

**БЮЛЛЕТЕНЬ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
БИОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНЫ**

**7**  

---

**2008**

# БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

Ежемесячный международный научно-теоретический журнал. Основан в 1936 г. "Бюллетень экспериментальной биологии и медицины" включен в реферативные и справочные издания: Current Contents, Chemical Abstracts Service, Chemical Titles, Excerpta Medica, EMBASE, Index Medicus/MEDLINE, Index International de Cardiologia, International Abstracts, ISI Alerting Services, Medical Documentation Service, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, SCOPUS, Zeitschriften-Index fur Nuklearmedizin

© Издательство РАМН, 2008.

Охраняется Законом Российской Федерации № 5351-1 "Об авторском праве и смежных правах" от 9 июля 1993 года и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

109240, Москва, ул. Солянка, 14  
Издательство Российской академии  
медицинских наук

**Тел./факс:** (495) 698-59-82, 698-57-78

**E-mail:** bam.b@g23.relcom.ru, info@iramn.ru

**Internet** <http://www.iramn.ru>



## РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Главный редактор **В.Н. ЯРЫГИН**  
Зам. главного редактора **Г.Н. КРЫЖАНОВСКИЙ**  
**Г.Т. СУХИХ**  
Ответственный секретарь **Н.Е. КУШЛИНСКИЙ**

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.Г. Акмаев	Л.М. Непомнящих
В.В. Банин	В.С. Репин
А.А. Болдырев	В.К. Решетняк
П.А. Галенко-Ярошевский	В.И. Сергиенко
Е.Д. Гольдберг	В.Г. Скребицкий
М.В. Далин	С.К. Судаков
А.Д. Дурнев	В.Ю. Тимошенко
В.Г. Зилов	А.Г. Тоневицкий
С.М. Клименко	В.А. Тутельян
С.И. Колесников	В.П. Фисенко
А.А. Кубатиев	В.А. Фролов
М.Л. Кукушкин	В.Х. Хавинсон
Б.А. Лапин	В.А. Юрков

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.В. Архипенко	Ю.А. Панков
В.Я. Бродский	Р.В. Петров
Ю.А. Владимиров	Е.В. Поздеева
А.М. Дыгай	В.П. Туманов
А.Л. Зефилов	В.С. Турусов
И.Ю. Малышев	М.М. Хананашвили
В.А. Нагорнев	С.Б. Чекнев
А.А. Пальцын	

**Заведующая редакцией** К.В. Мовсесян  
**Редакторы:** О.В. Коланькова,  
Т.Н. Кузнецова  
**Корректоры:** Е.Н. Овечкина,  
Э.В. Петросова  
**Оформление:** Н.П. Власова,  
И.Е. Головина,  
В.В. Корнеев,  
Т.Д. Щеглова

# БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

2008 Том 146 № 7

ИЮЛЬ

## СОДЕРЖАНИЕ

### Физиология

Нейротропные эффекты экзогенного L-карнозина в переживающих срезах обонятельной коры мозга крыс

*Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А.* ..... 4

Эффект тимоптина на состояние гемостаза и фибринолиза при экспериментальном нефрите у крыс

*Подорольская Л.В., Серебрякова Т.Н., Андреев Г.В., Раевская А.К.* ..... 8

Изменение ультраструктуры синаптических пузырьков глутаматергических синапсов под воздействием NO-генерирующего соединения  $\text{NaNO}_2$

*Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* ..... 13

Значение D1- и D2-рецепторов в механизмах регуляции произвольных движений

*Коршунов А.М.* ..... 18

Четвертичное аммониевое соединение ИЭМ-1460 при периферическом и центральном введении равноэффективно ослабляет никотиновые судороги у мышей

*Гмиро В.Е., Сердюк С.Е., Ефремов О.М.* ..... 22

Влияние постоянного освещения на проявление кататонических реакций у самок крыс линии ГК

*Клочков Д.В., Алехина Т.А., Уколова Т.Н., Рязанова М.А.* ..... 26

### Общая патология и патологическая физиология

Кининообразование в плазме крови и мозговой кровотока при ишемии/реперфузии головного мозга у крыс на фоне модулирования активности кининовой системы

*Оробей М.В., Куликов В.П., Шатилло Ю.Г.* ..... 30

Половые особенности холинергической регуляции сердечно-сосудистой системы у здоровых и гипертензивных крыс

*Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бердникова В.А., Найденова О.С.* ..... 33

