ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ
ԵՎ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՅԿԱԿԱՆ

ЖУРНАЛ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԳԻԱ

Ֆանարջյան Բ. Ա. *(պատ. խմբագիր)*, Ալեքսանյան Ա. Բ., Գևորգյան Ի. Խ., Հարությունյան Լ. Բ., Հովհաննիսյան Լ. Ա., Մեհրաբյան Ա. Հ., Միրզոյան Ս. Հ., Նարիմանով Զ. Մ. Շարիմանյան Ս. Ս., Շավերդյան Ա. Ս. *(խմբագրի տեղակալ)*, Սիմոնյան Ա. Տ., Ֆարամյան Ա. Ի., Ֆյանդարյան Կ. Ա. *(պատ. քարտուղար)*

СОСТАВ РЕДКОЛЛЕГИИ

Фанарджян В. А. (ответ. редактор), *Алексанян А. Б., Арутюнян Л. Б., Геворкян И. Х., Карамян А. И., Кяндарян К. А.* (ответ. секретарь), *Меграбян А. А., Мирзоян С. А., Нариманов З. М., Оганесян Л. А., Симонян А. Т., Шавердян А. С.* (зам. редактора), *Шариманян С. С.*

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

И. А. МОВСЕСЯН, Э. И. ГАСПАРЯН

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ У СОБАК

Судороги являются одной из универсальных форм реакции центральной нервной системы в ответ на многочисленные по качеству раздражители. Они зачастую бывают одним из проявлений при ряде патологических состояний и основным клиническим симптомом при эпилепсии.

Несмотря на частоту этого типа реакций нервной системы, этио- и патогенетические звенья судорожного симптомокомплекса далеко не изучены. Между тем судорожные состояния, в силу частой встречаемости, привлекают к себе внимание теоретиков и клиницистов.

Распространенность судорожной реакции свидетельствует о множестве этиологических моментов, с одной стороны, и, с другой—позволяет допустить изменение возбудимости самой воспринимающей ткани—центральной нервной системы, на фоне которой даже нормальные колебания внутренней или внешней среды могут стать причиной возникновения этой реакции.

Немалая роль в регуляции относительного постоянства внутренней среды организма принадлежит печени. Последняя, будучи под пусковым и трофическим влиянием центральной нервной системы, сама принимает участие в определении изменения степени возбудимости центральной нервной системы. В этом отношении особенно показательны наблюдения И. П. Павлова над собаками с Экк-Павловским свищем.

Из многочисленных показателей функции печени нами изучался холестериновый и пигментный. В выборе этих показателей мы руководствовались литературными данными о исключительной роли холестерина в патогенезе судорожного припадка, о роли печени в синтезе холестерина, а также ценностью показателей пигментной функции, отражающей экскреторную и секреторную деятельность печени.

Изучению подверглись: 1) в желчи: ее количество, билирубин (абсолютное и процентное содержание), удельный вес и холестерин; 2) в крови: билирубин, осмотическая резистентность эритроцитов и холестерин. Последний исследован в яремной вене и сонной артерии, что отражало артерио-венозную разницу его количества в мозгу при судорогах, и в бедренной вене, что служило своеобразным контролем. Одновременным определением холестерина в печени и в сосудах головного мозга мы стремились изучить взаимоотношение между органом выработки холестерина и органом его депонирования при судорогах. Наблюдения

проведены на семи собаках с хронической фистулой желчного пузыря. Одна из собак служила контролем. В качестве судорожных агентов применялись электрический ток напряжением от 80 до 100 вольт с экспозицией в 1 сек., эфиро-камфарная смесь (ЭКС) и 5%-ый раствор пирамидона. Три подопытные собаки подверглись влиянию всех трех эпилептогенных раздражителей, остальные три—одного из вышеуказанных. Каждая из подопытных собак всего перенесла 5—7 судорожных припадков.

Наблюдения показали, что экспериментальные судороги приводят к уменьшению количества желчи, увеличению процентного содержания билирубина на фоне уменьшения абсолютного его количества, уменьшению процентного содержанния и абсолютного количества холестерина, повышению удельного веса желчи. В крови в преобладающем большинстве случаев процентное содержание билирубина колеблется в пределах нормальных цифр. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменяется. Что же касается количества холестерина, то в крови из бедренной вены его количество уменьшается, в яремной вене—увеличивается, в сонной артерии четких изменений не наблюдается. Параллельно изучению указанных функций печени мы задались целью ознакомиться с морфологическими изменениями в последней.

Изучение морфологических изменений в том или ином органе при различных функциональных сдвигах в его деятельности является одной из интересных и важных, но вместе с тем и трудных задач подобного рода исследований, не всегда увенчивающихся успехом. Литературные сведения по вопросу о зависимости функциональных изменений печени и ее морфологического состояния весьма разноречивы, не говоря уже о деталях морфологического базиса в объяснении определенных функциональных проб (альбуминово-глобулиновый коэффициент), когда одни авторы основу функциональных сдвигов видят в изменениях собственно печеночной паренхимы, а другие—в изменениях купферовских клеток. Именно трудностью такого рода исследований следует объяснить и то, что одни авторы отрицают зависимость функциональных сдвигов от морфологических изменений, другие же считают, что эта зависимость отмечается лишь в некоторой степени.

Отсутствие единства мнений, естественно, заставляет вновь вести поиски в указанном направлении. К этому побуждает и стремление раскрыть скрытые стороны единства формы и функции.

Подопытные животные забивались во всех случаях непосредственно после перенесения последнего судорожного состояния. Ткань печени бралась сразу же после забивки животного (животные забивались введением внутривенно 10%-ного раствора хлористого калия в количестве 10 $см^3$) и фиксировалась в жидкости Карнуа 1,5—2 ч., а также в формалине. Фиксированные в жидкости Карнуа кусочки заливались в парафин. Окраска проводилась гематоксилин-эозином, суданом III на жир, пиронином по Браше на предмет выявления РНК (контролем служили срезы, инкубированные в рибонуклеазе), реактивом Шиффа по Бауэру на гликоген с предварительным покрыванием срезов целлоидиновой пленкой,

желчные пигменты по Штейну. Взятые одновременно кусочки из других органов (сердце, почки, легкие) окрашивались только гематоксилин-эозином и, поскольку это не входило в задачу нашего исследования, проводили лишь обзорную микроскопию. Обзорная микроскопия указанных органов выявила резкое полнокровие, особенно выраженное в сердце, где имелись также множественные периваскулярные кровоизлияния различной величины, и дистрофические изменения, констатируемые в пределах, позволенных указанной методикой. Изучение гематоксилин-эозино-

