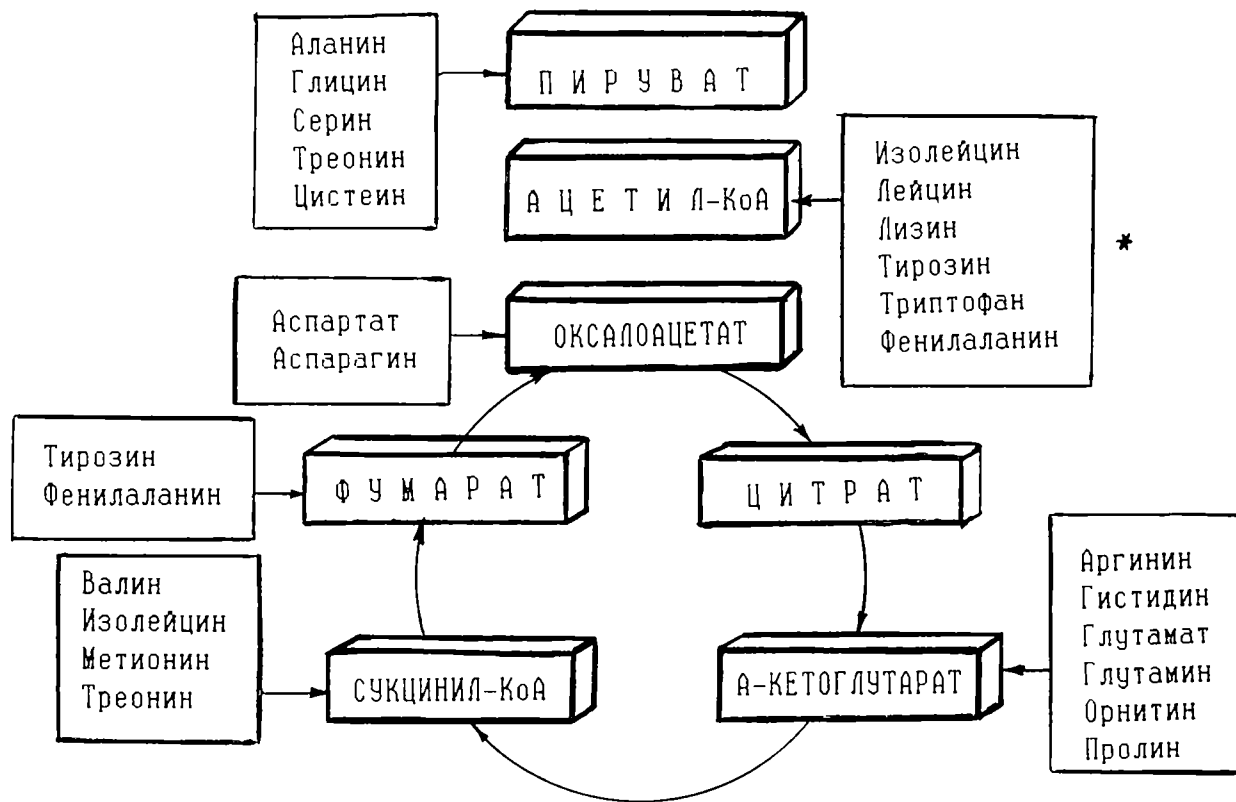
$S_{\text{ак ст.}}$ – площадь пика отдельной АК на хроматограмме стандартного раствора

$S_{\text{Nol обр. (ст.)}}$ – площадь пика норлейцина на хроматограмме исследуемого образца или стандартного раствора

Концентрацию свободных АК в плазме выражали в мкмоль/л. До сих пор исследователи не придерживаются унифицированных единиц для выражения концентраций свободных АК в тканях. Единицы измерения самые разнообразные : нмоль/г [168], мг% [103 , 136], мг/100 мл [255], мкмоль/л [107, 152], мкмоль/1кг H_2O [216], нмоль/мг белка [31], мкг/мл [263], что несомненно затрудняет сопоставление результатов. Поэтому мы посчитали целесообразным, исходя из приведенной выше формулы N 1, и зная клеточность костного мозга в бедре, определять концентрацию АК в костномозговой жидкости и миелокариocyтах на миллион клеток - [нмоль/ 10^6 клеток].

Таким образом, для каждой исследуемой жидкости на хроматограмме прописывали весь спектр свободных АК и определяли концентрацию каждой из них. Кроме того, рассчитывали суммарные концентрации: 1) незаменимых АК; 2) заменимых АК; 3) протеиногенных АК; 4) гликогенных АК; 5) кетогенных АК; 6) АК с разветвленной углеводородной цепью (АКРУЦ):валин+лейцин+изолейцин; 7) ароматических АК (АРАК):фенилаланин+тирозин. Известно, что число незаменимых АК варьирует в зависимости от вида животных. У крыс, в отличие от человека, насчитывается 13 незаменимых АК [238], в число которых входят:изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, тирозин, метионин, цистеин, треонин, валин, триптофан, аргинин, гистидин, глицин.

Принимая во внимание то, что анализ содержания отдельных АК часто бывает затруднен, мы сочли целесообразным проанализировать содержание АК, объединенных в группы, во всех 3-х исследуемых средах: плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах, по месту включения их в ЦТК (рис. 2.5.2.2.). Были выделены следующие группы: 1) группа пировата (ПВК); 2) группа ацетил-КоА (АцКоА); 3) группа оксало-



2.5.2.2. Пути вступления аминокислот в реакции цикла Кребса.

* – кетогенные аминокислоты.

ацетата (ОА); 4) группа α -кетоглутарата (α -КГ); 5) группа сукцинил-КоА.

При дальнейшем анализе полученных данных рассчитывали следующие коэффициенты: 1) соотношение между суммарной концентрацией незаменимых АК к заменимым [62, 75, 112, 151, 232], 2) соотношение между АКРУЦ к АРАК (индекс Фишера) [49, 85, 117, 151, 307, 353], которые свидетельствуют о преобладании катаболических или анаболических процессов в организме.

2.6 Статистические методы обработки полученных результатов.

Математическая обработка полученных результатов проводилась на машине ЕС-1061 по стандартным пакетам программ.

Анализ экспериментальных данных осуществляли путем определения стандартных эмпирических статистик (среднего, дисперсии, коэффициента вариации).

Для определения количественных связей между изучаемыми признаками использовали метод корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона).

Оценку значимости различий между группами проводили по критерию t -Стьюдента. Если уровень значимости $p \leq 0.05$, различия считались статистически достоверными [94].

Статистически значимые различия между величинами обозначались звездочкой (*), что соответствовало значению $p \leq 0.05-0.001$. Конкретное значение p по мере необходимости указывали по ходу текста.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ОРГАНИЗМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ.

Моделирование действия гистотоксической гипоксии осуществляли внутрибрюшинным введением крысам нитрата кобальта [280]. А.П.Ястребовым установлена оптимальная гемостимулирующая доза нитрата кобальта – 3 мг/кг. Более высокие дозы оказывали токсическое действие [105, 125, 141, 269]. Парентеральное введение животным нитрата кобальта сопровождалось возбуждением, одышкой, тахикардией, снижением артериального давления [48, 109, 280].

3.1 Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при однократном введении нитрата кобальта.

Однократное введение нитрата кобальта вызывает развитие гистотоксической гипоксии, сопровождающейся индукцией гемопоза. Спустя 6 часов после инъекции нитрата кобальта отмечается повышение количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови на 206% ($p \leq 0.001$) (таб.3.1.1.2.), содержание которых к 12 часу нормализуется. На 6-12 часов отмечается снижение общего количества лимфоцитов периферической крови, в среднем, на 39.6% ($p \leq 0.02$), нормализуясь к концу 1 суток (таб.3.1.1.2.). Отмеченная лимфопения развивается вследствие повышенного разрушения лимфоцитов в периферической крови, усиленной миграции лимфоцитов из кровеносного русла в костный мозг с развитием в нем "лимфоидного пика", снижения поступления клеток из лимфоидных органов в циркули-

рующий пул [3, 67]. Стрессовую природу имеет и развивающаяся в первые часы после воздействия кобальта эозинопения. Однако, несмотря на значительные изменения в различных популяциях лейкоцитов, их общее количество не изменяется (таб. 3.1.1.2.).

Таким образом, относя воздействие нитрата кобальта к факторам экстремальным, ряд изменений в организме укладывается в рамки стресс-реакции с известными неспецифическими проявлениями [67].

Нормализация показателей белого ростка кроветворения к концу 1-х суток после воздействия сменяется количественными изменениями красной крови, отражающими специфику действующего фактора. Известно, что введение нитрата кобальта сопровождается усилением продукции эритропоэтина [48, 129, 241, 274, 280, 281] с последующей активацией эритроидного кроветворения. В литературе отмечено, что при действии кобальта в используемой дозе (3 мг/кг) наблюдается гиперплазия эритроидного ростка костного мозга, замещение жировой ткани гемopoэтической, появление экстрамедуллярных очагов кроветворения в печени и селезенке, повышение соотношения эритроидных элементов к миелоидным [3, 280, 281], что приводит к развитию истинной полицитемии с повышением количества эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов [3, 50, 109, 129, 179, 230, 241, 250, 280]. В наших исследованиях о стимуляции эритропоэза свидетельствует значительный ретикулоцитоз, развивающийся спустя 48 часов после инъекции кобальта (таб.3.1.2.3.). Содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови изменялось при этом незначительно.

Анализ аминокислотного состава плазмы крови после однократной инъекции кобальта свидетельствует, что значитель-

Таблица 3.1.1.2.

Изменения показателей белой крови крыс в различные сроки
после однократного действия нитрата кобальта

Срок после возд-вия, час	Лейкоциты Г/л	Лимфоциты Г/л	Нейтрофилы		Эозинофилы Г/л
			юные+пал. Г/л	сегмент. Г/л	
Контроль (29)	7.6±0.9	5.3±0.2	0.27±0.06	0.82±0.14	0.05±0.02
3 час (6)	7.3±0.7	4.9±1.1	1.09±0.24*	1.10±0.27	----- *
6 час (10)	6.3±0.6	3.1±0.5*	0.58±0.15	2.51±0.43*	0.02±0.01
12 час (13)	5.7±0.4	3.3±0.2*	0.69±0.13	1.00±0.19	0.20±0.04
24 час (15)	8.7±0.9	6.1±0.7	0.69±0.13	1.52±0.28	0.20±0.06
48 час (14)	6.5±0.9	4.3±0.6	0.65±0.12	1.10±0.12	0.18±0.07

Таблица 3.1.2.3.

Изменения показателей красной крови крыс в различные сроки
после однократного действия нитрата кобальта

Сроки после возд-вия	п	Эритроциты, Т/л	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %
Контроль	(29)	5.1 ± 0.2	123.9 ± 1.8	0.54 ± 0.06
3 часа	(6)	5.7 ± 0.2*	136.4 ± 7.4*	0.52 ± 0.18
6 часов	(10)	5.9 ± 0.3*	110.3 ± 5.7*	0.62 ± 0.09
12 часов	(13)	5.4 ± 0.2	103.9 ± 2.3*	0.67 ± 0.09
24 часа	(15)	5.5 ± 0.1	132.8 ± 3.8*	0.55 ± 0.10
48 часов	(14)	5.4 ± 0.2	121.9 ± 3.6	3.46 ± 0.17*

Примечание: * -показатели достоверно отличаются от контроля,
где $p \leq 0.05 - 0.001$.

ная часть ее изменений, отмеченных в период с 3 до 12 часов, могут быть отнесены к неспецифическим, сопровождающим стресс реакцию. К таким изменениям можно отнести повышение концентрации таурина, снижение глутамина и аспарагина (таб.3.1.3.4.) [355]. Так, спустя 3 часа после действия кобальта, концентрация таурина в плазме крови повышалась на 68.5% ($p \leq 0.001$), что может быть связано с гиперпродукцией глюкокортикоидов [188, 233]; усиленным разрушением лимфоидных элементов, в том числе в тимусе [67], содержащем по сравнению с другими органами большее количество таурина; либо повышением проницаемости клеточной мембраны для таурина [231]. Однако через 6 часов наблюдается нормализация содержания таурина на фоне повышения концентрации его предшественника- цистеиновой кислоты на 45.6% ($p \leq 0.05$). В этой связи, можно предположить, что нормализация уровня таурина связана со снижением скорости его трансформации из цистеиновой кислоты.

Концентрация глутамина в плазме крови снижалась через 3 часа после инъекции кобальта на 36.1% ($p \leq 0.02$), с последующей нормализацией к 6 часам (таб.3.1.3.4.). Концентрация аспарагина оставалась сниженной на протяжении 24 часов, в среднем достигая 57.9% от контроля ($p \leq 0.01$).

Поскольку начальные изменения в организме после однократной инъекции кобальта сопровождаются усилением катаболических процессов [357] можно было ожидать повышение суммарной концентрации свободных АК в плазме крови, что обычно характеризует стресс-реакцию [119, 188].

Между тем, мы отмечали развитие гипоаминоацидемии через 6, 12 и 48 часов после введения кобальта (таб.3.1.3.4.). Возможно, что такое изменение АК состава плазмы крови связано с усилением образования эритропоэтина, активным участием АК в

ликвидации энергодефицита [211, 246] и избирательным поглощением их усиленно пролиферирующим в этих условиях костным мозгом [48, 129, 179, 230]. Отмеченная к 24 часам нормализация суммарной концентрации свободных АК плазмы, и последующее их снижение на 48 часов может быть обусловлено усилением вовлечения АК в костный мозг и их использованием на пластические нужды.

Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования в условиях гипоксии приводит к развитию энергодефицита в различных тканях. Среди общего количества свободных АК в плазме крови снижалась концентрация следующих метаболических групп: ПВК, α -кетоглутарата, ОА (таб.3.1.4.5.). Снижение концентрации АК указанных метаболических групп в плазме крови, скорее всего, следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на усиление притока субстратов к ЦТК [59, 269], для адекватного энергообеспечения различных тканей. Об этом свидетельствует и одновременное снижение концентрации глутамата, аспартата и аланина в плазме крови (таб.3.1.3.4.). Снижение концентрации глутамата отмечалось через 12 и 48 часов на 50.7% ($p \leq 0.01$) и 29.7% ($p \leq 0.05$) соответственно. Не исключено, что снижение концентрации глутамата связано с его преобразованием в ГАМК, оказывающей тормозное влияние на ЦНС, что обуславливает изменение интенсивности биохимических реакции, снижение потребления кислорода и, таким образом, повышает адаптивные возможности организма в условиях гипоксии. Концентрация аспартата наиболее значительно изменялась через 3 и 48 часов, снижаясь на 54.4% и 28.6% ($p \leq 0.01$), что, возможно, связано с его использованием при связывании аммиака [110], так как известно, что после однократного введения нитрата кобальта отмечается защелачивание среды, обус-

Таблица 3.1.3.4.

Содержание свободных АК в плазме крови крыс в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта (n=3÷15).

Аминокислоты, мкмоль/л	Контроль	Сроки после воздействия				
		3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Цистеинов. к-та	24.1 ± 4.1	28.5 ± 9.0	41.5 ± 5.3*	37.3 ± 9.1	22.7 ± 4.2	42.4 ± 9.2*
Таурин	307.1 ± 20.0	517.6 ± 39.6*	363.3 ± 54.8	310.6 ± 39.5	273.7 ± 21.1	256.2 ± 24.8
Аспарагинов. к-та	61.8 ± 2.6	28.2 ± 6.0*	59.0 ± 6.9	64.5 ± 4.2	50.4 ± 7.2	44.1 ± 5.3*
Треонин	324.7 ± 30.2	590.0 ± 90.0*	287.5 ± 47.5	373.6 ± 81.3	321.8 ± 107.0	247.4 ± 32.4
Серин	505.4 ± 41.4	589.6 ± 54.9	404.3 ± 83.2	321.0 ± 57.3*	518.1 ± 32.4	477.7 ± 34.2
Аспарагин	126.0 ± 6.6	74.0 ± 2.5*	77.5 ± 7.9*	67.3 ± 9.8*	135.1 ± 12.7	111.3 ± 7.1
Глутаминов. к-та	178.3 ± 16.1	128.8 ± 14.4	139.0 ± 22.7	87.9 ± 15.4*	131.9 ± 16.8	125.4 ± 14.5*
Глутамин	877.7 ± 52.1	561.1 ± 81.5*	723.6 ± 64.9	734.6 ± 85.5	956.5 ± 64.7	792.4 ± 51.7
Пролин	470.8 ± 51.0	90.2 ± 7.4*	178.5 ± 31.8*	297.2 ± 22.1*	265.0 ± 5.4*	317.3 ± 16.4*
Глицин	910.2 ± 69.0	514.6 ± 57.2*	638.8 ± 51.6*	609.7 ± 99.8*	853.9 ± 77.5	648.2 ± 49.5*
Аланин	886.4 ± 68.2	502.3 ± 47.4*	378.1 ± 42.1*	593.0 ± 93.9*	753.0 ± 61.7	657.9 ± 31.2*
Валин	182.7 ± 8.6	236.7 ± 18.6*	151.4 ± 9.1*	85.7 ± 12.3*	140.4 ± 9.3*	118.5 ± 18.1*
Цистеин	78.8 ± 3.2	119.6 ± 9.3*	62.3 ± 7.0*	43.5 ± 6.3*	36.0 ± 3.9*	71.5 ± 8.1
Метионин	59.8 ± 3.9	66.3 ± 11.3	49.0 ± 4.4	51.3 ± 9.4	72.4 ± 4.7	49.9 ± 3.2
Изолейцин	78.8 ± 2.9	200.9 ± 48.3*	89.1 ± 12.8	68.0 ± 9.2	72.7 ± 4.5	67.0 ± 3.5
Лейцин	166.8 ± 2.9	282.8 ± 21.2*	124.1 ± 10.6*	103.9 ± 37.0*	127.7 ± 6.6*	110.5 ± 13.5*
Тирозин	76.7 ± 8.3	120.7 ± 32.5	91.6 ± 8.6	90.4 ± 9.6	75.3 ± 6.3	107.3 ± 12.1
Фенилаланин	85.1 ± 5.7	61.2 ± 12.0	90.1 ± 9.1	51.4 ± 6.7*	75.2 ± 6.4	67.7 ± 6.1*
Орнитин	99.3 ± 7.8	215.9 ± 24.8*	153.5 ± 17.0*	88.7 ± 11.7	82.5 ± 3.0	125.7 ± 10.0
Лизин	181.9 ± 9.2	323.4 ± 6.7*	256.2 ± 37.2*	264.2 ± 42.0*	422.6 ± 46.0*	171.1 ± 11.5
Гистидин	80.5 ± 5.4	56.0 ± 11.3	27.3 ± 2.3*	37.0 ± 3.5*	37.4 ± 3.8*	68.8 ± 8.0
Аргинин	160.8 ± 6.5	-----*	47.6 ± 11.6*	146.0 ± 7.5	143.7 ± 9.3	114.2 ± 9.6*
Общ. кол-во св. АК	5860.7 ± 252.6	4915.2 ± 454.2	4208.7 ± 214.6*	4328.3 ± 204.5*	5381.4 ± 242.2	4680.6 ± 183.1*

Примечание : * -показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

ловленное накоплением аммиака [20, 40, 129, 211] в следствие повышения активности глутаминазы и аспарагиназы.

Снижение концентрации гистидина в плазме крови, возможно, связано с ускорением его декарбоксилирования в гистамин [110]. Нельзя исключить и усиленное потребление гистидина, также как и глицина, из плазмы крови костно-мозговой тканью на синтез гемоглобина [62].

В условиях гистотоксической кобальтовой гипоксии наблюдается активация ПОЛ [188], что сопровождается дестабилизацией мембран, повышением их проницаемости и гиперферментемией сыворотки [68]. В литературе отмечено, что эндогенный аргинин проявляет антиоксидантные и антирадикальные свойства [150, 154, 247, 271], поэтому, наблюдаемое снижение его концентрации в плазме крови на 3, 6 и 48 часов (таб.3.1.3.4.) после введения кобальта, обусловлено возможным участием его в стабилизации клеточных мембран. Снижение концентрации аргинина в плазме крови может быть обусловлено активацией [227] аргиназы кортикостероидами при гипоксии, а также активным преобразованием в NO, оказывающим вазодилатирующий эффект на сосуды микроциркуляторного русла, в том числе, питающие костный мозг [202].

Суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости значительно снижалась на 3, 24 и 48 часов в среднем на 39.4% ($p \leq 0.05$) (таб. 3.1.5.6.). Суммарная концентрация свободных АК в миелокариocyтах после введения кобальта на 3, 6 и 12 часов поддерживалась в пределах нормальных величин (таб.3.1.7.8.), а на 24 и 48 часов отмечалось ее снижение в среднем на 42.2% ($p \leq 0.05$). Длительное (до 24 часов) под держание суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах в пределах контрольных значе-

Таблица 3.1.4.5.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот (мкмоль/л) в плазме крови крыс в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта (n=3÷15).

Показатель	Контроль	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Незаменим.АК	2500.6±148.5	2246.6±361.5	1823.8±119.1*	1958.6±159.3*	2298.5±200.7	1859.0± 88.7*
Заменимые АК	2397.7±215.1	1806.5±263.2	1768.0±102.7*	2081.5±178.7	2756.4± 70.0	2471.3± 81.6
К незам/зам	1.05± 0.08	1.26± 0.16	1.05± 0.07	0.95± 0.08	0.83± 0.06	0.75± 0.03*
АКРУЦ	427.4± 11.1	650.4±109.2*	364.6± 27.2*	209.9± 37.3*	339.8± 19.9*	286.6± 27.5*
АРАК	159.2± 10.3	181.9± 44.5	175.8± 12.9	141.8± 13.6	150.5± 12.6	167.4± 7.7
Протеиноген.АК	4889.3±320.4	4053.2±560.1	3591.9±181.5*	4040.1±293.0	5054.9±260.7	4334.1±186.8
Гликогенные АК	5261.5±234.6	3770.4±543.0*	3467.8±176.4*	3969.9±300.5*	4927.2±263.9	4232.9±177.7*
АК групп:						
АцКоА (кетоген.)	514.6± 15.4	801.4±111.4*	553.7± 59.6	466.4± 47.9	613.7± 86.0	421.3± 21.1*
ПВК	2640.6±100.4	2098.3±221.7*	1580.3±135.7*	1940.7±146.1*	2471.2±129.0	2048.4± 96.4*
α-кетоглутарат	1867.4±149.4	943.1±153.1*	1201.8± 65.7*	1379.2±136.9*	1562.3±111.4*	1583.8± 19.2
Сукцинил КоА	646.0± 25.8	826.9±175.7	481.2± 55.6*	578.5± 60.8	502.1± 59.4*	500.9± 27.5*
ОА	187.8± 5.6	-----*	108.9± 15.8*	130.0± 11.1*	170.0± 9.2	154.5± 10.4*

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

ний, возможно, обусловлено усиленным их потреблением из плазмы крови, т.к. начиная с 6 часов после введения кобальта в ней отмечалась стойкая гипоаминоацидемия (таб.3.1.3.4.), что подтверждается и отмеченным [179] повышением проницаемости гемато-миелоидного барьера, на протяжении 24 часов от начала развития гипоксии, с нормализацией к 48 часам. Очевидно одновременное снижение суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах на 24-48 часов обусловлено усиленным потреблением клетками из экстрацеллюлярного пространства свободных АК и их использованием в биосинтетических процессах. В условиях острой гипоксии активации синтеза белка в костном мозге не наблюдается [59], но отмечается усиление синтеза РНК, чем и обусловлено расходование АК.

Снижение суммарной концентрации свободных АК в миелокариocyтах на 24-48 часов происходит практически за счет всех изученных метаболических групп АК. Отмечается снижение концентрации протеиногенных АК на 52.7% ($p \leq 0.002$), кетогенных АК на 66.6% ($p \leq 0.001$), АК группы ПВК на 44.6% ($p \leq 0.05$), АК группы α -КГ на 50.9% ($p \leq 0.05$), АК группы сукцинил КоА на 90.4% ($p \leq 0.001$), заменимых АК на 34.4% ($p \leq 0.05$) и незаменимых АК на 56.1% ($p \leq 0.001$) (таб.3.1.8.9.) на фоне менее значительных их изменений в костно-мозговой жидкости (таб. 3.1.6.7.). В костно-мозговой жидкости на 24-48 часов существенно снижалось лишь содержание незаменимых АК на 45.5% ($p \leq 0.02$) и кетогенных АК на 44.8% ($p \leq 0.02$) (таб.3.1.6.7.). Возможно, наблюдаемое снижение АК различных метаболических групп в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах связано с их участием в реакциях энергетического обмена, поскольку, по современным представлениям, при активации окисления ЖК,

Таблица 3.1.5.6.

Содержание свободных аминокислот в костномозговой жидкости крыс в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта.

Аминокислоты, нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	С р о к и п о с л е в о з д е й с т в и я				
		3 часа, n=3	6 часов, n=11	12 часов, n=5	24 часа, n=5	48 часов, n=6
Цистеинов. к-та	0.728±0.078	0.287±0.092*	0.194±0.023*	0.358±0.071*	0.205±0.031*	0.218±0.024*
Таурин	12.260±1.165	5.877±0.458*	11.155±0.937	15.810±2.264	6.165±0.678*	7.662±0.759*
Аспарагинов. к-та	2.745±0.106	2.109±0.734	1.184±0.070*	3.731±0.347*	2.411±0.591	2.373±0.266
Треонин	1.313±0.105	1.556±0.528	1.159±0.108	1.666±0.067	1.273±0.251	1.236±0.083
Серин	1.373±0.076	1.384±0.191	1.134±0.095	2.495±0.147*	1.656±0.315	1.631±0.191
Глутаминов. к-та	6.969±0.962	2.536±0.469*	2.423±0.264*	5.617±0.399	3.743±0.809*	3.927±0.428*
Глутамин	2.677±0.308	3.166±0.570	1.850±0.058	3.367±0.936	1.932±0.303	1.796±0.144
Пролин	1.511±0.181	----- *	1.015±0.095*	2.653±0.111	0.654±0.078*	0.800±0.075*
Глицин	7.043±0.775	4.663±1.119	3.396±0.323*	6.945±0.438	3.694±0.543*	4.069±0.444*
Аланин	4.533±0.544	3.646±0.977	3.068±0.239	5.707±0.548	3.544±0.291	3.853±0.277
Валин	1.273±0.122	0.637±0.055*	1.073±0.103	0.948±0.089	0.620±0.104*	0.800±0.055*
Цистеин	0.603±0.069	0.192±0.010*	0.373±0.046*	0.848±0.104	0.262±0.039*	0.240±0.033*
Изолейцин	1.023±0.140	0.729±0.016	0.531±0.066*	1.052±0.075	0.374±0.048*	0.360±0.047*
Лейцин	1.633±0.131	0.895±0.025*	1.198±0.090*	2.576±0.567	0.859±0.067*	0.951±0.062*
Тирозин	2.841±0.347	0.825±0.060*	1.364±0.036*	2.012±0.487	0.828±0.036*	1.184±0.082*
Фенилаланин	1.243±0.107	0.431±0.027*	0.851±0.037*	0.565±0.068*	0.641±0.039*	0.769±0.035*
Лизин	1.521±0.186	1.133±0.170	1.407±0.110	1.963±0.261	0.944±0.165	0.902±0.062*
Гистидин	0.431±0.030	----- *	0.412±0.058	0.366±0.055	0.220±0.024*	0.269±0.025*
Аргинин	1.129±0.138	0.342±0.087*	0.671±0.029*	0.727±0.092	0.492±0.045*	0.556±0.062*
Общ. кол-во св. АК	52.09± 4.64	29.72± 4.90*	40.85± 3.43*	59.92± 6.17	30.92± 3.59*	34.12±2.729*

Примечание : * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

что отмечается в условиях острой гипоксии, сопутствующими субстратами являются АК (М.Н.Кондрашова, 1991; Peukurinen, 1984).

Таким образом, пролиферация эритроидного ростка костного мозга, индуцированная однократным действием кобальта сопровождается снижением суммарной концентрации свободных АК различных метаболических групп в миелокариocyтах на фоне более стабильного их поддержания в костно-мозговой жидкости. Наибольший дефицит костно-мозговая ткань испытывает в незаменимых, протеиногенных и кетогенных АК.

В условиях гистотоксической гипоксии отмечается снижение концентрации глутамата в костно-мозговой жидкости на 64.4% ($p \leq 0.002$) в первые часы после действия нитрата кобальта с нормализацией его концентрации к 12 часам и незначительным ($p \leq 0.1$) снижением на 45% на 24 и 48 часов (таб. 3.1.5.6.). Изменений в содержании глутамата в миелокариocyтах, несмотря на дефицит в костно-мозговой жидкости, не отмечается. Концентрация его в клетках поддерживается в пределах нормы (таб.3.1.7.8 .). Очевидно сниженное содержание глутамата в костно-мозговой жидкости обусловлено активным его потреблением миелокариocyтами, направленным на поддержание внутриклеточного пула.

В условиях однократного действия нитрата кобальта в костно-мозговой жидкости отмечается снижение концентрации глицина (в среднем на 43.8%) на фоне неизменного его содержания в миелокариocyтах. Исходя из сниженной концентрации глицина в плазме крови и экстрацеллюлярной среде, можно предположить, что он интенсивно используется миелокариocyтами из указанных жидкостей на синтез гемоглобина [62] и поддержание свободного пула во внутриклеточной среде.

Таблица 3.1.6.7.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот (нмоль/ 10^6 клеток) в костно-мозговой жидкости крыс в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта ($n=3\div 15$).

Показатель	Контроль	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Незаменим.АК	19.8 $\pm$ 1.9	11.0 $\pm$ 2.1	13.5 $\pm$ 1.4*	20.6 $\pm$ 0.4	10.3 $\pm$ 1.2*	11.3 $\pm$ 0.8*
Заменимые АК	19.3 $\pm$ 1.9	12.6 $\pm$ 3.1	13.4 $\pm$ 1.3*	27.1 $\pm$ 1.5*	14.2 $\pm$ 2.4	14.9 $\pm$ 1.5
К незам/зам	1.20 $\pm$ 0.19	0.90 $\pm$ 0.06	1.03 $\pm$ 0.08	0.77 $\pm$ 0.03	0.79 $\pm$ 0.12	0.78 $\pm$ 0.02
АКРУЦ	3.73 $\pm$ 0.39	2.08 $\pm$ 0.24*	2.74 $\pm$ 0.19*	4.58 $\pm$ 0.50	1.85 $\pm$ 0.19*	2.11 $\pm$ 0.15*
АРАК	4.23 $\pm$ 0.34	1.26 $\pm$ 0.04*	2.19 $\pm$ 0.10*	2.58 $\pm$ 0.55*	1.47 $\pm$ 0.07*	1.95 $\pm$ 0.11*
Протеиноген.АК	37.5 $\pm$ 3.4	23.6 $\pm$ 5.1*	26.9 $\pm$ 2.5*	47.7 $\pm$ 1.9	24.4 $\pm$ 3.1*	27.7 $\pm$ 2.1*
Гликогенные АК	35.1 $\pm$ 3.2	22.7 $\pm$ 5.1*	25.8 $\pm$ 2.4*	45.1 $\pm$ 2.4	23.5 $\pm$ 2.9*	26.7 $\pm$ 2.0
АК групп:						
АцКоА(кетоген.)	5.25 $\pm$ 0.46	3.00 $\pm$ 0.26*	3.80 $\pm$ 0.23*	6.36 $\pm$ 0.46	2.82 $\pm$ 0.26*	2.98 $\pm$ 0.17*
ПВК	10.0 $\pm$ 0.9	10.9 $\pm$ 3.1	10.6 $\pm$ 1.5	17.8 $\pm$ 0.6*	10.3 $\pm$ 1.2	10.8 $\pm$ 0.9
α -кетоглутарат	10.6 $\pm$ 1.7	5.96 $\pm$ 1.04	8.11 $\pm$ 0.99	14.0 $\pm$ 0.9	7.20 $\pm$ 1.24	7.21 $\pm$ 0.69
Сукцинил КоА	5.65 $\pm$ 1.17	2.87 $\pm$ 0.77	3.48 $\pm$ 0.18	4.54 $\pm$ 0.05	2.53 $\pm$ 0.40	2.64 $\pm$ 0.17

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Снижение концентрации цистеина на 61.9% (таб.3.1.7.8.) в миелокариocyтах, начиная с 3 часов после введения кобальта, свидетельствует об активации окислительных процессов в кровеносной ткани.

Аспарагиновая кислота активно участвует в метаболических превращениях в ранние сроки после действия кобальта (на 6 часов), о чем свидетельствует снижение ее концентрации в костно-мозговой жидкости и клетках. Дефицит ее в миелокариocyтах в период, предшествующий максимальной пролиферативной активности (на 24 часа), возможно, связан с нарушением транспорта ее через клеточную мембрану или более активным потреблением молодыми клетками.

Действие кобальта на организм сопровождается блокадой им окислительных систем в большинстве тканей [48, 241], кроме костного мозга. В условиях острой гипоксии отмечается усиление потребления кислорода костным мозгом, субстратами окисления при этом могут быть жиры [241, 280], кетокислоты, а исходя из наших данных – АК.

Таким образом, для ряда АК, отмечается снижение их концентрации как в миелокариocyтах, так и костно-мозговой жидкости на протяжении всего периода после однократного введения нитрата кобальта. Изменения в АК составе костно-мозговой ткани отмечаются начиная с 3 часов после введения кобальта, что обусловлено их интенсивным использованием в реакциях энергетического обмена, а поддержание концентрации на низком уровне в более поздние сроки – активным использованием в пластических целях. Так, наблюдается снижение концентрации цистеиновой кислоты, глутаминовой кислоты, пролина, валина, цистеина, изолейцина, тирозина, фенилаланина, аргинина. Наряду с этим на 24-48 часов, совместно с отмечаемым повышением про-

Таблица 3.1.7.8.

Содержание свободных аминокислот в миелокариацитах КРЫС в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта.

Аминокислоты, нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	С р о к и п о с л е в о з д е й с т в и я				
		3 часа, n=3	6 часов, n=10	12 часов, n=5	24 часа, n=5	48 часов, n=10
Цистеинов. к-та	0.538±0.037	0.452±0.040	0.267±0.038*	0.300±0.038*	0.152±0.021*	0.224±0.038*
Таурин	13.272±1.378	13.135±2.489	11.646±1.524	10.917±1.223	7.928±0.536*	9.498±0.991
Аспарагинов. к-та	4.450±0.451	3.251±0.746	2.058±0.488*	3.410±0.278	2.124±0.229*	3.862±0.373
Треонин	1.334±0.162	1.200±0.141	1.000±0.020	0.917±0.049	0.800±0.100	1.840±0.250
Серин	1.371±0.206	1.302±0.236	1.000±0.009	1.053±0.069	0.700±0.085	0.791±0.071
Глутаминов. к-та	3.012±0.329	2.335±0.680	2.423±0.271	3.656±0.471	2.032±0.139	2.223±0.225
Глутамин	0.944±0.108	1.389±0.322	0.760±0.090	1.984±0.384*	0.505±0.042*	0.704±0.084
Пролин	1.125±0.117	0.595±0.061	0.619±0.082*	1.209±0.325	0.490±0.067*	0.507±0.104*
Глицин	2.944±0.290	3.457±0.618	2.878±0.371	2.703±0.462	2.187±0.191	2.191±0.153
Аланин	2.071±0.193	1.882±0.298	1.437±0.103*	1.732±0.208	1.124±0.157*	1.853±0.142
Валин	0.666±0.049	0.282±0.026*	0.244±0.026*	0.433±0.085*	0.158±0.030*	0.318±0.027*
Цистеин	0.540±0.067	-----*	0.203±0.009*	0.459±0.129	0.209±0.034*	0.404±0.091
Изолейцин	0.771±0.077	0.269±0.056*	0.181±0.021*	0.363±0.098*	0.101±0.019*	0.084±0.007*
Лейцин	0.908±0.100	0.353±0.099*	0.463±0.032*	1.350±0.148*	0.247±0.026*	0.298±0.011*
Тирозин	2.259±0.202	0.527±0.205*	1.040±0.155*	1.582±0.228	0.804±0.054*	0.796±0.047*
Фенилаланин	0.664±0.047	0.246±0.051*	0.647±0.161	0.561±0.060	0.332±0.028*	0.383±0.032*
Лизин	0.859±0.088	0.673±0.062	0.598±0.092*	1.471±0.190	0.400±0.028*	0.407±0.033*
Гистидин	0.178±0.020	0.287±0.071	0.167±0.005	0.218±0.029	0.080±0.007*	0.120±0.003*
Аргинин	0.722±0.048	0.336±0.080*	0.353±0.053*	0.648±0.112	0.206±0.001*	0.236±0.020*
Общ. кол-во св. АК	38.41± 4.03	31.21± 3.78	29.21± 4.06	37.19± 4.06	19.88± 1.01*	23.68± 1.85*

Примечание : * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Таблица 3.1.8.9.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот (нмоль/ 10^6 клеток) в миелокариоцитах крыс в различные сроки после однократного действия нитрата кобальта ($n=3-15$).

Показатель	Контроль	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
Незаменим.АК	11.5 ± 1.1	6.2 ± 1.0*	6.9 ± 0.9*	11.5 ± 1.4	4.6 ± 0.2*	5.5 ± 0.4*
Заменимые АК	12.5 ± 1.2	11.4 ± 2.2	9.5 ± 1.2	12.4 ± 1.4	7.2 ± 0.3*	9.2 ± 0.8
К незам/зам	0.92 ± 0.05	0.55 ± 0.05*	0.72 ± 0.01	0.96 ± 0.11	0.64 ± 0.03*	0.62 ± 0.06*
АКРУЦ	2.56 ± 0.18	0.85 ± 0.19*	0.97 ± 0.10*	2.30 ± 0.25	0.46 ± 0.07*	0.67 ± 0.03*
АРАК	3.07 ± 0.26	0.79 ± 0.22*	1.43 ± 0.12*	2.48 ± 0.19	1.14 ± 0.05*	1.18 ± 0.04*
Протеиноген.АК	27.7 ± 2.9	17.6 ± 3.1	15.6 ± 1.8*	23.9 ± 2.6	11.5 ± 0.9*	14.7 ± 0.9*
Гликогенные АК	26.6 ± 0.3	17.3 ± 3.0*	15.2 ± 1.8*	20.2 ± 1.4*	11.6 ± 0.6*	14.4 ± 0.9*
АК групп:						
АцКоА (кетоген.)	3.23 ± 0.24	1.48 ± 0.25*	1.88 ± 0.18*	4.00 ± 0.43	1.02 ± 0.04*	1.14 ± 0.06*
ПВК	7.63 ± 0.74	6.34 ± 1.30	4.65 ± 0.59*	7.75 ± 1.60	3.48 ± 0.25*	4.97 ± 0.54*
α-кетоглутарат	7.05 ± 0.87	4.35 ± 1.00	4.96 ± 0.50	6.73 ± 1.13	3.21 ± 0.21*	3.72 ± 0.44*
Сукцинил КоА	3.32 ± 0.26	0.49 ± 0.09*	0.37 ± 0.05*	3.77 ± 0.53	0.23 ± 0.05*	0.41 ± 0.03*

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

лиферативной активности, в дополнении к вышеуказанным АК снижается концентрация гистидина и таурина.

Таким образом, на основании проведенного анализа изменения содержания отдельных АК в плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах в условиях однократного введения кобальта в организм, можно выделить АК, которые, возможно, лимитировали гемопоэз в этих условиях: аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, пролин, глицин, аланин, валин, лейцин, аргинин.

Глава 3.2. Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при хроническом действии нитрата кобальта.

При 7-кратном введении нитрата кобальта изменений общего количества эритроцитов и гемоглобина не отмечалось (таб.3.2.1.10.), поскольку исследуемый период соответствует эритродиеретической фазе развития кобальтовой полицитемии [280]. Однако в исследуемый период активность эритропоэза существенно возрастала, о чем свидетельствует значительный ретикулоцитоз (таб.3.2.1.10.), а также увеличение содержания эритроидных элементов в костном мозге [280]. Что касается изменений белой крови, то они проявлялись в виде лейко- и лимфопении (таб.3.2.1.10.). Поскольку общее количество миелокариocyтов не претерпевало существенных изменений, можно полагать, что за счет увеличения числа эритроидных элементов в костном мозге уменьшилось число клеток миелоидного и лимфоидного рядов (феномен реципрокного взаимоотношения меж-

ду различными ростками кроветворения) [62]. Этот феномен является результатом конкурентных взаимодействий в пуле СКК в период выбора направления их дифференцировки.