Пренатальная гипергомоцистеинемия как модель окислительного стресса мозга

*Махро А.В., Машкина А.П., Соленая О.А., Трунова О.А.,  
Козина Л.С., Арутюнян А.В., Булыгина Е.Р.* ..... 37

Сенситизация вилочковой железы к гипоплазирующему действию глюкокортикоидов после длительного гипокинетического стресса

*Цейликман В.Э., Филимонова Т.А., Бояринова Н.В.,  
Сибиряк С.В., Козочкин Д.А., Синицкий А.И.* ..... 40

Интенсивность метаболизма у крыс в условиях антиортостатической гипокинезии

*Новоселова А.М., Кусто М.А., Цвиркун Д.В., Ларина И.М., Кульчицкий В.А.* ..... 42

## **Биофизика и биохимия**

Влияние пренатальной и неонатальной кадмиевой интоксикации на интенсивность перекисного окисления липидов и активность глутатионовой системы потомства белых крыс

*Слюзова О.В., Степанова Е.В., Темралеева А.Д., Киреев Р.А., Игнатов В.В.* ..... 46

## **Фармакология и токсикология**

Влияние экстракта левзеи сафлоровидной на структурно-метаболическое состояние эритроцитов при ишемии головного мозга у крыс

*Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Андреева В.Ю., Краснов Е.А., Калинкина Г.И.* ..... 50

Гепатозащитные свойства фракций экстракта лабазника вязолистного при экспериментальном токсическом гепатите

*Шилова И.В., Жаворонок Т.В., Суслов Н.И., Новожеева Т.П., Мустафин Р.Н., Лосева А.М.* ..... 54

Изучение зависимости между степенью олигокинезии, вызванной нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином, и нейрохимическими изменениями в структурах мозга мышей C57Bl/6

*Капица И.Г., Калинина Т.С., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Кудрин В.С.* ..... 58

Изучение влияния янтарной кислоты и Гвина-80 на процесс глюкуроноконъюгации 2-этил-6-метил-3-оксипиридина

*Баранов П.А., Кравцова О.Ю., Сариев А.К., Жердев В.П.* ..... 62

Оригинальный ноотропный препарат “Ноопепт” устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс

*Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У.* ..... 65

Аритмогенный порог миокарда в условиях дефицита магния

*Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В., Гурова Н.А.* ..... 69

Применение эмоксипина для коррекции гематотоксичности циклофосфана в эксперименте

*Сипров А.В., Кинзирская Ю.А.* ..... 72

Гонадотоксическое действие полихлорбифенилов

*Громенко Д.С., Галимов Ш.Н., Амирова З.К., Абдуллина А.З., Громенко Ю.Ю., Галимова Э.Ф.* ..... 76

Влияние селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов синтетического и растительного происхождения на депрессивноподобное поведение у самок крыс

*Сапронов Н.С., Казакова С.Б.* ..... 80

Эффективность препарата “Ноопепт” при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением  $\beta$ -амилоида<sub>25-35</sub> в базальные ядра Мейнерта крыс)

*Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И.* ..... 84

Сравнительная оценка глубины гидролиза коллагена и гиалуроновой кислоты в системе *in vitro* препаратами коллагеназы и гиалуронидазы

*Турковский И.И., Парамонов Б.А., Антонов С.Ф., Козлов Д.Н., Климова О.А., Поморски К.П.* ..... 89

## **Иммунология и микробиология**

Влияние окисленных декстранов на NO-синтазную и аргиназную активность макрофагов мышей

*Ткачев В.О., Колесникова О.П., Троицкий А.В., Шкуруний В.А.* ..... 91

## **Генетика**

Аудиогенная эпилепсия у молодых мышей разных линий после неонатального введения семакса

*Бояршинова О.С., Перепелкина О.В., Маркина Н.В., Полетаева И.И.* ..... 94

## **Онкология**

Активность дезоксирибонуклеаз в биологических жидкостях здоровых доноров и онкологических больных

*Тамкович С.Н., Черепанова А.В., Брызгунова О.Е., Колесникова Е.В., Пермякова В.И., Власов В.В., Лактионов П.П.* ..... 97

## **Экспериментальные методы — клиника**

Синдром повышенной вязкости крови при овариэктомии у крыс

*Плотникова А.М., Шульгау З.Т., Плотникова Т.М., Алиев О.И., Боровская Т.Г.* ..... 101

## **Экспериментальная биология**

Дипептид  $\gamma$ -d-Glu-d-Trp (тимодепрессин) ингибирует миграцию CD34<sup>+</sup>-клеток из костного мозга в периферическую кровь в процессе роста опухоли

*Семина О.В., Семенец Т.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Ильина Т.П., Малютина Я.В., Семин Д.Ю., Дейгин В.И., Саенко м* ..... 105

Динамика параметров крови при экспериментальной геомагнитной депривации (*in vitro*) как отражение биотропных воздействий природных физических факторов в раннем онтогенезе человека

*Трофимов А.В., Севостьянова Е.В.* ..... 109

## **Морфология и патоморфология**

Мышечные веретена при удлинении конечности: проприорецептивный конфликт или дефицит активности?

*Шевцов В.И., Сайфутдинов М.С., Чикорина Н.К.* ..... 114

## **Методики**

Функциональная активность изолированной перфузируемой печени крыс зависит от состава среды

*Рупенко А.П., Круглик О.В., Моргулис И.И.* ..... 117



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЛУБИНЫ ГИДРОЛИЗА КОЛЛАГЕНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СИСТЕМЕ *IN VITRO* ПРЕПАРАТАМИ КОЛЛАГЕНАЗЫ И ГИАЛУРОНИДАЗЫ

И.И.Турковский, Б.А.Парамонов, С.Ф.Антонов,  
Д.Н.Козлов, О.А.Климова, К.П.Поморски

ОАО НПК "Высокие Технологии", Санкт-Петербург

Методом капиллярной вискозиметрии оценена молекулярная масса растворов коллагена и гиалуроновой кислоты после их инкубации с препаратами коллагеназы и гиалуронидазы. Полученные результаты указывают на высокую амилолитическую активность коллагеназы и отсутствие протеолитической активности гиалуронидазы в системе *in vitro*.

**Ключевые слова:** коллаген, гиалуроновая кислота, вискозиметрия, характеристическая вязкость, коллагеназа

В ряде исследований установлено, что в келоидных и гипертрофических рубцах снижено влагосодержание по сравнению с тканями нормальной кожи [2,3]. Также известно, что одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, связывающего воду, является гиалуроновая кислота, обеспечивающая поддержание оптимального водного метаболизма в тканях и в конечном итоге придающая коже тургор, эластичность, молодой и здоровый вид. По химической структуре гиалуроновая кислота представляет собой полисахарид, состоящий из длинных цепочечных молекул со средней молекулярной массой 200-500 кД и даже превышающей 1000 кД.

Для лечения патологических рубцов кожи применяют ферментные препараты, относящиеся к группе коллагеназ и гиалуронидаз, обеспечивающих гидролиз патологического коллагена и гиалуроновой кислоты и восстановление нормального состава и структуры внеклеточного матрикса. Вместе с тем возникает вопрос о том, насколько коллагеназы, подвергая гидролизу пептидные связи, обладают перекрестной активностью по отношению к полисахаридам (гликозаминогликанам), в частности, к гиалуроновой кислоте.

Препарат "Ферменкол" содержит группу из 9 коллагеназ, полученных из гидробионтов, которые обеспечивают гидролиз пептидных связей не только между определенными аминокислотами коллагеновых нитей, такими как Gly-Leu и

Gly-Ile, подобно микробным коллагеназам, но и любыми другими аминокислотами. Кроме того, разумно предположить, что гидролитическая активность коллагеназ гидробионтов будет иметь место по отношению и к полисахаридам, а не только коллагену.

Целью работы являлась сравнительная оценка гидролитической способности *in vitro* ферментных препаратов "Ферменкол" (коллагеназа) и "Лидаза" (гиалуронидаза) в отношении гиалуроновой кислоты и коллагена.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерием полноты (глубины) гидролиза была выбрана оценка средней молекулярной массы субстрата — коллагена и гиалуроновой кислоты — после его инкубации с препаратами "Ферменкол" и "Лидаза". Поскольку интерес представляет именно результат средней молекулярной массы, а не детальное распределение спектральной плотности молекулярных масс продукта обработки фермента, в качестве метода оценки молекулярной массы субстрата высокомолекулярного соединения (ВМС) в водном растворе выбрана капиллярная вискозиметрия.