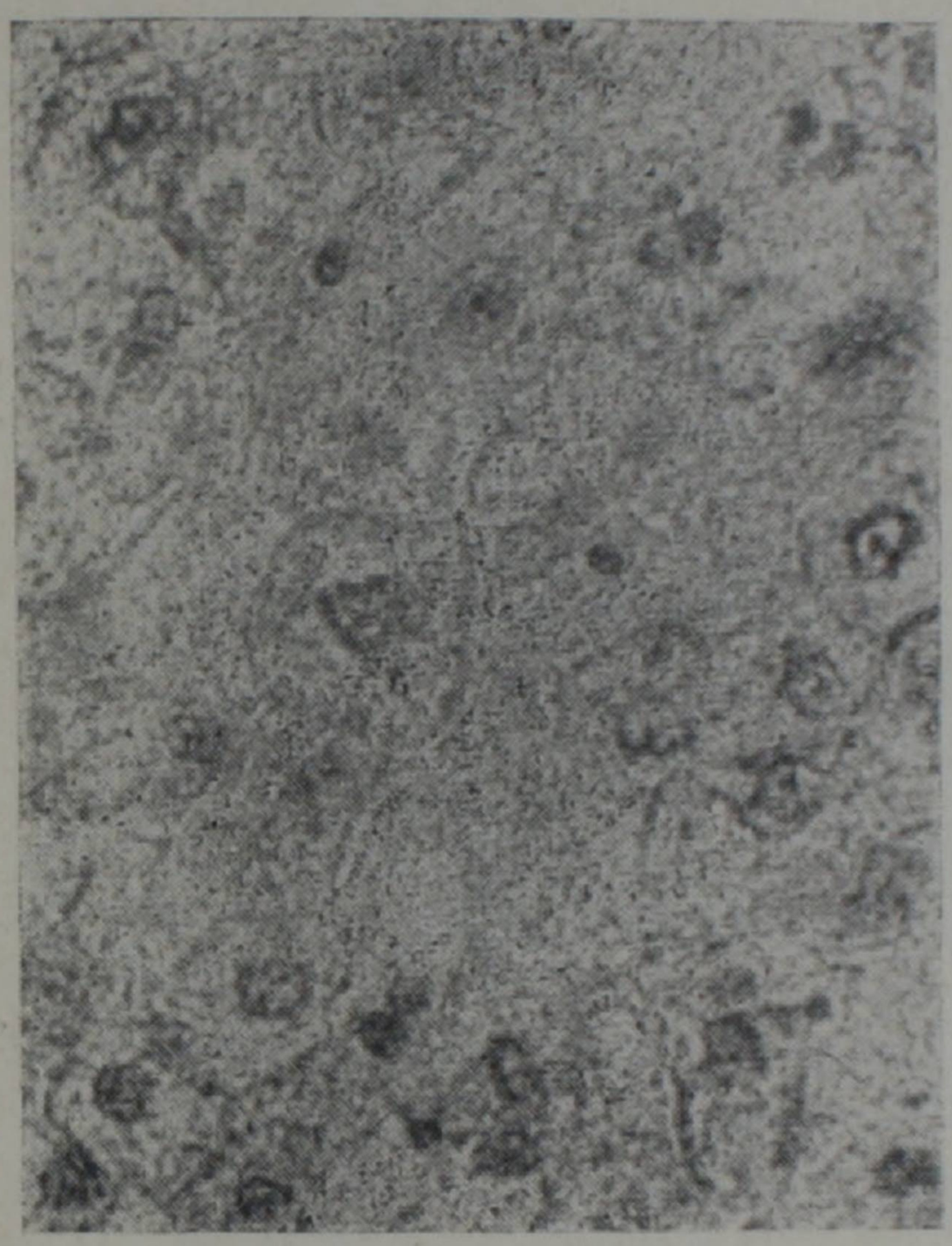


Фото 1. Пирамидоновые судороги. Выраженная потеря пиронинофильности. Печеночные клетки пузырьковидные. Окраска по Браше. Иммерсия.

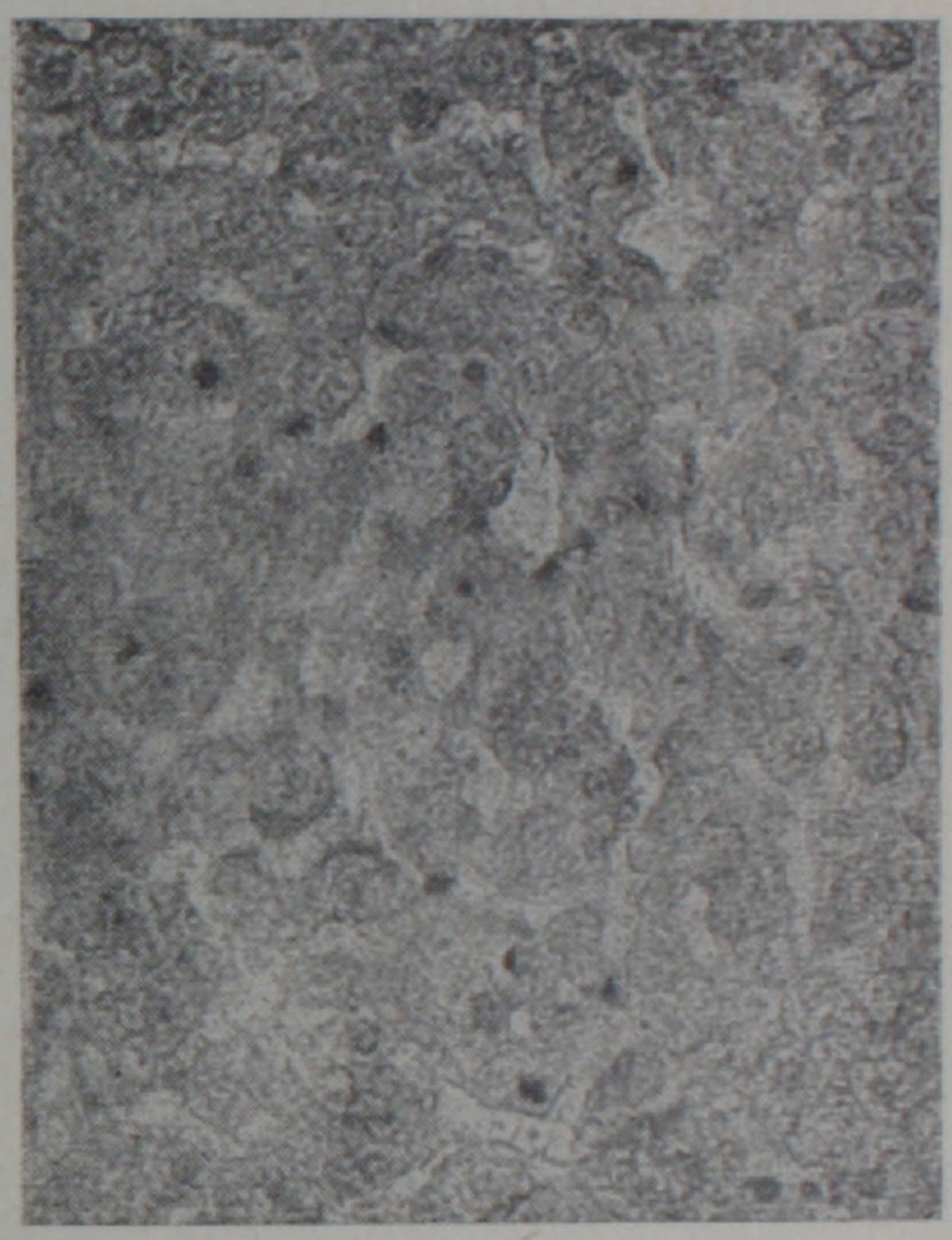


Фото 2. Электросудороги. Окраска на желчные пигменты по Штейну (ок. 20 об. 20). Отмечается опустошение желчных капилляров. Сохранившаяся желчь видна в виде темных точек.

вых препаратов печени во всех случаях выявило картину выраженного мутного набухания и пузырьковидного превращения клеток. При окраске на жир ни в одном из случаев не было отмечено жировой дистрофии. Окраска пиронином выявила в зависимости от случая потерю степени пиронинофильности по сравнению с контролем. Причем наименьшую степень потери пиронинофильности протоплазмы и ядра (ядрышко во всех случаях оставалось резко пиронинофильным) можно было отметить в случаях с электросудорожными припадками. Изучение содержания гликогена также позволило отметить различное по степени, но всегда имеющее место уменьшение, по сравнению с нормой количества гликогена в печеночных клетках, а также размельчение и распыление его зерен. Особенно интересно отметить снижение содержания желчных пигментов, что проявлялось, в основном, в уменьшении их в желчных капиллярах, протоках и в самих клетках. Указанные изменения особенно сильно вы-

ражались в наблюдениях, когда судорожные припадки вызывались ЭКС и пирамидоном (рис. 1, 2, 3).

Сопоставление морфологических показателей с функциональными позволяет отметить, что экспериментальные судороги сопровождаются как функциональными сдвигами изучаемых показателей печени, так и морфологическими структурными нарушениями. Последние проявляются резкой степенью мутного набухания, пузырьковидным превращением клеток, потерей пирониновфильности протоплазмы, снижением содержа-

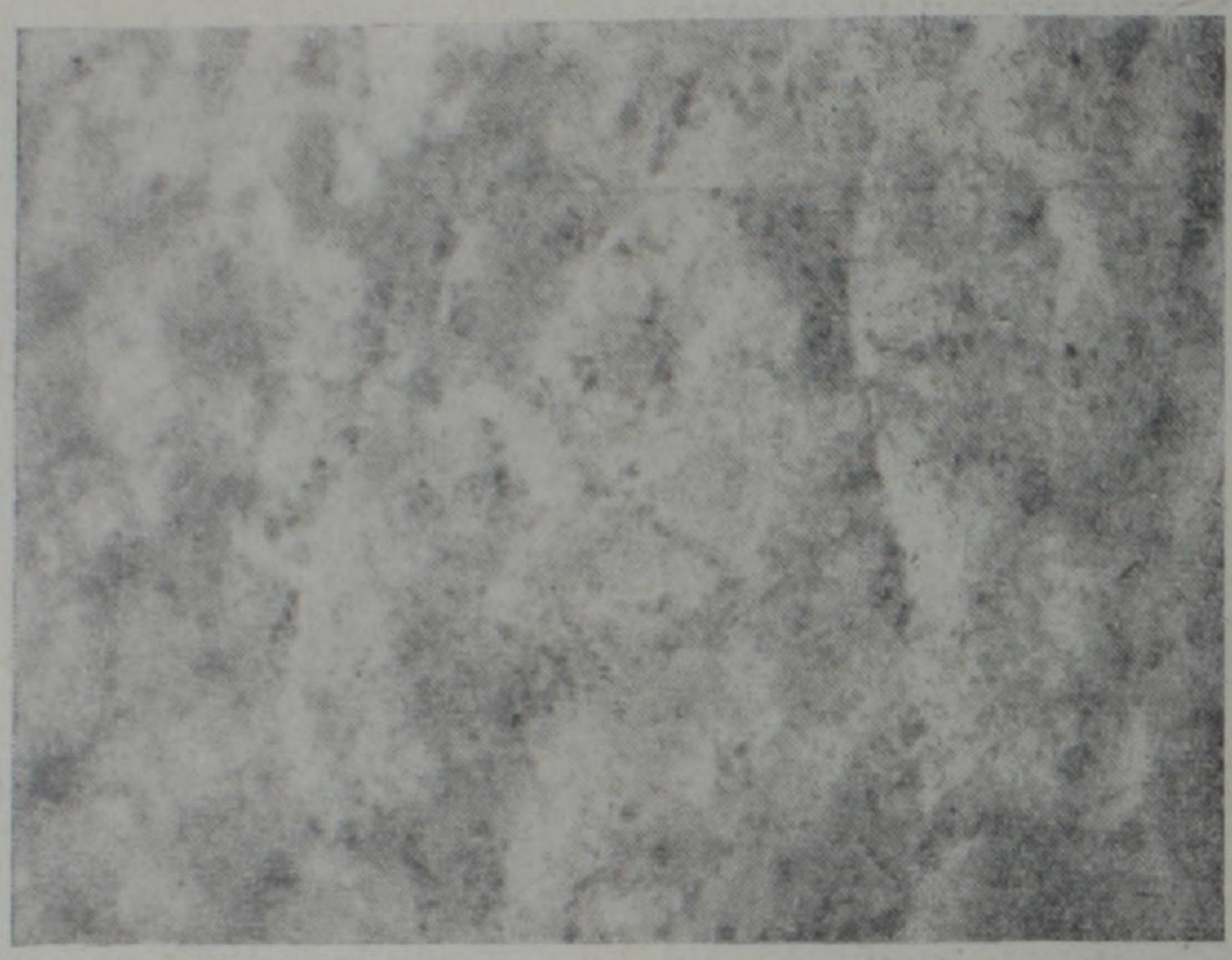


Фото 3. Эфиро-камфарные судороги. Уменьшение количества гликогена и размельчение его глыбок: Окраска по Бауэру. Иммерсия.

ния гликогена и распылением зерен последнего, а также запустением желчных капилляров. Интересно отметить, что степень нарушения в белковой структуре печеночной клетки содружественна со степенью нарушения гликогена, что, очевидно, объясняется комплексностью соединения гликогена с белками печеночной клетки. Примененный нами экспериментально-морфологический метод оказался максимально показательным в отношении пигментной функции печени, ибо здесь мы наблюдали параллелизм, проявляющийся в увеличении процентного содержания билирубина в желчи и запустении желчных протоков, с одной стороны, на фоне угнетения всех других показателей желчи и выраженных дистрофических изменений, с другой стороны. Следовательно, указанное увеличение процентного содержания билирубина в желчи идет за счет выбрасывания готового к моменту припадка билирубина, а не за счет усиленной выработки его.

Выводы

1. Экспериментальные судорожные припадки, вызванные электрическим током, ЭКС и пирамидоном, сопровождаются как функциональными, так и морфологическими изменениями в печени.

2. Характер функциональных и морфологических изменений печени однотипен и не зависит от судорожного агента.

3. Отмечается некоторая разница в степени морфологических изменений в смысле их меньшей выраженности при судорогах, вызванных электрическим током.

4. Парадоксальное увеличение процентного содержания билирубина в желчи на фоне уменьшения других показателей объясняется механическим выбрасыванием готового билирубина в момент судорожного припадка, что подтверждается запустением желчных протоков печени.

Кафедра нормальной физиологии и кафедра
паталогической анатомии
Ереванского медицинского института

Поступило 31.V 1963 г.

Ի. Ա. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ, Ե. Ի. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

ԼՅԱՐԴԻ ՈՐՈՇ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՄՈՐՖԻ–ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՉՈՒԳԱՀԵՌՈՒՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԾԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՑՈՂ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՑՆՑՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՇՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Այս կամ այն օրգանի մորֆոլոգիական ուսումնասիրությունը, նրա տարբեր ֆունկցիոնալ վիճակներում, չափազանց կարևոր, առավել հետաքրքիր, բայց միևնույն ժամանակ դժվարին խնդիրներից է, որը ոչ միշտ է հաջողությամբ պսակվում: Այդ է պատճառը, որ մի շարք գիտնականներ ժխտում են ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական փոփոխությունների միջև գոյություն ունեցող փոխադարձ կապը, մյուսներն էլ գտնում են, որ այդ կապը արտահայտվում է միայն որոշ չափով:

Միասնական կարծիքի բացակայությունն այս խնդրում, ինչպես նաև ձրգտումը բացահայտել ձևի և բովանդակության միջև գոյություն ունեցող թաքնված կապը, բնականաբար ստիպում են կրկին որոնումներ կատարել նշված ուղղությամբ:

Լյարդի խրոնիկ ֆիստուլա ունեցող շների մոտ ուսումնասիրված է խոլեստերինի և պիգմենտի փոխանակությունը: Ուսումնասիրվել են հետևյալ ցուցանիշները. 1) լեղում՝ քանակը, բիլիրուբինը և խոլեստերինը (նրանց բացարձակ և հարաբերական մեծությունները), տեսակարար կշիռը, 2) արյան մեջ՝ բիլիրուբինը, էրիտրոցիտների օսմոտիկ կայունությունը և խոլեստերինը: Խոլեստերինի քանակը որոշվել է քնային զարկերակում, լծային երակում և համեմատության նպատակով ազդրային երակում: Զուգահեռ կատարված են հյուսվածաբանական հետազոտություններ: Ուսումնասիրվել է գլիկոգենը, ՌՆԿ-ն, ճարպը, լեղապիգմենտները, ինչպես նաև հեմատոքսիլին-էոզինով ներկված պրեպարատները:

Նշված ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիկ հետազոտությունները կատարված են կննդանիների մոտ նորմայում և էքսպերիմենտալ ցնցումներից հետո: Ցնցումներն առաջացված են էլեկտրական հոսանքով, էթերա-կամֆորային խառնուրդով և պիրամիդոնի 5%-լուծույթով:

Հետազոտություններից պարզվել է, որ էքսպերիմենտալ ցնցումներն ուղեկցվում են լյարդի ինչպես ֆունկցիոնալ, այնպես և մորֆոլոգիական փոփոխություններով: Ֆունկցիոնալ փոփոխություններն արտահայտվում են լեղու քանակի առավել կամ պակաս չափով արտահայտված քչացումով, բիլիրուբինի կոնցենտրացիայի բարձրացմամբ, խոլեստերինի քանակի անկումով, տեսակարար կշռի մեծացմամբ: Արյան մեջ առավել մեծ փոփոխություններ հայտնաբերվում են խոլեստերինի քանակում և այն էլ լծային երակից վերցված արյան մեջ: Այդ փոփոխությունները ցնցումից անմիջապես հետո բնորոշվում են խոլեստերինի քանակի աճով, իսկ ավելի ուշ (90 րոպե անց)՝ անկումով: Հյուսվածաբանական փոփոխություններն արտահայտվում են լյարդի բջիջների խիստ դիստրոֆիկ փոփոխություններով՝ ուժեղ կերպով արտահայտված պրոտոր ուռչեցում, գլիկոգենի քանակի անկում և գնդիկների փոշիացում, ՌՆԿ-ն խիստ պակասում, իսկ առավել հաճախ բացակայություն լեղուղիներում և լեղաճեղքում:

Մեր տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնելու.

1. Էլեկտրական հոսանքով, էթերա-կամֆորային խառնուրդով և պիրամիդոնով առաջացված էքսպերիմենտալ ցնցումներն ուղեկցվում են լյարդի ֆունկցիոնալ և հյուսվածաբանական փոփոխություններով շների մոտ:

2. Ֆունկցիոնալ և մորֆոլոգիական փոփոխությունների բնույթը միատիպ է և ցնցում առաջացնող գրգռիչներով չի պայմանավորվում:

3. Նշված հյուսվածաբանական փոփոխությունները քանակապես ավելի թույլ են արտահայտված էլեկտրական հոսանքով առաջացրած ցնցումների ժամանակ:

4. Բիլիրուբինի տոկոսի պարադոքսալ աճը լեղում, մյուս ցուցանիշների անկման ֆոնի վրա, բացատրվում է լյարդում եղած պատրաստի բիլիրուբինի մեխանիկական դուրս մղմամբ ցնցման պահին:

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

О. Г. БАКЛАВАДЖЯН

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В многочисленных электрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях получены как прямые, так и косвенные доказательства роли ацетилхолина в передаче возбуждения в центральной нервной системе (ц. н. с.). В настоящее время концепция о центральной холинергической передаче твердо установлена благодаря исследованиям по антидромному торможению мотонейронов спинного мозга. Установлено, что вставочные нейроны переднего рога спинного мозга, известные под названием клетки Рэншоу, чувствительны к ацетилхолину и к другим холиномиметическим веществам (никотин, эзерин и др.) [35]. На участие ацетилхолина в синаптической передаче в ц. н. с. указывают и данные многочисленных экспериментов по изучению влияния различных холиномиметических, антихолинэстеразных и холинолитических веществ на электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Так, по данным Боне и Бремер [23], внутриартериальное введение ацетилхолина в дозе 0,1—0,5 мкг/кг вызывает появление быстрых и высокоамплитудных колебаний в ЭЭГ. Бремер и Шатоне [31] при внутрикаротидном введении ацетилхолина наблюдали также появление высокочастотных колебаний в электрокортикограмме. Эффект инъекции ацетилхолина оказался сходным, но менее длительным по сравнению с эффектом эзерина. Брэдли и Элкес [25] нашли, что внутривенное введение эзерина вызывает изменения в ЭЭГ, которые сходны с реакцией «активации» или десинхронизации, возникающей при афферентных раздражениях,—этот эффект, выражающийся в появлении высокочастотных, низкоамплитудных колебаний в ЭЭГ, наблюдается как на препаратах encephale isolé (перерезка спинного мозга на уровне C_1), так и cerveau isolé (перерезка среднего мозга на интеркольликулярном уровне) кошки. В связи с тем, что действие антихолинэстеразных веществ наблюдается и после перерезки на уровне верхней границы среднего мозга (cerveau isolé), Брэдли и Кей [26] пришли к выводу, что холинергические рецепторы локализованы выше уровня среднего мозга и выдвинули гипотезу о действии холинергических веществ не на мезенцефалическую ретикулярную формацию (РФ), а на диффузную таламическую неспецифическую систему. Видимо авторы пришли к такому выводу, так как у них отсутствовали данные о предельном уровне сечения, при котором еще возможно активирующее действие холинергических веществ на кору мозга. В хронических экспериментах, при сопо-

ставлении ЭЭГ и поведения бодрствующей кошки Брэдли и Элкес [27], установили весьма интересный факт: введение эзерина нарушает корреляцию между поведением и электрической активностью мозга. Последняя характерна для состояния настороженности, т. е. в ЭЭГ преобладают низкоамплитудные, высокочастотные колебания, характерные для реакции десинхронизации или «пробуждения», однако животное остается совершенно спокойным. Совершенно другая картина наблюдается при действии адренергических веществ. Так, например, при действии амфетамина ЭЭГ картина пробуждения всегда сопровождается поведенческим пробуждением. Поскольку ЭЭГ-ое и поведенческое активирующее действие амфетамина, адреналина, норадреналина и других адренергических веществ исчезает при перерезке среднего мозга на межбугорном уровне, авторы поддерживают концепцию о мезенцефалическом уровне действия адренергических веществ [2, 24, 51]. Подробно проанализировав действие холинергических и адренергических веществ, Брэдли [28] приходит к выводу, что в отношении поведенческого пробуждения доминирующими являются адренергические вещества, а в отношении ЭЭГ-ой реакции пробуждения—холинергические.

Влияние ацетилхолина и фармакологических веществ, действующих на холинергические рецепторы, подробно изучено в исследованиях Лонго [43, 44]. В этих работах описан десинхронизирующий эффект внутрикаротидного введения ацетилхолина, эзерина, никотина и др. как на интактных кроликах, так и на препаратах cerveau isolé. У кролика с cerveau isolé десинхронизирующее действие эзерина проявляется при применении более высоких доз по сравнению с интактным животным. Ринальди и Химвич [49, 50] также описали десинхронизирующее действие ацетилхолина, сходное с действием афферентных раздражений. На основании результатов, полученных в опытах на препаратах cerveau isolé и hemisphere isolé (изолированное полушарие—когда кора одного полушария отделена от нижележащих отделов мозга), они выдвинули гипотезу о холинергической природе активирующей восходящей РФ и о мезодиенцефалическом уровне действия холинергических веществ. Эксли, Флеминг и Эспелин [36] и др. поддержали гипотезу Ринальди и Химвич о холинергической природе мезодиенцефалической активирующей системы мозга. Данные Ринальди и Химвич, Лонго и др. о наличии холинергических структур в РФ среднего мозга были подтверждены в исследованиях Машковского и Ильюченок [18], Ильюченок и Машковского [13], Ильюченок [14], Ильюченок и Островской [12]. Этими авторами проведено изучение действия холинопозитивных веществ на ЭЭГ кошки при перерезке мозга на различном уровне. Установлено, что введение никотина, галантамина и эзерина животным с cerveau isolé вызывает такую же активацию ЭЭГ, как у интактных животных, с той лишь разницей, что для получения активирующего эффекта на cerveau isolé требуются несколько большие дозы препаратов. При перерезках ствола мозга, произведенных на несколько миллиметров более рострально, активирующий эффект никотина и антихолинэстеразных веществ исчезает. Эти

опыты с поэтапным сечением ствола мозга дали возможность авторам установить, что активирующее действие холинопозитивных веществ имеет место лишь при сохранении связи коры со средним мозгом, что говорит о наличии холинорецептивных структур в мезенцефалическом отделе РФ.

Наличие антагонизма в действии центральных холинолитических, холиномиметических и антихолинэстеразных веществ на электрическую активность мозга доказывает специфический холинергический характер эффекта активации под влиянием холинопозитивных веществ и служит веским аргументом в пользу концепции об участии холинергических структур в активирующей системе РФ. Действительно, эффект фармакологических веществ с центральным холинолитическим действием диаметрально противоположен действию ацетилхолина, эзерина, никотина и др. холинопозитивных веществ. Под влиянием центральных холинолитиков в ЭЭГ появляются высокоамплитудные медленные волны и электрическая активность мозга напоминает электрическую активность во время сна. Центральные холинолитики подавляют или полностью блокируют ЭЭГ-ую реакцию пробуждения при афферентных раздражениях. Наиболее подробно в этом отношении изучено действие атропина. Эффект этого алкалоида на ЭЭГ был впервые описан Уеско и сотр. [54]. Они нашли, что атропин вызывает появление медленных волн в ЭЭГ. Появление медленных волн в ЭЭГ и блокада реакции пробуждения от внешних раздражений у кошек под влиянием атропина описаны и Фундербурком и Кейзом [39]. Уиклер [55] установил, что у бодрствующих собак при действии атропина происходит диссоциация между электроэнцефалографическим и поведенческим пробуждением—медленные волны в ЭЭГ, характерные для состояния сна, наблюдаются даже на фоне некоторого поведенческого возбуждения животного. Электрическое раздражение гипоталамуса вызывает, как и раздражение РФ, восходящее влияние на кору в виде десинхронизации ЭЭГ и ряд поведенческих реакций и нейровегетативных симптомов. По данным Лонго [45], атропин и здесь оказывает избирательное действие на кортикопетальное активирующее влияние гипоталамуса, не меняя поведенческие и нейровегетативные реакции. Брэдли [28] также наблюдал на кошках полное исчезновение корреляции между электрической активностью и поведением при введении атропина. Следовательно, как холинопозитивные, так и холинонегативные вещества, в отличие от адренергических веществ, вызывают фармакологическую диссоциацию поведения и электрической активности мозга. Эти данные послужили дополнительным основанием для поддержания приведенной уже выше точки зрения, согласно которой для поведенческого пробуждения имеют большое значение адренергические структуры мозга, а для ЭЭГ-ой реакции пробуждения—холинергические.

Поскольку атропин вызывает появление медленных волн в ЭЭГ без признаков успокаивающего действия и даже иногда оказывает небольшое возбуждающее действие, было высказано предположение, что медленные волны связаны с холинолитической активностью, а не с седатив-

ным действием некоторых центральных холинолитиков. Действие атропина на ЭЭГ следует объяснить за счет избирательной блокады холинергических рецепторов. Об этом указывает и наличие двустороннего рецепторного антагонизма в действии атропина и эзерина на ЭЭГ. При введении эзерина после атропина порог ЭЭГ реакции пробуждения постепенно снижается и медленные волны, вызванные атропином, исчезают постепенно, по мере увеличения дозы эзерина. Обратное наблюдается при введении атропина после эзерина (Брэдли [28]). Действие атропина на электрическую активность мозга кролика описано Ринальди и Химвичем [49] и Лонго [45]. В отличие от Брэдли, который утверждает, что медленные волны, вызванные введением больших доз атропина у кошек, блокируются прямым электрическим раздражением РФ, хотя они и не изменяются при афферентном раздражении, Ринальди и Химвич [50] на кроликах наблюдали под действием атропина полную блокаду реакции пробуждения. Это расхождение они объясняют тем, что обмен атропина у кроликов и кошек совершенно различен. Кроликам можно давать более высокие дозы атропина, чем кошкам, без всяких последствий. Однако данные Лонго, полученные также на кроликах, не совпадают с данными Ринальди и Химвич. Лонго, также как и Брэдли, установил, что под влиянием атропина в дозе 0,5—2 мг/кг реакция пробуждения при афферентных раздражениях подавляется, но сильное электрическое раздражение седалищного нерва продолжает вызывать блокаду медленных волн.

Электрофармакологические исследования дали возможность выявить избирательную чувствительность неспецифических структур к действию атропина. Установлено, что атропин не влияет на проведение по специфическим путям, усвоение ритма световых мельканий не ухудшается под влиянием атропина, в то время как блокируется восходящая активирующая система РФ. Оказалось, однако, что имеется избирательная чувствительность и в пределах самой неспецифической структуры мозга. Известно, что при раздражении неспецифических ядер таламуса с частотой 6—10 гц. в коре больших полушарий регистрируется диффузная реакция вовлечения (recruiting response) и электрокорковая активность напоминает несколько ЭЭГ во время сна, т. е. появляются периодически вспышки медленных волн высокой амплитуды в виде веретена. Раздражение тех же ядер таламуса с высокой частотой (200—300 гц) вызывает диффузную десинхронизацию электрической активности коры, точно такую же, как и при раздражении РФ среднего мозга. Исследования Лонго [44] показали, что атропин и скополамин не действуют на реакцию вовлечения, но подавляют десинхронизацию. Следовательно, нужно полагать, что на уровне таламуса существуют две самостоятельные неспецифические структуры, из них структуры активирующей системы более чувствительны к холинолитикам. Недавно эти данные были подтверждены другим путем—раздельное существование двух неспецифических систем на уровне таламуса было доказано хирургическим выключением одной системы от другой с повреждением проводящих волокон активирующей

системы (Шлаг, Шайэ и Герцет—Schlag, Chaillet a. Herzet [52]. Лэб, Мани и Роси [42]), также показали, что атропин блокирует реакцию пробуждения, вызванную высокочастотным раздражением РФ среднего мозга и неспецифических ядер таламуса, и не влияет на реакцию вовлечения, вызванную низкочастотным раздражением тех же неспецифических ядер таламуса. Ими было установлено, что атропин не влияет на ответы, вызванные в РФ путем одиночного раздражения периферического нерва, а также на ответы, вызванные в ростральной части РФ среднего мозга путем одиночного электрического раздражения нижележащих отделов РФ ствола мозга. Эти факты дали основание авторам считать, что атропин не угнетает возбуждение восходящей РФ и блокада ЭЭГ-ой реакции пробуждения является результатом супраретикулярного, возможно даже супраталамического, влияния препарата.

В ряде исследований, проведенных в лаборатории С. В. Аничкова, Денисенко [9—11] изучал механизм действия некоторых центральных холинолитиков и показал избирательное действие этих веществ на РФ среднего мозга. Холинонегативные вещества: метамизил, скополамин, амизил, апрофен, метилдифацил и др.—блокируют холинергические элементы восходящей активирующей системы РФ и предупреждают появление реакции десинхронизации при раздражении седалищного или блуждающего нервов, шейного симпатического нерва, РФ среднего мозга, при тактильных, звуковых и световых раздражениях. М-холинолитические вещества оказывают в этом отношении примерно в 10—15 раз более сильное влияние, чем Н-холинолитики (Денисенко [9]). Установлено избирательное действие холиномиметических и центральных холинолитических веществ на холинергические структуры различных отделов ц. н. с. (коры и подкорки). Никотин и вещества преимущественно Н-холинолитического действия—пентафен и дифацил—действуют сравнительно больше на ЭЭГ коры, в то время как ареколин (М-холиномиметик) и вещества преимущественно М-холинолитического действия—диазил, метилдиазил—меняют сильнее электрическую активность подкорки [10].

При изучении механизма центрального действия холинолитиков ганглерона и арпенала на электрическую активность коры и РФ мы также установили, что под влиянием холинолитиков появляются медленные волны в ЭЭГ, подавляется или полностью блокируется реакция десинхронизации при прямом раздражении РФ среднего мозга и при раздражении седалищного нерва. Эффект более выражен в случае применения арпенала, который обладает Н- и М-холинолитической активностью с преимущественным Н-холинолитическим действием (ганглерон является препаратом с селективным Н-холинолитическим действием). И тот и другой препарат не оказывают заметного влияния на реакцию вовлечения, вызванную раздражением неспецифических ядер таламуса (рис. 1).

Интересные данные получены при изучении взаимодействия холинолитических веществ с адренергическими веществами и адреналитических веществ с холинергическими препаратами. Эти исследования представляют исключительный интерес с точки зрения проблемы взаимоотноше-

ния адреналина и ацетилхолина в ц. н. с., а также проблемы холинергической и адренергической передачи нервных импульсов в нейронных путях ц. н. с. По данным Денисенко [11] и Ильюченок [14], аминазин, блокирующий центральные адренореактивные структуры, не влияет на активацию ЭЭГ, вызванную ацетилхолином, никотином, а также антихолинэстеразными веществами—нивалином и галантамином. Сходные

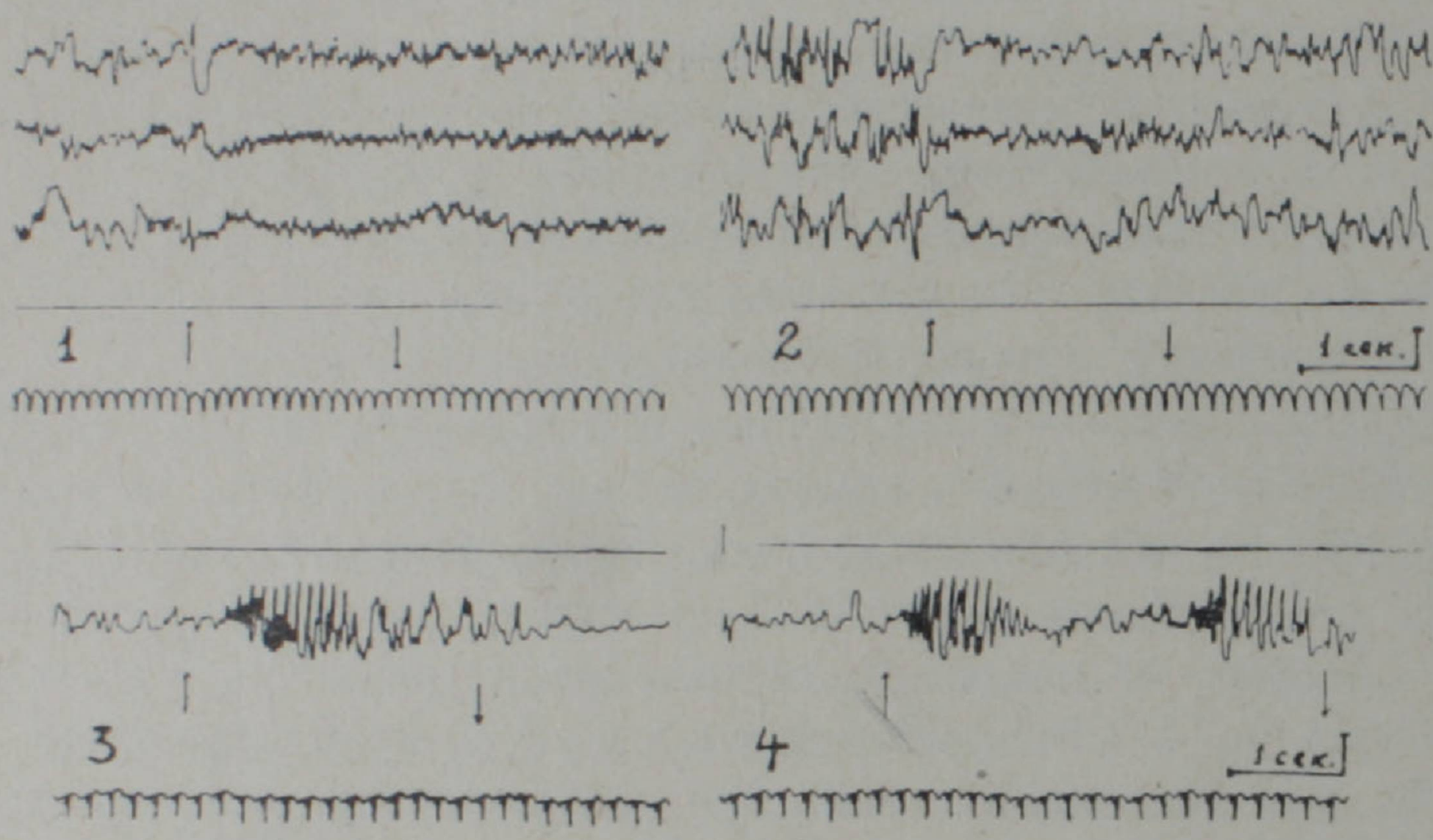


Рис. 1. 1—2: кошка обездвижена прокураном через 1 ч. после прекращения эфира. Искусственное дыхание. Сверху вниз: ЭЭГ лобной, теменной, височной и затылочной области коры мозга. 1—1: реакция активации коры, вызванная электрическим раздражением седалищного нерва. 1—2: 20-ая мин. после внутривенного введения арпенала в дозе 5 мг/кг. Во всех отведениях появились медленные волны в спонтанной электрической активности мозга. Раздражение седалищного нерва вызывает кратковременную и слабо выраженную реакцию активации. 1—3 и 4: кошка под легким хлоралозовым наркозом (40 мг/кг внутриперитонеально). Реакция вовлечения, вызванная электрическим раздражением n. ventralis anter. зрительного бугра с частотой 6 гц. 1—3: норма; 1—4: 20-ая мин. после внутривенного введения арпенала в дозе 4 мг/кг. Отметка времени 1 сек., масштаб усиления для кривых 1 и 2—100 мкв, для кривых 3 и 4—500 мкв вертикальные линии).

данные получили Брэдли и Хенс и др. Ими установлено, что на фоне аминазина введение эзерина вызывает появление ЭЭГ-ой реакции пробуждения без изменения сонного поведения. На фоне эзериновой десинхронизации ЭЭГ введение аминазина, оставляя без изменения ЭЭГ, вызывает аминазиновое поведение. Как было отмечено выше, на основании этих фактов авторы выдвинули гипотезу о доминирующем значении адренергических систем РФ для поведенческого пробуждения и холинергических систем—для ЭЭГ пробуждения. В исследованиях Ильюченок [14] на фоне блокады холинергических структур амизилом, когда эзерин не вызывает активацию ЭЭГ, введение фенамина вызывает отчетливую десинхронизацию на ЭЭГ. И, наоборот, на фоне блокады адренореактивных структур аминазином, когда фенамин не вызывает активации ЭЭГ,

никотин продолжает вызывать активацию. На основании этих данных автор приходит к выводу, что нельзя считать структуру РФ преимущественно холинергической, как это предлагают Ринальди и Химвич. Автор допускает существование как холинергических, так и адренорецептивных структур в РФ среднего мозга. Сходные данные получены в исследованиях Денисенко [11], однако при интерпретации фактического материала он исходит из концепции о наличии единой системы нейронных путей холинергической передачи нервных импульсов в ц. н. с. и об адаптационно-трофической роли адренергических элементов в этой единой системе холинергической передачи. На фоне блокады адренергических структур аминазином возможность получения десинхронизации в ЭЭГ от антихолинэстеразных веществ и от ацетилхолина автор объясняет восстановлением холинергических синаптических связей. С другой стороны, возбуждающий эффект адреналина или фенамина на фоне действия холинолитиков объясняется за счет повышения чувствительности холинореактивных систем к эндогенному медиатору (к ацетилхолину) при введении адреналина. О потенцирующем действии адреналина в отношении ацетилхолина более подробно будет сказано ниже.

Данные Брэдли и Хэнс, Ильюченок, Денисенко и др. не согласуются с данными ряда других авторов. Так, по данным Лонго [44], на фоне аминазина большие дозы никотина не вызывают десинхронизацию. В опытах с изучением взаимодействия холинолитических и адренергических веществ этим же автором установлено, что на фоне атропина амфетамин не вызывает активацию ЭЭГ. Стейнер и Химвич [53] показали, что у кроликов аминазин в дозе 6—8 мг/кг внутривенно снимает десинхронизацию, вызванную эзерином и ацетилхолином. Авторы приписывают этот эффект центральному холинолитическому действию аминазина*. Холинолитическое действие происходит на прекольликулярном уровне, так как на препаратах с переднемостовой перерезкой десинхронизация, вызванная эзерином (0,3—0,9 мг/кг), снимается аминазином уже в меньших дозах (2—4 мг/кг). Чем объяснить расхождение в данных Лонго, Стейнера и Химвича, с одной стороны, и Брэдли и др.—с другой? Вероятно имеет значение доза применяемых фармакологических веществ. Так, в опытах Стейнера и Химвича применялись большие токсические дозы аминазина. Возможно расхождение связано и с тем, что авторы первой группы работали на кроликах, а второй—на кошках.

Как было отмечено выше, антагонизм между аминазином и эзерином Стейнер и Химвич считают доказательством холинолитического действия аминазина, который известен как специфический блокатор адренергических структур ц. н. с. [2, 40]. Однако данные Стейнера и Химвича можно интерпретировать в несколько ином аспекте, если исходить из точки зрения, что адренергические нейроны ц. н. с. являются холинорецептивными. Об этом указывают данные Бенетато и сотр [22]. На препарате «изолированной головы», определяя в перфузате, вытекающего из половы (из

* В отношении периферического холинолитического действия аминазина имеются данные Курвуазие и сотр. (courvoisier et al [37]).

v. jugularis), количество ацетилхолина, серотонина и норадреналина, авторы установили, что при раздражении центрального конца блуждающего нерва наряду с повышением кровяного давления, измеряемого в бедренной артерии, наблюдается увеличение количества ацетилхолина, серотонина и норадреналина в перфузате. После центрального действия атропина, который вводился в сонную артерию в дозе 2 мг, раздражение блуждающего нерва не вызывает повышения кровяного давления и в перфузионной жидкости, собранной из v. jugularis, отсутствует норадреналин, в то время как количество ацетилхолина и серотонина увеличивается как в норме. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что адренергические нейроны ц. н. с. холинорецептивны. Исходя из этих данных, можно допустить, что холинопозитивные вещества действуют и через адренергические структуры, которые являются холиночувствительными. При такой постановке вопроса отсутствие десинхронизации от эзерина после аминазина можно было бы объяснить не за счет холинолитического действия аминазина, а за счет блокады аминазином холиночувствительных адренергических структур РФ. Данные Стейнера и Химвича могли быть интерпретированы и в свете концепции Фельдберга [38] о чередовании холин- и адренергических синапсов в нейронных путях проведения нервных импульсов в любой рефлекторной дуге. Этим объясняется и то, что реакция активации или десинхронизации коры при раздражении шейного симпатического нерва [1, 4] предупреждается не только аминазином (адреналитик), но и холинолитиками (метилдиазил и др.) [11].

Вопрос о взаимоотношении адреналина и ацетилхолина в синапсах нервной системы изучен в работах Кибякова [16], Бюлбринга и Бэрна [33], Бэрна [34], Быкова и Шевелева [7] и др. Установлено, что ацетилхолиновая передача возбуждения меняется под влиянием адреналина. Адреналин в малых дозах потенцирует эффект ацетилхолина, в больших дозах подавляет его. Имеются и данные, которые указывают, что действие адреналина и адреналиноподобных веществ зависит от концентрации ацетилхолина в синапсах ц. н. с. Согласно учению Л. А. Орбели, симпатическая нервная система устанавливает рефлекторную деятельность организма на том или ином уровне функционирования в зависимости от исходного состояния. Из многочисленных литературных данных известно, что симпатическая иннервация органов может дать один эффект в одних условиях и совершенно противоположный—в других. Это свидетельствует о регулирующем, адаптационном влиянии симпатической нервной системы, поддерживающей в иннервируемом органе оптимальные условия. Двоякое адаптационное действие симпатической нервной системы вероятно обусловлено состоянием возбуждения нервных клеток в момент синаптической передачи импульсов, что связано с действием в синапсах ацетилхолина. В зависимости от концентрации последнего определяется и направленность влияния адреналина, т. е. симпатической нервной системы.

Все эти сведения о сложных взаимоотношениях между адреналином и ацетилхолином мы привели, чтобы показать, что не так просто и легко решить вопрос о холинергической или адренергической природе активирующей системы РФ среднего мозга. Холинопозитивные вещества могут проявлять свой эффект, действуя и на холинергические (первичное действие) и на адренергические структуры (вторичное действие). То же самое относится и к адреналиноподобным веществам: активация ЭЭГ под действием адреналина возможно зависит и от его влияния на механизм холинергической передачи возбуждения. Некоторые авторы предполагают наличие двойной иннервации для каждого нейрона: на одном и том же нейроне оканчиваются и адренергические, и холинергические волокна. Возможно, что и в РФ каждый нейрон имеет и адренергические и холинергические ультраструктуры, так как активирующая система РФ, как показали приведенные выше многочисленные экспериментальные данные, чувствительна и к адреналитическим и к холинолитическим веществам. И любое из этих веществ, повреждая ту или другую структуру нейрона, должно вызывать резкие нарушения нормальной жизнедеятельности и функционирования клеток РФ. С этой точки зрения вполне понятны и объяснимы данные Лонго и др. об отсутствии эффекта холинопозитивных веществ (никотина) на фоне действия аминазина, даже если последний избирательно выключает адренергические структуры нейронов благодаря своим адреналитическим свойствам.

Представляют интерес исследования, в которых изучали влияние местной аппликации на поверхности коры мозга ацетилхолина, антихолинэстеразных веществ и некоторых центральных холинолитиков на ЭЭГ. Миллер, Ставраки и Уонтон [48] нашли, что местная аппликация 1% раствора эзерина на поверхности коры вызывает в течение 1—2 мин. постепенное уменьшение как медленных, так и быстрых колебаний потенциала. Сходные изменения в ЭЭГ получены в исследованиях Чэтфильд и Демпси [35] при местной аппликации простигмина. По данным Беритова, Брегадзе и Цкипуридзе [6], при местной аппликации эзерина происходит усиление спонтанной электрической активности коры, которое авторы рассматривают как показатель повышения возбудимости. Авторы описывают «судорожные разряды» в виде высоковольтных быстрых колебаний потенциалов под влиянием эзерина или ацетилхолина. Артемьев и Бабский [3] нашли, что местная аппликация эзерина и простигмина вызывает усиление или угнетение спонтанной электрической активности в зависимости от исходного фона спонтанной активности. Такой же эффект оказывает эзеринизированный раствор ацетилхолина. В зависимости от концентрации ацетилхолина или исходного фона электрической активности ацетилхолин может вызвать усиление (в случае слабой электрической активности в фоне) или угнетение (в случае бурной спонтанной электрической активности) спонтанных колебаний потенциалов мозга. Атропин, по данным авторов, устраняет эффект ацетилхолина. Однако тот факт, что аппликация атропина не прекращает спон-

танную электрическую активность, а только снимает эффект ацетилхолина, авторы рассматривают как противоречащий представлению о роли ацетилхолина как медиатора нервного импульса в ц. н. с. и как фактора, обусловливающего появления электрических потенциалов. Нам кажется, что авторы имели бы основание для такого вывода, если применяли бы атропин (М-холинолитик) вместе с Н-холинолитическим веществом для подавления как М-, так и Н-холинергической активности ацетилхолина*. По данным Лонго [44], аппликация ацетилхолина в концентрации 2—3% вызывает уплощение и десинхронизацию ЭