

1. Наибольший диаметр устья из всех вен, впадающих в сердце, имеет НПВ. Диаметр устья легочных вен меньше, чем полых вен. Из легочных вен больший диаметр устья имеют верхние легочные вены.

2. Общей особенностью строения устьевых отделов полых и легочных вен является наличие миокардиальных волокон в наружных слоях адвентиции. Миокардиальные волокна формируют МС полых и легочных вен. Сердечная мускулатура охватывает проксимальные отделы этих вен снаружи так, что стенка их с собственными оболочками оказываются как бы вставленной в мышечные кольца.

3. Направление миокардиальных волокон в МС преимущественно циркулярное и косое с отдельными продольными пучками.

5. Статистически достоверных различий в ширине МС у лиц разного пола не выявлено. Мы также определили, что ширина МС одинакова по всей окружности устья как в полых, так и в легочных венах. МС шире в верхних легочных венах по сравнению с нижними. Если сравнивать правые и левые легочные вены, то МС шире в левых легочных венах. Из всех вен, впадающих в сердце, наибольшая ширина МС в ВПВ, а наименьшая — в НПВ.

6. Статистически достоверных различий в толщине МС у лиц разного пола не выявлено. Установлено, что толщина МС не одинакова по всей окружности устья

как в полых, так и в легочных венах. В полых венах наибольшая толщина МС в задне-латеральной стенке устья, а наименьшая — в передней. В легочных венах МС толще в передней стенке устья. Кроме того, мы установили, что толщина МС больше в передней стенке устьев верхних легочных вен по сравнению с передней стенкой устьев нижних легочных вен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванков В.Н. Структура вен. — М.: «Медицина», 1974. — С. 83.
2. Гурфинкель В.С., Капуллер Л.Л., Шук М.Л. О значении жомов устьев легочных вен у человека // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1961. — № 6. — С. 14.
3. Жеденов В.Н. Легкие и сердце животных и человека. — М.: Высшая школа, 1961. — С. 21–23.
4. Имнадзе Г.Г., Серов Р.А., Ревишвили А.Ш. Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. — 2004. — № 34. — С. 7.
5. Яровая И.М. Органные особенности гистологического строения венозных сосудов и возрастные их изменения // В кн.: Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. — М.: Медицина, 1971. — С. 45–107.
6. Ho S.Y., Cabrera J.A. et al. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation // Heart. — 2001. — Vol. 86. — P. 265–270.
7. Saito T., Waki K., Becker A.E. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias // J. Cardiovasc Electrophysiol. — 1999. — Vol. 11. — P. 888–894.

Поступила 16.03.2006

УДК 613.81:577.121

ТАУРИН И ЭТАНОЛ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В.М. Шейбак

Гродненский государственный медицинский университет

Таурин является одной из наиболее распространенных аминокислот в ЦНС и играет важную роль в интеграции таких физиологических процессов, как осморегуляция, нейропротекция и нейромодуляция. Как таурин, так и этанол оказывают положительные аллостерические модуляторные эффекты на рецепторы глицина и ГАМК (хлоридные каналы), а также ингибиторные эффекты на другие лиганд- и потенциал-зависимые катионные каналы. Показано, что таурин может дозозависимым образом изменять двигательную активность, эффекты седации и мотивации, обусловленные введением этанола. Этанол увеличивает внеклеточные уровни таурина в ряде регионов мозга, что может быть результатом его усиленного транспорта через гематоэнцефалический барьер. Экзогенное введение таурина, его производных или аналогов снижает потребление этанола. Таким образом, система гомеостаза таурина в организме может быть важным модулятором эффектов этанола в ЦНС.

Ключевые слова: таурин, этанол, ЦНС.

**TAURINE AND ETHANOL IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM:
POSSIBILITY MECHANISMS INTERACTIONS****V.M. Sheibak****Grodno State Medical University**

Taurine and ethanol have the positive allosteric modulatory effects on the glycine- and GABA-receptors (chloride canals) and inhibit other ligand- and voltage-dependent cation channels. Taurine may dose-dependent the ethanol-induced changes in locomotor activity, sedation and motivation. Ethanol raise the extracellular taurine levels in various brain regions, possible because of its enhanced transfer through the blood-brain barrier. Exogenous taurine, its derivatives and analogues decrease the ethanol consumption. Thus, the system of taurine homeostasis may serve as an important modulator of ethanol-induced effects in CNS.