Для оценки значения молекулярной массы растворенного вещества необходимо измерить величину характеристической вязкости раствора высокомолекулярного соединения. Характеристи-

ческая вязкость пропорциональна молекулярной массе высокомолекулярного вещества в растворе и связана с динамической вязкостью раствора ВМС и растворителя выражением:

$$[\eta] = \lim(\eta - \eta_0) / (\eta_0 \times c) \text{ при } c \rightarrow 0,$$

где  $[\eta]$  — характеристическая вязкость,  $\eta$  — вязкость раствора,  $\eta_0$  — вязкость растворителя,  $c$  — массовая концентрация ВМС в растворе. В свою очередь, характеристическая вязкость связана с молекулярной массой и формой молекул соотношением:

$$[\eta] = A \times M^\alpha,$$

где  $A$  — коэффициент пропорциональности,  $M$  — молекулярная масса,  $\alpha$  — показатель степени, зависящий от формы и размеров молекулы. Для жестких сферических молекул  $\alpha=0$ , для гидрофильных молекул, полностью проницаемых для воды,  $\alpha=1$ , для полностью непроницаемых для воды молекул ВМС  $\alpha=0.5$  [3,4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Концентрированный водный раствор калиевой соли гиалуроновой кислоты (“Fluka”, “BioChemika”) и коллагена (“Sigma”; Collagen from calf skin) с исходной концентрацией 10 мг/мл путем последовательных двукратных разведений доводили до  $2^8$ -кратного разведения. Измеряли на капиллярном вискозиметре ВК-4 динамическую вязкость растворов ВМС и, построив ряд характеристических вязкостей  $[\eta]_1, [\eta]_2, \dots, [\eta]_8$  последовательных разведений, оценили значение предела последовательности:  $\lim(\eta - \eta_0) / (\eta_0 \times c)$  при предельном разведении, когда  $c \rightarrow 0$ . Согласно данным о молекулярной массе, установленной из сертификата производителей, оценили коэффициент  $A$ :  $A = [\eta] / M^\alpha$ , где  $M$  — молекулярная масса (кД). Калибровочные измерения характеристической вязкости коллагена и гиалуроновой кислоты известной молекулярной массы позволили определить значения  $\alpha$  для коллагена и гиалуроновой кислоты. Для раствора гиалуроновой кислоты  $\alpha=0.78$ , для раствора коллагена  $\alpha=0.5$ .

Исходные растворы коллагена и гиалуроновой кислоты объемом по 5 мл с концентрацией 10 мг/мл инкубировали в термостате при 22 и 37°C с добавлением к одним образцам разных концентраций растворов коллагеназы (“Ферменкол”), к другим — раствора гиалуронидазы (“Лидаза”).

Молекулярная масса коллагена и гиалуроновой кислоты после их инкубации и термостатирования с препаратами коллагеназы и гиалуронидазы разной концентрации и длительности экспозиции ( $M \pm m$ )

Ферментный препарат	Коллаген, кД	Гиалуроновая кислота, кД
Интактный раствор ВМС	320±20	750±40
“Ферменкол”		
0.01 мг/мл (24 ч при 22°C)	142±20	130±20
0.1 мг/мл (24 ч при 37°C)	5.7±1.2	3±1.0
“Лидаза”		
0.4 мг/мл (24 ч при 22°C)	320±20	480±30
0.4 мг/мл (96 ч при 22°C)	300±20	44±10

Далее в растворе после инкубации оценивали характеристическую вязкость  $[\eta]$ , на основании чего рассчитали молекулярную массу ВМС.

Результаты оценки средней молекулярной массы растворенных коллагена и гиалуроновой кислоты после их инкубирования с препаратами коллагеназы (“Ферменкол”) и гиалуронидазы (“Лидаза”) приведены в таблице.

Результаты оценки средней молекулярной массы методом вискозиметрии продемонстрировали высокую гидролитическую активность коллагеназы в отношении гликозаминогликанам, даже более высокую, чем в отношении коллагена. Амилолитическая активность у коллагеназы более высокая, чем у гиалуронидазы, коллагенолитическая активность у гиалуронидазы практически отсутствует. Полученные предварительные результаты дают основания для целенаправленных клинических исследований эффективности препаратов коллагеназы в консервативной терапии гипертрофических и келоидных рубцов. Клиническая эффективность применения коллагеназ будет, вероятно, выше, чем клинические результаты применения традиционных противорубцовых препаратов гиалуронидазы: лидазы и ронидазы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волькенштейн М.В. Биофизика. М., 1981.
2. Кузнецов А.Н., Турковский И.И., Парамонов Б.А. и др. // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 143, № 5. С. 560-562.
3. Babu M., Padma Bai, Sguna L. et al. // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. 1999. Vol. 25. P. 113-120.

Получено 07.02.08