Среди изменений содержания метаболических групп АК в плазме крови после 7-кратного введения кобальта следует выделить снижение суммарной концентрации АК групп ПВК (на 22.9%), α -кетоглутарата (на 27.2%), ОА (на 13.7%) (таб.3.2.3.12.), что, скорее всего, связано с повышенным включением АК этих групп в ЦТК, с использованием их в качестве предшественников для синтеза его интермедиатов, что обусловлено повышением активности трансаминаз [121, 169, 227, 266] под влиянием глюкокортикоидов, содержание которых в условиях хронического стресса увеличивается [251]. Известно, что образовавшийся, в частности, из АК α -кетоглутарат и сукцинат при гипоксии окисляются интенсивнее, чем глюкоза, что и обеспечивает нормальное течение субстратного фосфорилирования и адекватное энергообеспечение [61, 69, 312, 362].

Таблица 3.2.1.10.

Показатели крови крыс при хроническом введении нитрата кобальта.

Группа	Эритр. Т/л	Гемоглоб. г/л	Ретикул. %	Лейкоц. Г/л	Лимфоц. Г/л	Н Е Й Т Р О Ф.	
						пал.	сегм.
КОНТР.	5.1±	123.9±	0.54±	7.6±	5.3±	0.27±	0.82±
n=29	0.2	1.8	0.06	0.9	0.2	0.06	0.14
ХРОНИЧ.	5.2±	122.1±	11.03±	5.5±	4.3±	0.39±	0.86±
n=15	0.2	3.1	0.86*	0.3*	0.2*	0.07	0.15

Об активном использовании АК плазмы на энергетические, а, возможно, и пластические нужды различными тканями при гипоксии свидетельствует снижение концентрации следующих из них (таб.3.2.2.11.): пролина, глицина, аланина, валина, цистеина, фенилаланина, гистидина и аргинина. Существенного снижения суммарного количества протеиногенных АК в плазме крови при хроническом введении кобальта не отмечено (таб. 3.2.3.12.), в то время как наблюдается значительное (на 23.4%) снижение незаменимых АК, что, возможно, связано с интенсивным потреблением их кроветворной тканью. Так, например, концентрация глицина и гистидина в плазме снижалась на 27.6% и 61.1% (таб.3.2.2.11.) соответственно, незначительно (недостаточно) повышаясь в миелокариocyтах (таб.3.2.6.15.), что может быть связано с интенсивным участием их в синтезе гемоглобина. Наряду с этим в плазме крови отмечается повышение концентрации цистеиновой кислоты, треонина, метионина, тирозина, орнитина, лизина (таб.3.2.2.11.).

Так концентрация орнитина в плазме крови повышалась на 280.3% (таб.3.2.2.11.), что свидетельствует о напряжении в цикле мочевины, а именно о задержке его на стадии орнитина [49, 232], вследствие развивающегося энергодефицита в условиях хронического введения кобальта. Кроме того, при повторных действиях стрессора отмечается значительное повышение концентрации глюкокортикоидов, что приводит к активации аргиназы — ключевого фермента цикла мочевины. В связи с этим наблюдается значительное снижение концентрации аргинина (на 87.3%) и повышение концентрации орнитина (таб.3.2.2.11.). Аргинин, благодаря своим антирадикальным и антиоксидантным свойствам, в условиях гипоксии интенсивно потребляется не только в цикле мочевины, но может также использоваться в процессах ста-

Таблица 3.2.2.11.

Содержания свободных аминокислот в плазме крови крыс при хроническом действии нитрата кобальта без использования и на фоне введения АК смеси.

Аминокислота, мкмоль/л	Контроль n=15	Хроническая гипоксия, n=19	Хр.гип.+АК, n=11
Цистеинов.к-та	24.0 ± 4.1	41.9 ± 7.9*	45.0 ± 9.9*
Таурин	307.1 ± 20.0	316.1 ± 22.3	681.2 ± 101.6*
Аспарагинов.к-та	61.8 ± 2.5	54.1 ± 4.5	219.0 ± 30.1*
Треонин	324.7 ± 30.2	452.4 ± 39.2*	237.7 ± 44.7
Серин	505.4 ± 41.4	543.1 ± 47.9	454.8 ± 49.1
Аспарагин	126.0 ± 6.6	116.8 ± 20.3	140.9 ± 15.8
Глутаминов. к-та	178.3 ± 16.1	145.7 ± 19.5	624.7 ± 24.9*
Глутамин	877.7 ± 52.1	822.4 ± 74.4	920.4 ± 113.2
Пролин	470.8 ± 51.0	164.7 ± 15.1*	407.2 ± 28.4
Глицин	910.3 ± 69.0	659.5 ± 58.2*	490.2 ± 80.4*
Аланин	886.4 ± 68.2	342.5 ± 27.3*	509.9 ± 182.9*
Валин	182.7 ± 8.6	89.6 ± 15.7*	68.6 ± 20.8*
Цистеин	78.8 ± 3.2	44.1 ± 10.4*	46.3 ± 4.0*
Метионин	59.8 ± 3.9	71.8 ± 5.7*	92.3 ± 12.7*
Изолейцин	78.8 ± 2.9	87.2 ± 6.6	103.7 ± 13.2
Лейцин	166.8 ± 2.9	156.4 ± 14.9	172.2 ± 18.7
Тирозин	76.7 ± 8.3	114.1 ± 13.1*	279.0 ± 30.3*
Фенилаланин	85.1 ± 5.7	61.5 ± 8.1*	100.9 ± 15.4
Орнитин	99.3 ± 7.8	377.6 ± 5.8*	252.3 ± 33.4*
Лизин	181.9 ± 9.2	325.3 ± 6.1*	195.4 ± 20.3
Гистидин	80.5 ± 5.4	31.3 ± 1.5*	31.2 ± 1.4*
Аргинин	160.8 ± 6.5	20.5 ± 1.6*	73.7 ± 8.1*
Общ.кол-во св.АК	5860.7 ± 252.6	4559.3 ± 202.4*	5652.1 ± 283.1

* - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05$

билизации биомембран, а также активно включаться на синтез гемоглобина [212].

Таблица 3.2.3.12.

Содержание различных метаболических групп свободных аминокислот (мкмоль/л) в плазме крови крыс при хроническом введении нитрата кобальта.

Показатель	Контроль, n=15	Хронич.кобальт, n=19
Незаменим.АК	2500.6 ± 148.5	1915.4 ± 92.6*
Заменимые АК	2397.7 ± 215.1	2185.6 ± 151.3
К незам/зам	1.05 ± 0.08	0.91 ± 0.08
АКРУЦ	427.4 ± 11.1	345.1 ± 16.2*
АРАК	159.2 ± 10.3	175.6 ± 20.3
Протеиноген.АК	4889.3 ± 320.4	4101.0 ± 191.1
Гликогенные АК	5261.5 ± 234.6	3926.3 ± 207.6*
АК групп:		
АцКоА (кетоген.)	514.6 ± 15.4	649.3 ± 18.5*
ПВК	2640.6 ± 100.4	2036.1 ± 79.4*
α-кетоглутарат	1867.4 ± 149.4	1359.5 ± 105.6*
Сукцинил КоА	646.0 ± 25.8	700.8 ± 22.5
ОА	187.8 ± 5.6	162.1 ± 8.1*

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

В условиях 7-кратного действия нитрата кобальта суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах поддерживалась в пределах контрольных значе-

ний (таб.3.2.4.13., таб.3.2.6.15.). Очевидно поддержание на постоянном уровне суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой ткани осуществляется за счет активного потребления их из циркулирующей крови, т.к. в плазме крови при этом отмечалась гипоаминоацидемия (таб.3.2.2.11.). В связи с тем, что приток субстратов к костному мозгу усилен, а миелокарициты преимущественно поглощают незаменимые АК из межклеточной среды, в костно-мозговой жидкости при этом отмечается накопление заменимых АК (таб.3.2.5.14.). Концентрация незаменимых АК в миелокарицитах, хотя и недостоверно отличается от контроля, но слегка снижена (таб.3.2.7.16.), что связано с их участием в протеосинтезе, гемоглобинообразовании и других метаболических превращениях.

При анализе отдельных метаболических групп АК в костно-мозговой жидкости отмечено незначительное повышение концентрации АК группы ПВК и α -кетоглутарата на фоне снижения их содержания в миелокарицитах, что скорее всего свидетельствует об усиленном их использовании в ЦТК для адекватного энергообеспечения процессов пролиферации и дифференцировки. Хроническое действие кобальта сопровождается усилением дыхания костного мозга. Активация энергодающих систем костного мозга при этом является главным условием усиленной регенерации эритроидного ростка [280]. Единственным фактором, ограничивающим этот процесс в данных условиях может быть дефицит пластических материалов. В ряде работ отмечено, что основным источником энергии для усиления регенерации костного мозга являются жиры [3, 280]. Исходя из наших результатов не исключено, что АК также участвуют в этом процессе. Наибольший дефицит в костно-мозговой ткани, как в жидкости, так и в миелокарицитах отмечен для АК группы сук-

Таблица 3.2.4.13.

Содержание свободных АК в костно-мозговой жидкости крыс при хроническом действии нитрата кобальта без использования и на фоне введения АК смеси.

Аминокислоты, нмоль/ $\cdot 10^6$ клеток	Контроль, n=15	Хрон.кобальт, n=19	Хрон.кобальт+ АК смесь, n=11
Цистеинов.к-та	0.728 $\pm$ 0.078	0.856 $\pm$ 0.091	0.600 $\pm$ 0.041
Таурин	12.260 $\pm$ 1.165	13.228 $\pm$ 1.032	11.617 $\pm$ 0.770
Аспараг.к-та	2.745 $\pm$ 0.106	4.000 $\pm$ 0.500*	5.642 $\pm$ 0.525*
Треонин	1.313 $\pm$ 0.105	1.549 $\pm$ 0.267	2.095 $\pm$ 0.391
Серин	1.373 $\pm$ 0.076	2.556 $\pm$ 0.258*	2.010 $\pm$ 0.219*
Аспарагин	0.848 $\pm$ 0.179	1.651 $\pm$ 0.084*	0.978 $\pm$ 0.165
Глутаминов.к-та	6.969 $\pm$ 0.969	6.509 $\pm$ 0.853	7.255 $\pm$ 0.989
Глутамин	2.677 $\pm$ 0.308	3.044 $\pm$ 0.368	4.146 $\pm$ 0.396*
Пролин	1.511 $\pm$ 0.181	1.465 $\pm$ 0.139	1.532 $\pm$ 0.196
Глицин	7.043 $\pm$ 0.775	6.972 $\pm$ 0.614	5.591 $\pm$ 0.783
Аланин	4.533 $\pm$ 0.544	3.370 $\pm$ 0.317*	5.499 $\pm$ 0.698
Валин	1.273 $\pm$ 0.122	0.935 $\pm$ 0.142	1.439 $\pm$ 0.178
Цистеин	0.603 $\pm$ 0.069	0.670 $\pm$ 0.079	0.773 $\pm$ 0.084
Изолейцин	1.023 $\pm$ 0.140	0.812 $\pm$ 0.067	1.084 $\pm$ 0.084
Лейцин	1.633 $\pm$ 0.131	1.744 $\pm$ 0.180	1.632 $\pm$ 0.146
Тирозин	2.841 $\pm$ 0.347	2.358 $\pm$ 0.354	3.939 $\pm$ 0.559
Фенилаланин	1.243 $\pm$ 0.107	0.972 $\pm$ 0.105	1.011 $\pm$ 0.059
Лизин	1.521 $\pm$ 0.186	1.744 $\pm$ 0.127	1.488 $\pm$ 0.207
Гистидин	0.431 $\pm$ 0.030	0.419 $\pm$ 0.044	0.451 $\pm$ 0.060
Аргинин	1.129 $\pm$ 0.138	1.235 $\pm$ 0.207	1.020 $\pm$ 0.133
Общ.кол-во св.АК	52.09 $\pm$ 4.636	53.812 $\pm$ 3.121	58.162 $\pm$ 5.880

Примечание : * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

цинил-КоА, концентрация которых снижалась на 45.8% ($p \leq 0.02$) в костно-мозговой жидкости и на 45.5% ($p \leq 0.001$) в миелокариоцитах.

Незначительное повышение концентрации в костно-мозговой жидкости АК практически всех метаболических групп (таб. 3.2.5.14.), а именно протеиногенных, гликогенных, ПВК, α -КГ на фоне снижения концентрации некоторых из них в миелокарио-

Таблица 3.2.5.14.

Содержание различных метаболических групп свободных АК в костно-мозговой жидкости крыс при хроническом действии нитрата кобальта без использования и на фоне введения АК смеси.

Показатель нмоль/ 10^6 клеток	Контроль	Хроническое введение Со	Хронич.Со + АК смесь
Незаменим.АК	19.8 $\pm$ 1.9	20.1 $\pm$ 0.8	25.1 $\pm$ 1.6*
Заменимые АК	19.3 $\pm$ 1.9	25.2 $\pm$ 1.1*	29.1 $\pm$ 2.7*
К незам/зам	1.20 $\pm$ 0.19	0.80 $\pm$ 0.03*	0.90 $\pm$ 0.05
АКРУЦ	3.73 $\pm$ 0.39	3.69 $\pm$ 0.31	4.42 $\pm$ 0.35
АРАК	4.23 $\pm$ 0.34	4.29 $\pm$ 0.59	5.08 $\pm$ 0.22*
Протеиноген.АК	37.5 $\pm$ 3.4	43.5 $\pm$ 2.0	50.4 $\pm$ 3.8*
Гликогенные АК	35.1 $\pm$ 3.2	42.0 $\pm$ 1.9	50.3 $\pm$ 3.8*
АК групп:			
АцКоА (кетоген)	5.25 $\pm$ 0.46	5.07 $\pm$ 0.40	5.64 $\pm$ 0.42
ПВК	10.0 $\pm$ 0.9	13.2 $\pm$ 1.2*	16.6 $\pm$ 1.7*
α -кетоглутарат	10.6 $\pm$ 1.7	12.3 $\pm$ 1.3	17.3 $\pm$ 1.2*
Сукцинил КоА	5.65 $\pm$ 1.17	3.06 $\pm$ 0.31*	6.20 $\pm$ 0.61

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$

Таблица 3.2.6.15.

Содержание свободных АК в миелокариоцитах крыс при хроническом действии нитрата кобальта без использования и на фоне введения АК смеси.

Аминокислоты, нмоль/ 10^6 клеток	Контроль, n=15	Хрон.кобальт, n=19	Хрон.кобальт+ АК смесь, n=11
Цистеинов.к-та	0.538 $\pm$ 0.037	0.502 $\pm$ 0.044	0.506 $\pm$ 0.128
Таурин	13.272 $\pm$ 1.378	13.423 $\pm$ 0.665	14.480 $\pm$ 3.064
Аспараг.к-та	4.450 $\pm$ 0.451	5.237 $\pm$ 0.491	6.419 $\pm$ 1.113
Треонин	1.334 $\pm$ 0.162	1.098 $\pm$ 0.068	1.247 $\pm$ 0.348
Серин	1.371 $\pm$ 0.206	0.963 $\pm$ 0.114	1.024 $\pm$ 0.112
Глутаминов.к-та	3.012 $\pm$ 0.329	3.584 $\pm$ 0.458	4.019 $\pm$ 0.688
Глутамин	0.944 $\pm$ 0.108	0.916 $\pm$ 0.126	1.759 $\pm$ 0.378*
Пролин	1.125 $\pm$ 0.117	1.061 $\pm$ 0.142	1.277 $\pm$ 0.194
Глицин	2.944 $\pm$ 0.290	3.912 $\pm$ 0.400	3.994 $\pm$ 0.805
Аланин	2.071 $\pm$ 0.193	1.835 $\pm$ 0.205	3.443 $\pm$ 0.732*
Валин	0.666 $\pm$ 0.049	0.809 $\pm$ 0.084	0.611 $\pm$ 0.089
Цистеин	0.540 $\pm$ 0.067	0.395 $\pm$ 0.023*	0.388 $\pm$ 0.042*
Изолейцин	0.771 $\pm$ 0.077	0.402 $\pm$ 0.024*	0.401 $\pm$ 0.056*
Лейцин	0.908 $\pm$ 0.100	0.993 $\pm$ 0.121	0.583 $\pm$ 0.106*
Тирозин	2.259 $\pm$ 0.202	2.747 $\pm$ 0.133*	2.244 $\pm$ 0.174
Фенилаланин	0.664 $\pm$ 0.047	0.451 $\pm$ 0.028*	0.425 $\pm$ 0.060*
Лизин	0.859 $\pm$ 0.088	0.912 $\pm$ 0.075	0.650 $\pm$ 0.078
Гистидин	0.178 $\pm$ 0.020	0.212 $\pm$ 0.070	0.190 $\pm$ 0.024
Аргинин	0.722 $\pm$ 0.048	0.451 $\pm$ 0.102*	0.462 $\pm$ 0.091*
Общ.кол-во св.АК	38.41 $\pm$ 4.033	37.67 $\pm$ 2.909	41.87 $\pm$ 7.536

Примечание : * – показатели достоверно отличаются от контроля,
где $p \leq 0.05-0.001$.

цитах (таб.3.2.7.16.): протеиногенных, гликогенных, α -КГ , сукцинил-КоА свидетельствует об активном поглощении АК костно-мозговой тканью из периферической крови, содержание которых там снижено и дальнейшим их внутриклеточном использовании на пластические и энергетические нужды [59].

Таблица 3.2.7.16.

Содержание различных метаболитических групп свободных АК в миелокариocyтах крыс при хроническом действии нитрата кобальта без использования и на фоне введения АК смеси

Показатель нмоль/ 10^6 клеток	Контроль	Хроническое введение Со	Хронич.Со+ АК смесь
Незаменим.АК	11.5 $\pm$ 1.1	9.3 $\pm$ 1.0	10.7 $\pm$ 1.2
Заменимые АК	12.5 $\pm$ 1.2	13.8 $\pm$ 1.6	16.7 $\pm$ 2.3
К незам/зам	0.92 $\pm$ 0.05	0.68 $\pm$ 0.04*	0.63 $\pm$ 0.03*
АКРУЦ	2.56 $\pm$ 0.18	1.73 $\pm$ 0.17*	1.49 $\pm$ 0.13*
АРАК	3.07 $\pm$ 0.26	2.32 $\pm$ 0.33	2.54 $\pm$ 0.24
Протеиноген.АК	27.7 $\pm$ 2.9	22.4 $\pm$ 2.2	27.4 $\pm$ 3.6
Гликогенные АК	26.6 $\pm$ 0.3	22.1 $\pm$ 2.4	26.9 $\pm$ 3.5
АК групп:			
АцКоА (кетоген)	3.23 $\pm$ 0.24	2.36 $\pm$ 0.19*	1.95 $\pm$ 0.15*
ПВК	7.63 $\pm$ 0.74	6.98 $\pm$ 0.70	8.08 $\pm$ 1.37
α -кетоглутарат	7.05 $\pm$ 0.87	5.71 $\pm$ 0.76	7.78 $\pm$ 0.91
Сукцинил КоА	3.32 $\pm$ 0.26	1.81 $\pm$ 0.36*	2.28 $\pm$ 0.21

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05 - 0.001$.

При анализе отдельных АК из всего представленного спектра в костно-мозговой жидкости отмечено повышение концентрации аспарагиновой кислоты на 45.7% ($p \leq 0.05$) и серина на 86.2% ($p \leq 0.001$) на фоне снижения концентрации аланина на 25.7% ($p \leq 0.05$) (таб.3.2.4.13.). Концентрация указанных АК в миелокариocyтах при этом не отличалась от контрольных значений (таб.3.2.6.15.).

В костно-мозговых клетках отмечается снижение концентрации цистеина на 26.9% ($p \leq 0.05$), изолейцина на 47.9% ($p \leq 0.001$), фенилаланина на 32.1% ($p \leq 0.001$) и аргинина на 37.5% ($p \leq 0.05$) (таб.3.2.6.15.). Усиленное потребление цистеина связано, очевидно, с активацией тканевого дыхания при хроническом введении кобальта. Снижение концентрации аргинина в этих условиях, вероятнее всего, уже не связано с его участием в АО защите, так как к разгару пролиферации ПОЛ снижается. Возможно, аргинин участвует в пластических процессах, в частности, в гемоглобинообразовании [212].

В повышенных количествах в миелокариocyтах находились глицин и тирозин. Концентрация глицина превышала контрольное значение на 32.9% ($p \leq 0.1$), тирозина на 21.6% ($p \leq 0.05$) (таб.3.2.6.15.).

Таким образом, среди причин, приводящих к количественным и качественным сдвигам в АК обмене в костно-мозговой ткани в условиях гистотоксичекой гипоксии можно назвать развитие энергодефицита, изменение в ферментных ситемах и активацию белкового синтеза [20, 40, 59, 60, 180, 211, 246, 247].

Глава 3.3 Коррекция изменений АК состава костного мозга в условиях хронического действия нитрата кобальта введением АК смеси.

В главах 3.1. и 3.2 установлено, что повышение пролиферативной активности костного мозга в условиях действия кобальта протекает при дефиците некоторых АК. В этой связи представляется интересным определить не влияет ли наблюдаемый дисбаланс на характер гемопоэза в этих условиях.

Известно, что действие АК обусловлено не только непосредственным их участием в процессах обмена веществ в качестве лабильного источника азота и легко окисляемых субстратов, но и влиянием на метаболизм через изменение функционального состояния нейро-эндокринной системы [153, 239]. АК способны влиять на процессы обмена в ЦНС и периферических эндокринных железах, приводя к повышению выработки гормонов, которые в свою очередь способны изменять активность ферментов и оптимизировать обмен веществ в пролиферирующих тканях, влияя на гемопоэзобразующую функцию костного мозга и повышая, тем самым, адаптивные возможности организма.

Введение АК оказывает нормализующее влияние на обмен веществ, функцию органов и тканей, что более всего обнаруживается в измененных условиях, когда, по-видимому, наблюдается дефицит самой АК или связанных с ней метаболитов. Однако не всегда заместительная терапия АК, находящимися в дефиците, приводит к желаемому результату. Так, например, дополнительная активация дыхания глутаминовой кислотой на фоне субстратного голодания может оказаться вредной для организма.

Учитывая вышесказанное, было решено вводить смесь из 3-х АК, благоприятный эффект от действия которых описан для раз-

личных видов гипоксий и дефицит которых мы наблюдали в условиях действия нитрата кобальта.

АК смесь, включающую аспарат, глутамат и аргинин вводили внутримышечно в 2-х режимах: 1) инъекции АК смеси проводили совместно с нитратом кобальта (Со+АК); 2) АК смесь начинали вводить за 3 дня до введения нитрата кобальта, а последующие 4 инъекции проводили совместно с ним (АК+Со).

Общее количество лейкоцитов, гемоглобина и эритроцитов периферической крови в условиях 7-кратного действия кобальта совместно с введением АК смеси существенно не отличалось от группы без использования АК (таб.3.3.1.17.). Между тем, при использовании АК смеси отмечалось повышение количества ретикулоцитов в периферической крови в 1 группе – на 38.9% ($p \leq 0.1$), во 2 группе на 33.6% ($p \leq 0.1$) по сравнению с животными, получающими только нитрат кобальта. Таким образом, можно заключить, что дополнительное поступление субстратов в виде АК смеси усиливает регенераторный ответ костного мозга. Кроме того, отмечалось незначительное, недостоверное повышение об-

Таблица 3.3.1.17.

Изменения показателей периферической крови при хроническом действии нитрата кобальта и использовании АК смеси

Группа живот-х	Ретикулоциты, %	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, Г/л	Клет-ть к.м. $\times 10^6/100$ г веса
Хрон.Со	11.03 $\pm$ 0.86	122.1 $\pm$ 3.1	5.5 $\pm$ 0.3	23.39 $\pm$ 2.61
Со+АК	15.32 $\pm$ 2.78	126.0 $\pm$ 2.8	6.5 $\pm$ 0.8	29.90 $\pm$ 3.78
АК+Со	14.73 $\pm$ 1.95	117.3 $\pm$ 3.2	4.8 $\pm$ 0.3	26.43 $\pm$ 1.16

щего количества миелокариоцитов по сравнению с хроническим введением нитрата кобальта на 27.8% и 13% соответственно ($p > 0.1$). Исходя из гематологических показателей, достоверных отличий между двумя группами (Со+АК и АК+Со) не наблюдалось, поэтому мы посчитали целесообразным объединить их и данные по концентрации АК в плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитам получены из объединенной выборки.

На фоне введения кобальта и АК смеси в плазме крови отмечали изменения концентрации следующих АК до уровня контрольных значений: треонина, пролина, фенилаланина, лизина. (таб.3.2.2.11.) (таб.см. в гл. 3.2.). Тенденция к нормализации отмечалась в содержании аланина и аргинина.

Кроме того, появились новые изменения, которые отсутствовали при хроническом действии фактора. Так, происходило более значительное повышение концентрации метионина, тирозина, таурина, а также АК поступивших со смесью, за исключением аргинина. Значительно превышала контрольные значения концентрация аспарагиновой кислоты (на 304.8 %), глутаминовой кислоты (на 329%) (таб.3.2.2.11.).

Концентрация ряда АК оставалась на том же уровне, что и при хронической действии нитрата кобальта: глицина, валина, цистеина, гистидина и цистеиновой кислоты (таб.3.2.2.11.).

В условиях хронического введения нитрата кобальта в плазме крови наблюдали повышение концентрации орнитина на фоне значительного снижения концентрации аргинина (таб. 3.2.2.11.), что свидетельствует о напряжении в цикле мочевинообразования. Известно, что синтез аргинина в организме ограничен и для нормальной работы цикла мочевины необходимо его поступление извне. При использовании АК смеси отмечалось снижение концентрации орнитина по сравнению с хронической гипок-

сией (на 33.2%), но при этом, концентрация его оставалась значительно выше контроля (на 154.1%) (таб.3.2.2.11). Несмотря на дополнительное поступление аргинина с АК смесью, концентрация его в плазме крови оставалась сниженной и составляла 45.8 % от контроля, хотя и превышала на 259.5% значения при хроническом действии кобальта без использования АК смеси (таб.3.2.2.11.). Таким образом, указанная АК смесь оказывала благоприятное влияние на мочевинообразование, что обусловлено улучшением энергообеспечения, дополнительным поступлением субстратов и изменением активности аргиназы [113]. Значительные траты аргинина при гипоксии обусловлены не только его активным включением в цикл мочевинообразования, но и участием в антиоксидантной защите.

Суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости в условиях хронического введения кобальта и АК смеси остается в пределах контрольных значений (таб.3.2.4.13.). При этом содержание аланина и валина в костно-мозговой жидкости увеличивается по сравнению с хроническим действием кобальта на 63.2% ($p \leq 0.02$) и 53.9% ($p \leq 0.05$) соответственно, достигая контрольных значений. Дополнительный прирост на 41.1% ($p \leq 0.02$), по сравнению с хроническим действием кобальта, наблюдался в концентрации аспартата в костно-мозговой жидкости, что, на наш взгляд, связано с поступлением его с АК смесью, однако концентрация его в миелокариocyтах при этом поддерживалась в пределах нормы (таб.3.2.6.15.). Повышения концентрации глутаминовой кислоты и аргинина не отмечено ни в костно-мозговой жидкости, ни в миелокариocyтах (таб.3.2.4.13.; таб.3.2.6.15.). Более того, концентрация аргинина в миелокариocyтах снижена на фоне нормального содержания в костно-мозговой жидкости, что скорее всего свидетель-

ствуется о его интенсивном использовании в метаболических превращениях в условиях гипоксии или о возможном нарушении мембранной проницаемости.

На фоне введения АК смеси в условиях хронического действия кобальта отмечалось повышение концентрации тирозина в костно-мозговой жидкости, что является непрямым условием развивающейся гиперплазии костного мозга.

При анализе отдельных метаболических групп АК в костно-мозговой жидкости отмечается повышение по сравнению с контрольной группой и хроническим действием кобальта концентрации АК группы α -кетоглутарата на 40.7% ($p \leq 0.001$), группы ПВК на 66% ($p \leq 0.05$), гликогенных АК на 43.3% ($p \leq 0.05$), протеиногенных на 34.4% ($p \leq 0.02$). Содержание АК группы сукцинил-КоА при введении АК смеси по сравнению со сниженной концентрацией ее при хроническом действии кобальта достигает контрольных значений (таб.3.2.5.14.). Количество незаменимых и заменимых АК в костно-мозговой жидкости при введении смеси также увеличилось. Таким образом, использование АК смеси в условиях хронического введения нитрата кобальта привело к более полному АК обеспечению костного мозга, о чем свидетельствует повышение концентрации АК различных метаболических групп (таб.3.2.5.14.) в костно-мозговой жидкости.

Суммарная концентрация свободных АК в миелокариocyтах в условиях хронического действия кобальта на фоне использования АК смеси не изменялась (таб. 3.2.6.15.), причем содержание как заменимых, так и незаменимых АК (таб.3.2.7.16.) оставалось в пределах нормы. Однако отмечалось повышение концентрации в миелокариocyтах аланина на 87.6% ($p \leq 0.02$) (таб. 3.2.6.15), что обусловлено, на наш взгляд, активацией АЛАТ. Кроме того, в миелокариocyтах наблюдалось снижение концентра-

ции лейцина на 41.3% ($p \leq 0.05$) (таб.3.2.6.15.), что, возможно, связано с активным включением его в белок, т.к. известно, что в условиях хронического действия кобальта отмечается активация протеосинтеза. В дополнении к этому, в миелокариocyтах, на фоне хронического действия кобальта и использования АК смеси, оставалась сниженной концентрация цистеина, что лишь свидетельствует о высокой активности окислительных процессов в костном мозге в этих условиях (таб.3.2.6.15.).

Концентрация различных метаболических групп свободных АК в миелокариocyтах при использовании АК смеси не отличалась от значений при хроническом действии кобальта без ее использования (таб. 3.2.7.16.). Сниженной оставалась концентрация кетогенных АК, АКРУЦ. Достигала уровня контрольных значений концентрация АК группы сукцинил-КоА (повышаясь на 26% от значения при хроническом действии кобальта) (таб.3.2.7.16.). Концентрация других метаболических групп АК в миелокариocyтах не отличалась от контрольных значений.

Таким образом, в условиях хронического действия нитрата кобальта, использование АК смеси способствует более полному обеспечению костного мозга АК, поддерживая их концентрацию на уровне контрольных значений в миелокариocyтах и выше контрольных величин в костно-мозговой жидкости, что обеспечивает дополнительную субстратную стимуляцию эритропоэза, проявляющуюся в виде прироста ретикулоцитов периферической крови.

3.4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований установлено, что активация эритропоза при действии нитрата кобальта, сопровождается изменениями АК спектра костно-мозговой ткани и плазмы крови. Наибольшие перестройки наблюдаются при однократном действии кобальта (рис. 3.4.1.3; рис. 3.4.2.4; рис. 3.4.4.5.). Так, на фоне ретикулоцитоза, в плазме крови отмечается гипоаминоацидемия (на 6, 12 и 48 часов), что, возможно, связано в ранние часы с усилением образования эритропоэтина, а в дальнейшем с избирательным поглощением АК усиленно пролиферирующими тканями, в том числе костным мозгом и активным использованием их в энергетических и/или в пластических целях. Снижение концентрации отдельных метаболитических групп АК в плазме крови (рис. 3.4.1.3.), скорее всего, следует рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на усиление притока субстратов к ЦТК для адекватного энергообеспечения различных тканей. Суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости и клетках в процессе однократного действия нитрата кобальта длительное время (до 24 часов) поддерживалась в пределах контрольных значений, что обусловлено усиленным поступлением АК из крови, а снижение их концентрации на 24-48 часов - активным использованием в синтетических процессах.

Таким образом, усиление пролиферации эритроидного ростка костного мозга, индуцированное однократным действием кобальта, сопровождается снижением суммарной концентрации свободных АК различных метаболитических групп в миелокариocyтах (рис. 3.4.5.) на фоне более стабильного их поддержания в костно-мозговой жидкости (рис. 3.4.2.4.). Наибольший дефицит костно-мозговая

ткань испытывает в незаменимых, протеиногенных и кетогенных АК.

По сравнению с острым действием кобальта при его хроническом введении отмечается более выраженный ретикулоцитоз. В условиях хронического действия кобальта в плазме крови значительно снижается концентрация незаменимых АК (рис.3.4.1.3.) , что, возможно, связано с интенсивным потреблением их кроветворной тканью. Суммарная концентрация АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах в этих условиях поддерживалась в пределах контрольных значений, что осуществлялось за счет активного потребления свободных АК из циркулирующей крови, так как в плазме при этом отмечалась гипоаминоацидемия. При анализе отдельных метаболических групп свободных АК в миелокариocyтах отмечено снижение концентрации АК групп: ПВК и а-КГ (рис.3.4.3.5.), что свидетельствует об усиленном их использовании в ЦТК для адекватного энергообеспечения процессов пролиферации и дифференцировки. Активация энергодающих систем костного мозга при этом является главным условием усиленной регенерации эритроидного ростка. Единственным фактором который может ограничить этот процесс является дефицит пластических материалов. Мы предполагаем, что источником для адекватного энергообеспечения процессов пролиферации и дифференцировки в кроветворной ткани в условиях действия кобальта может быть не только активируемые ПФЦ и гликолиз [180], повышение окисления жиров [119, 188, 280], но и аминокислоты.

На основании усиления эритропоэза и параллельным снижением концентрации отдельных АК и их метаболических групп в костно-мозговой жидкости и плазме крови было выдвинуто предположение, что АК, находящиеся в дефиците, очевидно, способны лимитировать гемопоэз в этих условиях.

На основании этого было решено вводить смесь из трех

АК, дефицит которых отмечался во всех трех исследуемых образцах (плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитах) в процессе индуцированного однократным введением нитрата кобальта эритропоэза. В состав смеси входили: аспарат, глутамат, аргинин. Введение указанной смеси на фоне хронического действия нитрата кобальта сопровождалось дополнительным повышением количества ретикулоцитов крови и клеточности костного мозга по сравнению с животными не получавшими АК смесь. Кроме того, отмечалась более полная АК обеспеченность плазмы крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов в условиях введения АК смеси, о чем свидетельствует повышение концентрации различных метаболических групп АК в этих образцах (рис. 3.4.1.3., рис. 3.4.2.4., рис. 3.4.3.5.). При анализе отдельных метаболических групп АК в костно-мозговой жидкости отмечается повышение концентрации, по сравнению с хроническим действием кобальта без использования смеси, АК групп а-КГ, ПВК, сукцинил-КоА, гликогенных, протеиногенных АК, а также незаменимых и заменимых АК (рис. 3.4.2.4.). В миелокариоцитах в этих условиях концентрация указанных метаболических групп АК также повышалась, но не превышала контрольные значения. На основании зафиксированного усиления эритропоэза при хроническом действии кобальта на фоне введения АК смеси и вышеописанных перераспределений АК фондов костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов можно заключить, что использование АК смеси обеспечивает дополнительную субстратную стимуляцию эритропоэза, проявляющуюся в виде прироста ретикулоцитов периферической крови. Не исключены и другие механизмы индукции эритропоэза на фоне использования АК смеси в условиях хронического введения кобальта [40, 60, 61, 69, 203, 241, 256, 312, 362].

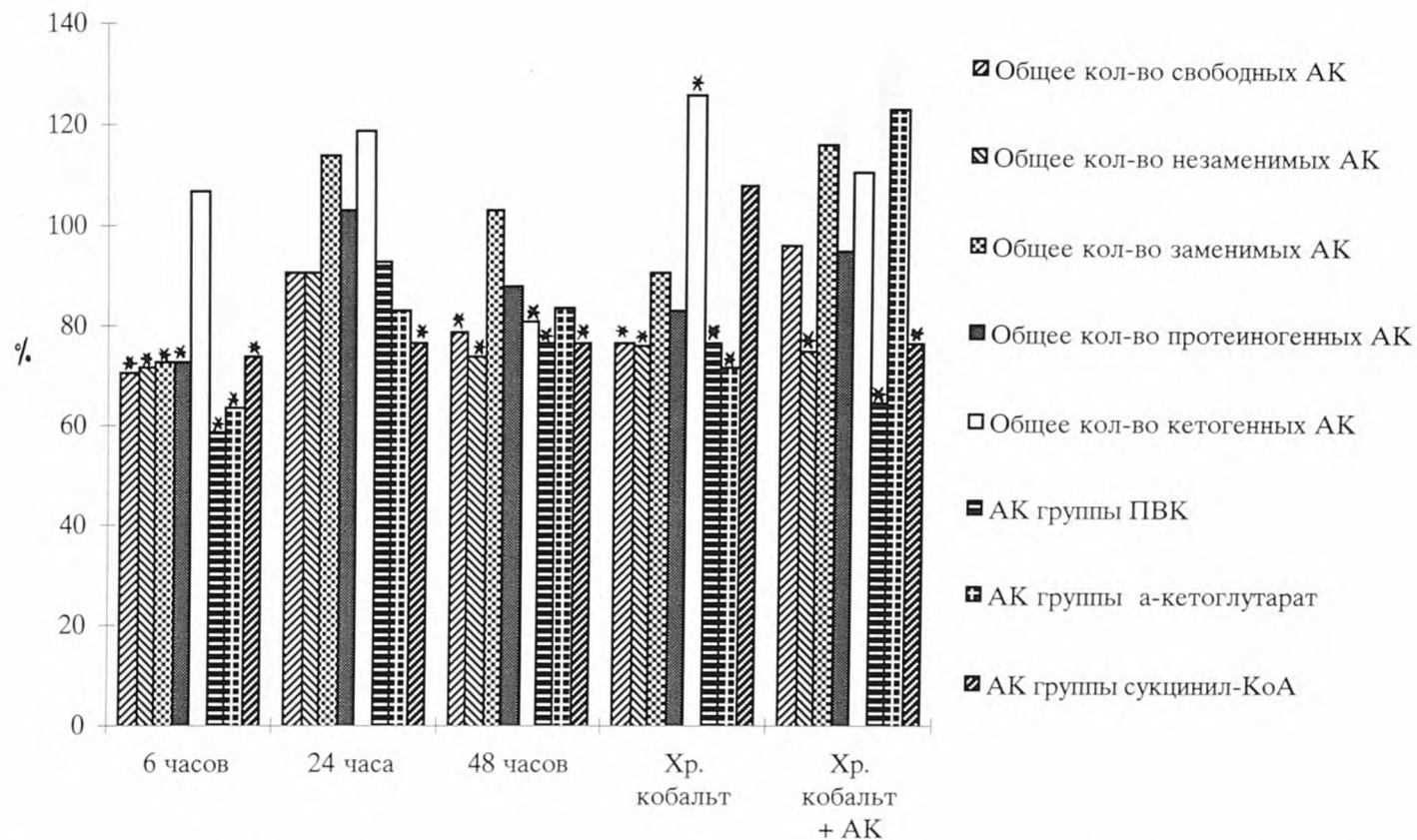


Рис.3.4.13 Содержание различных групп свободных аминокислот в плазме крови при однократном и хроническом действии нитрата кобальта и на фоне использования аминокислотной смеси (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

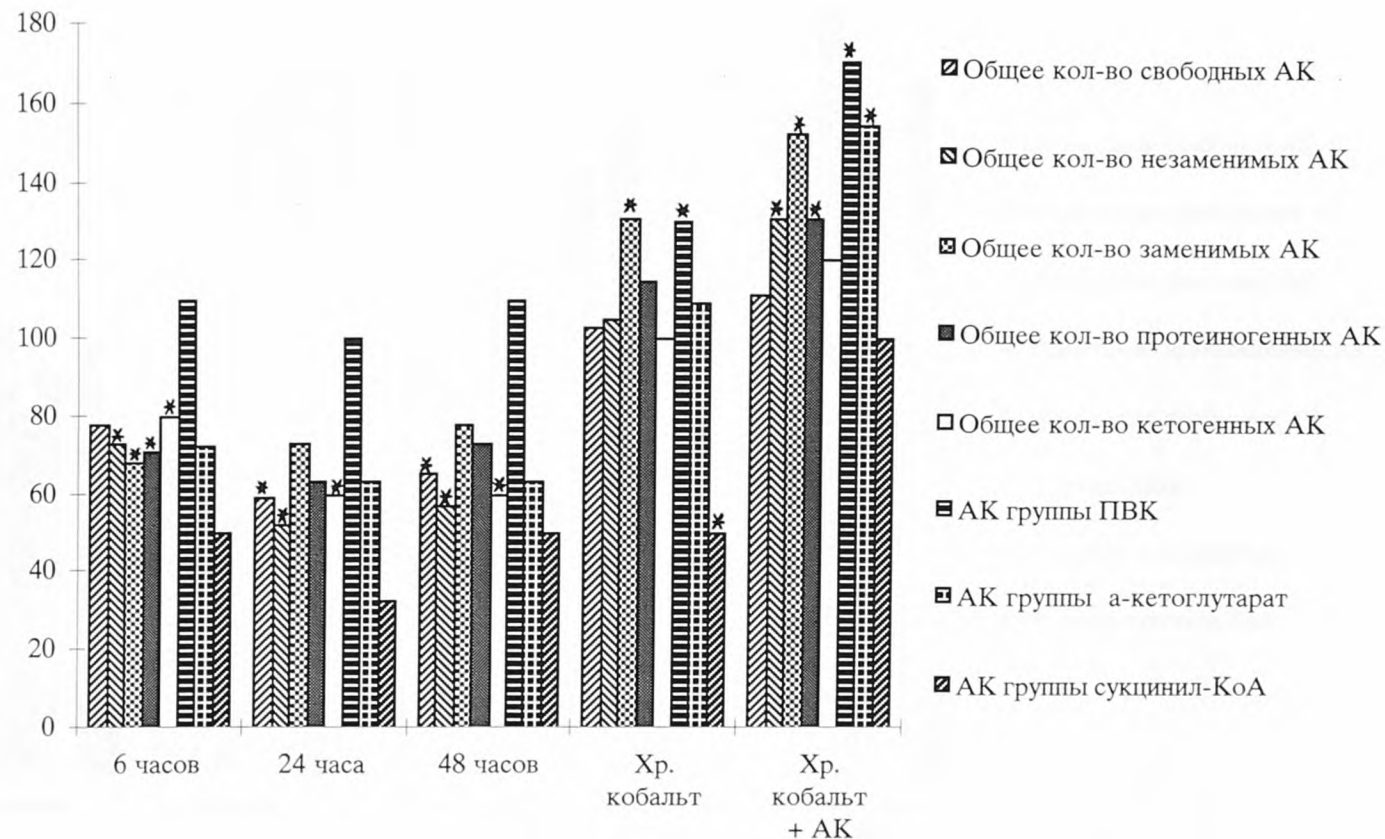


Рис.3.42.4. Содержание различных групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости при однократном и хроническом действии нитрата кобальта и на фоне использования аминокислотной смеси (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

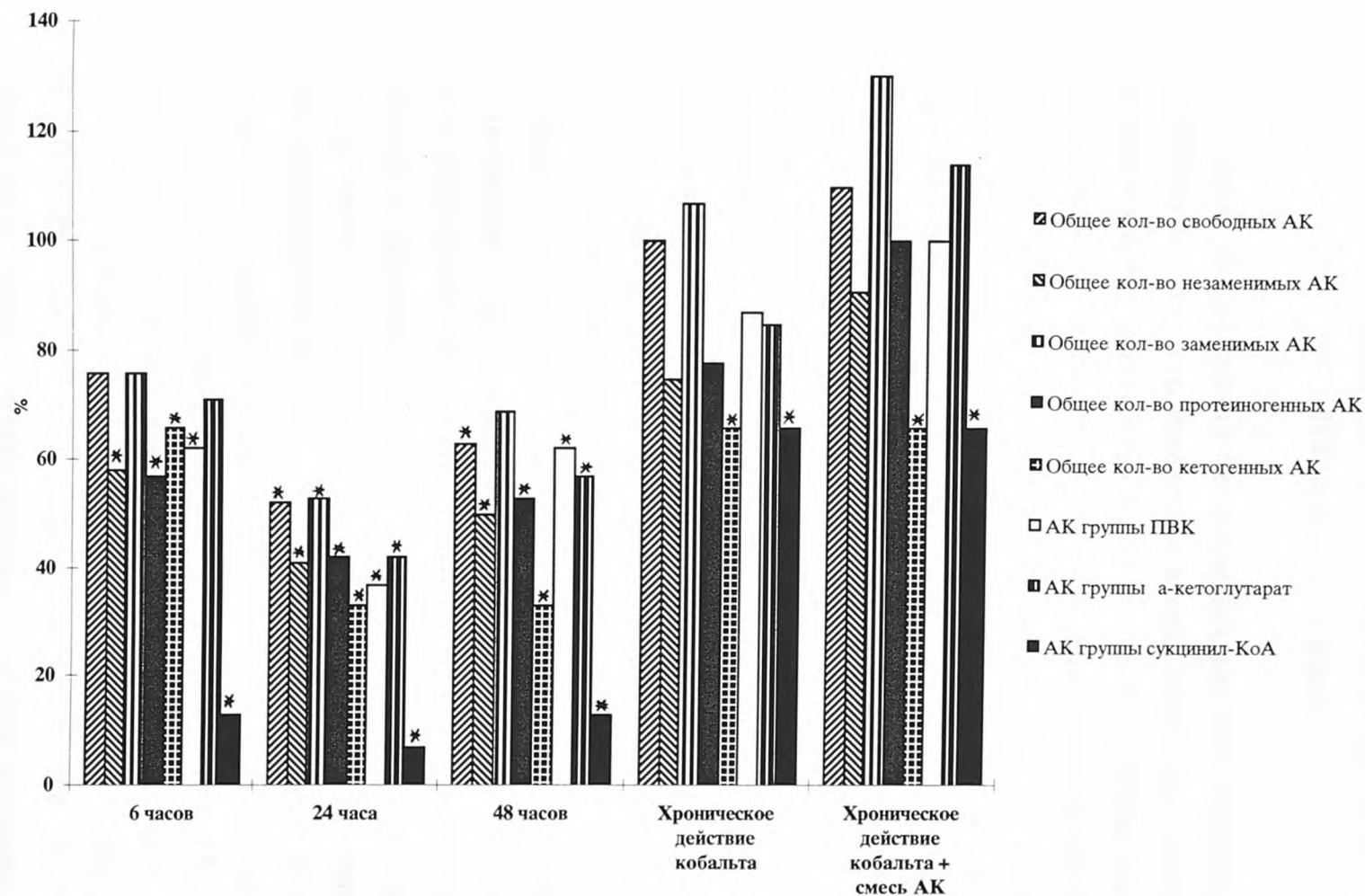


Рис. 3.45 Содержание различных групп свободных АК в миелокариocyтах при однократном и хроническом действии нитрата Со и на фоне использования АК смеси (в % от контроля, принятого за 100%), * $p \leq 0.05-0.001$.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА В КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ.

Среди разнообразных экстремальных факторов ионизирующее излучение до сих пор привлекает к себе пристальное внимание исследователей. Большинство работ посвящено изучению влияния летальных и сублетальных доз ионизирующей радиации на организм и обнаружению средств, способных предотвратить развитие летального исхода. Работ, касающихся действия "малых" доз облучения, при которых не наблюдается развития острой лучевой болезни, крайне мало [45, 130, 156, 276, 388]. До сих пор до конца не разрешен вопрос об отдаленных последствиях действия "малых" доз [311], о которых судили, в основном, по двум показателям: продолжительности жизни и частоте возникновения новообразований.

В официальных документах Международной комиссии по радиологической защите для целей нормирования принята гипотеза беспорогового действия ионизирующей радиации [200]. Однако, естественный радиационный фон просто необходим, так как является физиологически значимым фактором роста и развития организмов, а снижение его может привести к существенному изменению процессов пролиферации и повышению частоты возникновения новообразований [41, 334, 344]. В настоящее время в радиологии "малыми" считают дозы ионизирующего излучения на 1-2 порядка превышающие естественный фон [97, 130, 236, 305, 321, 352] и исчисляемые несколькими десятками рад [45, 213, 348]. Установлены следующие верхние пределы "малых" доз: 0.5 Гр [45, 130]; 1 Гр [276]; 2 Гр [156], что, обусловлено, скорее всего, различной видовой радиочувстви-

тельностью исследуемых животных. Таким образом, вопрос о том, какие дозы причислять к "малым" до конца не решен. Дозы менее 0.5–1 Гр вызывают опустошение кроветворных органов, не влияющее на выживаемость крыс, поэтому оптимально "малой" при однократном облучении этих животных следует считать дозу в 0.5 Гр [130] , которую и использовали в наших исследованиях.

Облучение по 0.5 Гр проводили через каждые 5 дней до получения суммарной поглощенной дозы 2 Гр. На этой модели изучали хроническое действие "малых" доз ионизирующего излучения. На второй модели животных облучали однократно в дозе 2 Гр. В том и другом случаях фиксировали АК состав плазмы крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов, а также определяли общее количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина крови, подсчитывали лейкоцитарную формулу и клеточность костного мозга.

4.1 Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при однократном облучении в дозе 2 Гр.

При однократном облучении в дозе 2 Гр в периферической крови наблюдалось снижение общего количества эритроцитов на 4–5 сутки на 29.4% и 33.3% ($p \leq 0.001$) соответственно с последующей нормализацией их количества к 15 суткам (таб. 4.1.1.18.). Содержание гемоглобина снижалось, начиная с 3 суток, достигая минимума на 5 сутки и, составляя при этом 63.8% ($p \leq 0.001$) от контроля. Низкая концентрация его поддерживалась вплоть до 30 суток (таб.4.1.1.18.).

Из литературных данных известно, что существует прямая

зависимость между степенью ретикулопении и дозой облучения, начиная с 4 Гр и более [201, 302]. Было предложено использовать число ретикулоцитов и их формулу в качестве индикатора лучевого поражения и его тяжести. В нашем эксперименте, при однократном облучении в дозе 2 Гр, начиная с 1 суток после воздействия, отмечался ретикулоцитоз (таб.4.1.1.18.), сохраняющийся на протяжении всего постлучевого периода, до 30 суток. Стимулирующее влияние "малых" доз ионизирующей радиации на эритроидный росток кроветворения отмечено и в работах других авторов [63, 73], что, вероятнее всего, обусловлено действием продуктов гемолизированных эритроцитов.

Таблица 4.1.1.18.

Изменения показателей красной крови крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр

Срок после возд-вия п	Эритроциты, Т/л	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %
Контроль(29)	5.1 ± 0.2	123.9 ± 1.8	0.5 ± 0.06
1 сутки (5)	5.7 ± 0.4	121.0 ± 5.4	$1.5 \pm 0.14^*$
2 сутки (4)	5.2 ± 0.5	114.9 ± 10.1	$1.6 \pm 0.12^*$
3 сутки (5)	5.2 ± 0.1	$110.1 \pm 2.6^*$	$3.1 \pm 0.50^*$
4 сутки (4)	$3.6 \pm 0.4^*$	$115.0 \pm 2.4^*$	$10.8 \pm 1.01^*$
5 сутки (5)	$3.4 \pm 0.2^*$	$79.1 \pm 4.9^*$	$10.4 \pm 0.82^*$
15 сутки (5)	5.8 ± 0.3	$105.3 \pm 3.6^*$	$3.0 \pm 0.49^*$
30 сутки (3)	5.5 ± 0.3	$111.9 \pm 0.7^*$	$2.6 \pm 0.15^*$

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

т.к. на 4-5 сутки количество их значительно снижается (таб. 4.1.1.18.), а в дальнейшем, популяция эритроцитов с низкой гемолитической стойкостью, замещается на более устойчивую [158].

Наибольшее снижение общего количества лейкоцитов (на 66%, $p \leq 0.01$) наблюдалось на 1 сутки после облучения, причем их количество снижалось как за счет лимфоцитов, число которых уменьшалось на 67.9% ($p \leq 0.001$), так и за счет нейтрофильных гранулоцитов (на 20.2%). Лейкопения сохранялась на протяжении 5 суток после облучения. К 15-30 суткам общее количество лейкоцитов значительно возрастало, но оставалось немного ниже нормы (отличия не достоверны) (таб.4.1.2.19.).

Наибольшей радиочувствительностью у крыс обладает лимфоидная ткань. Лимфопения развивается уже на 1 сутки после облучения и сохраняется до 30 суток, составляя 81% ($p \leq 0.05$) от контроля (таб.4.1.2.19.).

Начиная с первого дня после облучения, отмечается сдвиг лейкоцитарной формулы влево (таб.4.1.2.19.). Соотношение между сегментоядерными и юными формами частично нормализуется только к 30 суткам.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что при однократном облучении крыс в дозе 2 Гр частичное восстановление гематологических показателей наступает к 15 суткам, однако окончательного восстановления не происходит даже спустя месяц после действия ионизирующей радиации, т.к. сохраняется анемия, ретикулоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В литературе отмечено, что нормализация костно-мозгового кроветворения при облучении в указанной дозе наблюдается только спустя год после воздействия [96, 317].

Таблица 4.1.2.19.

Изменения в системе крови крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр.

Сроки после воздействия п	Лейкоциты, Г/л	Лимфоциты, Г/л	Нейтрофилы		Эозинофилы, Г/л	Общее кол-во миелокариоцитов, $\times 10^6 / 100$ г веса
			метам+палочк.	сегментоядер.		
Контроль (29)	7.6 ± 0.9	5.3 ± 0.2	0.27 ± 0.06	0.82 ± 0.14	0.05 ± 0.02	28.98 ± 1.85
1 сутки (5)	$2.6 \pm 0.3^*$	$1.7 \pm 0.2^*$	0.45 ± 0.07	0.42 ± 0.08	----- *	$7.73 \pm 1.13^*$
2 сутки (4)	$2.8 \pm 0.4^*$	$1.2 \pm 0.1^*$	$1.11 \pm 0.15^*$	0.38 ± 0.14	0.06 ± 0.02	нет забоя
3 сутки (5)	$3.1 \pm 0.7^*$	$1.4 \pm 0.1^*$	$1.23 \pm 0.50^*$	0.60 ± 0.23	0.02 ± 0.01	нет забоя
4 сутки (4)	$4.3 \pm 0.6^*$	$2.7 \pm 0.3^*$	$0.86 \pm 0.13^*$	0.56 ± 0.16	0.03 ± 0.02	нет забоя
5 сутки (5)	$3.0 \pm 0.1^*$	$1.8 \pm 0.1^*$	$0.82 \pm 0.04^*$	0.37 ± 0.03	0.04 ± 0.02	$15.11 \pm 2.30^*$
15 сутки (5)	4.7 ± 0.8	$3.0 \pm 0.5^*$	$1.29 \pm 0.34^*$	0.31 ± 0.07	0.08 ± 0.02	$17.20 \pm 1.84^*$
30 сутки (5)	4.6 ± 1.0	$4.3 \pm 0.2^*$	0.51 ± 0.22	0.55 ± 0.03	0.09 ± 0.03	$14.07 \pm 0.72^*$

Примечание: * - показатель достоверно отличается от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Однократное внешнее облучение крыс в дозе 2 Гр приводит к опустошению костного мозга. Так, на 1 сутки после облучения отмечается снижение общего количества миелокариоцитов на 73% от контроля ($p \leq 0.001$), что может быть обусловлено: интерфазной гибелью СКК [96, 149] и/или повреждением плазматических мембран миелокариоцитов продуктами радиолиза внеклеточной воды [252], что особенно вероятно при действии "малых" доз облучения [155]. Кроме того, на 1 сутки после облучения, наблюдается полное исчезновение эозинофилов из кровеносного русла (таб.4.1.2.19.). Это позволяет предположить, что снижение клеточности костного мозга может быть обусловлено гормональными перестройками [30]. К 5 суткам происходит частичное восстановление клеточности костного мозга до 52.2% ($p \leq 0.001$) от контроля. На этом уровне клеточность сохраняется вплоть до 30 суток, что, скорее всего, связано со снижением пролиферативной активности костного мозга, вследствие ингибирования митозов [111]. Таким образом, однократное облучение в дозе 2 Гр привело к опустошению костного мозга, восстановление клеточности которого не происходило даже по истечению месяца после действия фактора (таб.4.1.2.19.).

При однократном облучении в дозе 2 Гр наблюдается снижение суммарной концентрации свободных АК в плазме крови на 1 и 5 сутки на 13.5% и 35.2% ($p \leq 0.05$) соответственно (таб. 4.1.3.20.). Наблюдаемая гипоаминоацидемия в ранний период после облучения, по мнению авторов [134, 363] свидетельствует об усиленной утилизации тканями АК из плазмы крови. Причем, гипоаминоацидемия развивается лишь в том случае, если доза облучения не превышает 2.6 Гр [116, 151], в противном случае преобладают процессы катаболизма [18, 158].

Среди общего уменьшения суммарной концентрации АК

плазмы наиболее всего снижалось содержание незаменимых (таб. 4.1.4.21.), в особенности на 1 и 5 сутки после облучения на 20.2% и 43% ($p \leq 0.05$) соответственно. Это, возможно, обусловлено развитием белкового дефицита алиментарного генеза, на который указывает снижение соотношения незаменимых АК к заменимым в эти же сроки (таб.4.1.4.21.) [112, 151].

Отмечено также снижение концентрации "разветвленных" АК (АКРУЦ) плазмы на 1–5 сутки после облучения с последующей нормализацией их содержания к 15 суткам (таб.4.1.4.21.). Данное изменение расценивается нами как адаптивная реакция , направленная на покрытие энергетического дефицита, сопровождающего ранний постлучевой период [49, 85]. Хотя непосредственный вклад АК в реакции энергетического обмена невелик , но он существенно возрастает в экстремальных условиях (М.Н. Кондрашова, 1991). Об этом свидетельствует снижение в плазме крови содержания АК групп : сукцинил КоА, ПВК, АцКоА (кетогенных) (таб.4.1.4.21.).

Отдельные АК внутри пула плазмы претерпевают существенные изменения в самые ранние сроки после действия ионизирующего излучения. Так, на 1 сутки после облучения отмечается снижение концентрации следующих АК в плазме : серина, глутаминовой кислоты, глицина, валина, цистеина, лейцина, фенилаланина и аргинина. Повышение концентрации отмечено для таурина и тирозина (таб.4.1.3.20.).

Повышение концентрации таурина в плазме крови отмечается только на 1 сутки после облучения на 30.2% ($p \leq 0.05$) с последующей нормализацией его содержания к 5 суткам. Из литературы известно, что повышение концентрации таурина в плазме крови и моче является ранней дозозависимой реакцией на действие ионизирующего облучения [49, 118] и обусловлено де-

Таблица 4. 1. 3. 20.
Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс в различные сроки
после однократного облучения в дозе 2 Гр.

Аминокислоты мкмоль/л	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Цистеинов. к-та	24.0 ± 4.1	22.5 ± 1.8	22.6 ± 2.8	22.6 ± 4.4	27.1 ± 9.1
Таурин	307.1 ± 20.0	399.8 ± 36.9*	309.8 ± 30.7	318.2 ± 11.6	249.1 ± 30.0
Аспарагинов. к-та	61.8 ± 2.5	61.1 ± 6.9	42.9 ± 6.9*	74.3 ± 7.9	42.0 ± 5.6*
Треонин	324.7 ± 30.2	275.4 ± 17.4	190.6 ± 18.0*	118.8 ± 8.8*	158.0 ± 47.4*
Серин	505.4 ± 41.4	323.6 ± 19.1*	301.4 ± 12.0*	337.8 ± 42.7*	475.0 ± 70.3
Аспарагин	126.0 ± 6.6	110.3 ± 5.9	65.1 ± 6.8*	167.2 ± 8.9*	154.3 ± 27.9
Глутаминов. к-та	178.3 ± 16.1	132.1 ± 12.4*	122.6 ± 9.1*	221.7 ± 20.1	153.0 ± 34.5
Глутамин	877.7 ± 52.1	788.6 ± 54.8	483.1 ± 71.0*	685.8 ± 32.2*	986.9 ± 97.8
Пролин	470.8 ± 51.0	460.8 ± 18.4	278.8 ± 10.4*	325.6 ± 29.8	576.4 ± 17.4
Глицин	910.3 ± 69.0	613.6 ± 26.0*	477.4 ± 25.9*	855.1 ± 37.9	649.7 ± 37.9*
Аланин	821.4 ± 68.2	710.8 ± 61.0	724.9 ± 89.5	1167.8 ± 156.6*	843.4 ± 87.6
Валин	182.7 ± 8.6	100.3 ± 6.3*	105.7 ± 17.4*	166.3 ± 14.6	163.7 ± 16.3
Цистеин	78.8 ± 3.2	19.8 ± 1.8*	9.9 ± 0.7*	80.7 ± 7.8	70.6 ± 2.2
Метионин	59.8 ± 3.9	50.2 ± 2.8	55.9 ± 10.7	35.4 ± 7.3*	59.2 ± 6.0
Изолейцин	78.8 ± 2.9	73.7 ± 7.2	88.9 ± 12.5	88.7 ± 7.3	95.6 ± 15.4
Лейцин	168.8 ± 2.9	121.1 ± 9.0*	115.1 ± 17.9*	128.2 ± 12.5*	141.4 ± 16.9*
Тирозин	76.7 ± 8.3	125.7 ± 16.7*	100.3 ± 6.0*	136.8 ± 6.8*	142.6 ± 13.0*
Фенилаланин	85.1 ± 5.7	56.9 ± 6.7*	41.4 ± 5.2*	64.6 ± 3.2*	77.9 ± 1.1
Орнитин	99.3 ± 7.8	81.4 ± 10.9	150.3 ± 11.4*	99.7 ± 9.6	123.8 ± 19.3
Лизин	181.9 ± 9.2	197.9 ± 29.7	53.8 ± 9.4*	153.2 ± 27.9	181.1 ± 52.8
Гистидин	80.5 ± 5.4	75.4 ± 5.5	26.7 ± 2.0*	87.5 ± 10.9	68.8 ± 5.9
Аргинин	160.8 ± 6.5	118.3 ± 4.2*	99.5 ± 3.1*	128.3 ± 14.1*	128.5 ± 12.0*
Сум. кол-во св. АК	5860.7 ± 252.6	5091.3 ± 132.3*	3796.7 ± 488.6*	5464.5 ± 263.9	5567.3 ± 379.2

Примечание : * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

струкцией радиочувствительных тканей [166, 231] или повышением проницаемости клеточных мембран для таурина, т.к. внутриклеточное его содержание значительно превышает концентрацию в межклеточной среде [167, 216, 231]. Гипертауринемия на 1 сутки после облучения (таб.4.1.3.20.) сопровождалась максимальной лейкопенией, лимфопенией, снижением клеточности костного мозга (таб.4.1.2.19.). Кроме того, в литературе в указанные сроки отмечено снижение клеточности тимуса и селезенки [134], которые также могут внести вклад в развивающуюся гипертауринемия. Кроме того, на 1 сутки после действия ионизирующего облучения отмечается повышение концентрации таурина в костно-мозговой жидкости (таб.4.1.5.22.), что связано со значительным разрушением миелокариоцитов в указанный период. Повышение концентрации таурина в межклеточной среде можно рассматривать, как благоприятное условие течения постлучевого гемопоэза, т.к. известно, что добавление его в культуральную среду в условиях облучения способствует нормализации проницаемости мембраны миелокариоцитов.

Кроме этого, на 1 сутки после облучения, отмечается повышение концентрации тирозина на 63.9%, которая к 30 суткам составляет 185.9 % от контроля (таб.4.1.3.20.). Тирозин служит предшественником в синтезе глико-и мукопротеидов, являющихся активными компонентами основного вещества соединительной ткани. Нарушения обмена тирозина могут вызвать ряд серьезных последствий и существенно повлиять на всю последующую картину лучевого поражения [43].

Наряду с повышением концентрации тирозина в плазме крови отмечается снижение содержания фенилаланина на протяжении всего периода облучения (таб.4.1.3.20.) с минимумом на 5 сутки, когда его концентрация достигает 48.7% от контроля. Воз-

Таблица 4.1.4.21.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот (мкмоль/л)
в плазме крови крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр.

Показатель	Контроль, n=15	1 сутки, n=5	5 сутки, n=5	15 сутки, n=5	30 сутки, n=5
Незаменим. АК	2500.6 ± 148.5	1995.0 ± 90.6	1426.0 ± 54.4*	2176.8 ± 86.1	2086.3 ± 148.9
Заменимые АК	2397.7 ± 215.1	2676.4 ± 92.4	1968.1 ± 265.7	2980.8 ± 191.7	3231.0 ± 69.0*
К незам/зам	1.05 ± 0.08	0.74 ± 0.02*	0.78 ± 0.11	0.73 ± 0.04*	0.64 ± 0.04*
АКРУЦ	427.4 ± 11.1	295.1 ± 19.9*	309.6 ± 46.8*	383.3 ± 33.3	410.7 ± 44.4
АРАК	159.2 ± 10.3	182.6 ± 22.8	141.7 ± 10.9	201.5 ± 6.4*	220.5 ± 13.7*
Индекс Фишера	2.65 ± 0.14	1.68 ± 0.16*	2.14 ± 0.24	1.89 ± 0.13*	1.89 ± 0.29*
Протеиноген. АК	4889.3 ± 320.4	4671.3 ± 174.5	3394.1 ± 317.1*	5156.5 ± 295.5	5317.3 ± 195.0
Гликогенные АК	5261.5 ± 234.6	4434.8 ± 160.0	3199.4 ± 302.1*	4895.5 ± 242.4	5035.6 ± 193.2
АК групп:					
АцКоА (кетоген)	514.6 ± 15.4	461.4 ± 48.3	299.2 ± 26.8*	434.7 ± 37.5*	505.9 ± 54.0
ПВК	2640.6 ± 100.4	1808.8 ± 106.6*	1654.7 ± 186.1*	2559.7 ± 178.9	2195.7 ± 164.0*
α-кетоглутарат	1867.4 ± 149.4	1683.0 ± 64.0	1261.2 ± 78.1*	1548.6 ± 63.5	2037.5 ± 44.1
Сукцинил КоА	646.0 ± 25.8	495.6 ± 31.2*	441.1 ± 26.8*	409.5 ± 22.7*	486.6 ± 76.9*
ОА	187.8 ± 5.6	171.4 ± 10.9	107.9 ± 10.1*	241.6 ± 14.3*	196.3 ± 26.5

можно, наблюдаемое снижение концентрации фенилаланина связано с усиленным гидроксилированием его в тирозин [49] и последующим преобразованием в катехоламины [110].

Концентрация цистеина в плазме значительно снижена на 1 и 5 сутки после облучения на 74.9% и 87.4% ($p \leq 0.001$) соответственно. К 15 суткам концентрация его нормализуется и поддерживается в пределах нормы до конца исследования. В настоящее время хорошо известны радиопротекторные свойства цистеина [301]. При его экзогенном введении перед облучением отмечается повышение выживаемости животных, активация ферментов гликолитического пути, повышение концентрации АТФ [34]. Цистеин- является одной из немногих АК, составляющих пул эндогенных радиопротекторов в организме. Снижение его концентрации, наблюдаемое в нашем эксперименте, обусловлено, на наш взгляд, взаимодействием SH-групп цистеина со свободными радикалами-первичными продуктами, образующимися при действии ионизирующего излучения [34]. На протяжении 1-15 суток после облучения снижена концентрация и другой АК - предшественницы цистеина - серина.

На 1-5 сутки после облучения в плазме крови отмечается снижение концентрации глутаминовой кислоты в среднем на 28.6%. В литературе отмечено, что действие ионизирующего излучения сопровождается разобщением окислительного фосфорилирования и развитием энергодефицита [34]. Поэтому, с нашей точки зрения, поток глутамата, скорее всего, устремляется в ЦТК , хотя нельзя исключить и возможные другие его метаболические превращения, например, участие в синтезе глутатиона, тормозящего процессы ПОЛ, активируемые при облучении.

Концентрация некоторых АК в плазме крови изменяется не только в ранний постлучевой период, но и поддерживается на

сниженном уровне до конца исследования: глицина, лейцина, аргинина, аспарагиновой кислоты, треонина. Так, например, концентрация глицина снижается начиная с 1 дня после облучения. Известно, что глицин участвует в образовании гемоглобина, порфиринов. Снижение его концентрации сопровождается уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина периферической крови. Максимальная эритропения и снижение гемоглобина (таб. 4.1.1.18.) отмечается на 5 сутки, чему соответствует минимальная концентрация глицина (таб. 4.1.3.20.).

Содержание аргинина в плазме крови остается ниже нормы во все изученные сроки после облучения. Ионизирующее излучение, инициируя образование окислительных радикалов, обуславливает ускоренное "выгорание" антиоксидантов с последующей активацией ПОЛ [18], что приводит к дестабилизации мембран эритроцитов. Аргинин, благодаря своим антиоксидантным и антирадикальным свойствам, способен ингибировать как начальные, так и конечные стадии ПОЛ [150, 154, 247, 271]. Максимальное снижение его концентрации на 38% отмечается совместно со снижением эритроцитов и гемоглобина на 5 сутки (таб. 4.1.1.18., таб. 4.1.3.20.).

Концентрация лейцина в плазме крови снижена на протяжении всего периода после облучения, с максимумом на 1-5 сутки на 30%, что может свидетельствовать об усиленном его использовании в реакциях кетогенеза [110, 234]. Концентрация изолейцина при этом, на протяжении всего постлучевого периода, не изменялась. Из литературы [75] известно, что соотношение лейцина к изолейцину косвенно свидетельствует об активности протеосинтеза. Этот коэффициент во все изученные сроки снижен с 2.1 (в контроле) до 1.3 (на 5 сутки), что свидетельствует о торможении анаболических процессов в облученном организме в

указанные сроки.

Суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости на протяжении всего периода после однократного облучения (2Гр) незначительно превышала контрольные значения (таб.4.1.5.22.), наиболее всего на 1 и 30 сутки на 37.2% и 35.5% ($p < 0.05$) соответственно. Повышение суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости на 1 сутки после облучения происходило за счет таурина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глутамина, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, тирозина, лизина, гистидина (таб.4.1.5.22.). В дальнейшем на 5-15 сутки концентрация большинства указанных АК снижалась до уровня контрольных значений и суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости, таким образом, не отличалась от контроля. К 30 суткам наблюдается второй всплеск повышения концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости за счет вышеуказанных. При рассмотрении отдельных метаболических групп АК в костно-мозговой жидкости, в дополнении к повышающейся на 1 сутки концентрации заменимых АК, АК групп АцКоА, ПВК и а-КГ к 30 суткам отмечается повышение концентрации незаменимых и протеиногенных АК (таб.4.1.6.23.). Наблюдаемые изменения, на наш взгляд, в ранний период (на 1 сутки) обусловлены значительным разрушением миеокариоцитов (клеточность костного мозга снижалась на 75% (таб.4.1.2.19.)) и выходом их содержимого в экстрацеллюлярную среду, а в более поздние сроки (на 30 сутки) - усиленным потреблением АК из циркулирующей крови. Возможно, что повышение концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости является благоприятным метаболическим условием, обеспечивающим адекватную субстратную поддержку усилению регенераторных процессов в костном мозге. Так, на 5 сутки

Таблица 4.1.5.22.

Содержание свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр

Аминокислоты нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Цистеинов. к-та	0.728 ± 0.078	0.509 ± 0.087	0.319 ± 0.016*	0.404 ± 0.068*	0.368 ± 0.040*
Таурин	12.260 ± 1.165	17.817 ± 0.552*	12.593 ± 1.159	12.955 ± 1.606	13.794 ± 1.173
Аспарагинов. к-та	2.745 ± 0.106	3.271 ± 0.227*	2.890 ± 0.266	3.069 ± 0.567	3.950 ± 0.577*
Треонин	1.313 ± 0.105	3.627 ± 0.628*	2.060 ± 0.552	1.572 ± 0.212	1.953 ± 0.059*
Серин	1.373 ± 0.076	3.399 ± 0.449*	2.259 ± 0.368*	3.117 ± 0.424*	3.069 ± 0.342*
Глутаминов. к-та	6.969 ± 0.962	6.201 ± 0.585	6.365 ± 0.790	8.593 ± 0.969	8.400 ± 0.950
Глутамин	2.677 ± 0.308	6.284 ± 0.427*	2.915 ± 0.458	5.811 ± 0.872*	6.236 ± 0.873*
Глицин	7.043 ± 0.775	5.935 ± 0.635	9.860 ± 1.009*	10.043 ± 1.097	8.328 ± 0.550
Аланин	4.533 ± 0.544	6.273 ± 0.974	7.300 ± 0.964*	8.121 ± 0.818*	7.822 ± 0.634*
Валин	1.273 ± 0.122	1.680 ± 0.113	1.025 ± 0.177	1.675 ± 0.199	2.181 ± 0.009*
Цистеин	0.603 ± 0.069	0.837 ± 0.084	0.810 ± 0.095	0.382 ± 0.057	0.625 ± 0.069
Изолейцин	1.023 ± 0.140	1.649 ± 0.115*	1.248 ± 0.138	1.157 ± 0.102	1.678 ± 0.222*
Лейцин	1.633 ± 0.131	2.692 ± 0.485*	2.065 ± 0.335	1.969 ± 0.246	2.610 ± 0.206*
Тирозин	2.841 ± 0.347	3.829 ± 0.396	2.076 ± 0.403	2.700 ± 0.273	2.521 ± 0.419
Фенилаланин	1.243 ± 0.107	1.182 ± 0.213	0.862 ± 0.113	0.821 ± 0.104*	1.117 ± 0.110
Лизин	1.521 ± 0.186	2.554 ± 0.299*	1.891 ± 0.386	2.277 ± 0.410	2.750 ± 0.220*
Гистидин	0.431 ± 0.030	0.724 ± 0.088*	0.453 ± 0.035	0.770 ± 0.073*	0.863 ± 0.021*
Аргинин	1.129 ± 0.138	1.130 ± 0.123	1.313 ± 0.229	1.313 ± 0.155	1.754 ± 0.197*
Общ. кол-во св. АК	52.09 ± 4.636	71.481 ± 4.718*	60.186 ± 6.801	67.540 ± 8.375	70.593 ± 5.933*

Примечание : * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Таблица 4.1.6.23.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр.

Показатель нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Незаменим.АК	19.8 ± 1.9	25.7 ± 2.4	25.4 ± 4.5	25.5 ± 2.9	26.9 ± 1.5*
Заменимые АК	19.3 ± 1.9	27.5 ± 2.2*	21.9 ± 2.2	28.7 ± 4.2*	30.4 ± 2.9*
К незам/зам	1.20 ± 0.19	0.93 ± 0.03	1.15 ± 0.17	0.90 ± 0.03	0.89 ± 0.04
АКРУЦ	3.73 ± 0.39	6.02 ± 0.51*	4.74 ± 0.62	4.80 ± 0.54	6.47 ± 0.42*
АРАК	4.23 ± 0.34	5.81 ± 0.96	3.23 ± 0.53	3.52 ± 0.29	3.64 ± 0.31
Индекс Фишера	1.04 ± 0.10	1.12 ± 0.24	1.57 ± 0.09*	1.36 ± 0.12	1.78 ± 0.04*
Протеиноген.АК	37.5 ± 3.4	41.7 ± 5.4	43.2 ± 5.6	54.2 ± 7.1*	57.3 ± 4.5*
Гликогенные АК	35.1 ± 3.2	50.5 ± 4.6*	50.3 ± 3.5*	52.2 ± 6.9*	54.7 ± 4.3*
АК групп:					
АцКоА(кетоген)	5.25 ± 0.46	8.08 ± 0.77*	6.07 ± 0.53	6.14 ± 0.62	8.15 ± 0.54*
ПВК	10.0 ± 0.9	19.2 ± 2.8*	21.5 ± 3.1*	26.9 ± 2.5*	21.7 ± 0.1*
α-кетоглутарат	10.6 ± 1.7	16.4 ± 0.7	14.4 ± 1.5	16.5 ± 2.2	17.3 ± 2.1*
Сукцинил КоА	5.65 ± 1.17	7.63 ± 0.81	5.14 ± 0.95	4.79 ± 0.51	6.44 ± 0.23

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

клеточность костного мозга увеличивалась по сравнению с 1 сутками на 95.5% (таб.4.1.2.19.).

Суммарная концентрация свободных АК в миелокариocyтах после однократного облучения в дозе 2 Гр поддерживалась в пределах контрольных значений на протяжении всего периода исследования, незначительно (недостоверно) снижаясь на 36.6% на 15 сутки (таб.4.1.7.24.).

На 1 сутки после облучения отмечается снижение концентрации ряда АК в миелокариocyтах на фоне повышенного их содержания в костно-мозговой жидкости. Это: аспартат, валин, цистеин, изолейцин, лейцин, гистидин, аргинин (таб.4.1.7.24.). В связи с тем, что на 5 сутки концентрация указанных АК в клетках остается сниженной, а в костно-мозговой жидкости падает до уровня контрольных значений можно предположить, что данные АК активно используются миелокариocyтами в метаболических процессах, а пополнение их пула ограничивается вследствие сниженной их концентрации в плазме крови (таб. 4.1.3.20.). Не исключено использование указанных АК в процессах белкового синтеза в связи с отмеченным в литературе [34] усилением включения меченных АК в белки костного мозга уже на 1 сутки после облучения. Наиболее значительно в миелокариocyтах на 1 сутки после облучения снижается концентрация кетогенных и АК группы сукцинил-КоА (таб.4.1.8.25). Выше контрольных значений в миелокариocyтах на 1 сутки была концентрация глутамина, аланина, тирозина и лизина.Повышение концентрации отдельных АК в миелокариocyтах, в ранний период (1-5 сутки) после облучения, возможно, обусловлено задержкой любых их преобразований в связи со снижением трансаминирования, декарбоксилирования, дезаминирования [34].

Таким образом, наиболее значительные изменения в пуле

Таблица 4.1.7.24.

Содержание свободных АК в миелокариацитах крыс в различные сроки после однократного облучения (2 Гр)

Аминокислоты, нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	С р о к и п о с л е в о з д е й с т в и я			
		1 сутки, n=5	5 сутки, n=5	15 сутки, n=5	30 сутки, n=5
Цистеинов.к-та	0.538 ± 0.037	0.507 ± 0.079	0.377 ± 0.034*	0.300 ± 0.021*	0.525 ± 0.067
Таурин	13.272 ± 1.378	17.427 ± 1.413	11.150 ± 1.393	7.110 ± 0.543*	11.517 ± 0.392
Аспарагинов.к-та	4.450 ± 0.451	2.353 ± 0.317*	1.973 ± 0.187*	3.715 ± 0.721	2.586 ± 0.289*
Треонин	1.334 ± 0.162	1.472 ± 0.442	4.303 ± 0.467*	0.655 ± 0.095*	0.844 ± 0.036
Серин	1.371 ± 0.206	1.307 ± 0.180	1.301 ± 0.300	0.750 ± 0.112	0.936 ± 0.183
Глутаминов.к-та	3.012 ± 0.329	3.700 ± 0.313	4.150 ± 0.247	2.628 ± 0.223	3.908 ± 0.444
Глутамин	0.944 ± 0.108	2.567 ± 0.540*	1.177 ± 0.103	0.950 ± 0.090	2.056 ± 0.161*
Глицин	2.944 ± 0.290	3.807 ± 0.560	4.457 ± 0.427*	3.083 ± 0.487	3.599 ± 0.190
Аланин	2.071 ± 0.193	3.053 ± 0.387*	2.699 ± 0.150	1.760 ± 0.260	3.269 ± 0.032*
Валин	0.666 ± 0.049	-----*	0.319 ± 0.051*	0.220 ± 0.020*	0.424 ± 0.099*
Изолейцин	0.771 ± 0.077	-----*	0.239 ± 0.012*	0.155 ± 0.016*	0.357 ± 0.051*
Лейцин	0.908 ± 0.100	-----*	0.393 ± 0.017*	0.338 ± 0.026*	0.590 ± 0.088
Тирозин	2.259 ± 0.202	3.060 ± 0.167*	1.361 ± 0.323*	1.405 ± 0.096*	1.838 ± 0.221
Фенилаланин	0.664 ± 0.047	0.193 ± 0.015*	0.227 ± 0.020*	0.275 ± 0.040*	0.319 ± 0.025*
Лизин	0.859 ± 0.088	1.300 ± 0.173*	1.227 ± 0.040*	0.646 ± 0.114	0.792 ± 0.064
Гистидин	0.178 ± 0.020	-----*	0.190 ± 0.019	0.146 ± 0.008	0.197 ± 0.039
Аргинин	0.722 ± 0.048	-----*	0.388 ± 0.027*	0.262 ± 0.051*	0.417 ± 0.033*
Общ.кол-во св.АК	38.405 ± 4.033	39.459 ± 3.985	36.529 ± 3.010	24.370 ± 2.309*	34.399 ± 0.413

Примечание : * -показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Таблица 4.1.8.25.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот в миелокариоцитах крыс в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр

Показатель нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Незаменим.АК	11.5 ± 1.1	8.5 ± 0.5	12.9 ± 1.2	7.2 ± 0.7*	9.4 ± 0.2
Заменимые АК	12.5 ± 1.2	13.7 ± 1.4	12.1 ± 0.7	9.7 ± 1.3	12.8 ± 0.4
К незам/зам	0.92 ± 0.05	0.71 ± 0.08*	1.06 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.72 ± 0.02*
АКРУЦ	2.56 ± 0.18	-----*	0.86 ± 0.06*	0.71 ± 0.05*	1.37 ± 0.14*
АРАК	3.07 ± 0.26	3.07 ± 0.15	1.32 ± 0.25*	1.68 ± 0.09*	2.16 ± 0.20
Индекс Фишера	0.89 ± 0.07	-----	0.62 ± 0.12	0.43 ± 0.03*	0.65 ± 0.12
Протеиноген.АК	27.7 ± 2.9	23.2 ± 2.7	25.0 ± 1.9	16.9 ± 1.9	22.1 ± 0.7
Гликогенные АК	26.6 ± 0.3	25.3 ± 2.0	24.6 ± 1.9	16.6 ± 1.8*	21.5 ± 0.7*
АК групп:					
АцКоА	3.23 ± 0.24	1.39 ± 0.14*	1.90 ± 0.12*	1.41 ± 0.12*	2.06 ± 0.06*
ПВК	7.63 ± 0.74	9.13 ± 0.63	12.8 ± 1.14*	6.23 ± 0.87	8.65 ± 0.26
α-кетоглутарат	7.05 ± 0.87	6.28 ± 0.75	6.69 ± 0.38	3.91 ± 0.29	6.58 ± 0.25
Сукцинил КоА	3.32 ± 0.26	-----*	5.06 ± 0.36*	1.02 ± 0.10*	1.63 ± 0.08*

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

свободных АК костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов на фоне наиболее выраженного снижения клеточности костного мозга отмечаются на 1 сутки после облучения, что связано не только с прямым повреждающим действием ионизирующей радиации, но и обусловлено максимальной глюкокортикоидной активностью в этот срок (эозинопения на 1 сутки, таб.4.1.2.19.).

На протяжении 5-15-30 суток в миелокариоцитах оставалась сниженной концентрация аспарагиновой кислоты, треонина, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, аргинина (таб.4.1.7.24.). Клеточность костного мозга при этом, достигнув к 5 суткам 50% от контроля, на 15-30 сутки более не изменялась, поддерживаясь на том же уровне. Очевидно, снижение концентрации указанных АК в миелокариоцитах лимитирует гемопоэз в данных условиях. Среди АК отдельных метаболических групп в миелокариоцитах наиболее всего снижается концентрация групп АцКоА (кетогенных) и сукцинил КоА (таб.4.1.8.25.). Это свидетельствует, что наиболее интенсивное вовлечение АК костного мозга в ЦТК идет через эти продукты. Известно, что действие экстремального фактора на организм сопровождается перестройкой метаболизма кроветворной ткани по пути повышения сукцинат-зависимой энергетики, сопровождающейся повышением образования и окисления ЯК, вовлечением в окислительный обмен ЖК и, возможно, АК. Поэтому часть АК активно вовлекалась в воспроизводство ЯК-универсального метаболита, обеспечивающего повышение резистентности к различным экстремальным факторам, тем более, что облучение приводит к развитию гипоксии и энергодефициту в организме.

4.2 Изменение фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при хроническом облучении в суммарной поглощенной дозе 2 Гр.

Несмотря на отмеченную в литературе [30] большую радиочувствительность эритроидных клеток крыс к действию ионизирующего облучения, общее количество эритроцитов периферической крови (таб.4.2.1.26.) в нашем эксперименте не изменялось, что, возможно, связано с активацией пролиферации и превалированием ее над реакциями повреждения, что описано для фракционированного облучения в исследуемых дозах [158].

Таблица 4.2.1.26.

Изменения показателей красной крови крыс в процессе хронического облучения.

Срок после воздействия	Эритроциты, Т/л	Гемоглобин, г/л
Контроль (29)	5.1 ± 0.2	123.9 ± 1.8
● 1 сутки (5)	5.5 ± 0.1	$133.0 \pm 3.7^*$
2 сутки (5)	$5.8 \pm 0.2^*$	131.4 ± 6.3
3 сутки (5)	5.4 ± 0.5	125.0 ± 8.7
4 сутки (5)	5.0 ± 0.1	$113.6 \pm 1.7^*$
● 5 сутки (5)	5.2 ± 0.1	124.4 ± 2.1
● 10 сутки (5)	5.2 ± 0.3	123.2 ± 4.7
● 15 сутки (5)	5.4 ± 0.2	123.0 ± 4.2
30 сутки (5)	5.3 ± 0.3	122.8 ± 4.9

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

● – дни облучения по 0.5 Гр.

Общее количество лейкоцитов достоверно снижалось лишь на 1 сутки после облучения на 67.9% ($p \leq 0.01$) (таб.4.2.2.27.), сопровождаясь падением количества практически всех клеток белого ряда- лимфоцитов на 68.0% ($p \leq 0.001$), нейтрофильных гранулоцитов на 71.6% ($p \leq 0.05$). На 2 сутки после 1-го облучения отмечен значительный подъем общего количества лейкоцитов, уровень которых достиг контрольных значений (таб.4.2.2.27.), скорее всего за счет дополнительного выхода их из депо. При повторном облучении животных в дозе 0.5 Гр на 5 сутки (суммарная доза при этом составила 1 Гр) и в дальнейшем, общее количество лейкоцитов, несмотря на дополнительные облучения на 10 и 15 сутки, поддерживалось ниже контрольных величин, но достоверно от них не отличалось.

Наиболее радиочувствительной у крыс является лимфоидная ткань, поражение которой отмечается уже при облучении в дозе 0.1 Гр [30, 63, 67, 86, 158, 356]. В нашем эксперименте на 1 сутки после облучения в дозе 0.5 Гр отмечалось снижение общего количества лимфоцитов периферической крови на 68% ($p \leq 0.001$), с дальнейшим (на 2-3 сутки) развитием лимфоцитоза, носящим перераспределительный характер и нормализацией показателя к 4 суткам (таб.4.2.2.27.). На 5 сутки, при повторном облучении в дозе 0.5 Гр, наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов крови на 11.3% ($p \leq 0.05$) по сравнению с контролем. Таким образом, по мере накопления суммарной дозы облучения в 2 Гр, количество лимфоцитов прогрессивно снижалось с каждым последующим облучением на 1-5-10-15 сутки (таб. 4.2.2.27.) [30], сохраняясь на этом уровне вплоть до 30 суток и составляя 60.4% от контроля ($p \leq 0.001$). Развивающаяся лимфопения, очевидно, связана не только с прямым повреждающим действием ионизирующего излучения, проявляющегося в ин-

Таблица 4.2.2.27.

Изменения в системе крови крыс в процессе хронического облучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр.

Сроки после воздействия	Лейкоциты, Г/л	Лимфоциты, Г/л	Нейтрофилы		Эозинофилы, Г/л	Общее кол-во миелокариоцитов, $\times 10^6/100$ г веса
			метам.+палочк.	сегментоядер.		
Контроль (29)	7.6 ± 0.9	5.3 ± 0.2	0.27 ± 0.06	0.82 ± 0.14	0.049 ± 0.016	28.98 ± 1.85
• 1 сутки (5)	$2.1 \pm 0.5^*$	$1.7 \pm 0.1^*$	$0.13 \pm 0.03^*$	$0.21 \pm 0.01^*$	$0.008 \pm 0.005^*$	37.80 ± 4.63
2 сутки (5)	10.3 ± 2.1	$9.3 \pm 0.2^*$	$0.93 \pm 0.25^*$	1.07 ± 0.68	0.070 ± 0.047	нет забоя
3 сутки (5)	8.8 ± 1.3	$7.5 \pm 0.2^*$	$0.63 \pm 0.15^*$	$1.37 \pm 0.13^*$	0.078 ± 0.020	нет забоя
4 сутки (5)	8.2 ± 0.9	5.4 ± 0.5	0.25 ± 0.06	$2.25 \pm 0.39^*$	0.099 ± 0.030	нет забоя
• 5 сутки (5)	5.5 ± 1.0	$4.7 \pm 0.1^*$	0.22 ± 0.09	$0.45 \pm 0.09^*$	0.033 ± 0.013	$39.40 \pm 1.63^*$
• 10 сутки (5)	5.0 ± 1.1	$4.0 \pm 0.2^*$	0.36 ± 0.14	$0.34 \pm 0.06^*$	0.030 ± 0.020	30.00 ± 4.51
• 15 сутки (5)	5.8 ± 1.1	$3.5 \pm 0.1^*$	0.26 ± 0.04	0.88 ± 0.02	0.019 ± 0.002	29.40 ± 3.36
30 сутки (5)	5.0 ± 0.4	$3.2 \pm 0.2^*$	0.57 ± 0.20	0.76 ± 0.09	0.100 ± 0.049	32.40 ± 2.25

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05 - 0.001$.

• – дни облучения по 0.5 Гр.

терфазной гибели лимфоидных клеток, но и обусловлена гормональными изменениями, а также перераспределением лимфоцитов в организме, в частности, усиленной миграцией в костный мозг [86, 158].

На 1 сутки после облучения наблюдалось значительное снижение количества нейтрофилов, как юных на 63% ($p \leq 0.05$), так и сегментоядерных на 74% ($p \leq 0.001$) (таб.4.2.2.27.). На протяжении всего периода облучения динамику изменений нейтрофильных гранулоцитов периферической крови можно подразделить на несколько фаз. Первая фаза – первичного опустошения наблюдается на 1 сутки после облучения и сопровождается значительным снижением как количества палочкоядерных, так и сегментоядерных нейтрофилов. Она сменяется развитием 2 фазы – "абортного" подъема, максимум которой приходится на 4 сутки, а уровень сегментоядерных нейтрофилов достигает 274.4% от контроля ($p \leq 0.001$). Скорее всего нейтрофильный лейкоцитоз обусловлен ускоренным выходом гранулоцитов из костного мозга под влиянием экстракканевых факторов [30]. На 5 сутки после первого облучения, при получении дополнительной дозы в 0.5 Гр, наблюдалось дальнейшее снижение сегментоядерных нейтрофилов на 45% ($p \leq 0.05$), поддерживающееся на низком уровне и на 10 сутки. Описанные изменения составляют сущность 3 фазы постлучевого восстановления числа гранулоцитов – фазы вторичного опустошения. К 15 суткам, несмотря на получение еще одного дополнительного облучения, отмечается нормализация показателей как сегментоядерных, так и палочкоядерных нейтрофилов, что составляет сущность 4 фазы – восстановительной. Количество нейтрофилов поддерживается в пределах контрольных значений вплоть до 30 суток, что свидетельствует об их устойчивом восстановлении. В целом, периодизация фаз и наблюдаемые в них

изменения соответствуют данным литературы [30,72,86,149,287].

Особенность нашей модели действия ионизирующего излучения состояла в том, что животных облучали 4 раза в дозе по 0.5 Гр с интервалом в 5 дней. Из литературы известно [67], что облучение в интервале доз от 0.5 до 2.5 Гр повышало резистентность организма крыс к последующему действию ионизирующего излучения, если его проводили не ранее, чем через 5 дней после первого [249], что рассматривали как свидетельство наличия стадии резистентности, которая продолжалась в течение двух недель от начала облучения [249]. Именно поэтому, повторное действие стрессора, а облучение в используемой дозе можно рассматривать как стрессор [67], в нашем эксперименте сопровождалось менее выраженными изменениями в периферической крови (таб.4.2.2.27.).

Общее количество миелокарицитов на протяжении всего периода облучения существенно не изменялось (таб.4.2.2.27.), что, очевидно, связано с тем, что используемая нами доза в 0.5 Гр не приводит к их существенному повреждению, т.к. интерфазная гибель СКК крыс наблюдается при дозах облучения, начиная с 0.65–0.7 Гр [158]. Кроме того, установлено, что при облучении в фракционированном режиме первая доза излучения предпочтительно вызывает гибель наиболее радиочувствительных клеток, оставляя более радиорезистентную популяцию [111], которая в дальнейшем и поддерживает клеточный пул. Количество миелокарицитов поддерживалось на постоянном уровне даже при получении суммарной поглащенной дозы в 2 Гр (таб.4.2.2.27.).

Таким образом, основными изменениями, сохраняющимися при облучении животных в фракционированном режиме спустя месяц после начала воздействия, являются лимфопения и повышение в крови содержания палочкоядерных и юных нейтрофилов (таб.

4.2.2.27.). Другие показатели поддерживались в пределах контрольных величин. Таким образом, исходя из картины крови, можно заключить, что при действии указанных доз облучения в фракционированном режиме преобладают процессы постлучевой репарации над радиационным повреждением [86].

Хроническое облучение в используемом режиме сопровождалось развитием гипоаминоацидемии в плазме крови (таб. 4.2.3.28) во все изученные сроки. Минимального значения суммарная концентрация свободных АК плазмы достигала на 5 сутки, составляя 69.8% от контроля. Однако, несмотря на значительное снижение концентрации большинства АК в плазме крови, на 1 сутки после первого облучения отмечалось повышение концентрации аспарагина, глутаминовой кислоты, тирозина, орнитина и лизина. В то время как наиболее значительно и устойчиво снижалась концентрация таурина, аспарагиновой кислоты, серина, глутамина, пролина, глицина, аланина, валина, цистеина, лейцина и аргинина.

В нашем эксперименте концентрация таурина в плазме крови снижалась начиная с 1 суток после облучения (на 39.2%) и поддерживалась на низком уровне вплоть до 30 суток, составляя 39.5% от контроля (таб. 4.2.3.28.). Наблюдаемая гипотауринемия, возможно, обусловлена усиленной секрецией таурина с мочой, что описано, как наиболее ранняя реакция на облучение. Кроме того, нельзя исключить использование таурина, обладающего АОА, для подавления перекисных процессов. На ингибирование начальных и конечных стадий ПОЛ направлен и поток аргинина, концентрация которого в плазме снижена на протяжении всего периода изучения. Возможно, аргинин, являясь одним из интермедиатов цикла мочевинообразования, активно преобразуется в орнитин, предотвращая тем самым накопление аммиака [49].

Таблица 4. 2. 3. 28.

Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс в процессе хронического облучения
в суммарной поглощенной дозе 2 Гр.

Аминокислоты мкмоль/л	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Цистеинов. к-та	24.0 ± 4.1	21.0 ± 1.8	26.1 ± 8.4	27.1 ± 5.9	24.4 ± 5.0
Таурин	307.1 ± 20.0	150.2 ± 12.6*	186.8 ± 29.0*	208.7 ± 22.8*	121.4 ± 20.0*
Аспарагинов. к-та	61.8 ± 2.5	44.5 ± 5.6*	45.8 ± 8.8*	44.6 ± 3.0*	36.3 ± 3.6*
Треонин	324.7 ± 30.2	306.0 ± 53.7	350.4 ± 38.7	278.5 ± 24.1	400.3 ± 46.9
Серин	505.4 ± 41.4	356.6 ± 30.1*	338.7 ± 34.5*	416.5 ± 15.3	197.9 ± 70.2*
Аспарагин	126.0 ± 6.6	231.4 ± 26.8*	132.9 ± 28.9	128.8 ± 34.6	291.3 ± 43.1*
Глутаминов. к-та	178.3 ± 16.1	313.9 ± 24.5*	187.9 ± 29.7	190.7 ± 33.7	131.7 ± 19.6
Глутамин	877.7 ± 52.1	514.4 ± 26.3*	445.9 ± 64.5*	701.4 ± 72.5	635.9 ± 79.1*
Пролин	470.8 ± 51.0	70.3 ± 6.1*	104.6 ± 20.1*	113.5 ± 6.7*	105.4 ± 23.9*
Глицин	910.3 ± 69.0	739.6 ± 44.7*	661.0 ± 42.9*	660.6 ± 96.2*	735.3 ± 34.4*
Аланин	821.4 ± 68.2	673.0 ± 34.8	531.6 ± 97.4*	466.8 ± 51.0*	591.1 ± 50.3*
Валин	182.7 ± 8.6	84.5 ± 14.2*	-----*	112.6 ± 36.4*	84.9 ± 12.9*
Цистеин	78.8 ± 3.2	40.4 ± 7.4*	52.6 ± 5.1*	45.5 ± 13.4*	28.6 ± 7.7*
Метионин	59.8 ± 3.9	41.7 ± 7.7*	54.7 ± 8.8	56.3 ± 8.8	33.2 ± 6.3*
Изолейцин	78.8 ± 2.9	61.5 ± 10.7	77.9 ± 15.9	64.7 ± 18.0	56.8 ± 8.2*
Лейцин	168.8 ± 2.9	98.2 ± 10.7*	112.5 ± 31.0*	102.9 ± 31.3*	76.4 ± 17.9*
Тирозин	76.7 ± 8.3	121.8 ± 21.0*	107.9 ± 25.8	96.2 ± 9.3	104.4 ± 12.3
Фенилаланин	85.1 ± 5.7	65.7 ± 16.9	73.2 ± 10.3	68.4 ± 9.3	41.0 ± 7.9*
Орнитин	99.3 ± 7.8	150.5 ± 10.5*	107.2 ± 28.9	104.9 ± 15.4	110.9 ± 27.5
Лизин	181.9 ± 9.2	340.7 ± 53.4*	296.6 ± 21.4*	292.1 ± 7.7*	283.5 ± 28.6*
Гистидин	80.5 ± 5.4	69.9 ± 9.3	77.4 ± 1.6	66.3 ± 7.4	61.0 ± 4.9
Аргинин	160.8 ± 6.5	111.5 ± 1.2*	121.1 ± 21.4*	133.4 ± 10.0*	135.9 ± 3.4*
Сум. кол-во св. АК	5860.7 ± 252.6	4507.3 ± 258.0*	4092.8 ± 343.9*	4375.2 ± 319.6*	4342.5 ± 113.5*

Примечание : * - показатель достоверно отличается от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Наиболее характерным для действия ионизирующего излучения является снижение концентрации серусодержащих АК-цистеина и метионина в плазме крови, что обусловлено активным взаимодействием их SH-групп со свободными радикалами. Концентрация цистеина в плазме крови была снижена на протяжении всего периода облучения (таб.4.2.3.28.), достигая минимальных значений к 30 суткам. Сообразно цистеину в те же сроки облучения снижена концентрация и его предшественника – серина, минимальное его количество к 30 суткам составило 39.2% от контроля.

Одно из центральных мест в патогенезе лучевого воздействия принадлежит нарушениям энергетического обмена, индуцирующим последующие изменения в процессе лучевого повреждения [18]. Исходя из проанализированной литературы, установлено, что облучение, непосредственно воздействуя на структуру митохондрий, нарушает функции цитохромов и приводит к угнетению биологического окисления,сопровождаясь торможением энергообразования. Так, при облучении в дозе 0.25 – 0.5 Гр отмечается повреждение митохондрий и разобщение дыхания и фосфорилирования в наиболее радиочувствительных органах-костном мозге, селезенке, тимусе [18, 111], а при облучении в 10 Гр – повреждение митохондрий печени [111] – наиболее радиорезистентном органе. Одним из механизмов покрытия энергетического дефицита при действии экстремальных факторов является усиление деградации АК с образованием кетокислот. Возможно, что наблюдаемая гипоаминоацидемия плазмы, обусловлена именно этим.Ньюсхолм Э. [123] установлено, что в некоторых случаях окисление кетокислот, образующихся при распаде АК, может стать главным процессом энергообразования, при условии, что с пищей поступает достаточное количество белка. В нашем

эксперименте на протяжении всего периода облучения снижается суммарная концентрация следующих метаболитических групп свободных АК в плазме крови: ПВК (в среднем на 25.5%), α -кетоглутарата (в среднем на 37.5%), сукцинил-КоА (в среднем на 20.5%) и АКРЦ (в среднем на 45.4%) (таб. 4.2.4.29.), что, скорее всего, свидетельствует об использовании их на энергетические нужды.

Суммарная концентрация свободных АК в миелокариocyтах на протяжении всего периода облучения снижалась и даже по прекращению облучения (на 30 сутки) составляла 47.2% ($p \leq 0.01$) от контроля (таб.4.2.7.32.). Концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости была ниже контрольных величин, но достоверно от них отличалась (таб.4.2.5.30.). При этом клеточность костного мозга поддерживалась в пределах контрольных значений (таб.4.2.2.27.).

На первые сутки после облучения и получения, таким образом, дозы в 0.5 Гр обнаружено снижение концентрации следующих АК в костно-мозговой жидкости: аланина, глицина, валина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, что отмечено и в литературе [132] для всей костно-мозговой ткани с последующим повышением их количества. В нашем же эксперименте стабильное повышение концентрации АК в костно-мозговой жидкости на протяжении всего периода облучения отмечено лишь для серина. Как показывает дальнейший анализ, последующее облучение в дозе 0.5 Гр на 5-10-15 сутки не сопровождалось дальнейшим усугублением количественных нарушений АК пула костно-мозговой жидкости. К указанному выше присоединялось лишь снижение концентрации аргинина. Таким образом, к 30 суткам хронического облучения отмечалось снижение концентрации цистеиновой кислоты, таурина, цистеина, изолейцина, лей-

Таблица 4.2.4.29.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот (мкмоль/л) в плазме крови крыс в процессе хронического облучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр (n=5÷15).

Показатель	Контроль	1 сутки	5 сутки	15 сутки	30 сутки
Незаменим.АК	2500.6 ±148.5	2177.0 ±251.8	2210.2 ±238.4	2130.3 ±157.2	2174.5 ±187.0
Заменимые АК	2397.7 ±215.1	2204.1 ± 13.2	1871.7 ± 3.5	2057.1 ±121.1	1929.4 ±110.6
К незам/зам	1.05 ± 0.08	0.98 ± 0.11	1.18 ± 0.13	1.03 ± 0.07	1.15 ± 0.16
АКРУЦ	427.4 ± 11.1	244.2 ± 35.3*	190.4 ± 44.3*	280.1 ± 85.4*	218.1 ± 37.4*
АРАК	159.2 ± 10.3	187.5 ± 37.6	181.0 ± 25.1	164.6 ± 17.0	145.5 ± 18.5
Протеиноген.АК	4889.3 ±320.4	4381.1 ±258.8	4081.9 ±239.1	4187.4 ±242.7	4103.9 ±136.0
Гликогенные АК	5261.5 ±234.6	4087.4 ±223.8*	3660.2 ±285.5*	3931.6 ±252.8*	4009.4 ± 25.9*
АК групп:					
АцКоА (кетоген.)	514.6 ± 15.4	566.1 ± 91.2	560.2 ± 67.2	528.1 ± 84.5	457.7 ± 68.7
ПВК	2640.6 ±100.4	2115.6 ±123.0*	1934.3 ±108.3*	1867.9 ±125.2*	1953.2 ±169.9*
α-кетоглутарат	1867.4 ±149.4	1130.4 ± 42.4*	1044.1 ±169.1*	1310.2 ±148.1	1180.8 ±165.3*
Сукцинил КоА	649.0 ± 25.8	493.8 ±113.9	483.0 ± 38.6*	512.1 ± 56.3*	575.2 ± 46.1
ОА	187.8 ± 5.6	275.9 ± 21.9*	178.7 ± 21.4	173.4 ± 17.5	327.6 ± 22.9*

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$

цина, тирозина, аргинина (таб. 4.2.5.30.).

В миелокариocyтах концентрация практически всех АК снижалась, причем отмечалось стабильное их поддержание на низком уровне с 1 по 30 сутки включительно. Так, на протяжении всего периода облучения и на 30 сутки включительно в миелокариocyтах оставалась сниженной концентрация цистеиновой кислоты, таурина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глицина, аланина, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, тирозина, аргинина.

Несмотря на отмеченную в литературе зависимость между повреждающим действием ионизирующего излучения и степенью гипертауринемии при облучении в исследуемой дозе и независимо от ее накопления, а также развивающейся лимфопении в периферической крови, отмечалось снижение концентрации таурина в миелокариocyтах на фоне неизменного его содержания в костно-мозговой жидкости. Гипотауринемия в периферической крови и миелокариocyтах протекала в данном случае на фоне нормальной клеточности костного мозга.

При анализе содержания отдельных АК отмечено снижение концентрации тирозина как в костно-мозговой жидкости, так и в миелокариocyтах (таб.4.2.7.32., таб.4.2.5.30.) на протяжении всего периода облучения по мере накопления дозы. По данным литературы [43], такой феномен обусловлен снижением радиочувствительности этой ткани к каждому последующему облучению в процессе хронического действия ионизирующей радиации. Возможно, наблюдаемое снижение концентрации тирозина, связано с активным включением его на синтез мукополисахаридов, повышение концентрации которых в костно-мозговой жидкости коррелирует с развивающейся гиперплазией костно-мозговой ткани [216] и является ее непрямым условием.

Таблица 4. 2. 5. 30.

Содержание свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости крыс в процессе хронического облучения в суммарной поглщенной дозе 2 Гр.

Аминокислоты нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	10 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Цистеинов. к-та	0.728±0.078	0.572±0.095	0.572±0.032	0.252±0.012*	0.415±0.054*	0.341±0.075*
Таурин	12.260±1.165	11.989±0.348	13.973±1.565	9.032±0.361	10.705±2.302	8.199±1.082*
Аспарагинов. к-та	2.745±0.106	3.174±0.762	3.127±0.225	2.022±0.334*	2.370±0.218	2.584±0.377
Треонин	1.313±0.105	1.780±0.272	1.352±0.099	1.041±0.207	1.127±0.129	1.359±0.116
Серин	1.373±0.076	1.685±0.197	1.740±0.113*	2.156±0.121*	1.993±0.193	1.728±0.185*
Глутаминов. к-та	6.969±0.962	4.798±0.657	4.497±0.445	4.314±0.518	7.787±1.713	4.715±0.745
Глутамин	2.677±0.308	2.296±0.276	2.498±0.262	4.167±0.600*	3.937±0.950	2.715±0.905
Глицин	7.043±0.775	3.987±0.451*	4.673±0.491	5.713±0.354	6.587±0.632	4.778±0.507
Аланин	4.533±0.544	2.439±0.127*	2.097±0.141*	4.930±0.932	4.298±0.679	4.998±0.335
Валин	1.273±0.122	0.789±0.259	0.513±0.048*	1.080±0.270	1.088±0.183	0.827±0.220
Цистеин	0.603±0.069	0.589±0.038	0.776±0.068	0.457±0.091	0.533±0.013	0.294±0.074*
Изолейцин	1.023±0.140	0.565±0.057	0.349±0.032*	0.549±0.008	0.473±0.082*	0.527±0.062*
Лейцин	1.633±0.131	1.068±0.177*	0.728±0.080*	1.176±0.175	0.992±0.248*	0.984±0.203*
Тирозин	2.841±0.347	1.535±0.071*	0.888±0.137*	1.173±0.217*	0.842±0.017*	1.361±0.046*
Фенилаланин	1.243±0.107	0.789±0.161*	0.472±0.066*	1.254±0.314	1.011±0.404	0.866±0.254
Лизин	1.521±0.186	1.604±0.369	1.235±0.235	1.547±0.030	1.507±0.211	1.459±0.324
Гистидин	0.431±0.030	0.353±0.090	0.299±0.031*	0.658±0.186	0.479±0.075	0.384±0.090
Аргинин	1.129±0.138	0.735±0.170	-----*	0.858±0.038	0.586±0.091*	0.666±0.179
Общ. кол-во св. АК	52.09±4.636	40.93±4.789	37.30±3.170	43.20±0.691	47.92±6.038	39.81±4.777

Примечание : * -показатели достоверно отличаются от контроля, где $p < 0.05-0.001$.

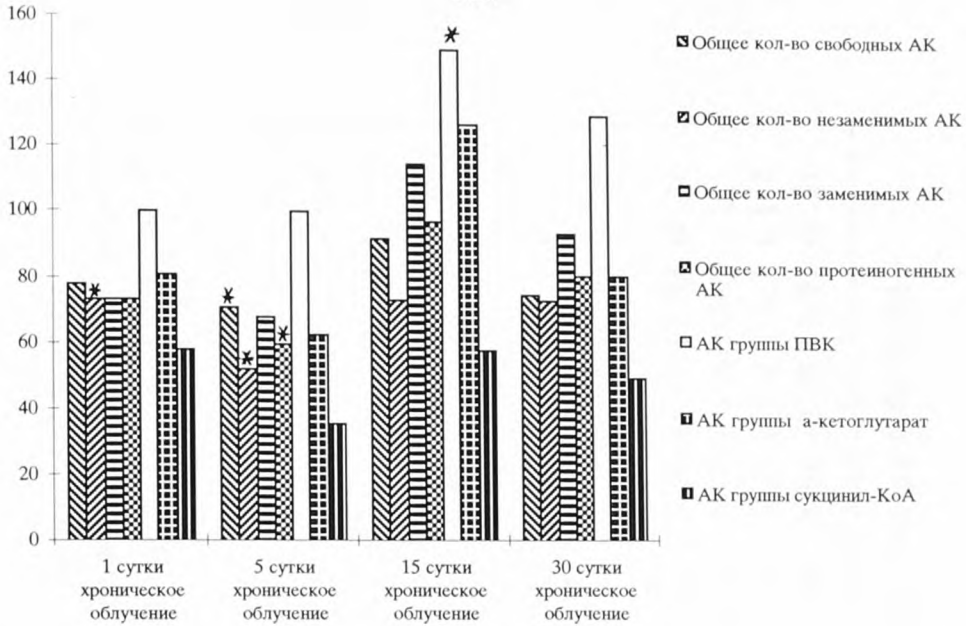


Рис.4.2.1.6. Содержание различных групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости в различные сроки после хронического облучения в суммарной дозе 2.0 Гр (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

В костно-мозговой жидкости наиболее значительно изменялась концентрация следующих метаболических групп АК: снижалась концентрация незаменимых АК, протеиногенных АК, гликогенных АК (таб.4.2.6.31.). Примечательно, что концентрация АК групп ПВК в костно-мозговой жидкости на 10-15 сутки достоверно превышала контрольные значения в среднем на 44% ($p \leq 0.05$) (рис.4.2.1.6.), что, возможно, свидетельствует о торможении притока субстратов в ЦТК через ПВК в связи с его накоплением вследствие усиления анаэробного обмена [100].

Таблица 4.2.6.31.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости (нмоль/ 10^6 клеток) крыс в процессе хронического облучения в поглощенной дозе 2 Гр (n=5÷15).

Показатель	Контроль	1 сутки	5 сутки	10 сутки	15 сутки	30 сутки
Незаменим.АК	19.8 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 2.2	9.8 $\pm$ 0.8*	15.7 $\pm$ 0.4	14.4 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 1.6
Заменимые АК	19.3 $\pm$ 1.9	14.4 $\pm$ 1.8	13.4 $\pm$ 1.4	18.0 $\pm$ 1.2	22.3 $\pm$ 3.5	17.6 $\pm$ 2.4
К незам/зам	1.20 $\pm$ 0.19	0.94 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.07	0.88 $\pm$ 0.08	0.68 $\pm$ 0.09	0.79 $\pm$ 0.06
АКРУЦ	3.73 $\pm$ 0.39	2.42 $\pm$ 0.45	1.49 $\pm$ 0.13*	2.81 $\pm$ 0.41	2.55 $\pm$ 0.40	2.34 $\pm$ 0.47
АРАК	4.23 $\pm$ 0.34	2.32 $\pm$ 0.23*	1.33 $\pm$ 0.18*	2.43 $\pm$ 0.12*	1.57 $\pm$ 0.55*	2.23 $\pm$ 0.19*
Протеиноген.АК	37.5 $\pm$ 3.4	28.0 $\pm$ 4.0	23.2 $\pm$ 2.1*	33.7 $\pm$ 0.8	36.8 $\pm$ 4.7	31.1 $\pm$ 3.7
Гликогенные АК	35.1 $\pm$ 3.2	26.9 $\pm$ 3.8	23.5 $\pm$ 2.2	32.5 $\pm$ 1.0	35.8 $\pm$ 4.7	30.1 $\pm$ 3.7
АК групп:						
АцКоА(кетоген)	5.25 $\pm$ 0.46	4.03 $\pm$ 0.68	2.42 $\pm$ 0.18*	4.53 $\pm$ 0.49	3.94 $\pm$ 0.25	3.84 $\pm$ 0.81
ПВК	10.0 $\pm$ 0.9	9.9 $\pm$ 1.0	10.2 $\pm$ 0.8	14.1 $\pm$ 1.0*	14.7 $\pm$ 1.4*	12.9 $\pm$ 1.1
α -кетоглутарат	10.6 $\pm$ 1.7	8.6 $\pm$ 1.4	7.2 $\pm$ 0.7	10.4 $\pm$ 1.0	14.3 $\pm$ 1.0	9.1 $\pm$ 1.8
Сукцинил КоА	5.65 $\pm$ 1.17	3.53 $\pm$ 0.75	2.18 $\pm$ 0.15	3.13 $\pm$ 0.54	3.54 $\pm$ 0.29	3.01 $\pm$ 0.41

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Таблица 4.2.7.32.

Содержание свободных аминокислот в миелокариацидах крыс в процессе хронического облучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр.

Аминокислоты нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	1 сутки n=5	5 сутки n=5	10 сутки n=5	15 сутки n=5	30 сутки n=5
Цистеинов. к-та	0.538±0.037	0.187±0.026*	0.166±0.015*	0.167±0.023*	0.312±0.033*	0.129±0.015*
Таурин	13.272±1.378	7.872±0.759*	6.732±0.363*	7.156±0.850*	8.461±1.770	6.055±0.405*
Аспарагинов. к-та	4.450±0.451	1.669±0.241*	1.478±0.121*	1.976±0.383*	2.031±0.352*	1.852±0.283*
Треонин	1.334±0.162	0.627±0.039*	0.651±0.048*	0.881±0.153	0.758±0.120	0.458±0.084*
Серин	1.371±0.206	0.647±0.090	0.565±0.057*	0.833±0.124	0.841±0.160	0.690±0.078
Глутаминов. к-та	3.012±0.329	1.720±0.184*	2.457±0.243	2.773±0.378	3.125±0.731	2.189±0.273
Глутамин	0.944±0.108	0.565±0.105	0.832±0.120	1.156±0.149	0.809±0.194	1.094±0.238
Глицин	2.944±0.290	1.940±0.230	2.515±0.171	2.358±0.239	2.712±0.453	1.936±0.080*
Аланин	2.071±0.193	0.966±0.099*	1.018±0.067*	1.494±0.187	1.668±0.312	1.339±0.216*
Валин	0.666±0.049	0.257±0.053*	0.330±0.017*	0.515±0.063	0.452±0.070*	0.358±0.002*
Цистеин	0.540±0.067	0.243±0.026*	0.127±0.009*	0.228±0.012*	0.233±0.028*	0.200±0.020*
Изолейцин	0.771±0.077	0.140±0.023*	0.067±0.011*	0.127±0.018*	0.209±0.028*	0.082±0.013*
Лейцин	0.908±0.100	0.278±0.033*	0.208±0.012*	0.304±0.030*	0.516±0.050*	0.161±0.023*
Тирозин	2.259±0.202	0.699±0.134*	0.205±0.021*	0.215±0.065	0.624±0.205*	0.499±0.050*
Фенилаланин	0.664±0.047	0.229±0.029*	0.565±0.034	0.788±0.106	0.626±0.051	0.274±0.090*
Лизин	0.859±0.088	0.474±0.052*	0.393±0.021*	0.582±0.057	0.847±0.142	0.474±0.026*
Гистидин	0.178±0.020	0.095±0.012*	0.105±0.017	0.109±0.014	0.173±0.025	0.070±0.006*
Аргинин	0.722±0.048	0.208±0.034*	0.179±0.018*	0.335±0.051*	0.482±0.076*	0.213±0.031*
Общ. кол-во св. АК	38.41±4.033	19.527±1.416*	19.381±1.876*	22.256±2.215*	25.483±4.332	18.126±0.580*

Примечание : * -показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

В костно-мозговых клетках снижалась концентрация АК практически всех метаболических групп на протяжении всего периода: незаменимых АК, заменимых АК, протеиногенных АК, гликогенных АК, кетогенных АК, АК группы ПВК, сукцинил КоА (таб.4.2.8.33.).

В связи с тем, что в костно-мозговой жидкости концентрация протеиногенных АК поддерживалась в пределах нормы, а в миелокариocyтах отмечалось значительное их падение мы склонны наблюдаемые изменения связывать с активацией протеосинтеза в костно-мозговой ткани, что описано в литературе при действии "малых" доз облучения [34].

Таким образом, на основании проведенного анализа, учитывая стабильное снижение концентрации АК во всех исследуемых образцах были выделены АК, восполнение дефицита которых, по нашему мнению, способно благоприятно повлиять на метаболизм кроветворной ткани и, возможно, активировать гемопоэз в этих условиях. К ним отнесли: таурин, цистеин, лейцин, изолейцин, аргинин, а также аспартат, глицин и валин.

Таблица 4.2.8.33.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот в миелокариоцитах (нмоль/ 10^6 клеток) крыс в процессе хронического облучения в поглощенной дозе 2 Гр (n=5÷15).

Показатель	Контроль	1 сутки	5 сутки	10 сутки	15 сутки	30 сутки
Незаменим.АК	11.5 + 1.1	5.1 + 0.4*	4.7 + 0.3*	6.4 + 0.6*	7.1 + 0.9*	4.0 + 0.3*
Заменимые АК	12.5 + 1.2	6.1 + 0.6*	6.7 + 0.5*	8.7 + 1.1	8.5 + 1.6	7.8 + 0.7*
К незам/зам	0.92 + 0.05	0.86 + 0.07	0.74 + 0.03	0.76 + 0.09	0.88 + 0.06	0.52 + 0.07*
АКРУЦ	2.56 + 0.18	0.70 + 0.09*	0.58 + 0.04*	0.94 + 0.05*	1.10 + 0.13*	
АРАК	3.07 + 0.26	0.95 + 0.12*	0.77 + 0.04*	1.00 + 0.05*	1.11 + 0.14*	0.65 + 0.05*
Протеиноген.АК	27.7 + 2.9	11.2 + 0.8*	11.3 + 0.8*	15.1 + 1.5*	16.9 + 2.7	11.8 + 0.7*
Гликогенные АК	26.6 + 0.3	10.9 + 0.8*	11.1 + 0.8*	14.8 + 1.6*	15.1 + 2.5*	11.7 + 0.7*
АК групп:						
АуКоА (кетоген)	3.23 + 0.24	1.09 + 0.14*	1.19 + 0.08*	1.80 + 0.12*	2.06 + 0.26*	0.92 + 0.14*
ПВК	7.63 + 0.74	4.02 + 0.34*	4.17 + 0.23*	5.57 + 0.63	6.29 + 0.79	4.43 + 0.24*
α-кетоглутарат	7.05 + 0.87	3.18 + 0.34*	4.05 + 0.40	4.90 + 0.74	5.49 + 1.10	3.87 + 0.05
Сукцинил КоА	3.32 + 0.26	1.19 + 0.11*	1.15 + 0.08*	1.75 + 0.21*	1.55 + 0.21*	0.59 + 0.16*

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

4.3. Состояние фонда свободных аминокислот в костном мозге и плазме крови при введении факторов , способных изменить метаболизм кроветворной ткани в условиях хронического облучения.

С целью защиты кроветворной ткани от повреждающего действия внешнего ионизирующего излучения применяют разнообразные средства. Большую группу составляют радиопротекторы, с открытием которых значительно снизилось число летальных исходов при развитии лучевой болезни. Однако их использование ограничено вследствие побочного токсического действия, необходимости применения за определенный промежуток времени до облучения, снижения защитной активности при уменьшении дозы облучения и ее мощности [66, 276]. Кроме того, защитный эффект действия радиопротекторов обусловлен изменением течения первичных радиационно-химических реакций [214], не влияя на репарацию и саногенез. Поэтому, в условиях действия "малых" доз облучения, наиболее перспективным, на наш взгляд, является поиск таких веществ, которые бы активировали защитные силы облученного организма и ускоряли постлучевую репарацию кроветворной ткани. Этим требованиям отвечают препараты растительного происхождения [189, 221], отличающиеся широким спектром фармакологических свойств, малой токсичностью, высокой биологической доступностью, способностью повышать неспецифическую резистентность при действии различных повреждающих агентов, т.е. проявляющие свойства адаптогенов. Но своеобразной платой за эти преимущества является снижение эффективности действия адаптогенов при облучении в летальных дозах [214] и по мере увеличения мощности дозы [66], а также необходимость их длительного применения. К числу наиболее эф-

фективных адаптогенов относят, кроме растительных препаратов [66, 77, 194, 215, 258], некоторые витамины, микроэлементы, аминокислоты [92, 214], мумие, дибазол и многие другие. Несмотря на то, что в группу адаптогенов входят вещества различные по природе и химическому строению, они обладают одинаковой способностью—повышать неспецифическую резистентность организма, что, по современным представлениям, обусловлено влиянием на гипофиз-адреналовую систему, вегетативную нервную систему и циклические нуклеотиды [99, 144].

В последнее время внимание исследователей все больше привлекают отдельные АК и их смеси, благодаря широкому спектру их действия, отсутствию побочных эффектов при использовании в физиологических дозах и естественности для организма. Изучению влияний на организм отдельных АК, их смесей, продуктов щелочного и кислотного гидролиза посвящены многочисленные работы Г.А.Белокрылова и его сотрудников [24, 25, 26, 27, 28]. Доказано, что различные АК способны специфично влиять на метаболизм (глава 1.2). Кроме того, используя их в определенных дозировках, можно моделировать желаемый эффект [29]. В ряде работ, выполненных под руководством акад. А.П.Ястребова, выявлено благоприятное влияние аспарагиновой кислоты на течение регенераторных процессов в кроветворной ткани при действии различных экстремальных факторов на организм [13, 14, 15]. На ней мы и остановили свой выбор. Аспарагиновая кислота использовалась в дозе 100 мкг/кг веса при действии хронического облучения и в дозе 30 мг/кг веса при остром облучении.

Установлено, что в условиях острого облучения без использования аспарагиновой кислоты отчетливо прослеживалась тенденция к накоплению отдельных АК и их метаболитических групп в

костно-мозговой жидкости (рис.4.3.1.7.) на фоне снижения их концентрации в миелокариocyтах (рис.4.3.2.8.). При использовании аспарагиновой кислоты (30 мг/кг) на фоне острого облучения происходило снижение концентрации отдельных АК и их метаболических групп в костно-мозговой жидкости до уровня контрольных значений (рис.4.3.1.7.) совместно с повышением до уровня контроля их содержания в миелокариocyтах (рис.4.3.2.7.). На основании вышеописанного, предполагается, что аспарагиновая кислота в указанной дозе способна оказать нормализующее влияние на состояние мембран миелокариocyтов.

Таким образом, наблюдаемые изменения в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах свидетельствуют о более полном вовлечении свободных АК в метаболические процессы при использовании аспарагиновой кислоты в условиях острого облучения. Однако аспарагиновая кислота в дозе 30 мг/кг не оказывала существенного влияния на морфологический состав крови, лишь незначительно повышая концентрацию гемоглобина (на 7% по сравнению с группой хронического облучения без использования аспартата).

При использовании аспарагиновой кислоты (100 мкг/кг) на фоне хронического облучения достоверных изменений в системе крови по сравнению с облучением без ее использования не наблюдалось. Единственное, что отличало эту группу – повышение концентрации гемоглобина до 141.0 ± 2.0 г/л ($p \leq 0.01$) по сравнению с его уровнем при хроническом облучении: 122.8 ± 4.9 г/л. Направленности изменений концентрации отдельных АК в миелокариocyтах и костно-мозговой жидкости при использовании аспартата и без его применения на фоне хронического облучения совпадают (рис.4.3.1.7.; рис.4.3.2.8.).

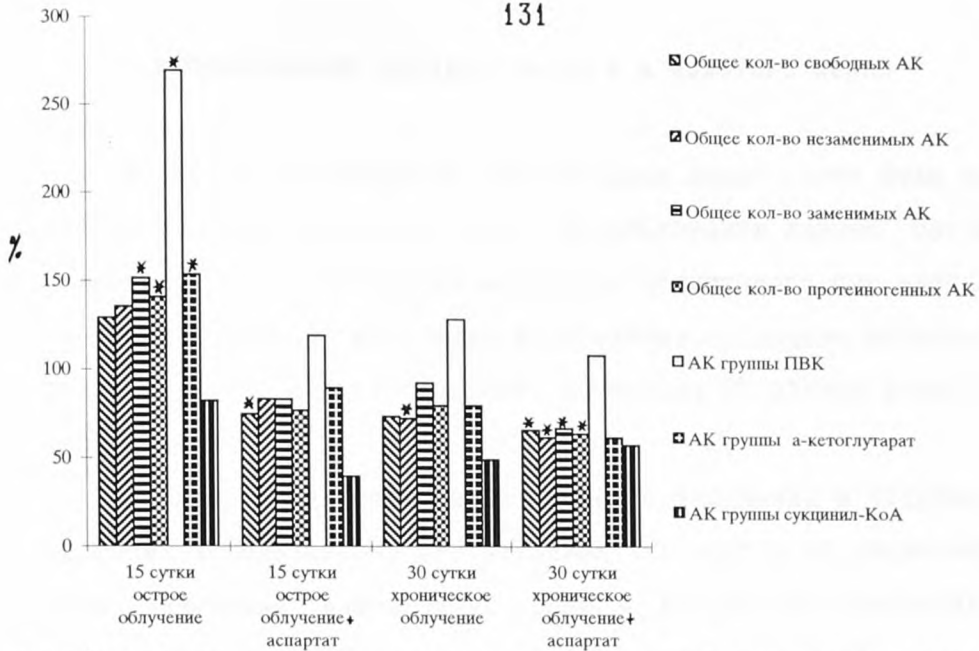


Рис. 4.3.1.7. Содержание различных групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости в режимах “острого” и “хронического” облучения на фоне использования аспартата (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

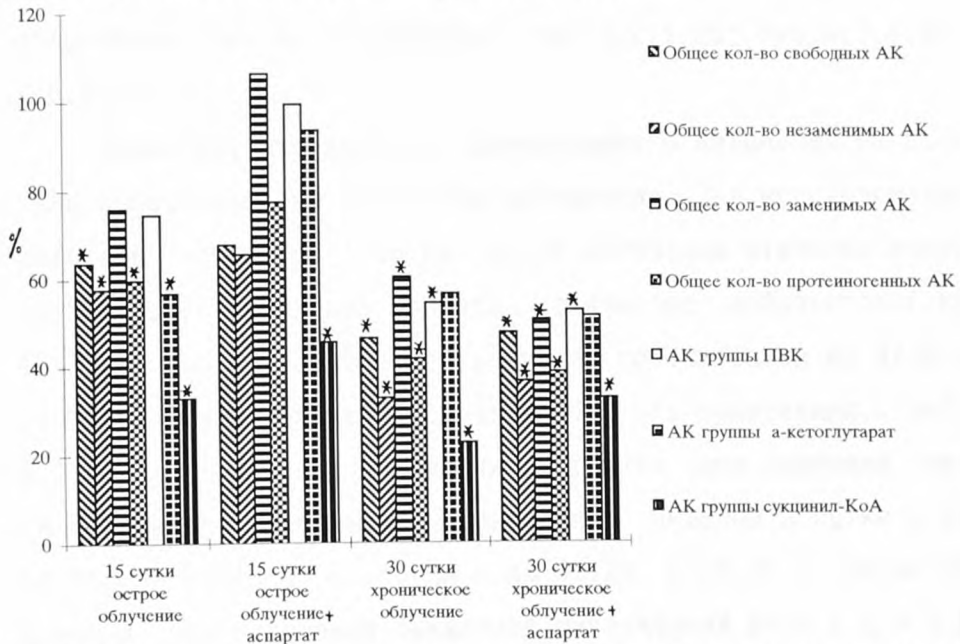


Рис. 4.3.2.8. Содержание различных групп свободных аминокислот в миелокариocyтах в режимах “острого” и “хронического” облучения на фоне использования аспартата (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

Использование экстрактов чаги и золотого корня

Из всего разнообразия растительных адаптогенов были выбраны: родиола розовая и чага. Использованию данных растительных препаратов в целях коррекции нарушенного под влиянием ионизирующего излучения метаболизма посвящено несколько работ [215, 258], однако изменения АК обмена в них не освещались.

Хроническое действие ионизирующего излучения и облучение на фоне использования растительных экстрактов не сопровождалось заметными изменениями общего количества эритроцитов крови (таб.4.2.1.26.; таб.4.3.1.34.; таб.4.3.2.35.).

Концентрация гемоглобина на протяжении всего периода облучения при использовании растительных экстрактов поддерживалась на более высоком уровне по сравнению с хроническим облучением без их применения (таб.4.2.1.26; таб.4.3.1.34.; таб.4.3.2.35.).

Известно, что действие ионизирующего излучения на организм сопровождается развитием лейкопении. При использовании золотого корня на 1 сутки после облучения отмечено менее значительное снижение общего количества лейкоцитов (на 48.7%)(таб.4.3.3.36) по сравнению со снижением на 67.9 % ($p \leq 0.01$) при действии облучения без его применения (таб. 4.2.2.27.). При использовании экстракта чаги снижение общего количества лейкоцитов происходило лишь на 5 сутки (на 55.3%, $p \leq 0.01$) и 15 сутки (на 59.2%, $p \leq 0.01$) после облучения, при получении суммарной поглощенной дозы в 1 и 2 Гр соответственно (таб.4.3.4.37.). В целом отмечено, что растительные препараты тормозили развитие лейкопении (чага) и снижали ее выраженность (золотой корень).

Таблица 4.3.1.34.

Изменения показателей красной крови крыс в различные сроки хронического действия ионизирующего излучения на фоне введения экстракта золотого корня

Сроки после воздействия	п	Эритроциты, Т/л	Гемоглобин, г/л
Контроль	(29)	5.1 ± 0.2	123.9 ± 1.8
1 сутки	(5)	5.2 ± 0.5	$136.6 \pm 4.2^*$
2 сутки	(5)	4.6 ± 0.2	118.2 ± 3.2
3 сутки	(5)	4.8 ± 0.1	115.6 ± 5.8
5 сутки	(5)	5.6 ± 0.1	$138.0 \pm 2.5^*$
10 сутки	(5)	5.1 ± 0.2	$131.6 \pm 5.2^*$
15 сутки	(4)	4.5 ± 0.1	121.2 ± 4.6
30 сутки	(4)	5.1 ± 0.1	126.8 ± 4.9

Таблица 4.3.2.35.

Изменения показателей красной крови крыс в различные сроки хронического действия ионизирующего излучения на фоне введения экстракта чаги

Сроки после воздействия	п	Эритроциты, Т/л	Гемоглобин, г/л
1 сутки	(4)	5.7 ± 0.6	132.5 ± 8.6
2 сутки	(5)	5.5 ± 0.1	$131.2 \pm 2.6^*$
3 сутки	(5)	5.6 ± 0.1	121.8 ± 1.5
5 сутки	(5)	5.1 ± 0.3	126.7 ± 4.0
10 сутки	(5)	5.3 ± 0.3	$132.1 \pm 6.4^*$
15 сутки	(5)	4.7 ± 0.2	114.6 ± 6.4
30 сутки	(4)	$4.0 \pm 0.3^*$	118.2 ± 2.4

* -достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$

чали ее проявления (золотой корень).

Наиболее радиочувствительной тканью у крыс является лимфоидная. Уже на 1 сутки после облучения без применения препаратов наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов крови на 67.9% (таб.4.2.2.27.), а на фоне использования золотого корня на 56.6% (таб.4.3.3.36.); чаги — на 29.5% (таб.4.3.4.37.). Кроме того, хроническое действие ионизирующего излучения сопровождалось дополнительным снижением общего количества лимфоцитов крови с каждым последующим облучением (таб.4.2.2.27.). Использование золотого корня и чаги препятствовало этому.

Использование растительных препаратов на фоне облучения предотвращало развитие нейтрофильной лейкопении. Начиная с 1 дня после облучения и до конца исследования, на фоне использования золотого корня и чаги, отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево (таб.4.3.3.36.; таб.4.3.4.37.), что свидетельствовало об усилении регенераторных процессов в костном мозге.

При использовании золотого корня отмечалось достоверное снижение общего количества миелокариоцитов на 5 и 15 сутки после облучения, что, на наш взгляд, обусловлено дополнительным выбросом нейтрофильных гранулоцитов в кровь, т.к. снижение миелокариоцитов в эти сроки сопровождалось нейтрофильным лейкоцитозом, достигающим в среднем 192% от контроля. К 30 суткам общее количество миелокариоцитов при использовании золотого корня восстанавливается до исходных значений (таб.4.3.3.36.). При применении чаги клеточность костного мозга снижается на 1, 5 и 30 сутки после облучения (таб.4.3.4.37.). В литературе отмечено [258], что использование чаги в условиях лучевой терапии опухоли только на начальном этапе лечения сопровождалось улучшением показателей крови, в даль-

Таблица 4.3.3.36.

Изменения в системе крови крыс в различные сроки хронического действия ионизирующего излучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр на фоне введения экстракта золотого корня

Сроки после воздействия п	Лейкоциты, Г/л	Лимфоциты, Г/л	Нейтрофилы		Эозинофилы, Г/л	Общее кол-во миелокариоцитов $\times 10^6/100$ г веса
			метам+палочк.	сегментоядер.		
Контроль (29)	7.6 ± 0.9	5.3 ± 0.2	0.27 ± 0.06	0.82 ± 0.14	0.049 ± 0.016	28.98 ± 1.85
• 1 сутки (5)	$3.9 \pm 0.1^*$	$2.3 \pm 0.2^*$	$0.95 \pm 0.12^*$	$0.35 \pm 0.10^*$	0.019 ± 0.010	28.56 ± 2.53
2 сутки (5)	5.3 ± 1.1	$3.4 \pm 0.3^*$	$0.85 \pm 0.12^*$	0.79 ± 0.25	0.021 ± 0.012	нет забоя
3 сутки (5)	4.9 ± 0.8	$3.1 \pm 0.1^*$	$0.93 \pm 0.11^*$	0.53 ± 0.15	0.087 ± 0.021	нет забоя
• 5 сутки (5)	5.4 ± 1.3	$3.0 \pm 0.4^*$	$1.04 \pm 0.21^*$	1.03 ± 0.30	0.022 ± 0.012	$17.55 \pm 1.68^*$
• 10 сутки (5)	5.7 ± 1.2	$3.2 \pm 0.2^*$	$0.57 \pm 0.19^*$	1.24 ± 0.21	----- *	26.77 ± 3.28
• 15 сутки (4)	7.1 ± 0.9	4.5 ± 0.6	$1.12 \pm 0.46^*$	0.99 ± 0.25	0.124 ± 0.068	$20.71 \pm 2.41^*$
30 сутки (4)	4.8 ± 0.3	$3.0 \pm 0.3^*$	$1.09 \pm 0.39^*$	$0.35 \pm 0.12^*$	$0.157 \pm 0.040^*$	33.38 ± 4.38

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$

• – дни облучения по 0.5 Гр

Таблица 4.3.4.37.

Изменения в системе крови крыс в различные сроки хронического действия ионизирующего излучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр на фоне введения экстракта чаги

Сроки после воздействия	Лейкоциты, Г/л	Лимфоциты, Г/л	Нейтрофилы		Эозинофилы, Г/л	Общее кол-во миелокариоцитов, $\times 10^6 / 100$ г веса
			метам.+палочк.	сегментоядер.		
Контроль (29)	7.6 ± 0.9	5.25 ± 0.21	0.27 ± 0.06	0.82 ± 0.14	0.049 ± 0.016	28.98 ± 1.85
•1 сутки (4)	6.1 ± 0.8	$3.67 \pm 0.09^*$	$1.81 \pm 0.20^*$	0.45 ± 0.07	----- *	$15.68 \pm 2.37^*$
2 сутки (5)	5.8 ± 0.8	$3.38 \pm 0.27^*$	$1.62 \pm 0.35^*$	0.53 ± 0.13	0.081 ± 0.026	нет забоя
3 сутки (5)	5.6 ± 0.6	$3.18 \pm 0.38^*$	$1.31 \pm 0.19^*$	0.64 ± 0.18	0.044 ± 0.018	нет забоя
•5 сутки (5)	$3.4 \pm 0.3^*$	$2.26 \pm 0.07^*$	$0.50 \pm 0.05^*$	$0.29 \pm 0.04^*$	0.034 ± 0.019	$17.32 \pm 3.25^*$
•10 сутки (5)	10.0 ± 0.9	5.57 ± 0.27	$1.58 \pm 0.23^*$	$2.43 \pm 0.17^*$	0.040 ± 0.036	28.92 ± 3.50
•15 сутки (5)	$3.1 \pm 0.5^*$	$1.57 \pm 0.74^*$	$0.86 \pm 0.06^*$	0.50 ± 0.06	0.074 ± 0.041	30.14 ± 4.15
30 сутки (4)	6.3 ± 1.0	$4.13 \pm 0.19^*$	$0.91 \pm 0.19^*$	0.59 ± 0.23	$0.156 \pm 0.068^*$	$21.16 \pm 1.35^*$

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$

• - дни облучения по 0.5 Гр

нейшем морфологический состав ее ухудшался. На основании чего сделано заключение, что чага оказывает наибольший защитный эффект на кроветворную ткань в первоначальный период действия ионизирующего излучения, что подтверждается и в нашем эксперименте.

На основании полученных данных отмечено, что использование экстрактов чаги и золотого корня оказывает защитное действие на кроветворную ткань, снижая степень постлучевой лейкопении и лимфопении и незначительно повышая уровень гемоглобина. Однако полной нормализации показателей крови даже по истечении месяца после облучения не происходит.

При хроническом облучении без использования растительных экстрактов отмечается снижение концентрации таурина в плазме крови (таб.4.2.3.28.) и миелокариocyтах (таб. 4.2.7.32.). При использовании чаги и родиолы розовой наблюдается повышение концентрации таурина в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах по сравнению с хроническим облучением до уровня контрольных значений (таб. 4.3.5.38.; таб. 4.3.7.40.). На наш взгляд, нормализация концентрации таурина во всех трех исследуемых образцах (плазме, костно-мозговой жидкости и клетках) при хроническом облучении с использованием золотого корня и чаги может быть обусловлена экзогенным поступлением его с растительными экстрактами. Из литературы известно, что введение таурина в инкубационную среду к облученной культуре повышало выживаемость клеток и активировало развитие колоний. Механизмы противолучевого действия таурина на облученные клетки точно не установлены, однако, можно лишь предполагать, что его действие связано с улучшением состояния мембран и восстановлением процесса накопления энергии в облученной ткани. Таким образом, с нашей точки зрения, исхо-

Таблица 4.3.5.38.

Содержание свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости (нмоль/ 10^6 клеток)
крыс на 30 сутки хронического облучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр и
введения растительных экстрактов - чаги и золотого корня.

Аминокислоты	Контроль, n=15	30 сутки, n=5	Чага, n=4	Зол.корень, n=4
Цистеинов.к-та	0.728 ± 0.078	0.341 ± 0.075*	0.458 ± 0.027*	0.400 ± 0.053*
Таурин	12.260 ± 1.165	8.199 ± 1.082	11.887 ± 0.214	19.872 ± 4.034*
Аспарагинов.к-та	2.745 ± 0.106	2.584 ± 0.377	5.287 ± 0.423*	4.687 ± 0.530*
Треонин	1.313 ± 0.105	1.359 ± 0.116	2.436 ± 0.387*	0.968 ± 0.162
Серин	1.323 ± 0.076	1.728 ± 0.185*	3.497 ± 0.280*	1.121 ± 0.185
Глутаминов.к-та	6.969 ± 0.962	4.715 ± 0.745*	6.842 ± 1.533	5.564 ± 1.113
Глутамин	2.677 ± 0.308	2.715 ± 0.905	6.355 ± 1.500*	1.514 ± 0.104
Глицин	7.043 ± 0.775	4.778 ± 0.507	11.561 ± 1.075*	4.323 ± 0.775
Аланин	4.533 ± 0.544	4.998 ± 0.335	7.723 ± 1.043*	2.798 ± 0.462
Изолейцин	1.023 ± 0.140	0.527 ± 0.062	0.671 ± 0.034	1.047 ± 0.149
Лейцин	1.633 ± 0.131	0.984 ± 0.203*	0.994 ± 0.093*	1.353 ± 0.222
Тирозин	2.841 ± 0.347	1.361 ± 0.046*	2.313 ± 0.171	1.664 ± 0.246
Фенилаланин	1.243 ± 0.107	0.866 ± 0.254	0.739 ± 0.045*	0.560 ± 0.138*
Лизин	1.521 ± 0.186	1.459 ± 0.324	2.194 ± 0.081*	1.123 ± 0.214
Гистидин	0.431 ± 0.030	0.384 ± 0.090	0.589 ± 0.006*	0.323 ± 0.036
Аргинин	1.129 ± 0.138	0.666 ± 0.179	0.830 ± 0.200	0.647 ± 0.175
Общ. кол-во св.АК	52.09 ± 4.636	39.81 ± 4.777	64.65 ± 3.233	47.10 ± 6.123

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

дя из гематологических показателей, нормализация концентрации таурина в костно-мозговой ткани создает благоприятные условия для процесса регенерации.

На фоне хронического облучения отмечается значительное снижение концентрации аспарагиновой кислоты в миелокариocyтах (таб.4.2.7.32.) с поддержанием в пределах нормальных величин ее содержания в костно-мозговой жидкости (таб. 4.2.5.30.). При использовании растительных экстрактов в костно-мозговой жидкости отмечается повышение по сравнению с контрольным значением и группой хронически облученных животных концентрации аспарагиновой кислоты на 81.4% ($p \leq 0.02$) при использовании золотого корня и на 104.6% ($p \leq 0.01$) при использовании чаги (таб. 4.3.5.38.). Однако, несмотря на избыточное накопление аспартата в межклеточной среде, концентрация его в клетках, хотя и повышалась по сравнению с хроническим облучением, но не достигала контрольных значений (таб.4.3.7.40.). Т.е. отмечалась лишь тенденция к нормализации его внутриклеточного уровня, что связано либо с активным использованием аспартата в метаболических процессах, либо с изменением проницаемости мембраны для него. Концентрация глутаминовой кислоты в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах при использовании растительных экстрактов также повышалась по сравнению с хроническим облучением, достигая контрольных значений (таб.4.3.5.38.; таб.4.3.7.40.).

В условиях хронического облучения в миелокариocyтах снижалась концентрация аланина (таб.4.2.7.32.). При использовании растительных экстрактов концентрация аланина в миелокариocyтах повышалась, достигая контрольных значений (таб. 4.3.7.40.). Интересно, что при использовании золотого корня нормализация концентрации аланина в миелокариocyтах происхо-

дила на фоне снижения его содержания в костно-мозговой жидкости, а при использовании чаги, наоборот, на фоне повышения его содержания (на 54.5%, $p \leq 0.01$) в костно-мозговой жидкости.

Концентрация фенилаланина в костно-мозговой жидкости на фоне использования растительных экстрактов снижалась. По сравнению с контролем происходило снижение ее на 40.6% ($p \leq 0.05$) при использовании чаги и на 55% ($p \leq 0.02$) при использовании золотого корня (таб.4.3.5.38.). В клетках же наблюдались разнонаправленные изменения, т.е. на фоне сниженной концентрации фенилаланина в костно-мозговой жидкости в случае облучения с использованием чаги концентрация его в миелокариocyтах повышалась на 63.7% ($p \leq 0.001$) от контроля, а при облучении на фоне использования золотого корня снижалась на 44.6% ($p \leq 0.01$) от контрольных значений (таб.4.3.7.40.). Из литературы известно, что избыток фенилаланина вызывает альтерацию кроветворной ткани и угнетает синтез белка [288,330]. Повышение концентрации фенилаланина в миелокариocyтах при использовании чаги сопровождается снижением клеточности костного мозга (таб.4.3.4.37.) на 30 сутки, что, возможно, связано с повреждающим действием его на мембрану миелокариocyтов. В условиях использования чаги, на фоне снижения клеточности костного мозга, отмечается значительное повышение суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости по сравнению с хроническим облучением, что, очевидно, связано с деструкцией мембран и выходом АК в межклеточную среду. Кроме того, в костно-мозговой жидкости отмечается достоверное повышение по сравнению с контрольными значениями концентрации заменимых АК на 61.1% ($p \leq 0.01$), протеиногенных АК на 39.5% ($p \leq 0.05$), АК группы ПВК на 168% ($p \leq 0.001$) (таб.4.3.6.39.).

Таблица 4.3.6.39.

Содержание различных метаболитических групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости крыс в условиях хронического действия ионизирующего излучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр на фоне введения растительных экстрактов

Показатель нмоль/10 ⁶ клеток	Контроль n=15	30 суток n=5	Чага n=4	Зол. корень n=4
Незам. АК	19.8 ± 1.9	13.6 ± 1.6*	21.3 ± 0.6	14.5 ± 1.1
Зам. АК	19.3 ± 1.9	17.6 ± 2.4	31.1 ± 2.1*	17.1 ± 1.5
К незам/зам	1.20 ± 0.19	0.79 ± 0.06	0.69 ± 0.06	0.84 ± 0.05
Протеиног. АК	37.5 ± 3.4	31.1 ± 3.2	52.3 ± 2.0*	30.1 ± 2.9
АК групп:				
АцКоА (кетог)	5.25 ± 0.46	3.84 ± 0.81	3.78 ± 0.79	4.2 ± 0.6
ПВК	10.0 ± 0.87	12.9 ± 1.1	26.8 ± 0.3*	11.6 ± 1.1
α-КГ	10.6 ± 1.7	9.1 ± 1.8	13.8 ± 1.6	10.3 ± 1.8
сукцинил КоА	5.65 ± 1.17	3.01 ± 0.41	3.34 ± 0.64	3.38 ± 0.58

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

В условиях хронического облучения без использования растительных экстрактов отмечается снижение концентрации лейцина и изолейцина в костно-мозговой жидкости и миелокаринатах (таб. 4.3.5.38.; таб. 4.3.7.40.). При использовании золотого корня концентрация их значительно повышалась по сравнению с хроническим облучением, достигая при этом контрольных значений. При использовании чаги отмечалась лишь тенденция к нормализации указанных АК.

Таблица 4.3.7.40.

Содержание свободных аминокислот в миелокариocyтах (нмоль/ 10^6 клеток)
крыс на 30 сутки хронического облучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр и
введения растительных экстрактов - чаги и золотого корня.

Аминокислоты	Контроль, n=15	30 сутки, n=5	Чага, n=4	Зол.корень, n=4
Цистеинов.к-та	0.538 $\pm$ 0.037	0.129 $\pm$ 0.015*	0.290 $\pm$ 0.035*	0.253 $\pm$ 0.017*
Таурин	13.272 $\pm$ 1.378	6.055 $\pm$ 0.405*	10.648 $\pm$ 2.087	9.689 $\pm$ 1.284
Аспарагинов.к-та	4.450 $\pm$ 0.451	1.852 $\pm$ 0.283*	2.574 $\pm$ 0.745	2.789 $\pm$ 0.142
Треонин	1.334 $\pm$ 0.162	0.458 $\pm$ 0.084*	0.952 $\pm$ 0.165	0.832 $\pm$ 0.139
Серин	1.371 $\pm$ 0.206	0.690 $\pm$ 0.078	0.869 $\pm$ 0.126	0.864 $\pm$ 0.171
Глутаминов.к-та	3.012 $\pm$ 0.329	2.189 $\pm$ 0.273	3.890 $\pm$ 0.816	3.281 $\pm$ 0.336
Глутамин	0.944 $\pm$ 0.108	1.094 $\pm$ 0.238	0.932 $\pm$ 0.264	0.794 $\pm$ 0.115
Глицин	2.944 $\pm$ 0.290	1.936 $\pm$ 0.080*	2.868 $\pm$ 0.327	2.958 $\pm$ 0.319
Аланин	2.071 $\pm$ 0.193	1.339 $\pm$ 0.216*	1.826 $\pm$ 0.407	1.726 $\pm$ 0.147
Валин	0.666 $\pm$ 0.049	0.358 $\pm$ 0.002*	0.532 $\pm$ 0.048	0.438 $\pm$ 0.055*
Изолейцин	0.771 $\pm$ 0.077	0.082 $\pm$ 0.013*	0.236 $\pm$ 0.052*	0.828 $\pm$ 0.070
Лейцин	0.908 $\pm$ 0.100	0.161 $\pm$ 0.023*	0.581 $\pm$ 0.022*	1.104 $\pm$ 0.123
Тирозин	2.259 $\pm$ 0.202	0.499 $\pm$ 0.050*	0.246 $\pm$ 0.056*	1.196 $\pm$ 0.058*
Фенилаланин	0.664 $\pm$ 0.047	0.274 $\pm$ 0.090*	1.087 $\pm$ 0.068*	0.368 $\pm$ 0.009*
Лизин	0.859 $\pm$ 0.088	0.474 $\pm$ 0.026*	0.666 $\pm$ 0.074	0.681 $\pm$ 0.117
Гистидин	0.178 $\pm$ 0.020	0.070 $\pm$ 0.006*	0.187 $\pm$ 0.013	0.168 $\pm$ 0.032
Аргинин	0.722 $\pm$ 0.048	0.213 $\pm$ 0.031*	0.407 $\pm$ 0.026*	0.481 $\pm$ 0.111*
Общ.кол-во св.АК	38.405 $\pm$ 4.033	18.126 $\pm$ 0.580*	29.153 $\pm$ 5.685	28.062 $\pm$ 2.105

Примечание: * - показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

Концентрация аргинина в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах (таб.4.3.5.38.; таб.4.3.7.40.) незначительно снижена как при хроническом облучении без использования растительных экстрактов , так и на фоне их применения. При использовании экстрактов растений наблюдалось достоверное повышение содержания аргинина в миелокариocyтах по сравнению с группой хронического облучения, хотя концентрация не достигала контрольных значений. При использовании чаги концентрация аргинина в миелокариocyтах повышалась на 91.1% ($p \leq 0.01$), при использовании золотого корня на 125.8% ($p \leq 0.05$), что связано, на наш взгляд, с дополнительным поступлением с растительными экстрактами антиоксидантов, что, несомненно, снижало расходование аргинина в этих целях. Известно, например, что чага повышала активность каталазы [258]- одного из основных ферментов АО защиты.

В условиях хронического облучения отмечается снижение концентрации треонина, серина, гистидина в миелокариocyтах на фоне нормального их содержания в костно-мозговой жидкости. При использовании растительных экстрактов концентрация этих АК в миелокариocyтах повышалась до уровня контрольных значений. Так, концентрация треонина в миелокариocyтах повышается по сравнению с хроническим облучением без использования экстрактов на 107.9% ($p \leq 0.05$) при введении чаги и на 81.7% ($p \leq 0.05$) при введении золотого корня, достигая при этом контрольных значений. Использование растительных экстрактов сопровождалось также и повышением в миелокариocyтах концентрации глицина до уровня контроля (таб. 4.3.7.40.).

Таким образом, при использовании растительных экстрактов в миелокариocyтах отмечается нормализация концентрации таурина, треонина, серина, глутаминовой кислоты, глицина,

аланина, валина, лизина, гистидина и суммарной концентрации свободных АК (таб.4.3.7.40.), что, на наш взгляд, является благоприятным метаболическим условием, способным обеспечить течение активированного гемопоэза в данных условиях. Возможно, что сниженное содержание именно этих АК в костно-мозговой жидкости и клетках лимитировало гемопоэз в условиях хронического облучения без использования растительных препаратов.

В миелокариocyтах при использовании растительных экстрактов в условиях хронического облучения отмечается повышение концентрации различных метаболических групп АК до уровня контрольных значений (таб.4.3.8.41.). Так , по сравнению с

Таблица 4.3.8.41.

Содержание различных метаболических групп свободных аминокислот в миелокариocyтах крыс в условиях хронического действия ионизирующего излучения в суммарной поглощенной дозе 2 Гр на фоне введения растительных экстрактов

Показатель	Контроль	30 сутки	Зол.корень	Чага
нмоль/10 ⁶ клеток	p=15	p=5	p=4	p=4
Незам.АК	11.5 ± 1.1	3.99 ± 0.27*	7.86 ± 1.34	7.72 ± 0.57
Зам. АК	12.5 ± 1.2	7.8 ± 0.7*	10.0 ± 0.4	10.3 ± 2.1
К незам/зам	0.92 ± 0.05	0.52 ± 0.07*	0.78 ± 0.13	0.84 ± 0.13
Протеиног.АК	27.7 ± 2.9	11.8 ± 0.7*	17.9 ± 1.5	18.0 ± 2.9
АК групп:				
АцКоА(кетог)	3.23 ± 0.24	0.92 ± 0.14*	2.33 ± 0.51	2.34 ± 0.21
ПВК	7.63 ± 0.74	4.43 ± 0.24*	6.38 ± 0.55	6.03 ± 1.09
а-КГ	7.05 ± 0.87	3.87 ± 0.05*	5.57 ± 0.49	5.73 ± 1.20
Сукцинил КоА	3.32 ± 0.26	0.59 ± 0.16*	1.64 ± 0.34*	1.72 ± 0.19*

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от контроля, где $p \leq 0.05-0.001$.

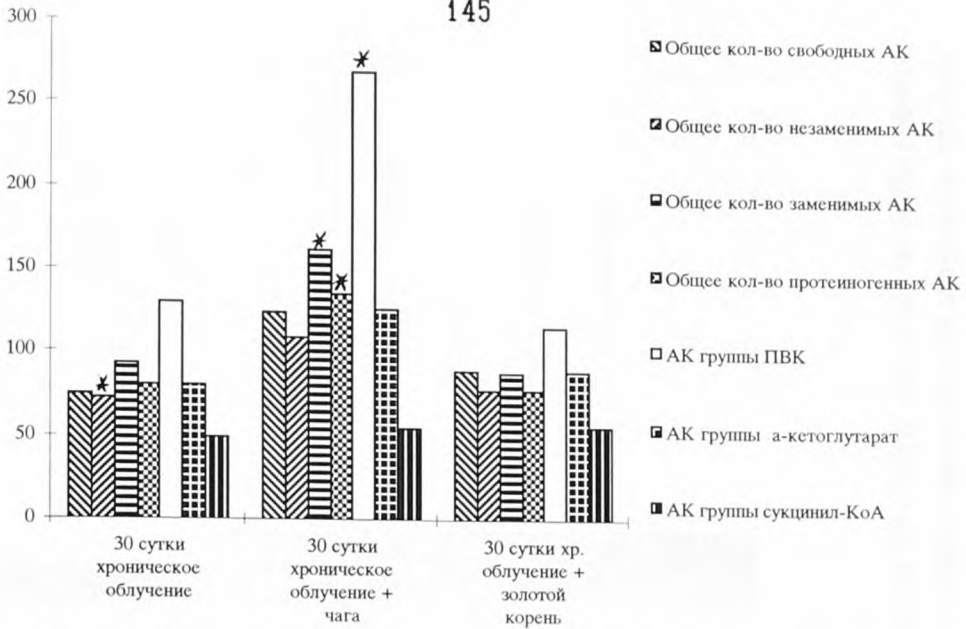


Рис.4.3.3.9. Содержание различных групп свободных аминокислот в костно-мозговой жидкости при хроническом облучении на фоне использования экстрактов золотого корня и чаги (в процентах от контроля принятого за 100%). * - $p \leq 0.05-0.001$.

хроническим облучением повышалась концентрация: незаменимых АК на 97% ($p \leq 0.02$) при использовании золотого корня и на 93.5% ($p \leq 0.001$) при использовании чаги, заменимых АК на 28.2% в случае использования золотого корня и на 32.1% в случае применения чаги, протеиногенных АК в среднем на 52% ($p \leq 0.01$), кетогенных АК в среднем на 153.8% ($p \leq 0.05$), АК группы ПВК на 44% ($p \leq 0.02$) при использования золотого корня и на 36% при использовании чаги, АК группы α-кетоглутарата на 43.9% ($p \leq 0.01$) при использовании золотого корня и на 48.1% при использовании чаги. Таким образом, использование растительных экстрактов на фоне хронического облучения благоприятно сказывается на АК составе костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов, обеспечивая поддержание фонда свободных АК на более высоком уровне по сравнению с хроническим облучением (рис.4.3.3.9.; рис. 4.3.4.10.).

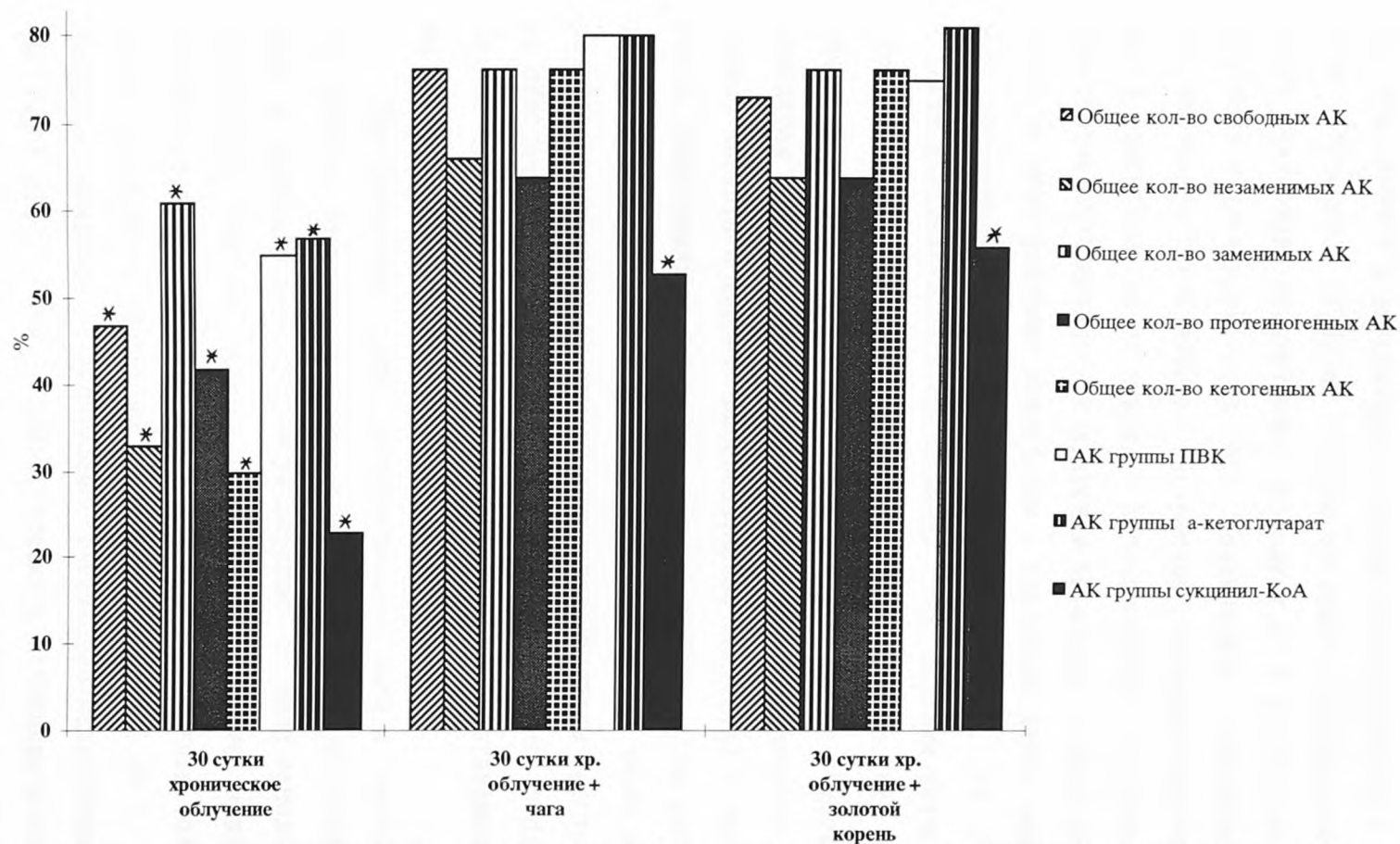


Рис. 4.3.4.10. Содержание различных групп свободных АК в миелокариocyтах на 30 сутки хронического облучения на фоне использования природных растительных экстрактов - золотого корня и чаги (в % от контроля, принятого за 100%), * - $p \leq 0.05-0.001$.

Таким образом, на основании всего вышеописанного, а также, отмеченного в литературе развития энергодефицита в условиях облучения [34], мы склонны объяснять наблюдаемое снижение суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах при хроническом облучении без использования растительных экстрактов активным вовлечением их на энергетические нужды. Использование растительных экстрактов способствует сохранению АК фондов в кроветворной ткани за счет усиления вовлечения в окисление легко окисляемых субстратов- лактата, ПВК, ЖК, липидов [131, 215, 258], а также дополнительного поступления с препаратами интермедиатов ЦТК и АК. Так, в литературе [131] отмечено, что по химическому составу в корневищах *Rhodiola rosea* L. содержится щавелевая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота и другие высокоактивные вещества - эфирные масла, флавоноиды, гликозиды. Таким образом, при дополнительном поступлении питательных веществ, в том числе и АК с растительными экстрактами, за счет более полного субстратного обеспечения, АК используются в большей степени на пластические нужды, что позволяет поддерживать в кроветворной ткани более высокий пролиферативный потенциал.

При сравнении групп с использованием чаги и золотого корня на фоне хронического облучения достоверных различий между ними не выявлено. Очевидно, нормализующее влияние используемых экстрактов связано не со специфическим действием каждого из препаратов, а обусловлено дополнительным субстратным обеспечением, пополнением фондов АО и радиопротекторов [86], нормализующим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [215], что, в целом, повышает неспецифическую резистентность организма, в том числе, и радиорезистентность.

4.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В настоящее время накопилось много данных, свидетельствующих о неправомерности экстраполяции биологических эффектов ионизирующего излучения от больших доз к малым. Дело в том, что "малым" дозам присущ адаптивный ответ [275], сопровождающийся стимуляцией пролиферации клеток, интенсификацией биохимических и физиологических процессов. Оптимально "малой" при действии ионизирующего излучения следует считать дозу в 0.5 Гр [130], которую и использовали в наших исследованиях.

Невозможность использования традиционных противолучевых препаратов при действии "малых" доз привели к необходимости поиска их среди естественных метаболитов организма, а также среди веществ, повышающих неспецифическую резистентность. Наиболее чувствительной при облучении в "малых" дозах остается кроветворная ткань, поэтому изыскание препаратов, способных целенаправленно влиять на процессы пролиферации и дифференцировки в костном мозге, причем не оказывая неблагоприятного влияния на организм в целом, до сих пор остается актуальной задачей.

В нашем исследовании изучали действие ионизирующей радиации на состояние АК обмена в кроветворной ткани при однократном облучении крыс в дозе 2 Гр и в условиях хронического облучения по 0.5 Гр через каждые 5 дней до получения суммарной поглощенной дозы в 2 Гр.

При однократном облучении в дозе 2 Гр к 15 суткам отмечалось частичное восстановление гематологических показателей, однако, окончательного восстановления не происходило даже спустя месяц после воздействия. На 30 сутки сохранялась

анемия, ретикулоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, сниженная клеточность костного мозга.

Основными изменениями, сохраняющимися, спустя месяц после 1-го воздействия, при облучении в фракционированном режиме, являются лимфопения и сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Из литературы известно, что действие ионизирующего излучения на организм приводит к опустошению костного мозга, выраженность которого пропорциональна дозе облучения [30, 86], причем при многократном облучении животные выдерживают накопление более высоких суммарных доз по сравнению с однократным [67, 321, 388]. Снижение клеточности костного мозга в нашем эксперименте отмечается лишь в условиях однократного облучения крыс в дозе 2 Гр. При хроническом облучении в этой же дозе клеточность на протяжении 30 суток существенно не менялась, что свидетельствует о преобладании процессов репарации над радиационным повреждением [86]. Снижение клеточности костного мозга в условиях острого облучения обусловлено не только прямым повреждающим действием ионизирующего излучения, но и нейро-гуморальными изменениями в облученном организме [30, 213].

Что касается АК обмена, то при однократном облучении в дозе 2 Гр наблюдалось снижение суммарной концентрации свободных АК в плазме крови на 1 и 5 сутки соответственно (рис. 4.4.1.11.), что свидетельствует об усиленной утилизации их тканями. Наиболее всего снижалось содержание незаменимых АК, АКРУЦ и АК следующих метаболических групп: сукцинил КоА, ПВК, АцКоА. Данные изменения расцениваются как адаптивные, направленные на покрытие энергетического дефицита, сопровождающего ранний постлучевой период [49, 85]. В более поздние сроки (15-30 сутки) концентрация указанных метаболических

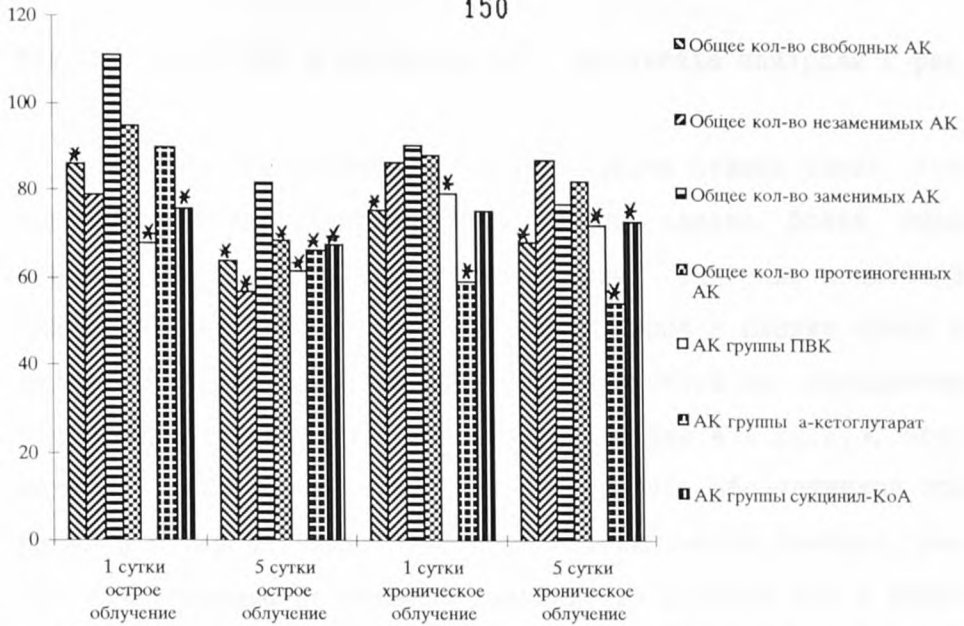


Рис. 4.4.1.11. Содержание различных групп свободных аминокислот в плазме крови на 1 и 5 сутки в режимах “острого” и “хронического” облучения (в процентах от контроля принятого за 100%).

* - $p \leq 0.05-0.001$.

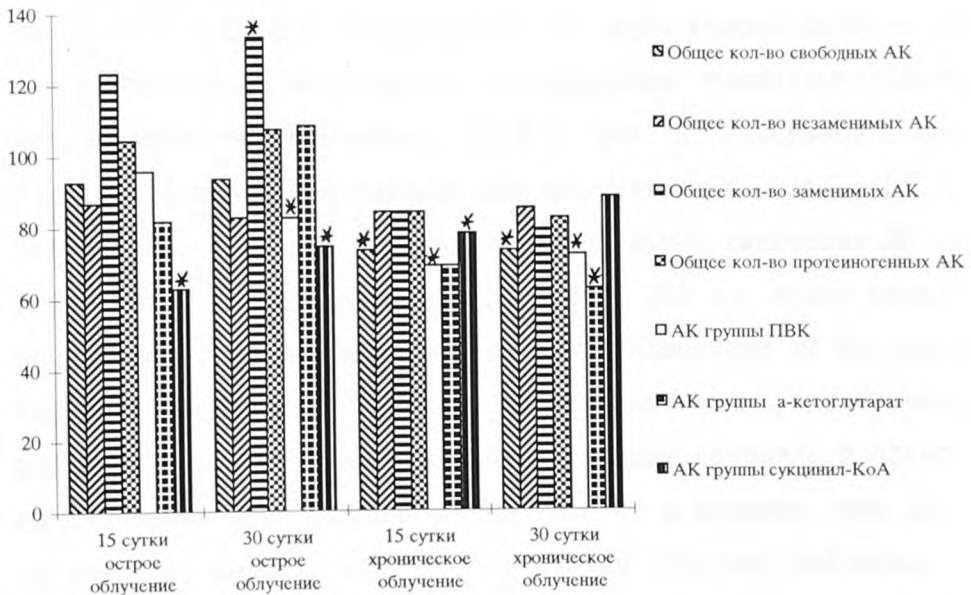


Рис. 4.4.2.12. Содержание различных групп свободных аминокислот в плазме крови на 15 и 30 сутки в режимах “острого” и “хронического” облучения (в процентах от контроля принятого за 100%).

* - $p \leq 0.05-0.001$.

групп (кроме ПВК и сукцинил КоА) достигала контроля (рис. 4.4.2.12.).

Хроническое облучение в используемом режиме также сопровождается развитием гипоаминоацидемии, однако, более выраженной, чем в случае острого облучения. Снижение концентрации отдельных АК и их метаболитических групп в плазме крови в условиях хронического облучения сохраняется на протяжении всего периода облучения (рис.4.4.1.11, рис.4.4.2.12.). Установлено [173], что окисление кетокислот, образующихся при распаде АК в условиях действия экстремального фактора, может стать главным источником энергии, при условии, что с пищей поступает достаточное количество белка. Поэтому снижение концентрации АК различных метаболитических групп в плазме, скорее всего, свидетельствует об использовании их на энергетические нужды, хотя, на основании данных литературы о том, что облучение в дозе 0.5 Гр с интервалом в 5-7 дней сопровождается более значительным повышением концентрации глюкокортикоидов, чем однократное облучение в этой же дозе и, основываясь на известных фактах об активации ими ферментов ГНГ [18, 155], наблюдаемое снижение суммарной концентрации свободных АК, гликогенных АК (прежде всего аланина [265]), может быть обусловлено, на наш взгляд, активным включением их на синтез глюкозы. Кроме того, облучение в хроническом режиме сопровождается реактивным усилением секреции инсулина в ответ на активацию коры надпочечников [18], а инсулин, как известно, ускоряет транспорт АК в клетку, поэтому наблюдаемая гипоаминоацидемия и снижение АКРУЦ в плазме крови, возможно, связаны именно с активным потреблением тканями АК и использованием их в энергетических и пластических целях.

Суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой

жидкости на протяжении всего периода после однократного облучения превышала контрольные значения (рис. 4.4.3.13.), наиболее всего на 1 и 30 сутки. Повышение суммарной концентрации свободных АК и их метаболитических групп на 1 сутки после однократного облучения, на наш взгляд, обусловлено значительным разрушением миелокариоцитов и выходом их содержимого в экстрацеллюлярную среду, а в более поздние сроки — усиленным потреблением АК костно-мозговой тканью из крови. Мы считаем, что повышение концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости является благоприятным метаболитическим условием, обеспечивающим адекватную субстратную поддержку усилению регенераторных процессов в костном мозге.

Концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости при хроническом облучении на протяжении всего периода облучения была снижена, но достоверно от контроля не отличалась.

В связи с тем, что в костно-мозговой жидкости концентрация протеиногенных АК поддерживалась в пределах нормы, а в миелокариоцитах отмечалось значительное их падение мы склонны наблюдаемые изменения связывать с активацией протеосинтеза в костно-мозговой ткани, что описано в литературе при действии "малых" доз облучения [34].

На 1 сутки после острого облучения в миелокариоцитах отмечается снижение концентрации аспартата, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, гистидина, аргинина и АК групп сукцинил КоА (рис.4.4.4.14). В дальнейшем на 15–30 сутки оставалась сниженной концентрация аспарагиновой кислоты, треонина, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, аргинина, а также незаменимых, кетогенных АК и АК группы сукцинил КоА (рис.4.4.5.15.). В связи с тем, что концентрация указанных АК оставалась сниженной на протяжении всего

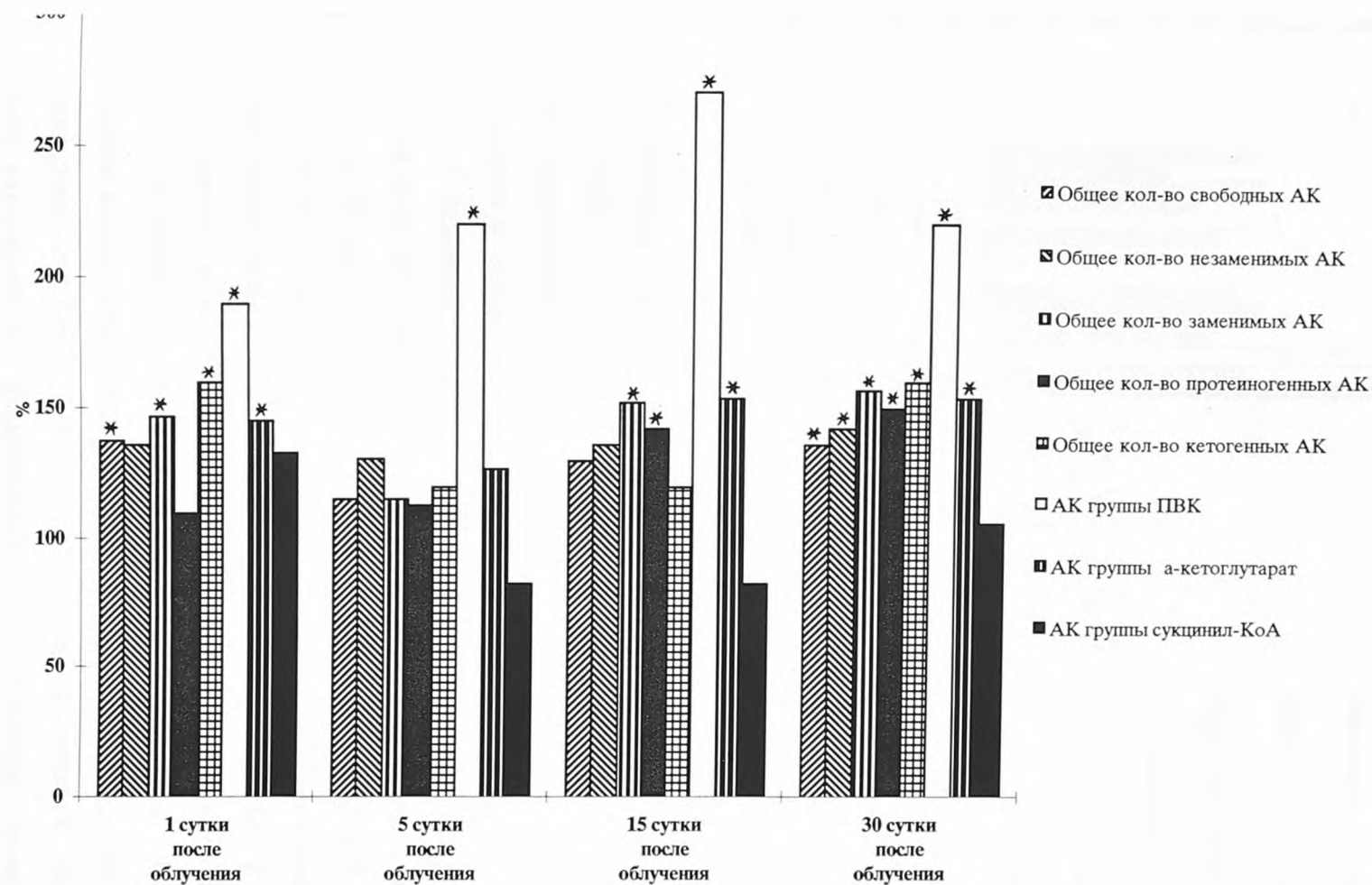


Рис. 4.4.3.13. Содержание различных групп свободных АК в костномозговой жидкости в различные сроки после однократного облучения в дозе 2 Гр (в % от контроля, принятого за 100%), * $p \leq 0.05-0.001$.

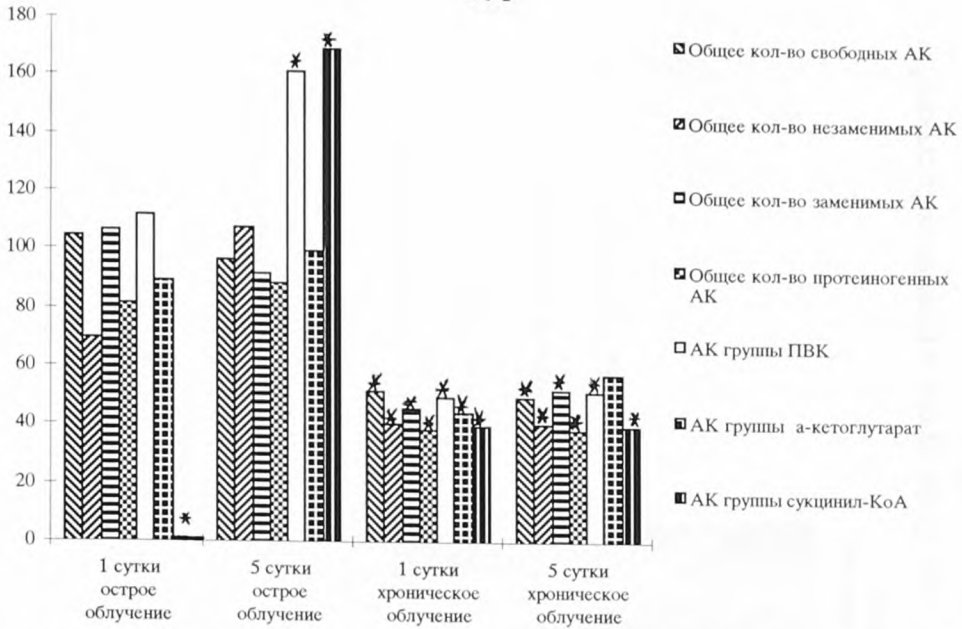


Рис. 4.4.4.14. Содержание различных групп свободных аминокислот в миелокариocyтах на 1 и 5 сутки в режимах “острого” и “хронического” облучения (в процентах от контроля принятого за 100%).

* - $p \leq 0.05-0.001$.

постлучевого периода, а клеточность костного мозга при этом достигала только 50% от контроля, мы предполагаем, что снижение концентрации указанных АК в миелокариocyтах, лимитирует гемопоэз в данных условиях.

В условиях хронического облучения концентрация практически всех АК в миелокариocyтах на протяжении всего периода с 1 по 30 сутки была снижена (рис.4.4.4.14., рис.4.4.5.15.).

В настоящее время выдвинута гипотеза об эндогенном фоне радиопротекторов и радиосенсибилизаторов в организме [66], соотношение между которыми обуславливает устойчивость данного индивидуума к действию ионизирующего излучения. К эндогенным радиопротекторам, в частности, относят цистеин, цистионин, глутатион [111, 301]. Введение веществ, повышающих эндогенный фон радиопротекторов в организме, позволяет,

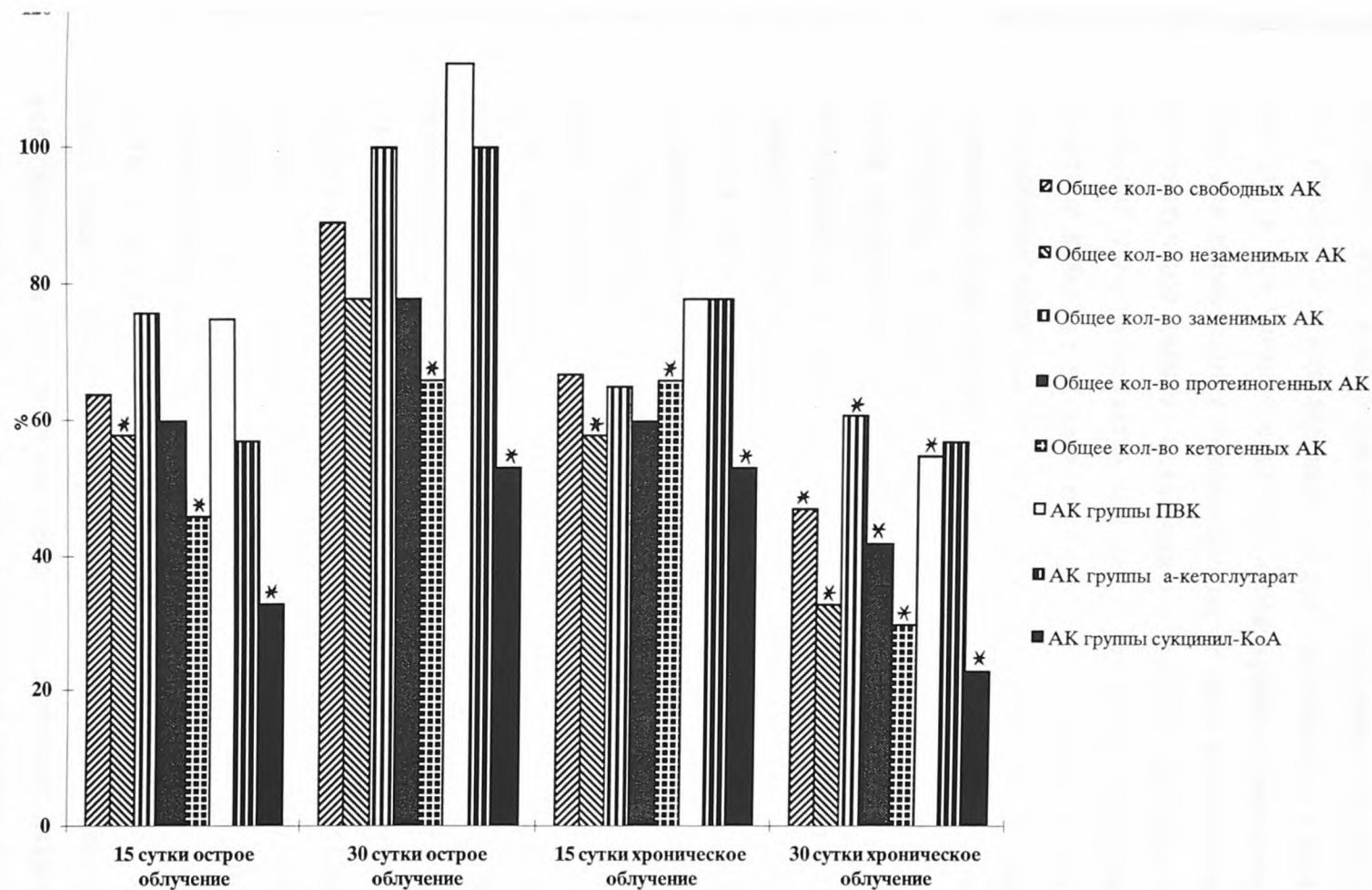


Рис. 4.4.5.15. Содержание различных групп свободных АК в миелокариocyтах на 15-30 сутки в режимах “острого” и “хронического” облучения (в % от контроля, принятого за 100%), * - $p \leq 0.05-0.001$.

предотвратить радиосенсибилизирующие реакции. Концепция эндогенного фона радиорезистентности позволяет предположить, что препараты, модулирующие общую устойчивость (неспецифическую), в том числе и средства, используемые в народной медицине для нормализации гомеостаза, могут быть использованы для противолучевой защиты. Радиозащитное действие фитоадаптогенов наиболее ярко проявляется при небольших дозах облучения. Их защитное действие на кроветворную ткань в процессе облучения обусловлено наличием особых активных компонентов, способных оказывать стимулирующее влияние на определенный росток кроветворения. В частности доказано, что развивающаяся гиперплазия гранулоцитарного ростка костного мозга [24], при использовании шлемника байкальского, на фоне действия ионизирующего излучения, обусловлена содержанием в нем больших количеств ГАГов, участие которых в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях можно считать доказанным [58].

Таким образом, наблюдаемое снижение суммарной концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариоцитах при хроническом облучении без использования растительных экстрактов связано с активным вовлечением их на энергетические нужды. Использование растительных экстрактов способствует сохранению АК фондов в кроветворной ткани за счет усиления вовлечения в окисление легко окисляемых субстратов – лактата, ПВК, ЖК, липидов [131, 215, 258], а также дополнительного поступления с препаратами интермедиатов ЦТК и АК. Таким образом, при дополнительном поступлении питательных веществ, в том числе и АК с растительными экстрактами, за счет более полного субстратного обеспечения, АК используются в большей степени на пластические нужды, что позволяет поддерживать в кроветворной ткани более высокий пролиферативный потенциал.

Среди механизмов регуляции гемопозеза важное место занимает метаболическая регуляция кроветворения. Для клеток костного мозга существует свой оптимум состава межклеточной среды для пролиферации, дифференцировки и созревания. Изменение состава экстрацеллюлярной жидкости костного мозга создает благоприятные условия для пролиферации того или иного ростка, подавляя другие. Для ряда метаболитов, таких как ГАГ кислые и нейтральные, сукцинат натрия, α -оксибутират натрия, инозин, ЯК, а также некоторых АК выявлена способность индуцировать гемопозез. В условиях *in vitro*, благодаря изменениям концентрации АК в составе культуральной среды, можно достичь эффекта от снижения пролиферативного потенциала и жизнеспособности клеток до дифференцировки их по определенному пути. Можно полагать, что метаболиты играют чрезвычайно важную роль в механизмах регуляции системы крови в экстремальных условиях, когда чувствительность гемопозитической ткани к гуморальным индукторам существенно повышается [282]. Кроме того, выяснение роли метаболитов при воздействии экстремальных факторов представляет и практический интерес, так как имеет отношение к проблеме поиска веществ, способных оказать влияние на кроветворение в условиях повреждения.

Имеющиеся в литературе данные об изменении АК обмена при действии экстремальных факторов на организм, касаются, главным образом, изучения АК состава крови и лишь в единичных работах охарактеризован АК спектр костного мозга, но без дифференцированного анализа содержания АК в костно-мозговой жидкости и миелокариоцитах. Между тем, следует заметить, что изменение АК спектра в плазме крови при экстремальных воз-

действиях является отражением нарушений метаболизма во многих органах и тканях, но эти данные могут быть лишь весьма ограниченно использованы для заключения об участии АК в механизмах гемопозза. В этой связи изучение АК обмена в миелокариоцитах и костно-мозговой жидкости дает более важную информацию об изменениях АК состава гемопоззиндуцирующего микроокружения при экстремальных воздействиях, что может пролить свет на их участие в механизмах регенерации крови.

Мы полагали, что экспериментальное разрешение задач исследования сможет существенно дополнить представления о роли АК кроветворной ткани в механизмах гемопозза при действии на организм экстремальных факторов, что даст основания для поисков АК или их смесей, способных целенаправленно влиять на процессы пролиферации и дифференцировки в костном мозге.

Качественный и количественный анализ АК состава плазмы крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов проводился с использованием метода ионообменной хроматографии с помощью автоматического анализатора аминокислот ААА-339 М (Микротехна, Прага). Концентрацию АК в плазме крови выражали в ммоль/л, а в миелокариоцитах и костно-мозговой жидкости в нмоль/ 10^6 клеток, что, с нашей точки зрения, наиболее объективно отражает изменение АК состава костно-мозговой ткани. При этом рассчитывали суммарную концентрацию: 1) незаменимых АК, 2) заменимых АК, 3) протеиногенных АК, 4) гликогенных АК, 5) АК с разветвленной углеводородной цепью (валин, лейцин, изолейцин), 6) ароматических АК (фенилаланин и тирозин). Кроме того, проводили анализ содержания отдельных АК по месту включения их в ЦТК. На основании этого АК были подразделены на следующие группы: 1) группа пирувата (ПВК); 2) группа АцКоА; 3) группа оксалоацетата (ОА); 4) группа α -кетоглутарата

(а-КГ); 5) группа сукцинил КоА.

На основании проведенных экспериментов установлено, что однократное введение нитрата кобальта (3 мг/кг) вызывает развитие гистотоксической гипоксии и сопровождается индукцией гемопоза. Известно, что действие нитрата кобальта приводит к усилению продукции эритропоэтина, с последующей активацией эритроидного кроветворения и развитием (на 48 часов) ретикулоцитоза. Между тем, относя воздействие кобальта к факторам экстремальным, изменение ряда показателей крови укладывается в рамки стресс-реакции с известными неспецифическими проявлениями в организме. Так, на протяжении 1-х суток после воздействия, в периферической крови отмечалось снижение общего количества лимфоцитов и эозинофилов. В связи с этим значительная часть изменений АК состава плазмы, отмеченных за 24 часа, может быть отнесена к неспецифическим. Исходя из данных литературы [355], к ним отнесли повышение концентрации таурина и снижение содержания глутамина и аспарагина.

На протяжении всего периода после однократного действия нитрата кобальта отмечается снижение суммарной концентрации свободных АК плазмы, среди которых наиболее всего снижалось содержание АК следующих метаболических групп: ПВК, а-кетоглутарата и оксалоацетата. Данные изменения следует рассматривать, как компенсаторную реакцию, направленную на усиление притока субстратов к ЦТК для адекватного энергообеспечения различных тканей в условиях энергодефицита, развивающегося при гипоксии.

На протяжении первых часов (3,6,12) после однократного действия нитрата кобальта суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах поддерживалась в пределах нормальных величин, за счет усиленного потребле-

ния АК из плазмы крови. Наблюдаемая в этот период гипоаминоацидемия, в определенной мере зависит от усиленного поглощения АК костным мозгом. На 24-48 часов суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах снижалась, что связано с повышением функциональной активности костного мозга и усиленным потреблением АК миелокариocyтами из экстрацеллюлярного пространства и дальнейшим использованием в синтетических процессах.

Снижение суммарной концентрации свободных АК в миелокариocyтах на 24-48 часов происходило практически за счет всех изученных метаболических групп АК. Так, наблюдалось снижение концентрации протеиногенных АК, кетогенных АК, АК группы ПВК, α -кетоглутарата, сукцинил КоА, а также заменимых и незаменимых АК. Таким образом, усиленная пролиферация эритроидного ростка костного мозга, индуцированная однократным действием кобальта, сопровождалась снижением суммарной концентрации свободных АК различных метаболических групп в миелокариocyтах на фоне более стабильного их поддержания в костно-мозговой жидкости. Наибольший дефицит костно-мозговая ткань испытывала в незаменимых и кетогенных АК. Возможно, что в условиях гистотоксической гипоксии, субстратами окисления в костно-мозговой ткани могут быть не только жиры и кетокислоты, но также и такие ценные субстраты, как АК.

На основании проведенного анализа можно полагать, что АК, концентрация которых снижена во всех 3-х исследуемых жидкостях: плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах способны лимитировать гемопоэз в условиях однократного введения нитрата кобальта в организм: аспартат, глутамат, пролин, глицин, аланин, валин, лейцин, аргинин.

При 7-кратном введении нитрата кобальта активность

эритропоэза существенно возрастала, о чем свидетельствует значительный ретикулоцитоз в периферической крови.

Среди изменений содержания свободных АК в плазме крови после 7-кратного введения нитрата кобальта следует выделить снижение суммарной концентрации АК групп ПВК, α -кетоглутарата и оксалоацетата. Известно, что образовавшиеся, в том числе из АК, α -кетоглутарат и сукцинат при гипоксии окисляются интенсивнее, чем глюкоза, что и обеспечивает нормальное течение субстратного фосфорилирования и адекватное энергообеспечение в условиях хронической гипоксии. Снижение концентрации АК в плазме происходило за счет пролина, глицина, аланина, валина, цистеина, фенилаланина, гистидина, аргинина.

В условиях 7-кратного действия нитрата кобальта суммарная концентрация свободных АК в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах поддерживалась в пределах контрольных значений, что осуществлялось за счет активного потребления их из циркулирующей крови, в которой при этом отмечалась гипоаминоацидемия. В связи с тем, что приток субстратов в костный мозг усилен, а кроветворная ткань особенно нуждается в незаменимых АК, наблюдаемое значительное снижение концентрации незаменимых АК в плазме связано с интенсивным потреблением их костным мозгом. Концентрация незаменимых АК в костно-мозговой жидкости при этом не отличалась от контрольных значений, а в миелокариocyтах незначительно снижалась, что связано с их активным участием в протеосинтезе, гемоглобинообразовании и других метаболических превращениях.

При анализе отдельных метаболических групп АК в костно-мозговой жидкости отмечено сохранение концентрации большинства из них в пределах нормы на фоне снижения их концентрации в миелокариocyтах (особенно кетогенных АК и АК групп

пы сукцинил КоА). Активация энергодающих систем костного мозга при этом является одним из неперенных условий усиленной регенерации эритроидного ростка костного мозга (А.П.Ястребов, 1965), а ограничить этот процесс может субстратный дефицит. В большинстве работ показано, что основным источником энергии для усиления регенерации костного мозга являются жиры. Наши данные иллюстрируют участие АК в этом процессе. Наибольший дефицит в костно-мозговой ткани, как в жидкости, так и в клетках отмечен для АК группы сукцинил КоА.

Снижение концентарции АК в миелокариocyтах , а именно: цистеина, изолейцина, фенилаланина, аргинина, очевидно, способно ограничить дальнейшее усиление гемопоэза в условиях 2-кратного действия нитрата кобальта за счет субстратного дефицита.

При исследовании АК фонда костного мозга в условиях однократного и хронического действия нитрата кобальта установлено, что повышение его пролиферативной активности протекает при дефиците некоторых АК. В этой связи представляется интересным вопрос, не влияет ли наблюдаемый дисбаланс на характер гемопоэза в этих условиях. Учитывая вышесказанное, было решено вводить внутримышечно смесь из 3 АК (глутамата, аспартата, аргинина), снижение концентрации которых отмечалось в нашем эксперименте, а благоприятный эффект от их действия описан в литературе для различных видов гипоксий.

При использовании АК смеси в условиях 2-кратного действия нитрата кобальта отмечали повышение количества ретикулоцитов в периферической крови и клеточности костного мозга. Данные изменения свидетельствуют о том, что дополнительное поступление субстратов с АК смесью усиливает регенераторный ответ костного мозга.

Концентрация отдельных метаболитических групп свободных АК в костно-мозговой жидкости при использовании АК смеси в условиях хронического действия кобальта повышалась по сравнению с группой без ее использования. Так, отмечалось повышение концентрации АК группы а-КГ, группы ПВК, сукцинил-КоА до уровня контрольных значений. Все это свидетельствовало о более полном АК обеспечении костного мозга в условиях введения АК смеси по сравнению с хроническим действием кобальта без ее использования.

Концентрация отдельных метаболитических групп свободных АК в миелокариocyтах при использовании АК смеси не отличалась от контрольных значений, за исключением сниженного содержания кетогенных АК. Наиболее интенсивно в миелокариocyтах снижалась концентрация цистеина, изолейцина, лейцина, фенилаланина, лизина, аргинина.

Таким образом, использование АК смеси в условиях хронического введения нитрата кобальта способствует поддержанию концентрации отдельных АК и их метаболитических групп в миелокариocyтах на уровне контрольных значений, а в костно-мозговой жидкости незначительно превышая их.

Среди разнообразных экстремальных факторов ионизирующее излучение до сих пор привлекает к себе пристальное внимание исследователей. В остром опыте животных облучали однократно в дозе 2 Гр. При этом в периферической крови наблюдалось снижение общего количества эритроцитов на 4-5 сутки, с последующей нормализацией их количества к 15 суткам. Концентрация гемоглобина была сниженной на протяжении всего постлучевого периода вплоть до 30 суток. Общее количество лейкоцитов при остром облучении снижалось начиная с 1 суток, причем как за счет лимфоцитов, так и за счет нейтрофильных гранулоцитов.

К 15 суткам общее количество лейкоцитов достигало контроля. Лимфопения сохранялась до 30 суток. Облучение в указанной дозе приводит к опустошению костного мозга. На 1 сутки отмечается снижение клеточности костного мозга на 73.3% от контроля, а к 5 суткам — частичное восстановление его клеточности. Но низкий уровень клеточности костного мозга сохранялся до 30 суток. Таким образом, анализ полученных результатов показал, что при однократном облучении крыс в дозе 2 Гр частичное восстановление гематологических показателей наступает к 15 суткам, однако, окончательного восстановления не происходит даже спустя месяц после воздействия ионизирующей радиации, т.к. сохраняется анемия, ретикулоцитоз, лимфопения, сдвиг лейкоформулы влево, поддерживается на низком уровне клеточность костного мозга.

При однократном облучении в дозе 2 Гр наблюдалось снижение суммарной концентрации свободных АК в плазме крови, причем наиболее всего за счет незаменимых АК и АКРУЦ. Известно, что ранний постлучевой период сопровождается развитием энергодефицита [34, 157]. И хотя непосредственный вклад АК в реакции энергетического обмена невелик, он существенно возрастает в экстремальных условиях (М.Н. Кондрашова, 1991). Поэтому, наблюдаемое снижение концентрации в плазме крови концентрации АК следующих групп: сукцинил КоА, ПВК, АцКоА, АКРУЦ расценивается нами, как адаптивная реакция, направленная на покрытие энергетического дефицита. Отдельные АК внутри пула плазмы также претерпевают существенные изменения в самые ранние сроки после действия ионизирующего излучения. Так на 1 сутки после облучения отмечается снижение концентрации в плазме: серина, глутаминовой кислоты, глицина, валина, цистеина, лейцина, фенилаланина и аргинина. Повышение концентрации

отмечено для тирозина и таурина. Повышение концентрации таурина в плазме является ранней дозозависимой реакцией на действие ионизирующей радиации [116, 117, 118] и обусловлено деструкцией радиочувствительных тканей [166, 231]. Наблюдаемая гипертауринемия сопровождалась максимальной лейкопенией, лимфопенией, снижением клеточности костного мозга. Кроме того, наиболее значительно в плазме крови снижалась концентрация цистеина, входящего в состав группы эндогенных радиопротекторов организма. До конца исследования (30 сутки) в плазме крови оставалась сниженной концентрация глицина, лейцина, аргинина, аспарагиновой кислоты, треонина.

Суммарная концентрация свободных АК и их метаболитических групп в костно-мозговой жидкости после однократного облучения (2 Гр) превышала контрольные значения, наиболее всего на 1 и 30 сутки. Повышение концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости происходило за счет таурина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина, глутамина, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, тирозина, гистидина. Наблюдаемые изменения, в ранний период (на 1 сутки) после облучения обусловлены массовым разрушением миелокариоцитов (клеточность снижается при этом на 75%) и выходом их содержимого в экстрацеллюлярную среду, а в более поздние сроки (на 30 сутки) активным потреблением АК из циркулирующей крови. Повышение концентрации свободных АК в костно-мозговой жидкости, скорее всего, следует расценивать как благоприятное метаболитическое условие, так как на этом фоне клеточность костного мозга повышалась на 95.5% по сравнению с первыми сутками облучения.

Концентрация ряда АК в миелокариоцитах на 1 сутки после однократного облучения снижалась, в особенности аспартата, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, гистидина, аргинина,

а также АК групп АсКоА и сукцинил КоА. Возможно, что снижение концентрации указанных АК в миелокариocyтах в поздний период (15-30 сутки) способно лимитировать гемопоэз в данных условиях.

Хроническое облучение сопровождается менее значительными изменениями гематологических показателей, чем острое. Что касается АК, то содержание большинства из них в крови, костно-мозговой жидкости и клетках снижалось. Интересно, что на фоне сниженной концентрации АК в миелокариocyтах клеточность костного мозга поддерживалась в пределах нормы. Очевидно это свидетельствует об усиленном включении АК в синтетические процессы.

С целью защиты кроветворной ткани от повреждающего действия внешнего ионизирующего излучения применяют разнообразные средства. Наиболее перспективным в условиях действия "малых" доз облучения является поиск таких веществ, которые бы повышали неспецифическую резистентность организма и ускоряли постлучевую регенерацию гемопоэтической ткани. Этим требованиям отвечают препараты растительного происхождения, проявляющие свойства адаптогенов [215, 221, 258]. Кроме растительных препаратов, к числу наиболее эффективных адаптогенов относят некоторые витамины, микроэлементы и АК [92, 214].

При использовании аспарагиновой кислоты (30 мг/кг) на фоне острого облучения происходило снижение концентрации отдельных АК и их метаболитических групп в костно-мозговой жидкости до уровня контрольных значений параллельно с повышением их концентрации до уровня контроля в миелокариocyтах. Однако такие изменения АК в костно-мозговой ткани существенно-го влияния на характер гемопоэза не оказали.

Использование аспартата в "микродозах" (100мкг/кг) в условиях хронического облучения не привело к изменениям в АК спектре кроветворной ткани по сравнению с группой без его использования и не повлияло на течение гемопоэза в этих условиях, повышая лишь концентрацию гемоглобина.

Использование экстрактов золотого корня и чаги в условиях хронического облучения оказывает заметный защитный эффект на кроветворную ткань, снижая степень постлучевой лейкопении и лимфопении, повышая уровень гемоглобина. Так, уже на 1 сутки после облучения отмечено менее значительное снижение общего количества лейкоцитов – на 48.7% при использовании золотого корня и на 19.7% при использовании чаги по сравнению с уменьшением их количества на 67.9% ($p = 0.01$) в условиях облучения без их применения. Однако полной нормализации показателей крови в этих условиях не происходит даже по истечении месяца после облучения.

На 30 сутки от начала хронического облучения концентрация большинства АК в миелокариocyтах снижена: таурина, аспартата, треонина, серина, глутамата, глицина, аланина, лейцина, лизина, гистидина, аргинина, а также АК следующих метаболических групп: ПВК, АцКоА, α -КГ, сукцинил КоА. При использовании растительных экстрактов в условиях хронического облучения в миелокариocyтах отмечалось повышение концентрации указанных АК и их метаболических групп до уровня контрольных значений.

Таким образом, при использовании растительных экстрактов отмечалось более экономное расходование костно-мозговой ткани таких ценных субстратов, как АК на энергетические нужды. Это происходит благодаря усиленному вовлечению в энергообразование углеводов и жиров, а также дополнительному суб-

стратному обеспечению, в том числе АК и интермедиатами ЦТК, поступившими с растительными препаратами [131, 215]. Таким образом, нормализация до уровня контрольных значений концентрации АК различных метаболических групп (кроме сукцинил КоА) в миелокариocyтах и костно-мозговой жидкости, является, на наш взгляд, благоприятным метаболическим условием, способным обеспечить при этом регенерацию. Зарегистрированная более полная субстратная обеспеченность костного мозга позволяет поддерживать его пролиферативный потенциал на высоком уровне, тогда как формирующийся при хроническом облучении дефицит отдельных АК, возможно, является лимитирующим фактором, тормозящим регенераторные процессы в костно-мозговой ткани в этих условиях.

При сравнении групп с использованием золотого корня или чаги на фоне хронического облучения достоверных различий между ними по гематологическим показателям и АК составу исследуемых жидкостей не выявлено, что позволяет предположить существование единого механизма их действия.

Таким образом, проведенные исследования позволили качественно и количественно оценить состояние АК обмена в кроветворной ткани при экстремальных воздействиях на организм и дали основание для заключений о возможном влиянии его изменений на характер гемопоэза. Полученные данные о возможности коррекции гемопоэза в экстремальных условиях посредством изменения АК спектра кроветворной ткани могут быть использованы для поиска гемопоэзиндуцирующих факторов в условиях различной патологии системы крови.

1. При действии нитрата кобальта и ионизирующего излучения в кроветворной ткани происходит перестройка азотистого метаболизма, проявляющаяся количественными сдвигами АК состава плазмы крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитов. В условиях действия экстремальных факторов вклад АК в реакции энергетического и пластического обменов возрастает, о чем свидетельствует усиленное их расходование костно-мозговой тканью для адекватного обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки. Наблюдается перераспределение АК фондов между плазмой крови, костно-мозговой жидкостью и миелокариоцитами.

2. На основании проведенного анализа изменений содержания отдельных АК в плазме крови, костно-мозговой жидкости и миелокариоцитах, в условиях усиленной пролиферации эритроидного ростка при однократном введении нитрата кобальта, выделены АК, концентрация которых во всех трех исследуемых средах снижена, вследствие чего они способны лимитировать гемопоз: аспартат, глутамат, пролин, глицин, аланин, валин, лейцин, аргинин.

3. В сравнении с однократным действием кобальта при его хроническом введении в костном мозге отмечается более экономное расходование свободных АК в различных метаболических процессах. Незначительный дефицит, в процессе индуцированного 7-кратным действием кобальта эритропоза, миелокариоциты испытывали в цистеине, изолейцине, фенилаланине и аргинине, а также в АК группы AcCoA и succinyl CoA , на фоне поддержания их концентрации (кроме succinyl CoA) в пределах контрольных значений в костно-мозговой жидкости.

4. Использование АК смеси (аспартат, глутамат, аргинин) в условиях хронического действия нитрата кобальта способствует более полному обеспечению костного мозга аминокислотами, поддерживая концентрацию отдельных АК и их метаболитических групп в миелокариocyтах на уровне контрольных значений, а в костно-мозговой жидкости выше их, что обеспечивает дополнительную субстратную стимуляцию эритропоэза, проявляющуюся в виде прироста ретикулоцитов периферической крови.

5. Наиболее значительно на 1 сутки после однократного облучения в миелокариocyтах снижалась концентрация аспартата, валина, цистеина, изолейцина, лейцина, гистидина, аргинина. Концентрация указанных АК поддерживалась на сниженном уровне вплоть до 30 суток на фоне повышения их содержания в экстрацеллюлярной среде и снижения в плазме. Данное перераспределение АК на фоне частичного восстановления клеточности костного мозга свидетельствует об активном их использовании в процессах гемопоэза, а их низкий уровень в миелокариocyтах следует рассматривать как один из факторов, лимитирующих гемопоэз в этих условиях.

6. В условиях хронического облучения отмечается снижение концентрации отдельных АК и их метаболитических групп в костно-мозговой жидкости и миелокариocyтах (незаменимых, заменимых, АК группы сукцинил КоА, ПВК, α-КГ), а при введении природных растительных экстрактов чаги и золотого корня — повышение их концентрации до уровня контрольных значений, что является благоприятным метаболитическим условием, способствующим более эффективному восстановлению гемопоэза.

Считаю своим приятным долгом выразить глубокую благодарность моему научному руководителю академику АЕН РФ, доктору медицинских наук, профессору

ЯСТРЕБОВУ Анатолию Петровичу

за постоянное внимание к работе и большую помощь в ее выполнении.

Выражаю искреннюю признательность всем сотрудникам кафедры патологической физиологии УрГМА за оказанную помощь в работе и дружескую поддержку.

1. Абдукадыров К.М., Щербакова Е.Г., Тхоржевская З.С. Парентеральное питание у больных лейкозами // Гематология и трансфузиология.- 1986.- № 7.- С. 3-6.
2. Абрамович А.Б., Ковалева Л.Г. Изменения аминокислотного состава сыворотки крови больных острым лейкозом // Проблемы гематологии и переливания крови.- 1971.- № 12.- С.22-27.
3. Абраров А.П., Касымходжаев Э.С. К вопросу об экспериментальной кобальтовой полицитемии // Мед. журнал Узбекистана.- 1972.- № 7.- С. 50-51.
4. Автоматический анализатор аминокислот - ААА 339 М. Руководство по обслуживанию.- Прага 4 - Модржаны : Микротехна, 1988.- 138 с.
5. Алмазов В.А., Хмелевская Т.А., Бенисович В.И. Свободные аминокислоты сыворотки крови больных лейкозами и панцитопенией // Лаб. дело.- 1969.- № 4.- С. 16-18.
6. Аминокислоты в медицине / В.И.Западнюк, Л.П.Купраш, М.У.Заика, И.С. Безверхая.- Киев: Здоров'я, 1982.- 200 с.
7. Антонов В.И., Слотвицкий С.Е. Особенности изменения глутаминовой и аспарагиновой кислоты в крови и печени крыс в условиях высокогорья // Физиология и патология организма в условиях высокогорья Киргизии: Сб. научн. тр.- Фрунзе, 1982.- Т. 145.- С.88-92.
8. Асиньяров Г.З., Случевская Н.Б. Реакция эритропоэза на гипоксию у крыс при белковом голодании и полицитемии // Гомеостатич. процессы в изолир. системах и организме: Сб. научн. тр.- Красноярск, 1983.- С. 49-55.
9. Атарская Л.И., Фридман Я.Д., Немальцева Т.Г. Противогипоксическая и нейронная активность смешанно-лигандных соединений кобальта с аскорбиновой кислотой и аминокислотами // Хим.-фарм. журнал .- 1990.- № 10.- С.34-36.

- 10.Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные кроветворные клетки человека.- Л.: Наука, 1985.- 204 с.
- 11.Афонин А.Б. Морфофункциональная характеристика лимфоидных элементов, накапливающихся в костном мозге крыс в период постлучевой регенерации гемопоэза // Стволовые клетки и опухолевый рост: Сб. научн. тр.- Киев: Наукова думка, 1985.-С.233-235.
- 12.Бабаева А.Г., Белан Е.И. Лимфоцитарно-макрофагальная регуляция репаративного эритропоэза // Вестник АМН СССР.- 1990.- № 9.- С. 27-30.
- 13.Базарный В.В., Осипенко А.В. Аспарагиновая кислота - регулятор гемопоэза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1992.- № 9.- С. 293-294.
- 14.Базарный В.В., Осипенко А.В. К вопросу о действии Т-активина на коммитированные клетки предшественники миелопоэза // Иммунология.- 1991.- № 6.- С. 39-40.
- 15.Базарный В.В., Ястребов А.П. К механизму иммуностропного эффекта аспарагиновой кислоты //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1990.- № 11.- С. 468-469.
- 16.Бала Ю.М., Лифшиц В.М.,Немых В.Н. Кейлоны и антикейлоны в гематологии // Проблемы гематологии и переливания крови.-1981.- Т.26, № 12.- С. 50-54.
- 17.Балашова И.И., Рыбка В.И. Глутаминовая кислота в комплексном лечении дефицитных анемий у детей // Педиатрия.- 1976.- № 8.- С. 59-60.
- 18.Барабой В.А., Суткова Д.А. Энергетический обмен при стрессовых воздействиях (на примере ионизирующей радиации), его саморегуляция и коррекция // Украинский биохимический журнал.- 1983.- Т. 55, № 1.- С. 93-105.
- 19.Басалаева Л.Н., Согомонян Л.М. Изучение влияния локального облучения на экскрецию оксипролина // Радиобиология.- 1990.- Т.30, в. 3.- С.415-417.

20. Баскович Г.А., Бондина В.А., Кочетов Н.И., Чаплыгина В.А. Глутаминовая и аспарагиновая кислоты в комплексном лечении циркуляторной гипоксии. // Патологич. физиология и эксперимент. терапия. - 1978. - № 1. - С. 20-25.
21. Безкровная Л.А., Докшина Г.А. Источники гиперэкскреции таурина у крыс после облучения // Радиобиология. - 1980. - Т. XX, в. 3. - С. 455-459.
22. Безкровная Л.А., Костеша Н.Я. Изучение диагностической ценности состояния тауринурии в ранние сроки после облучения животных // Мед. радиология. - 1990. - № 3. - С. 23-25.
23. Бекназарова З.Н. Белково-аминокислотный состав крови при алиментарно-инфекционной анемии у детей раннего возраста // Мед. журнал Узбекистана. - 1974. - № 3. - С. 16-18.
24. Белокрылов Г.А. Иммуностимулирующее свойство аспарагиновой кислоты // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. - 1986. - № 8. - С. 213-215.
25. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В. Количественная характеристика действия на иммунный ответ некоторых аминокислот // Иммунология. - 1988. - № 3. - С. 61-64.
26. Белокрылов В.Г., Молчанова И.В. Левамин и церебролизин как иммуностимуляторы // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. - 1992. - № 2. - С. 165-166.
27. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В., Сорочинская Е.И. Способность некоторых аминокислот, входящих в состав белка стимулировать тимусзависимый иммунный ответ // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. - 1986. - № 7. - С. 51-53.
28. Белокрылов Г.А. Неоднозначность действия пептидов и составляющих их аминокислот на антителогенез и фагоцитарную активность нейтрофилов у мышей // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины. - 1991. - № 1. - С. 53-55.
29. Белокрылов Г.А., Попова О.Я., Деревнина О.Н., Молчанова И.В. Неоднозначность действия больших и малых доз аминокислотных препаратов на иммунный ответ и фагоцитоз у мышей. // Бюллетень

- эксперимен. биологии и медицины.- 1994.- Т. СХУІІ, N 5.-С. 500-501.
30. Белоусова О.И., Горизонтов П.Д., Федотова М.И. Радиация и система крови.- М.: Атомиздат, 1979.- 128 с.
 31. Березов Т.Т. Биоинтез аспарагина и опухолевый рост // Вестник АМН СССР.- 1982.- N 3.- С. 68-74.
 32. Березов Т.Т. Метаболизм аминокислот и злокачественный рост // Вестник АМН СССР.- 1982.- N 9.- С. 19-24.
 33. Березов Т.Т., Аптекарь Л.С., Зинкевич А.К. Специфичность обмена глутамина при предопухолевых заболеваниях и раке желудка у человека // Вопросы мед. химии.- 1977.- N 4.- С.555-558.
 34. Биохимические основы действия радиопротекторов /Е.Ф.Романцев, В.Д.Блохина, З.И.Жуланова и др.- М.: Атомиздат, 1980.- 168 с.
 35. Болезни плода и новорожденного. Врожденные нарушения обмена веществ // Педиатрия. Руководство в 8 томах / Под ред. Р.Е.Бермана, В.Л.Вогана.- М.: Медицина, 1991.- Т.2.- С. 97-157.
 36. Боровикова Г.В., Машкова Н.Ю., Докшина Г.А. Влияние триптофана на глшконеогенез в перфузируемой печени облученных крыс // Радиобиология.- 1985.- Т. XXV, в. 5.- С. 636-639.
 37. Браунштейн А.Е. Биохимия аминокислотного обмена.- М.: АМН СССР, 1949.- 426 с.
 38. Браунштейн А.Е. Значение для клиники превращений аминокислот под действием фосфопиридоксальных ферментов // Вестник АМН СССР.- 1982.- N 9.- С. 3-9.
 39. Вайнберг М.Ш. Доза излучения // Мед. радиология.- 1991.- N 10.- С.53-55.
 40. Валов А.П. Влияние глутаминовой кислоты на некоторые показатели окислительных процессов в крови и тканях животных при гипоксической гипоксии. Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Свердловск, 1971.- 32 с.
 41. Василенко И.Я. Малые дозы ионизирующей радиации // Мед. радиология.- 1991.- N 1.- С. 48-51.

42. Взаимосвязь содержания глутамата и аспартата в сердце с его энергетическим состоянием после ишемии / О.И.Писаренко, О.Д.Олейников, В.С.Шульженко и др. // Кардиология.- 1990.- Т.30, N 8.- С. 65-69.
43. Виноградова З.А. Влияние ионизирующего излучения с низкой мощностью дозы на обмен глико- и мукополисахаридов в организме собак // Радиобиология.- 1983.- Т. XXIII, в.6.- С. 808-810.
44. Виру А.А., Эллер А.К. Адренокортикальная регуляция белкового обмена при длительных физических нагрузках // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1976. - Т. LXXXII, N 12.- С.1436-1439.
45. Владимиров В.Г. Биологические эффекты при внешнем воздействии малых доз ионизирующих излучений // Военно-мед. журнал.- 1989.- N 4.- С. 45-47.
46. Власова Т.Ф., Мирошникова Е.Б., Ушаков А.С. Исследование некоторых сторон аминокислотного метаболизма у человека в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Космич. биология и авиакосм. медицина.- 1985.- N 4.- С. 35-38.
47. Влияние антигипоксантов на биоэнергетические процессы и ПОЛ в ишемизированном миокарде / В.С.Тишкин, В.В.Дунаев, В.Н.Фаворитов и др.// Фармакология и токсикология: Республ. межведомств. сб.- Киев: Здоров'я, 1990.- в.25.- С. 35-40.
48. Влияние ионов кобальта на эритроидное кроветворение / В.П.Нефедов, В.П.Макаров, И.И.Моргулис и др.// Гематология и трансфузиология.- 1984.- N 6.- С. 40-43.
49. Влияние локального рентгеновского облучения области живота на содержание аминокислот в плазме крови и экскрецию их с мочой у собак и крыс / Б.Б.Мороз, П.С.Васильев, Л.Л. Федоровский и др. // Радиобиология.- 1987.- Т. XXVII, в. 3.- С. 332-338.
50. Влияние продуктов распада эритроцитов на СКК и образование эритропозтина / Я.Г.Ужанский, Н.М.Новиков, Б.Г.Юшков и др. // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1977.- N 8.- С. 143-145.

51. Воробьев А.И. Руководство по гематологии в 2 т. - М.: Медицина, 1985. - 448 с.
52. Врожденные нарушения обмена тирозина и их коррекция при опухолях у детей / В.Н. Байкова, И.М. Варес, В.Г. Рыбальченко и др. // Вопросы онкологии. - 1987. - Т. XXXIII, N 11. - С. 42-48.
53. Высоцкий В.Г., Власова Т.Ф., Ушаков А.С. Аминокислоты плазмы крови при алиментарном белковом голодании // Вопр. питания. - 1972. - N 5. - С. 39-42.
54. Гаврилов О.К., Козинцев Г.И., Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. - М.: Медицина. - 1985. - 288 с.
55. Гаибов Т.Д., Ахмедов Г.И., Абшиева В.М. Влияние ионизирующего излучения на содержание свободных аминокислот и активность аминотрансфераз // Азербайдж. мед. журн. - 1975. - N 2. - с. 31-35.
56. Гераськин С.А. Концепция биологического действия малых доз излучения на клетки // Радиацион. биология. Радиоэкология. - 1995. - Т. 35, в. 6. - С. 571-581.
57. Герман Н.Г. Количественные изменения свободных аминокислот сыворотки крови больных раком шейки матки в динамике лечения и в отдаленные сроки после лучевой терапии // Здравоохранение (Кишинев). - 1975. - N 2. - С. 36-39.
58. Гликопротеины и гемопоэз / Б.Г. Юшков, Г.К. Попов, М.В. Северин, А.П. Ястребов. - Екатеринбург: УрГМИ, 1994. - 127 с.
59. Глотов Н.А. Окислительные процессы в митохондриях при гипоксии и их коррекция глутаминовой кислотой. Автореф. дис.... докт. мед. наук. - Свердловск, 1973. - 28 с.
60. Глотова О.Н. Влияние глутамата, гамма-гидроксибутирата и гипербарической оксигенации на окислительные и пластические процессы в печени при постгеморрагической анемии: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Челябинск, 1985. - 18 с.
61. Глутаминовая кислота. Биохимическое обоснование практического использования. / Под ред. М.С. Волкова, А.М. Генкина, Н.А. Глотовой, Е.И. Маевского. - Свердловск: Средне-Ур. изд-во, 1975. - 120 с.

62. Гогуев Н.Т. Аминокислотный состав крови больных бронхиальной астмой в клинко-генеалогическом аспекте // Тер. архив.-1987. - N 3.- С. 29-31.
63. Гольдберг Е.Д. Изменение системы крови при хроническом действии малых доз ионизирующих излучений.- Томск.: изд-во ТГУ, 1964.- 70 с.
64. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза.- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1983.-160 с.
65. Гомеостаз / Под ред. П.Д. Горизонтова.- М.: Медицина, 1981.- 576 с.
66. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Противолучевые средства природного происхождения // Успехи современ. биологии.- 1991.- Т. 111, в. 2.- С. 302-316.
67. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. - М.: Медицина, 1983.- 240 с.
68. Горошинская И.А., Ананян А.А., Броницкая З.Г., Шугалей В.С. Активность Гл-6-ФДГ в сыворотке крови крыс при гипероксии, гипоксии и холодовом воздействии // Вопросы мед. химии.- 1984.- N 1.- С. 60-63.
69. Горчакова Н.А. Фрамакология глутаминовой кислоты и ее соединений // Фрамакология и токсикология: Сб. научн. тр.- Киев, Здоров'я, 1990.- в. 25.- С. 10-17.
70. Гринченко И.М. Состояние кроветворения при экспериментальном гипокортицизме: Автореф. дис.... канд. биол. наук.- Киев, 1988.- 24 с.
71. Гринштейн Ю.И., Скачилова Н.Н. Содержание гистидина в эритроцитах и нормобластах у больных с острой почечной недостаточностью и анемией // Гематология и трансфузиология.- 1984.- N 6.- С. 21-24.
72. Груздев Г.П. Острый радиационный костно-мозговой синдром.- М.: Медицина, 1988.- 144 с.
73. Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А. К вопросу о радиочувствительности клеточных элементов эритропоэтического

- ростка костного мозга (анализ по данным последствий аварии на ЧАЭС) // Радиацион. биология. Радиоз экология.- 1994.- Т. 34, в. 4-5.- С. 587-597.
- 74.Гудим В.И. Роль гуморальных регуляторов в регуляции гемопоеза // Гематология и трансфузиология.- 1984.- N 1.- С. 42-48.
- 75.Дегтярева И.И., Солодова Е.В. Нарушение аминокислотного фонда сыворотки крови и слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью // Терапевтич. архив.- 1984.- N 8.- С. 100-106.
- 76.Действие продуктов распада гранулоцитов на гранулоцитопоез / М.Г.Кахетелидзе, Н.А.Федоров, Г.Н.Курбанова, Т.А.Пригижина // Проблемы гематологии и переливания крови.- 1980.- Т.25, N 8.- С.31-36.
- 77.Дементьева Л.А., Яременко К.В. Влияние экстракта родиолы розовой на опухолевый процесс в эксперименте // Вопросы онкологии.- 1987.- Т. XXXIII, N 7.- С. 57-60.
- 78.Дешевой Ю.Б. Роль гипофиза в ранней реакции органов кроветворения на стресс // Патол. физиология и эксперимент. терапия.- 1980.- N 2.- С. 50-54.
- 79.Джафаров Алисахиб Джафар Оглы Клиническое значение состояния белково-аминокислотного обмена у больных хронической железодифицитной анемией в зависимости от тяжести болезни и проводимой терапии : Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Баку, 1984.-24 с.
- 80.Диасамидзе Г.А., Кометиани П.А. Транспорт свободных аминокислот в головном мозгу // Успехи современ. биологии.- 1970.- Т. 69, в. 3.- С. 364-379.
- 81.Дикая Н.А. Аминокислоты сыворотки крови и их взаимосвязь с микроэлементами у детей раннего возраста, больных анемией : Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Иваново, 1974.- 20 с.
- 82.Довганский А.П., Курцер Б.М., Зорькина Т.А. Печень при экстремальных состояниях.- Кишинев : Штиинца, 1989.- 136 с.
- 83.Дьячкова А.Я. О нарушении обмена тирозина при лейкозе: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Москва, 1965.- 20 с.

84. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Мелик-Гайказян Е.В. К природе и биологической роли лимфоцитоза, развивающегося в кроветворной ткани костного мозга при его локальном облучении // Радиобиология.-1981.- Т. XX1, в. 6.- С. 873-877.
85. Жадкевич М.М., Баратова Л.А., Матвеев Д.В. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом : значение индекса Фишера // Лаб. дело.- 1989.- № 2.- С. 29-32.
86. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология.- М.: Медицина, 1989.- 176 с.
87. Жеребцов Л.А., Митеров Ю.Г., Кубанцева И.В. Гемопротекторы в комплексной терапии хронического гепатита и цирроза печени // Гематология и трансфузиология.- 1988.- № 7.- С. 3-7.
88. Шихарева А.И., Щецкая Н.Н., Тажудинова С.И. Влияние аминокислот на содержание фосфолипидов в печени, сыворотке крови и гемокоагуляцию // Вопросы мед. химии.- 1982.- № 1.- С. 64-67.
89. Зайденберг Ж.А., Писаржевский С.А., Носова И.М. Исследование репаративных процессов в тканях ран экспериментальных животных после введения глицина // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1981.- Т. XCII, № 11.- С. 599-601.
90. Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Киселев Е.Н. Препараты для парентерального питания в качестве средств, повышающих резистентность организма к гипоксии // Гематология и трансфузиология.- 1986.- № 12.- С. 18-20.
91. Зозулякова С.В., Колосова Н.Н. Свободные аминокислоты в сыворотке крови при лейкозах // Вопросы онкологии .- 1969.- № 8.- С. 32-37.
92. Зотова М.Г., Борисов В.П. Эффективность некоторых аминокислот в сочетании с витаминами при пролонгированном облучении // Радиобиология.- 1969.- Т. 1X, № 4.- С. 567-569.
93. Иванов А.П. Содержание некоторых свободных аминокислот в сыворотке крови больных железодефицитным малокровием: Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Саратов, 1971.- 14 с.
94. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка резуль-

- татов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам.- М.: Медицина, 1990.- 224 с.
95. Изатуллаев Е.А., Галбаев Т.Д., Мамирова Т.Н. К определению свободных аминокислот в тканях организма // Вопросы питания.- 1986.- № 2.- С. 64-67.
 96. Изменение в системе кроветворения в отдаленные сроки после острого и хронического лучевого воздействия / А.С.Ягунов, С.В.Токалов, Л.И.Геер и др. // Мед. радиология.- 1993.- № 9.- С. 37-40.
 97. Ильин Б.Н. Биологические и медицинские аспекты действия малых уровней радиации // Радиационная гигиена: Сб.научн.тр.- Ленинград, 1986.- С. 27-35.
 98. Ингибирование метионином бластомогенеза, индуцированного рентгеновским облучением / Г.И.Мирецкий, В.Н.Анисимов, П.В.Рамзаев, М.Н.Троицкая // Ленинградский НИИ радиационной гигиены МЗ РСФСР, НИИ онкологии им. проф.Н.Н.Петрова МЗ СССР, Л.- Рукопись деп. ВИНТИ 04.06.87, № 4017 - В87.
 99. Использование экстракта золотого корня в патогенетической химиотерапии опухолей в эксперименте / С.Н.Удинцев, Л.А.Деметьева, К.В.Яременко // Сибирск. филиал института фармакологии АМН СССР,Томск.- Рукопись деп. в ВИНТИ 24.01.86, № 613 - В86 ДЕП.
 100. Исследование активности ферментов углеводного обмена клеток костного мозга крыс в условиях лучевого поражения / Б.Ф.Сухомлинов, Ю.С.Гриншк, Н.А.Сибирная и др. // Радиобиология.- 1990.- Т.30, в.5.- С. 619-622.
 101. Йенде Х., Еллинч Д., Бадер К. Определение свободных аминокислот в крови больных злокачественными опухолями яичников - вспомогательный метод диагностики заболевания и способ контроля за эффективностью лечения // Акушерство и гинекол.- 1988.- № 11.- С.42-44.
 102. Казаренко Т.Д. Ионнообменная хроматография аминокислот.- Новосибирск: Наука, 1975.- 136 с.

103. Казначеева А.И., Злыднев Н.З. Содержание свободных аминокислот у практически здоровых лиц в плазме крови, эритроцитах и моче // Лаб. дело.- 1976.- № 8.- С. 42-45.
104. Кинетические аспекты гемопоэза. / Под ред. Г.П. Козинца, Е.Д. Гольдберга.- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982.- 312 с.
105. Кисляков Ю.Я., Волжская А.М., Фокин А.С. Образование трансферрина и церулоплазмينا в крови крыс с острой нитритной метгемоглобинемией // Патол. физиология и эксперимент. терапия.- 1988.- № 4.- С. 51-54.
106. Климович И.И., Дорошенко Е.М., Амосова Н.Ю. Высокочувствительный метод анализа свободных аминокислот в тромбоцитах // IY Научн. съезд специалистов по клинич. лаборатор. диагностике: Тез. докл.- Гродно, 1992.- С.147-148.
107. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица.- М.: Медицина, 1986.- 480 с.
108. Клячко В.Р., Манушарова Р.А., Казеев К.Н. Проба с лейцином в диагностике инсулином // Сов. медицина.-1972.- № 6.- С.18-22.
109. Кобальт / Под ред. чл.-корр. АМН СССР Н.Ф.Измерова // Сер. Научн. обзор совр. литер. по токсичности и опасности хим. веществ.- М.: Центр Междунар. проектов ГКНТ, 1986.- 52 с.
110. Кобылянский Л.Н. Метаболизм аминокислот при травме.- Кишинев.: Штиинца, 1978.- 124 с.
111. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации: Пер. с англ.- М.: Энергоатомиздат, 1986.- 184 с.
112. Козлов И.А., Мецераков А.В. Динамика аминокислотного спектра плазмы у кардиохирургических больных с сердечной кахексией на фоне предоперационного интенсивного энтерального питания // Кровообращение.- 1987.- Т. XX, № 5.- С. 37-40.
113. Козлов Н.Б. Аммиак, его обмен и роль в патологии.- М.: Медицина, 1971.- 128 с.
114. Компенсаторно-приспособительные реакции гемопоэза индуцированного микроокружения костного мозга при стрессе / А.М.Дыгай, Е.Д.Гольдберг, В.П.Шахов и др. // Гематология и трансфузио-

- логия.- 1992.- N 1.- С. 3-5.
115. Коннов Б.А., Коннова П.А., Лебедева Н.А., Шалек Р.А. Влияние протонной терапии на белково-аминокислотный метаболизм при болезни Иценко-Кушинга // Мед. радиология.- 1991.- N 7.- С. 16-18.
 116. Коннова Л.А., Комар В.Е. Изменения аминокислотного состава сыворотки крови у крыс под воздействием ионизирующего облучения // Радиобиология.- 1980.- Т. XX, в. 4.- С. 582-584.
 117. Коннова Л.А., Коннов Б.А., Комар В.Е. Показатели белково-аминокислотного обмена в раннем периоде после общего равномерного гамма и протонного облучения // Радиобиология.- 1991.- Т. 31, в. 3.- С. 410-413.
 118. Коннова Л.А., Новоселова Г.С. Изменение обмена таурина и триптофана после комбинированного радиационно-термического поражения // Патол. физиология и эксперимент. терапия.- 1986.- N 6.- С. 53-56.
 119. Копытин Б.М., Новикова Н.В. К вопросу об изменении обмена веществ при адаптации к условиям высокогорья // Здравоохранение Киргизии.- 1978.- N 1.- С. 51-56.
 120. Кораблев М.В., Лукиенко П.И. Противогипокические средства.- Минск.: "Беларусь", 1976.- 128 с.
 121. Коркач В.И. Влияние гормонов на активность АсАТ и АлАТ // Врачебное дело.- 1990.- N 6.- С. 66-70.
 122. Корнеев А.А., Комиссарова И.А. О механизме повреждающего действия гипоксии на дыхательную цепь и способах ее фармакологической коррекции // Эксперимен. и клинич. фармакология.- 1994.- N 1.- С. 45-47.
 123. Короткевич А.О. Изменения в эндокринной системе собак при кровяной форме лучевой болезни // Радиобиология.- 1987.- Т. XXV11, в. 6.- С. 765-769.
 124. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. - М.: Медицина, 1975.- 384 с.

125. Костыченков В.Н., Фаращук Н.Ф. Влияние фармакологических средств на развитие гемической гипоксии // Фармакология и токсикология.- 1982.- N 1.- С. 76-79.
126. Кочеткова А.П. Состояние белкового и липидного обмена при заболеваниях системы крови у детей: Автореф.дис.... докт.мед. наук.- Куйбышев, 1975.- 32 с.
127. Кремер Ю.Н., Витолина С.П., Пупеле О.Я., Шугалей А.А. Биохимические аспекты использования смесей аминокислот в парентеральном питании // Проблемы гематологии и переливания крови.- 1975.- N 11.- С. 51-54.
128. Кричевская А.А., Шугалей В.С., Ананян А.А., Зигова И.Г. Оценка эффективности защитного действия аргинина в условиях холодового стресса // Вопросы мед. химии.- 1985.- N 6.- С. 50-53.
129. Крохотина Л.В., Павлов А.Д. Влияние кобальта на газовый состав крови, содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах и уровень эритропоэтина в сыворотке крови // Пат.физиология и эксперим. терапия .-1986.- N5.- С. 65-67.
130. Кузин А.М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии // Радиобиология.- 1991.- Т. 31, в.1.- С. 16-21.
131. Куркин В.А., Запесочная Г.Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола (обзор) // Химико-фармацевтический журнал.- 1986.- N 10.- С. 1231-1244.
132. Курцер Б.М., Довганский А.П. Изменение аминокислотного состава кроветворных органов при комбинированной ожогово-лучевой травме // Здравоохранение Кишинева.- 1980.- N 3.- С. 25-26.
133. Курцер Б.М., Кобылянский Л.Н., Лысенко С.А., Ткаченко Л.И. Свободные аминокислоты крови и некоторых органов при гипоксии // Здравоохранение (Кишинев).- 1975.- N 4.- С. 26-27.
134. Лаптева Т.А. Обмен аминокислот у крыс в ранней постлучевой период и противолучевая эффективность аминокислотных смесей: Автореф.дис.... канд. биол. наук.- Ленинград, 1988.- 22 с.
135. Ларионова Е.М. Влияние ионизирующего излучения и низкой температуры на содержание и обмен аминокислот в организме жи-

- вотных. Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Свердловск, 1968.- 24 с.
136. Лебедева З.Н. Исследование уровня свободных аминокислот у здоровых людей (методом ионообменной хроматографии на бумаге) // Вопросы питания.- 1963.- N 1.- С. 55-56.
137. Левчук А.А., Пальмина Н.П., Раушенбах М.О. Влияние канцерогенных метаболитов ароматических аминокислот на окислительные процессы в мышцах *in vitro* и *in vivo* // Бюл. экс. биологии и медицины.- 1987.- N 7.- С. 75-77.
138. Ленинджер А. Метаболизм аминокислот // Основы биохимии. / Пер. с англ.- М.: Мир, 1985.- Т.1.- С.107-132.- Т.2.- С.571-601, 653-683.- Т.3.- С.812-849.
139. Липкан Г.Н., Вишневская М.Г., Короткоручко А.Г. Усвоение препарата из кристаллических аминокислот "Альвезина нового" в условиях иммобилизационного стресса // Вопросы питания.- 1989.- N 3.- С. 70-71.
140. Липперт Г. Международная система (СИ) в медицине.- М.: Медицина, 1980.- 208 с.
141. Ляпиков Б.Г., Ткачук Е.Н. Тканевая гипоксия: клинко-биохимические аспекты // Вопросы мед. химии.- 1995.- Т. 41, N 2.- С. 2-8.
142. Майстер А. Биохимия аминокислот /Пер. с англ.- М.:Ин. литература, 1961.- 530 с.
143. Макеев О.Г. Влияние метаболитов на гемопоэз при экстремальных воздействиях: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.- Челябинск, 1981.- 22 с.
144. Маслова Л.В., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Кардиопротекторные эффекты адаптогенов растительного происхождения // Бюл. экс. биологии и медицины.- 1993.- N 3.- С. 269-271.
145. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях.- М.: Медицина, 1993.- ч.2., гл. VII-VIII.- С. 111-122.
146. Маякова Н.В. Влияние рентгеновского облучения на синтез глутаминовой кислоты и аланина в тканях // Здравоохранение (Ки-

- шинев).- 1975.- N 6.- С. 31-33.
147. Меерсон Ф.З. Роль стресса в механизме долговременной адаптации и профилактике стрессорных повреждений // Патол. физиология и эксперимент. терапия.- 1980.- N 5.- С. 3-16.
 148. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике.- М.: Медицина.- 1987.- 368 с.
 149. Механизмы лучевой патологии.: Сб. научн. тр. / Под ред. Ю.Б. Кудряшова.- М.: Изд-во МГУ, 1984.- 133 с.
 150. Милутина Н.П., Ананян А.А., Шугалей В.С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1990.- N9.- С. 263-265.
 151. Милько В.И., Кириченко А.В., Чалая Л.А. Влияние парентерального азотистого питания на состав свободных аминокислот сыворотки крови и печеночной ткани облученных крыс // Радиобиология.- 1985.- Т. XXV, в.3.- С. 381-384.
 152. Миннебаев М.М., Мухутдинова Ф.И. Аминокислотный состав лимфы и крови при лихорадочной реакции различной продолжительности. // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1988.- N 2.- С. 155-158.
 153. Митянина Л.С., Гизатулин З.Я., Якобсон Г.С. Влияние глутаминовой кислоты на течение восстановительных процессов в коре надпочечников // Фармакология и токсикология.- 1984.- N 6.- С. 63-67.
 154. Могильницкая Л.В., Фан А.Н., Баранова Н.Ю. Влияние аргинина на свойства эритроцитарных мембран // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1992.- N 5.- С. 497-498.
 155. Молекулярные механизмы лучевой болезни. / Е.Ф. Романцев, В.Д. Блохина, З.И. Жуланова и др.- М.: Медицина, 1984.- 208 с.
 156. Монищев А.Я. Динамика кроветворения.- М.: Медицина, 1984.- 176 с.
 157. Мороз Б.Б., Федоровский Л.П., Дешевой Ю.Б. Влияние парентерального питания на процессы восстановления костного мозга

- в условиях неравномерного облучения в эксперименте // Гематология и трансфузиология.- 1986.- N 2.- С. 15-18.
158. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.- М.: Медицина, 1991.- 464 с.
159. Мухитдинова Т.К., Адинцова С.А., Сулейманова Т.С. Содержание свободных аминокислот в крови беременных женщин и их новорожденных // Мед. журнал Узбекистана.- 1982.- N 2.- С.36-38.
160. Мchedlishvili М.А., Чурадзе Т.А., Жоржوليани Л.Д. Ингибция анафилактического шока тирозином у морских свинок // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.-1986.-Т.СII, N 10.- С. 410-411.
161. Науменко О.И. Роль гемопозитического микроокружения костного мозга в норме и при лейкозе // Экспер. онкология.- 1992.- Т. 14, N 1.- С. 11-20.
162. Неклюдов А.Д. Метаболизм аминокислот и их использование при создании гемокорригирующих препаратов // Антибиотики и мед. биотехнология.- 1987.- Т. XXXII, N 4.- С. 302-312.
163. Неклюдов А.Д. Биологические свойства ароматических, гетероциклических, алифатических ω -аминокислот // Антибиотики и химиотерапия.- 1990.- Т.35, N 5.- С. 51-54.
164. Нестерин М.Ф., Порядков Л.Ф. Препараты аминокислот, предназначенные для внутривенного парентерального питания // Вопросы питания.- 1983.- N 3.- С. 3-8.
165. Нетяхата Ж.Н., Ляпун С.Н. Показатели аминокислотного обмена при патологии внутренних органов // Сов. медицина.- 1973.- N 3.- С. 38-43.
166. Нефедов Л.И. Метаболизм таурина у млекопитающих // Весці Акадэміі Навук Беларускай ССР.- 1990.- N 5.- С. 99-106.
167. Нефедов Л.И. Проявления биологической активности таурина // Весці Акадэміі Навук Беларусі.- 1992.- N 3-4.- С. 99-106.
168. Нефедов Л.И. Формирование фонда свободных аминокислот и их производных в условиях метаболического дисбаланса: Автореф. дис.... докт. мед. наук.- Минск, 1993.- 36 с.

169. Нигуляну В.И. Влияние гормонов коры надпочечников на белковый обмен в печени при тяжелой механической травме // Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1981.- № 6.- С. 33-36.
170. Никитин Е.Н., Корепанов А.М., Миронова Н.В. Применение активаторов белкового обмена в комплексной терапии железодефицитных анемий // Гематология и трансфузиология.- 1987.- № 4.- С. 22- 25.
171. Никифоров А.П. Влияние глутаминовой кислоты на содержание свободных аминокислот в тканях в норме и при гипоксии: Автореф. дис....канд.мед.наук.- Свердловск, 1967.- 17 с.
172. Нормальное кроветворение и его регуляция./ Под ред.Н.А.Федорова.- М.: Медицина, 1976.- 543 с.
173. Ньюсомл Э., Старт К. Регуляция метаболизма.- М.: Мир, 1977.- 407 с.
174. О гипоталамическом влиянии на гемопоэз / З.М.Лиховецкая, Т.А.Пригожина, Г.Н.Курбанова и др. // Гематология и трансфузиология.- 1984.- № 1.- С.34-39.
175. О роли интегративных взаимодействий глюкокортикоидов, Т-лимфоцитов и макрофагов в регуляции клеток-предшественников гемопоэза при экстремальных воздействиях / Е.Д.Гольдберг, А.М.Дыгай, В.П.Шахов и др. // Радиобиология стволовых и клоногенных клеток: Сб. научн. тр.- Обнинск, 1986.- С. 27-31.
176. О роли тимуса регуляции костно-мозгового кроветворения при стрессе / А.М. Дыгай, Е.В. Кириянова и др. // Бюллетень эксперим. биологии и медицины - 1986.- Т. СІ, № 4.-С. 397-399.
177. Об участии глюкокортикоидов в механизмах регуляции процессов пролиферации и дифференцировки различных типов гемопоэтических клеток-предшественников при стрессе / Е.Д.Гольдберг, А.М.Дыгай, В.П.Шахов, Е.В.Кириенкова // Гематология и трансфузиология.- 1987.- № 6.- С. 47.
178. Огава М. Стволовая кроветворная клетка: стохастическая диф-

- Ференцировка и гуморальный контроль пролиферации // Гематология и трансфузиология.- 1990.- N 2.- С. 24-30.
- 179.Павлов А.Д. Молекулярная структура регуляции эритрона // Гематология и трансфузиология.- 1988.- N 5.- С. 12-15.
- 180.Павлов В.А. Влияние глутамата натрия на метаболизм некоторых свободных аминокислот плазмы крови, костного мозга и печени при массивной кровопотере: Дис.... канд. мед. наук.- Свердловск, 1987.- 161 с.
- 181.Пащенко А.Е., Шимша А.А. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови и ожоговой жидкости при термических ожогах// Клинич. хирургия.- 1979.- N 3.- С. 13-15.
- 182.Пегель В.А., Ксенц С.М., Щербаков Ю.В. Влияние физических нагрузок на динамику выведения аминокислот мочой у собак // Физиол. журнал им.И.М.Сеченова.- 1968.- Т.11У, N 9.- с.1102-1106.
- 183.Писаренко О.И., Соломатина Е.С., Студнева И.М. Влияние экзогенных аминокислот на сократительную функцию и метаболизм азотистых соединений сердца при аноксии //Кардиология.-1982.- N 11.- С. 63-68.
- 184.Писаренко О.И., Соломатина Е.С., Студнева И.М. Образование промежуточных продуктов цикла ТКК и аммиака из свободных аминокислот мышцы сердца при аноксии // Биохимия.- 1986.- Т. 51, в. 8.- С. 1276-1285.
- 185.Писаренко О.И., Соломатина Е.С., Студнева И.М. Взаимосвязь между содержанием глутамата и аденинуклеотидов в митохондриях сердца при гипоксии // Биохимия.- 1987.- Т. 52, в. 4.- С. 543-549.
- 186.Попов И.Г., Лацкевич А.А. Некоторые особенности содержания аминокислот в крови у космонавтов, совершивших 185-суточный полет // Космич.биология и авиакосмич. медицина.- 1983.-N 3.- С.23-29.
- 187.Портная Л.В. Некоторые стороны обмена триптофана при экстремальных воздействиях на костно-мозговое кроветворение: Авто-

- реф. дис.... канд. мед. наук.- Челябинск, 1973.- 16 с.
188. Поступаев В.В., Ананьев Т.В., Рябцева Е.Г. Взаимосвязь между обменом липидов и гликонеогенезом при острой гипоксии // Особенности липидного обмена в условиях Сибири и Дальнего Востока.....: Тез. докл.- Чита, 1987.- С. 54-55.
189. Принцип создания лекарственных препаратов - стимуляторов кроветворения природного происхождения / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.И. Агафонов и др // Эксперимент. и клинич. фармакология.- 1995.- Т.58, N 1.- С. 3-7.
190. Проблема нормы в токсикологии / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Онинялко.- М.: Медицина, 1991.- 208 с.
191. Продукция костно-мозговыми клетками гуморальных факторов при экстремальных воздействиях различного генеза / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, И.А. Хлусов и др. // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины - 1993.- Т. СХУІ, N 9.- С. 244-246.
192. Протасова Т.Н. Гормональная регуляция активности ферментов.- М.: Медицина.- 1975.- 240 с.
193. Радиационная эндокринология./ Под ред. Н.М. Дразнина.- Минск: Наука и техника, 1971.- 144 с.
194. Радина Т.Г., Зуева Е.П. Влияние препарата подорожника на эффективность облучения экспериментальных животных с опухолями // Радиобиология.- 1992.- Т.32, в. 2.- С. 266-270.
195. Раевский К.С. Возбуждающие аминокислоты, глутаматные рецепторы и патология ЦНС // Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1990.- N 1.- С. 3-9.
196. Расс И.Т. Тирозин крови - критерий действия глюкокортикоидов и патофизиологические аспекты кортикостероидной терапии: Автореф. дис.... докт. биол. наук.- Москва, 1984.- 36 с.
197. Рачков А.К. Метаболические эффекты янтарной и никотиновой кислот при эмоционально-болевым стрессе // Фармакология и токсикология.- 1988.- Т. LI, N 3.- С. 41-45.
198. Реви А.Д., Соколов И.И., Кухаренко Р.И., Максимова А.И. Содержание аммиака в головном мозге, печени и крови крыс при

- лучевом поражении // Радиобиология.- 1987.- Т. XXV11, в. 1.- С. 112-114.
- 199.Ревич Г.Г., Рассолова Н.П., Захарченко В.А. Изменение содержания свободных аминокислот в органах и тканях крыс в условиях гипокинезии //Космич. биология и авиакосмич. медицина.- 1975.- N 4.- С. 31-37.
- 200.Рекомендации МКРЗ. Радиационная защита. Публикация 26.- М.: Атомиздат, 1978.- 87 с.
- 201.Ремизова И.В. Динамика изменения количества и соотношения различных форм ретикулоцитов периферической крови крыс в течение первых суток после общего равномерного облучения g-квантами Со-60 // Радиобиология.- 1984.- Т.XX1Y, в. 6.- С. 804-807.
- 202.Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков // Вопросы мед. химии.- 1994.- Т. 40, N 6.- С. 31-35.
- 203.Розанов А.Я., Трещинский А.И., Хмелевский Ю.В. Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях.- Киев.: Здоров'я.- 1985.- 208 с.
- 204.Розанова Г.Н. Содержание свободных аминокислот и показатели пуринового обмена у новорожденных перенесших хроническую внутриутробную гипоксию: Автореф. дис.... канд. мед.наук.- Москва, 1990.- 24 с.
- 205.Ромашко О.О. Механизм действия глюкокортикоидов на кровяные стволовые клетки и последующие этапы гемопоэза: Автореф. дис....докт. мед. наук.- Москва, 1986.- 40 с.
- 206.Рудзит В.К. Триптофан (в норме и патологии).- Л.: Медицина, 1973.- 168 с.
- 207.Русин В.Я., Макарова В.М. Динамика аминокислотного состава крови при адаптации к мышечным нагрузкам // Физиологич. журнал СССР им. И.М. Сеченова.- 1986.- Т. LXXII, N 8.- С. 1138-1142.

208. Рыженков В.Е., Молоковский Д.С., Иоффе Д.В. Гиполипидемическое действие глицина и его производных // Вопросы мед. химии.- 1984.- № 2.- С. 78-81.
209. Рыженков В.Е., Шаньгина К.И., Чистякова А.М. Влияние аргинина на содержание липидов и липопротеидов в сыворотке крови животных // Вопросы мед. химии.- 1984.- № 6.- С. 76-78.
210. Рябинина Н.Е. ГАМК как фактор регуляции функциональной активности полипотентных СКК // Патология дыхания, крови и регулирующих систем организма и принципы коррекции нарушений: Тез. докл. XIII Научн. конф. патофизиологов Урала.- Ижевск, 1989.- С. 98-99.
211. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний.- М.: Медицина, 1988.- 288 с.
212. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза.- Л.: Медицина, 1973.- 280 с.
213. Савина Н.П., Хоптынская С.К. Нарушение функции тимуса и эндокринного контроля как одна из основ развития позднего пострадиационного иммунодефицита (обзор литературы)// Радиацион. биология. Радиозэкология.- 1995.- Т. 35, в. 4.- С. 463-480.
214. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология.- М.: Медицина, 1976.- 256 с.
215. Саратиков А.С. Золотой корень.- Томск: Изд-во ТГУ, 1974.- 158 с.
216. Сейтц И.Ф., Луганова И.С. Биохимия клеток крови и костного мозга в норме и при лейкозах.- Л.: Медицина, 1967.- 332 с.
217. Семина О.В., Семенец Т.Н., Поверенный А.М. Механизмы лимфоидной регуляции и радиочувствительность системы кроветворения // Радиобиология.- 1992.- Т. 32, в. 2.- С. 225-246.
218. Сетков Н.А. Эритропоэтин и его взаимодействие с клетками-мишенями // Успехи современной биологии.- 1988.- Т. 106, в. 3(6).- С. 396-412.
219. Сивков И.И., Лебедева Н.А. Свободные аминокислоты сыворотки крови и некоторые показатели функционального состояния пече-

- ни у больных с нарушениями кровообращения // Кардиология.- 1974.- № 1.- С. 43-48.
220. Силаева Т.Ю., Докшина Г.А. Изучения действия таурина на инкреторную активность поджелудочной железы в опытах *in vitro* // Вопросы мед. химии.- 1980.- № 1.- С. 75-77.
221. Симанина Е.В. О возможности стимуляции гранулоцитопозза препаратами растительного происхождения, содержащими глюкозамингликаны // Механизмы пат. реакций: Сб. научн. тр.-Томск.- 1988.- Т. 5.- С. 49-51.
222. Скибицкий В.В. Возможности комбинированной антиаритмической терапии с использованием нейроактивных аминокислот у больных с ишемической болезнью сердца // Тер. архив.- 1992.- № 8.- С. 25-28.
223. Слотвицкий С.М., Зуев Б.Н. Влияние условий высокогорья Киргизии на гомеостаз свободных аминокислот крови белых крыс. // Вопросы анатомии и гистологии: Сб. науч. тр.- Фрунзе, 1971.- Т. 74.- С. 279-284.
224. Смирнов Н.А., Митина Л.В. Сравнительная оценка антиоксидантной активности аминокислот в условиях острой алкогольной интоксикации и их влияния на фармакокинетику этанола // Сб. науч. тр.- Ярославль.- 1987.- С. 15.
225. Стволовая кроветворная клетка: дифференцировочный и пролиферативный потенциал / И.Л.Чертков, Е.И.Дерюгина, Р.Д.Левир, Н.Г.Абрахам // Успехи современ. биологии.- 1991.- Т. 111, в. 6.- С. 905-923.
226. Стрелин Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения.- М.: Медицина, 1978.- 208 с.
227. Суворов И.М. Распределение кобальта в организме и действие его на обменные процессы // Врачебное дело.- 1982.- № 2.- С. 107-110.
228. Суджян А.В. Терминологические аспекты парентерального питания // Гематология и трансфузиология.- 1985.- № 12.- С. 31-35.
229. Суджян А.В., Горбунова В.А. Современные тенденции паренте-

- рального питания в США // Гематология и трансфузиол.- 1983.- Т. XXVIII, N 6.- С. 58-61.
- 230.Тавровская Т.В., Тараканова О.И., Барбашова З.И. Адаптивные изменения крови при действии гипоксии разной длительности. // Бюллетень эксперимен. биологии и медицины.- 1980.- N 10.- С. 416-418.
- 231.Таурин (Фармакологические и противолучевые свойства). / Е.И. Ярцев, Е.Д. Гольдберг, Ю.А. Колесников, Г.А. Докшина .- Томск.: Изд-во ТГУ, 1975.- 160 с.
- 232.Терехова Н.Т., Левченко И.В., Липкан Г.Н. О нарушении обмена аминокислот при почечной недостаточности //Врачебное дело.- 1982. - N 11.- С. 12-16.
- 233.Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях.- М.: Наука, 1990.- 228 с.
- 234.Тиунов Л.А., Кустов В.В. Продукты метаболизма при радиационных поражениях.- М.: Атомиздат, 1980.- 140 с.
- 235.Токсическое воздействие глутамата вызывает повреждение митохондрий в клетках-зернах диссоциирующих культур мозжечка крыс / Н.К. Исаев, Р.Э. Узбеков, Д.Б. Зорев и др. // Бюл. экс. биологии и медицины.- 1995.- Т. СХІХ, N 4.- С. 378-380.
- 236.Троицкая М.Н. Новое в изучении эффекта малых доз ионизирующей радиации // Радиационная гигиена: Сб. науч. тр.- Л., 1987.- 187 с.
- 237.Тураев А.Т., Саямова Ш.К. Исследование состава свободных аминокислот сыворотки крови при алиментарных анемиях у детей раннего возраста // Педиатрия.- 1972.- N 8.- С. 65-67.
- 238.Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология.- Л.:Наука, 1991.- 272 с.
- 239.Удинцев Н.А. О влиянии глутаминовой кислоты и некоторых других аминокислот на биогенез глюкокортикоидов в надпочечниках //Проблемы эндокринологии.-1970.-Т. ХУІ.- N 2.- С.84-88.
- 240.Удинцев Н.А., Иванов В.В. Антиоксидантное действие глутаминовой кислоты // Патол. физиология и эксперимент. терапия.-

- 1984.- N 4.- С. 60-62.
241. Ужанский Я.Г. Физиологические механизмы регенерации крови.- М.: Медицина, 1968.- 264 с.
242. Усачева Н.Т., Екимовский А.П. Свободные аминокислоты сыворотки крови человека в условиях эндогенного питания // Вопросы питания.- 1975.- N 5.- С. 35-37.
243. Участие в гуморальной регуляции гранулоцитопозза биологически активных веществ лейкоцитарного происхождения / Т.А.Пригожина, Г.Н.Курбанова, З.М.Лиховецкая и др. // Гематология и трансфузиология.- 1984.- Т. XXIX, N 1.- С. 39-42.
244. Участки высокоаффинного связывания L-[H]- глутаминовой кислоты в тромбоцитах человека. Новый тип тромбоцитарного рецептора. / В.А.Алмазов, Ю.Г.Попов, А.И.Городинский и др. // Биохимия.- 1988.- Т. 53, в. 5.- С. 848-852.
245. Ушаков А.С., Власова Т.Ф., Мирошникова Е.Б. Влияние длительных космических полетов на аминокислотный метаболизм у человека // Косм. биол. и авиакосм. мед.- 1983.- N 1.- С. 10-15.
246. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Сб. тр. ин-та фармакологии АМН СССР. / Под ред. Л.Д.Лукьяновой.- М., 1989.- 192 с.
247. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Сб. научн. тр. 2 Всесоюзн. конф.- Гродно, 1991.- 500 с.
248. Федоров Н.А., Кахетелидзе М.Г. Эритропоэтин.- М.: Медицина, 1973.- 189 с.
249. Федотова М.И., Белоусова О.И. Реакция системы крови на однократное и двукратное воздействие стрессорного агента // Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1981.- N 6.- С. 24-27.
250. Физиология системы крови. Физиология эритропоэза. В серии "Руководство по физиологии".- Л.: Наука, 1979.- 360 с.
251. Филаретов А.А., Подвигина Т.Т., Богданова Т.С. Закономерности функционирования гипофизарно-адренокортикальной системы при повторных стрессовых раздражениях // Физиологич.

- журнал СССР им.И.М. Сеченова.-1990.- Т.76, N 7.- С. 913-918.
- 252.Фоменко Б.С., Акоев И.Г. Радиационное повреждение плазматической мембраны и летальное действие радиации на клетки // Успехи современной биологии.- 1984.- Т. 97, в. 1.- С. 146-158.
- 253.Фраш В.Н. О пролиферативной активности костного мозга крыс в норме и при угнетении кроветворения бензолом // Физиол. журнал СССР им. И.М.Сеченова.- 1975.- Т. 21, N 5.- С. 618-623.
- 254.Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения.- М.: Медицина, 1980.- 216 с.
- 255.Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.-Киев.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
- 256.Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации / Пер с англ.- М.: Мир, 1977.- 400 с.
- 257.Цвиренко С.В. О связи пластических и энергетических процессов при повышенной регенерации ткани: Автореф. дисс.... канд.мед.наук. Челябинск, 1979.- 26 с.
- 258.Чага и ее лечебное применение./ Под ред. П.К. Булатова, М.П. Березиной, П.А. Якимова.- Л.: Медгиз, 1959.- 336 с.
- 259.Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение.- М.: Медицина, 1984.- 240 с.
- 260.Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворения.- М.: Медицина, 1977.- 274 с.
- 261.Чистякова А.М., Мирошкина В.Н., Рыженков В.Е. Влияние некоторых аминокислот на показатели липидного обмена в эксперименте // Вопр. питания.- 1990.- N 1.- С. 40-44.
- 262.Шайхиев А.А. Содержание свободных аминокислот в эритроцитах и плазме крови при ожоговой токсемии у детей // Казанск.мед. журнал.- 1990.- Т. LXXI, N 6.- С. 451.
- 263.Шамсиев С.Ш., Саламова Ш.К, Тураев А.Т. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови при алиментарных анемиях у детей // Мед. журнал Узбекистана.- 1970.- N 12.- С. 43-45.

264. Шапкина А.В. Регенерация поджелудочной железы при введении некоторых аминокислот // Влияние гормонов и химических веществ на дифференцировку и реактивность эпителиальных тканей: Сб. научн. тр. – Л., 1976. – Т. 112. – С. 53–58.
265. Шарманов Т.Ш., Мухамеджанов Э.К. Синтез, транспорт и утилизация аланина (аланин-глюкозный цикл). Обзор. // Вопросы мед. химии. – 1981. – Т. XXVII, в. 3. – С. 300–310.
266. Шарманов Т.Ш., Мухамеджанов Э.К. К проблеме взаимосвязи между обменом белков, жиров и углеводов // Вопросы питания. – 1982. – N 4. – С. 10–16.
267. Шерстобоев Е.Ю. Роль костномозговых гуморальных факторов в регуляции гранулоцитопоеза при экстремальных воздействиях: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Томск, 1992. – 21 с.
268. Шиенок М.И. Участие триптофана и его метаболитов в регуляции эритропоеза: Автореф. дис.... канд. биол. наук. – Иркутск, 1989. – 23 с.
269. Шмелева Л.Т. Окислительные процессы в тканях организма при острой гемической гипоксии и их коррекция глутаматом. Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Челябинск, 1984. – 16 с.
270. Шостко В.М. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей, больных острым лейкозом // Здравоохранении Беларуси. – 1971. – N 12. – С. 27–29.
271. Шугалей В.С., Ананян А.А., Милютина Н.П. Регуляция аргинином активности цитохрома Р-450 и ПОЛ в печени и семенниках крыс при гипоксии // Вопросы мед. химии. – 1991. – N 4. – С. 51–53.
272. Шустов В.Я., Иванов А.П. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови при хроническом миелолейкозе и идиопатическом миелофиброзе // Казанск. мед. журнал. – 1983. – Т. LXIV, N 1. – С. 49–50.
273. Щербакова Г.Н., Горайнов В.А., Белорусов О.С. Парентеральное питание у больных с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки // Гематология и трансфузиология. – 1995. – Т. 40, N 3. – С. 42–44.

274. Щукина М.Я. Содержание молочной кислоты в крови и эритропоэз в условиях гипоксии // Физиологич.журнал им. И.М. Сеченова.- 1986.- Т. LXXII, N 5.- С. 668-672.
275. Эйбус Л.Х. О механизме инициации малых доз облучения. // Радиационная биология. Радиозэкология.- 1994.- Т. 34, в. 6.- С. 748-758.
276. Экспериментальные подходы к выявлению защитных свойств препаратов при воздействии ионизирующего излучения в малых и сублетальных дозах / К.С. Чертков, В.А.Глушков, М.Ф.Сбитнева и др.// Радиобиология.- 1992.- Т. 32, в.5. - С.706-711.
277. Энергетические и белковые потребности. Доклад Специального объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ.- Женева: Медицина, 1974.- 144 с.
278. Юшков Б.Г. О лейкопоэтических и лейкоингибирующих свойствах сыворотки крови при инфаркте миокарда: Автореф. дис....канд. мед. наук.- Свердловск, 1974.- 20 с.
279. Якушев В.С. Влияние 1-аспарагиновой кислоты на углеводно-фосфорный обмен сердечной мышцы в остром периоде экспериментального инфаркта миокарда // Кардиология. - 1972.- N 3.- С. 38-42.
280. Ястребов А.П. К вопросу о механизме действия кобальта на эритропоэз: Дис....канд.наук.- Свердловск, 1965.- 241 с.
281. Ястребов А.П. О роли гипоксии в механизмах регенерации крови:Автореф.дис.... докт.мед.наук.- Свердловск, 1972.- 30с.
282. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов.- Свердловск.: УрО АН СССР, 1988.- 152 с.
283. Ястребов А.П., Юшков Б.Г.,Савельев Л.И. Роль ГАГов в локальной регуляции гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов // Пат.физиология и эксперимент. терапия.-1991.- N 3.- С. 10-12.

284. Acute response of human muscle protein to catabolic hormones/ D.C.Gore, F.Jahoor , R.R.Wolfe, D.N.Herndon// Ann. Surg.-1993.- vol. 218, N 5.- P.679-684.
285. Amino acids augment insulins supression of whole body proteolysis // Amer. J. Physiol.- 1989.- vol.257.- p. E 839-847.
286. Al-Bekairi A.M. Effect of hypoxia and/or cold stress on plasma and brain amino acids in rat // Res. Commun.Chem. Pathol.Pharmacol.- 1989.- vol. 64, N 2.- P. 287-297.
287. Ali A.M., Wright E.G., Riches A.C. Local regulation of haemopoietic stem cell proliferation in mice following irradiation // Cell and Tissue- Kinet.- 1989.- vol.22, N 4.- P. 333-341.
288. Alterations in levels of plasma phenylalanine and its catabolism in the liver of stressed rats / E.Mori, H. Suzuki, M. Hasebe, K. Kobayashi // Metabolism.- 1992.- vol. 41, N 8.- P. 807-813.
289. Amino acids in helth and disease (New perspectives...) // UCLA symp. on molecular and cellular biology.- 1987.- vol. 55, c. XVI.- 619 p.
290. Amino acid metabolism during exercise in trained rats : the potential role of carnitine in metabolic fate of branched-chain amino acids / L.L. Li, R.H. Miller, F.H.Nagle et al. // Metabolism .- 1987.- vol. 36, N 8.- P. 748-752.
291. Banderet L.E., Lieberman H.R. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces enviromental stress in human // Brain- Res- Bull.- 1989.- vol.22, N 4.- P. 759-762.
292. Barbul A., Wasserkrug H.L., Seifter E.Immunostimulatory effects of arginine in normal and injured rats // J. Surg. Res.- 1980.- vol. 29, N 3.- P. 228-235.
293. Bartelmez S.H., Dodgy W.H., Bass D.A. Differential

- regulation of spleen cell-mediated eosinophil and neutrophil-macrophage production // *Blood*.- 1980.- vol. 55, N 3.- P. 489-493.
294. Bender D.A. Amino acid metabolism.- London, 1975.
 295. Biological effects of low-level radiation. Proceedings of a Symposium.Venice,11-15 April, 1983 //International Atomic Energy Agency.- 1983.- 682 p.
 296. Bittl J.A., Shine K.J. Protection of rabbit myocardium by glutamic acid // *Am. J. Physiol*.- 1983.- vol.245, N 2.- p. H406 - H412.
 297. Bondy S.C., Lee D.K. Oxidative stress induced by glytamate receptor agonists // *Brain. Res*.- 1993.- vol. 610, N 2.- P. 229-233.
 298. Briddon A., Oberholzer U.G. An alternative way of presenting quantitative amino acid results // *Clin. Chim. Acta*.- 1987.- vol. 164, N 2.- P. 209-213.
 299. Bullough W.S. Chalone control mechanisms // *Life Sci*.- 1975.- N 16.- P. 323-330.
 300. Cellular transport in the regulation of amino acid metabolism / D.L. Oxender, E.J. Collarini, M.A. Shtwell et al. // *Biochem. Soc. Trans*.- 1986.- vol. 14, N 6.- P. 993-995.
 301. Chatterjee A.,Raman M.J. Protective effect of cysteine against X-ray and bleomycin -induced chromosomal aberrations and cell cycle delay // *Mutat. Res*.- 1993.- vol. 290, N 2.- P. 231-238.
 302. Chaudhuri J.P., Messerschmidt O.Amount of peripheral reticulocytes as biological dosimetry of ionizing radiation // *Acta Radiol. Oncol*.- 1982.- vol. 21.- P. 177-179.
 303. Choong Y.S., Gavin J.B., Armiger L.S. Effects of glutamic acid on cardiac function and energy metabolism of rat heart during ischaemia and reperfusion // *J.Mol.*

- Cell Cardiol.- 1988.- vol. 20.- P. 1043-1051.
304. Christensen H.N. Role of amino acid transport and counter-transport in nutrition and metabolism // Physiol. Rev.- 1990.- vol. 70, N 1.- p. 43-77.
 305. Cohen J.I., Smith C.F., Luckey T.D. Indicators of possible beneficial effects of low-level radiation // Biol.Eff. Low-Level Radiat. Proc. Int. Symp.- 1983.- P. 611-612.
 306. Control of proteolysis in perfused rat hepatocytes / X.M. Leverve, L.H.P. Caro, P.J.A.X. Plomp, A.J. Meijer // FEBS Lett.- 1987.- vol. 219, N 2.- P. 455-458.
 307. Decreased plasma proteins, increased total plasma-free amino acids, and disturbed amino acid metabolism in the hereditary severe anemia of the Belgrad laboratory / G. Zunic, Z. Rolovic, N. Basara et al. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1993.- vol. 203, N 3.- P. 366-371.
 308. Deijen J.B., Orlebeke J.F. Effect of tyrosine on cognitive function and blood pressure under stress // Brain Res. Bull.- 1994.- vol. 33, N 3.- P. 319-323.
 309. Deyl Z., Hyanek J., Hovakova M. Profilings of amino acids in body fluids and tissues by means of liquid chromatography // J. of Chromatography.- 1986.-vol.379., N 1.- P. 177-250.
 310. Differential effect of L-hystidine in human lymphocytes damaged by different oxygen radical producing system / M. Marini, F. Frabetti, G. Zunica et al. // Mutat. Res.- 1993.- vol. 301, N 4.- P. 243-248.
 311. Dose rate and fractionation of total body irradiation in dogs : short and long term effects / H.J.Kolb, L.K.Losslein, K.Blisser et al. // Radiother.- Oncol.- 1990.- vol.18, N 1.- P. 51-59.
 312. Eddy Alan A. The amino acids pumps of living cells // Science Progress.- 1981.- vol. 67.- P. 245-270.

313. Effect of leucine on intestinal absorption of tryptophan in rats / C. Umezawa, Y. Maeda, K. Haba et al. // Brit. J. Nutr.- 1985.- vol. 54, N 3.- P.695-703.
314. Effect of some essential amino acid deficiency of insulin on primary cultured hepatocytes of rats / Takenaka Akio, Ohishi Yuichi, Noguchi Tadashi, Naito Hiroshi // Inst. J. Biochem.- 1989.- vol. 21, N 11.- P. 1255-1263.
315. Effect of stress hormones on the interorgan flux of amino acid and on the free amino acid in skeletal muscle / J. Wernerman, R. Brandt, T. Strandell et al. // Clin. Nutr.- 1985.- vol. 4, N 4.- P.207-216.
316. Effect of stress level, amino acid formula and nitrogen dose on nitrogen retention in traumatic and septic stress / F. Cerra, G. Blackburn, J. Hirsch et al. // Ann. Surg.- 1987.- vol. 205, N 3.- P. 282-287.
317. Effects of total-body irradiation on bone marrow erythroid burst-forming units (BFU-E) and hemopoietic regeneration in dogs / L. Kreja, W. Weinsheimer, C. Selig, W. Nothdurft // Radiat. Res.- 1993.- vol. 135, N 3.- P. 315-319.
318. Elwyn D.H., Parikh H.C., Shahr Z.J. Interorgan transport of amino acids in hemorrhagic shock // Amer.J. Physiol.- 1976.- vol. 231, N 2.- P. 377-386.
319. Erslev A.J., Caro J., Kansu E. Renal and extrarenal erythropoietin production in anaemic rats // British. J. Haematol.- 1980.- vol. 45, N 1.- P. 65-72.
320. Erythrocyte uptake kinetics and cell to plasma gradients of leucine and phenylalanine in fed and fasted rats / C.Pico, F. Serra, A. Ponds, A. Palon // Arch. Inst. Physiol.- Biochim.- Biophys.- 1993.- vol. 101, N 2.- P. 161-165.
321. Evans R.G., Wheatley C.L., Neilsen J.R. Modification of

- radiation-induced damage to bone marrow stem-cells by dose rate, dose fractionation and prior exposure to cytoxan as judged by the survival of CFUs: application to bone marrow transplantation (BMT) // Inst. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.- 1988.- vol. 14, N 3.- P. 491-495.
322. Fisher J.W., Y. Moriyama, Lertoza J.J.L. Mechanism of androgen stimulated erythropoiesis and inhibitors of heme synthesis in uremia // Blood.- 1975.- vol. 1, N 3.- P. 573-593.
323. Francesconi R., Boyd A., Mager M. Human triptophan and tyrosine metabolism effects of acute exposure to cold stress // J. Appl. Physiol.- 1972.- vol. 332.- P. 165-169.
324. Free amino acids in human fetal plasma / P. Kamoun, U. Droin, F. Forestier, F. Daffors // Clinica Chimica Acta.- 1985.- vol. 150.- P. 227-230.
325. Glutamic dehydrogenase activity in rat heart demonstration of two forms of enzyme activity / H.G. Mc. Daniel, M. Yah, R. Jenkins et al. // Am. J. Physiol.- 1984.- vol. 246, N 4 (pt.2).- P. 483-490.
326. Golde D.W., Bersch N., Cline M.J. Potentiation of erythropoiesis in vitro by dexametasone // J. Clin. Invest.- 1976.- vol. 57, N 1.- P. 57-62.
327. Golde D.W., Bersch N., Li C.H. Growth hormone : species-specific stimulation of eritropoiesis in vitro // Science.- 1977.- vol. 196, N 4294.- P. 1112-1113.
328. Gordon M.G., Gordon-Smith E.C. Bone marrow fibroblast function in relation to granulopoiesis in aplastic anemia // Brit. J. Haematol.- 1983.- vol. 53, N 3.- P. 483-489.
329. Grammens C.L., Brennan J.K., Lichtman M.A. Inhibitory activity in human marrow plasma directed against mouse

- marrow cell proliferation : reduce in subjects with decreased granulopoiesis // *Nouv. rev. franc. hematol.*- 1976.- vol. 16, N 1.- P. 37-45.
330. Guly M.F. On the regulatory role of amino acids in protein biosynthesis // *Archiv. fur Tierernahrung.*- 1980.- vol. 30, N 1-3.- s. 55-62.
331. Harper A.E. Some recent development in the study of amino acid metabolism // *Proc. Nutr. Soc.*- 1983.- vol. 42, N 3.- P. 437-449.
332. Hiromasa M., Hiroo T., Masahiro G. Metabolism of amino acid in tumor tissue of Yoshida sarcoma-bearing rats treated with total parenteral nutritional // *Сикокү игаку дзасси, Shikohu acta med.*- 1987.- vol. 43, N 5.- P. 353-365.
333. Hoydukovic S., Stojanovic N., Jovic J. Studies of effect of leucocyte and erythrocyte extracts on the hemopoietic regeneration of sublethally X-irradiated mice// *Strahlen therapy.*- 1977.- vol. 153, N 8.- P. 572-576.
334. Hung F.H. Is all nuclear radiation humful? // *Helth. Physics.*- 1982.- vol. 43, N 6.- P. 767-769.
335. Interrelationship between plasma amino acid level and age / Gu Junyi, Lan Jhirong, Yuan Guoxiang, Wang Jigwei // *Ин ян смэбаа*- 1989.- vol. 11, N 1.- P. 9-12.
336. Lipschitz D.A. Age and the hematopoietic system // *J. Amer.Geriatr.Soc.*- 1986.- vol.34, N 6.- p. 448-454
337. James L.B.Amino acid analysis:a fall-off in performance // *J. Chromatogr.*- 1987.- vol. 408.- P. 291-295.
338. Jschihara E. The regulation of uptake and output amino acids by rat tissues // *Advances in Enzyme Regulation.*- 1976.- vol. 14.- P. 117-136.
339. Lipschitz D.A., Mitchell C.O. The correctability of the nutritionable immune and hematopoietic manifestations of protein caloric malnutritio infthelderly // *J.Amer.*

- Coll.Nutr.- 1982.- vol.1., N 17 - P. 176-195.
340. Kilberg M.S., Handlogten M.E., Christensen H.N. Characteristics of an amino acids transport system in rat liver for glutamine, asparagine, histidine and closely related analogs //J. of Biological Chemistry.- 1980.- vol. 255, N 9.- P. 4011-4019.
 341. Kiyotaka F., Tonofusa U. Characteristic patterns of free amino acid content in plasma, erythrocytes, lymphocytes and granulocytes in man // Hiroshima J. Med. Science.- 1983.- vol. 32, N 2.- P.163-166.
 342. Kurtz A., Jelhmann W., Baner C. Insulin stimulates erythroid colony formation independently of erythropoietin // Brit. J. Haematol.- 1983.- vol. 53, N 2.- P. 311-316.
 343. Lajtha A. Developing concepts of cerebral amino acid uptake // Neurochem. Inst.- 1989.- vol. 14, N 3.- P. 235-242.
 344. Late biological effects of ionizing radiation // IAEA.- 1978.- vol. 1,2.- P. 100-105.
 345. Leicine kinetics in surgical patients. A study of effect of surgical stress / R.A. Harrison, M.R. Lewin, D.Halliday, C.G. Clark // Br. J. Surg.- 1989.- vol. 76, N 5.- P. 505-508.
 346. Liljedahl S.O., Larsson J., Schildt M. Metabolic studies in severe burns. Clinical featires,routine,bio-chemical analyses, nitrogen balance and metabolic rate // Acta Chir. Scand.- 1982.- vol. 148, N 5.- P.393-400.
 347. Lindenmann R. Urinary excretion of erythropoietin and erythropoiesis inhibitors in neonetal period //Acta Pae-diat. Scand.- 1974.- vol. 63, N 5.- P. 764-768.
 348. Little J.B. Low-dose radiation effects. Interaction and synergism // Helth Phys.- 1990.- vol. 59, N 1.- P. 49-55.

349. Liu W.K., Wong C.C., Mak N.K. Effects of neonatal monosodium L-glutamate treatment on rat alveolar macrophages // Chem.- Biol. Interact.- 1989.- vol. 69, N 2-3.- P. 193-201.
350. Lo Buglio A.F. Factors influencing monocyte development and function // Regulation in Haematopoiesis.- 1970.- vol. 2.- P. 983-993.
351. Long W.F., Williamson F.B. Glicosaminoglicans and the control of cell surface proteinase activity // Med. Hypotheses.- 1983.- vol. 11, N 3.- P. 285-308.
352. Luckely T.D. Physiological benefits from low levels of ionizing radiation // Health Physics.- 1982.- vol. 43, N 6.- P. 771-789.
353. Lund P., Krebs H.A. Some aspects of the metabolism branched amino acids // Advances in Enzyme Regulation.- 1977.- vol. 15.- P. 235-242.
354. Martin A.D., Titheradge M.A. Hormonal stimulation of gluconeogenesis through increased mitochondrial metabolic flux // Biochem. Soc. Trans.- 1983.- vol. 11, N 1.- P. 78-81.
355. Martinez M.J., Giraldez J. Plasma aminogram in critical patients // Nutr. Hosp.- 1993.- vol. 8, N 2.- P. 79-93.
356. Meder J., Michalowski A. Changes in cellularity and/or weight of mouse hemopoietic tissues as a measure of acute radiation effects // Arch. Immunol. Ther. Exp.- 1980.- vol. 28.- P. 9-18.
357. Morales A.E., Garcia Rejon L., De la Higuera M. Influence of handling and/or anesthesia on stress response in rainbow trout. Effects on liver metabolism // Physiol. A.- 1990.- vol. 95, N 1.- P. 87-98.
358. Morse S. Reister Studies on the leukocytosis and lymphocytosis induced by Berdetella Pertuses // J. Exp. Med.- 1966.- vol. 125, N 3.- P. 401-410.

359. Muto J. Mechanism of the development of neutrophilia due to bleeding in rabbits // *Acta Haem. Jap.*- 1957.- vol. 20.- P. 348-362.
360. Nichols K.E., Weinberg J.B. Essential amino acids deprivation induces monocytes differentiation of the human HL-60 myeloid leukemia cell line // *J. Blood.*- 1989.- vol. 73, N 5.- P. 1298-1306.
361. Nirgiotis J.G., Hennesey P.J., Andrassy R.J. The effects of an arginine-free enteral diet on wound healing and immune function in the postsurgical rat // *J. Pediatr. Surg.*- 1991.- vol. 26, N 8.- P. 936-941.
362. Nitrogen metabolism in tumor bearing mice / Javier Marquez, Francisca Sanchez Jimenez, Miguel Angel Medina et al. // *J. Archives of Biochemistry and Biophysics.*- 1989.- vol. 268, N 2.- P. 667-675.
363. Nogushi T., Naito H. Mechanism and regulation of intracellular protein degradation: Nutrition, proteins and amino acids // *Jap. Sci. Soc. press.*- 1990.- Tokyo, Springer- Verlag. Berlin etc.
364. Normal plasma free amino acid values in adults: the influence of some common physiological variables / R.Charles, D.M.Gregory, D. Sovetts, G. Tissenbaum // *Metabolism.*- 1985.- vol. 34, N 9.- P. 869-873.
365. Oki J.C., Cuddy P.G. Branched-chain amino acid support of stressed patients // *DICP.*- 1989.- vol. 23, N 5.- P. 399-410.
366. Optimum branched amino acids concentration for improving protein catabolism in severely stressed rats / I.Kawamura, K. Yamazaki, H. Tsuchiya et al. // *JPEN-J.- Parenter-Enteral-Nutr.*- 1990.- vol. 14, N 4.- P. 398-403.
367. Paul J. Haemoglobin synthesis and cell defferentiation // *Brit. Med. Bull.*- 1976.- N 32.- P. 277-281.

368. Peets E.A., Gordon A.S. Effect of erythropoietin on glucose utilization by bone marrow cells // Life Sci.- 1968.- vol. 7.- P. 561-566.
369. Pencharz Paul B. The 1987 Borden Award lecture. Protein metabolism in premature human infants // Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 1988.- vol. 66.- P. 1247-1252.
370. Plasma and skeletal muscle free amino acids in type-I insulin- treated diabetic subjects / L.Borghgi, G.F. Elia, U. Nicolotti et al. // Diabetes.- 1985.- vol. 34, N 8 (pt.1).- P. 812-815.
371. Reiken S.R., Briedis D.M. The use of a single-fiber reactor for the enzymatic removal of amino acid from solution // Biotechnol. and Bioeng.- 1990.- vol. 35, N 3.- P. 260-267.
372. Rich J.N., Heit W.,Kubane K.B. Extrarenal erythropoietin production by macrophages // Blood.- 1982.- vol. 60, N 4.- P. 1007-1018.
373. Rosenblum A.L., Carbone P.P. Androgenic hormones and human granulopoiesis in vitro // Blood.- 1974.- vol. 43, N 3.- P. 351-356.
374. Rytomaa T. Chalone of granulocyte system // Natl.Cancer Inst. Monogr.- 1973.- N 38.- P. 143-146.
375. Sahai S., Uhlhaas S. Stability of amino acids in human plasma // Clin. Chim. Acta.- 1985.- vol. 148, N 3.- P. 255-259.
376. Schaefer A., Piquard F. Plasma amino acids analysis: effects of delayed samyilos preparation and storage // Clinica Chimica Acta.- 1987.- vol. 164, N 2.- P. 163-169.
377. Schaunder P., Schroder K., Mathael D. Influence of insuline on blood levels of branched-chain and keto-amino acids in man // Metabolism.- 1983.- vol. 32, N 4.- P. 323-327.

378. Seizi S., Keiichiroh S. The level of free-amino acids in the red blood cell membranes of rat // Токе норе дайгакү. Норагү сүхо, J. Agr. sci.- 1985.- vol. 30, N 2.- P. 164-167.
379. Selig C., Nothdurft W., Fliendner T.M. Radioprotective effect of N-acetylcysteine on granulocyte/macrophage colony-forming cells of human bone marrow // J. Cancer Res. Clin. Oncol.- 1993.- vol. 119, N 6.- P. 346-349.
380. Setchenska M.S., Arnstein H.R.U., Vassileva-Popova I.G. Stimulation of adenilate cyclase activity by catecholamines and prostaglandins E during differentiation of rabbit bone marrow erythroid cells // Cell. Differ.- 1983.- vol. 12, N 1.- P. 33-39.
381. Shen S.C., Hashino T. Study of humoral factors regulating the production of leucocytes // Inbid.- 1961.- vol. 17, N 1.- P. 334-344.
382. Stein T.P., Settle R.G. Metabolism of nonessential N-labeled amino acid and the measurement of human whole-body protein synthesis rates // J. Nutr.- 1986.- vol. 116, N 9.- P. 1651-1659.
383. Stipanuk M.N. Metabolism of sulfur-containing amino acid // Annu. Rev. Nutr.- 1986.- vol. 6.- P. 179-209.
384. Response of rat heart and skeletal muscle protein in vivo to insuline and amino acids infusion / Mc Nulty R. H., Young L.H., Barret E.J. // Amer.J.Physiol.- 1993.- vol. 264, N 6.- P. E958-E965.
385. Synthesis of L-cysteine derivatives of immunotropic activity / W. Kwapiszewski, M. Sokolovska, J. Iliaszenko et al. // Arch. immunol. et the exp.- 1989.- vol. 37, N 1-2.- P. 29-35.
386. Tavassoli M. Studies of hemopoietic microenviroments // Exp. Hemat.- 1973.- N 3.- P. 201-209.
387. Teasley K.M., Buss R.L. Do parenteral nutrition solutions

with high concentrations of branched-chain amino acids offer significant benefits to stressed patients //DICP. - 1989.- vol. 23, N 5.- P. 411-416.

388. Uavrova J., Petyrek P. Effect of short-term splitting of gamma-ray doses on changes in haemotopoietic stem cell member in bone marrow and on martality of whole-body irradiated mice // Folia-Biol. (Praha).- 1988.- vol. 34, N 6.- P. 399-408.
389. Williams A.P. General problems assotiated with the analysis of amino asids by automated ion-exchange chromatography // J. of Chromatography.- 1986.- vol. 373, N 2.- P. 175-190.
390. Xiao-jun Ch., Chin-chung Y., Wei-shic H. Serum and erythrocyte amino acid pattern : studies on Major burn cases // Burns.- 1983.- vol. 9, N 4.- P. 240-248.
391. Young U.R. Kinetics of human amino acids metabolism : Nutritional implications and some lessons // Amer. J. Clin. Nutr.- 1987.- vol.46, N 5.- P. 709-725.