Key words: taurine, ethanol, CNS.

Введение

Таурин является серосодержащей β-аминокислотой, которая широко распространена в возбудимых тканях, включая мозг. Кроме выполнения функций нейропротектора, антиоксиданта, осморегулятора и модулятора потоков кальция, таурин может функционировать как ингибиторный нейромодулятор и нейротрансмиттер в ЦНС. Синтезируемые из цистеина большие количества таурина обнаруживаются в коре головного мозга, базальных ганглиях, гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке. Таурин присутствует как в нейронах, так и в структурах глии. В нейронах таурин локализован в пресинаптических терминалях, что согласуется с его ролью в качестве нейротрансмиттера, а также в нейрональных дендритах и телах клеток [3]. Таурин является наиболее распространенной аминокислотой во внеклеточном пространстве мозга. Микродиализные исследования показали, что уровни внеклеточного таурина в различных регионах мозга находятся в микромолярных пределах, тогда как внеклеточные концентрации ГАМК и глутамата приблизительно на порядок ниже. Полагают, что эффективные концентрации таурина в синаптической щели могут достигать миллимолярных уровней. Интересно, что именно миллимолярные уровни этанола также необходимы для проявления физиологических эффектов в нервной системе [10]. Таким образом, таурин и этанол, по-видимому, относительно уникальны в необходимости высоких эффективных концентраций в нервной системе по сравнению с другими эндо- и экзогенными нейроактивными соединениями.

Взаимодействие таурина и тормозных нейромедиаторов

Таурин структурно напоминает классический ингибиторный нейротрансмиттер ГАМК, уже поэтому он может имитировать эффекты ГАМК, например, увеличивать поток хлорид-ионов через нейрональные мембраны. Этот эффект может быть предрепрежден классическими антагонистами ГАМКа-рецепторов бикукуллином и пикротоксином, подчеркивая то, что действие таурина осуществляется и через ГАМКа-рецепторный хлорид-ионный ионофорный комплекс. Доказательством того, что таурин проявляет ряд своих эффектов через ГАМКа-рецепторы, является замещение таурином связывания как прямых, так и аллоsterических агонистов ГАМКа-рецепторного комплекса. Таурин связывается также с ГАМКв-рецептором, хотя функциональных последствий этого связывания не наблюдалось. Показано потенцирование таурином функции глициновых рецепторов [15, 16].

В добавление к относительно неспецифическому действию как агониста рецепторов тормозных аминокислот, таурин может действовать самостоятельно и, возможно, осуществляет это через неидентифицированный рецептор таурина в нервной системе [9, 23]. Таким образом, таурин, вероятно, осуществляет свои тормозные эффекты, потенцируя функцию ГАМКа- и глициновых рецепторов и модулируя функцию кальциевых каналов. Интересно, что большая часть хорошо известных фармакологических эффектов этанола на нервную систему аналогична — потенцирование функции каналов для хлорид-ионов, ингибирование

ние рецепторов возбуждающих аминокислот и функции кальциевых каналов [10, 12].

Таурин и этанол

Очевидно, что таурин и этанол должны оказывать синергистический эффект на функции ЦНС. Одновременно можно предположить, что таурин и его производные могут быть действительно эффективными в предупреждении некоторых мотивационных механизмов, включая стремление к потреблению этанола. Точное нейробиологическое значение и механизмы, лежащие в основе этанол-индуцированного повышения в ЦНС внеклеточного уровня таурина, полностью не выяснены. После введения животным этанола (3 г/кг) уровень таурина в мозге падает [25], но его содержание возвращается к исходному уровню после отмены этанола. Вместе с тем доказано, что острое введение этанола (1–2 г/кг, в/бр) ведет к 50–100% повышению внеклеточного уровня таурина в *p. accumbens* крыс и мышей [5, 18]. Эти эффекты сохраняются и после острого введения метаболита этанола — ацетальдегида (20–100 мг/кг, в/бр) [6, 21]. Увеличение внеклеточного уровня таурина после острого введения этанола наблюдалось также в *amygdala*, гиппокампе, фронтальной коре. Последние исследования позволили обнаружить генетические различия в ответе на этанол. Так, у крыс с высокой генетической чувствительностью к этанолу (HAS) показано транзиторное 50% увеличение внеклеточных уровней таурина в *p. accumbens* после острого введения этанола (2 г/кг, в/бр), тогда как у крыс с низкой чувствительностью (LAS) не наблюдали такого увеличения внеклеточной концентрации таурина на протяжении 2 часов [13].

Одновременно, если у предпочитающих воду в условиях свободного выбора крыс происходит транзиторное 50% увеличение внеклеточного уровня таурина в *p. accumbens* после введения этанола (2 г/кг, в/бр), то у предпочитающих этанол только 25% увеличение концентрации таурина. У мышей с отсутствием одной из изоформ протеинкиназы C (эпсилон-изоформа), которые характеризуются как поведенчески, так и биохимически «суперчувствительностью» к этанолу, также имеет место увеличение уровня таурина в *p. accumbens* [10, 12]. Интересно, что у этих мышей также нарушено этанол-

стимулируемое высвобождение дофамина в *p. accumbens*, феномен, который играет важную роль в подкрепляющих эффектах этанола. Таким образом, генетический вклад в чувствительность организма к этанолу и феномен предпочтения изменяется в результате взаимодействия между таурином и этанолом в ЦНС, напрямую затрагивая дофаминовую систему мозга [11, 21, 22].

Наконец, как этанол, так и таурин взаимодействуют с липидными компонентами мембран и, возможно, этанол-индуцированное увеличение внеклеточного таурина может модулировать некоторые эффекты этанола на стабильность и текучесть мембранных структур [17].

Острое введение низких доз этанола (1–2,5 г/кг) мышам вызывает увеличение локомоторной активности в первый час после инъекции. Локомоторные эффекты этанола опосредованы, по крайней мере частично, активацией центральных катехоламинергических и холинергических систем. Интересно, что локомоторный эффект этанола, вероятно, почти полностью отсутствует у крыс, что указывает на видоспецифичность этих эффектов. Исследования в течение двух последних десятилетий выявили влияние таурина на этот процесс. Однократное введение таурина (30–45 мг/кг) тормозит локомоторную активность, вызванную введением этанола в дозе 1 г/кг, тогда как таурин в дозе 30–60 мг/кг повышает локомоторно-стимулирующее действие более высоких доз этанола (2 г/кг) [8]. Другие интермедиаты обмена таурина также могут модулировать этанол-стимулируемую локомоторную активность. Предшественник таурина гипотаурин [1, 7, 11] и метаболит таурина изетионовая кислота [11] повышают этанол-индуцированную локомоторную активность при более высоких (2,4–2,5 г/кг, в/бр), но не при низких (1–1,6 г/кг в/бр) дозах этанола. Очевидно, что влияние гипотаурина на этанол-индуцированную локомоторную активность обусловлено центральными механизмами, поскольку они тормозятся β-аланином, конкурентным ингибитором транспорта гипотаурина через ГЭБ [19]. Эти эффекты таурина и гипотаурина, вероятно, имеют место только при введении этанола, поскольку не удалось показать влияние таурина на стимулирующие эффекты D-амфетамина, кофеина или кокаина [26].

Более высокие дозы этанола (более 3 г/кг, в/бр) оказывают седативный эффект и потерю ориентации. Поскольку высокие дозы таурина также обладают седативным эффектом [1, 24], не удивительно, что таурин пролонгирует этот эффект в случае введения в желудочки мозга [14, 20]. Однако другие исследователи показали, что острое введение таурина снижает седативный эффект этанола в случае внутривенного введения. То, что таурин удлиняет вызванное этанолом торможение, когда поступает непосредственно в мозг, но уменьшает, если его вводить в системный кровоток, указывает на то, что таурин может воздействовать на некоторые его эффекты через периферические механизмы. Эффекты таурина на этанол-индуцированную локомоторную активность, седативное действие или предпочтении могут быть обусловлены способностью таурина модулировать метаболизм этанола и скорость его элиминации. Показано, что таурин, но не гипотаурин, способен влиять на активность алкогольдегидрогеназы и скорость окисления ацетальдегида [11].

В середине 80-х годов было показано, что производное гомотаурина акампросат (кальциевая соль гомотаурина) снижает добровольное потребление этанола грызунами. Одновременно показали, что это соединение уменьшает стремление к потреблению этанола в стадии абстиненции [14, 24]. Центральные эффекты этанола и акампросата в основном связаны с их влиянием на ГАМК-эргическую, глутаматэргическую, серотонинэргическую и опиоидную системы мозга. Потребление этанола на фоне лечения акампросатом может вести к интенсификации центральных эффектов этанола [4, 14]. Введение акампросата в дозе 200 мг/кг в течение 10 дней приводит к повышению уровня эндорфинов в плазме крови, подобный эффект дает однократное введение этанола. Это указывает на способность производных таурина модулировать эндогенную опиоидную систему мозга [10, 26]. Известно, что акампросат взаимодействует с глутаматэргической системой мозга, в частности, как антагонист метаболитных рецепторов глутамата. Глутаминовая кислота участвует в механизмах формирования алкогольной зависимости и возникновении синдрома отмены. Многие из этих симптомов удается облегчить бла-

годаря применению акампросата. Например, при хронической алкогольной интоксикации возникает дисбаланс глутаматэргической системы, в результате чего при резком прекращении поступления этанола возникает всплеск активности глутаматэргической системы. Высвобождение значительных количеств глутаминовой кислоты и сенситизация NMDA-рецепторов ведет к повреждению нейронов в результате эксайтотоксического эффекта. Подобный негативный эффект можно купировать введением акампросата [20]. Введение акампросата беременным крысам позволяет уменьшить негативный эффект этанола на развитие алкогольного синдрома плода, в частности, снизить степень повреждения нейронов и нейроглии [2].

Механизмы действия акампросата до конца не выяснены. Акампросат не является «заместителем» этанола и не обладает седативным эффектом и, хотя акампросат обладает плохой биодоступностью после периферического введения, он уменьшает потребление этанола в случае интрацеребровентрикулярного введения, подчеркивая то, что местом действия является ЦНС. Акампросат может взаимодействовать с клеточными рецепторами или мембранными переносчиками таурина [24].

Заключение

Обзор данных литературы позволяет сделать вывод, что механизмы взаимодействия этанола и таурина нуждаются в дальнейшем исследовании, особенно включая выяснение функциональных последствий этанол-индуцированного увеличения внеклеточного таурина, а также регуляцию уровней нейротрансмиттеров, непосредственно вовлеченных в модуляцию мотивационных и поведенческих эффектов этанола таурином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и кофермент А при алкогольной интоксикации. — Гродно, 1998. — 153 с.
2. Adde-Michel C., Hennebert O., Laudénbach V. Effect of acamprosate on neonatal excitotoxic cortical lesions in in utero alcohol-exposed hamsters // *Neurosci Lett.* — 2005. — Vol. 374, № 2. — P. 109–112.
3. Almarghini K., Remy A., Tappaz M. Immunocytochemistry of the taurine biosynthesis enzyme, cysteine sulfinate decarboxylase, in the cerebellum: evidence for glial localization // *Neuroscience.* — 1991. — Vol. 43. — P. 111–119.

4. Cole J., Littleton J., Little H. Acomposate, but not naltrexone, inhibits conditioned abstinence behavior associated with repeated ethanol administration and exposure to a plusmaze // *Psychopharmacology*. — 2000. — Vol. 147. — P. 403–411.
5. Dahchlour A., Quertemont E., De Witte P. Acute ethanol increases taurine but neither glutamate nor GABA in the nucleus accumbens of male rats: a microdialysis study // *Alcohol Alcohol*. — 1994. — Vol. 29. — P. 485–487.
6. Dahchlour A., Quertemont E., De Witte P. Taurine increases in the nucleus accumbens micridialisate after acute ethanol administration to naive and chronically alcoholised rats // *Brain Res*. — 1996. — Vol. 735. — P. 9–19.
7. Dahchlour A., De Witte P. Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens micridialisate of ethanol-dependent rats // *Pharm. Biochem. Behav*. — 2000. — Vol. 65. — P. 345–350.
8. Iwata H., Matsuda T., Lee E. Effect of ethanol on taurine concentration in the brain // *Experientia*. — 1980. — Vol. 36. — P. 332–333.
9. Kudo Y., Akyoshi E., Akagi H. Identification of two taurine receptor subtypes on the primary afferent terminal of frog spinal cord // *Br. J. Pharmacol*. — 1988. — Vol. 94. — P. 1051–1056.
10. Little H.J. The contribution of electrophysiology to knowledge of the acute and chronic effects of ethanol // *Pharmacol. Ther*. — 1999. — Vol. 84. — P. 333–353.
11. Olive M.F., Mehmert K. Reduced operant ethanol self-administration and in vivo mesolimbic dopamine responses to ethanol in PKC ϵ deficient mice // *Eur. J. Pharmacol*. — 2000. — Vol. 409. — P. 291–294.
12. Olive M.F. Interactions between taurine and ethanol in central nervous system // *Amino Acids*. — 2002. — Vol. 23, № 4. — P. 345–357.
13. Pandey S.C. Neuronal signaling systems and ethanol dependence // *Mol. Neurobiol*. — 1998. — Vol. 17. — P. 1–15.
14. Pietrzak B., Czarnecka E. Effect of the combined administration of ethanol and acamprosate on rabbit EEG // *Pharmacol Rep*. — 2005. — Vol. 57, № 1. — P. 61–69.
15. Quinn M.R., Harris C. Taurine allosterically inhibits binding of [35S]-t-butylbicyclophosphorothionate (TBPS) to rat brain synaptic membranes // *Neuropharmacology*. — 1995. — Vol. 34. — P. 1607–1613.
16. Quinn M.R., Harris C. Taurine allosterically inhibits binding of [35S]-t-butylbicyclophosphorothionate (TBPS) to rat brain synaptic membranes // *Neuropharmacology*. — 1995. — Vol. 34. — P. 1607–1613.
17. Quertemont E., Grant K.A. Discriminative stimulus effects of ethanol: lack of interaction with taurine // *Behav Pharmacol*. — 2004. — Vol. 15, № 7. — P. 495–501.
18. Smith A., Watson C.J., Frantz K.J. Differential increase in taurine levels by low-dose ethanol in the dorsal and ventral striatum revealed by microdialysis with on-line capillary electrophoresis // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2004. — Vol. 28, № 7. — P. 1028–1038.
19. Tamai I., Senmaru M. Na (+)- and Cl (-)- dependent transport of taurine at the blood-brain barrier // *Biochem. Pharmacol*. — 1995. — Vol. 50. — P. 1783–1793.
20. Witte P., Littleton J., Parot P., Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action // *CNS Drugs*. — 2005. — Vol. 19, № 6. — P. 517–537.
21. Ward R.J., Colantuoni C. Acetaldehyde-induced changes in the monoamine and amino acid extracellular microdialisate content of the nucleus accumbens // *Neuropharmacology*. — 1997. — Vol. 36. — P. 225–232.
22. Ward R., Marshall E., De Witte P. Homeostasis of taurine and glutamate plasma levels after acute and chronic ethanol administration in man // *Neu. Res. Comm*. — 1999. — Vol. 24. — P. 41–49.
23. Wu J.Y., Liao C.C., Lin C.J. Taurine receptor in the mammalian brain // *Prog. Clin. Biol. Res*. — 1990. — Vol. 351. — P. 147–156.
24. Wu J.Y. Neurotoxic effect of acamprosate, n-acetylhomotaurine in cultured neurons // *J. Biomed. Sci*. — 2001. — Vol. 8. — P. 96–103.
25. Yang H.T., Chen Y.H., Chiu W.C., Huang S.Y. Effects of consecutive high-dose alcohol administration on the utilization of sulfur-containing amino acids by rats // *J Nutr Biochem*. — 2006. — Vol. 17, № 1. — P. 45–50.
26. Zalewska-Kaszubaska J., Cwiek W., Dyr W., Czarnecka E. Changes in the beta-endorphin plasma level after repeated treatment with acamprosate in rats selectively bred for high and low alcohol preference // *Neurosci Lett*. — 2005. — Vol. 388, № 1. — P. 45–48.

Поступила 20.02.2006

УДК 611-018. 43

НАНОСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МИНЕРАЛЬНОГО МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ

Т. Г. Кузнецова

Гомельский государственный медицинский университет

Был исследован неорганический компонент поверхности костных трабекул позвонка человека. Методом атомно-силовой микроскопии установлены размеры и трехмерная ор-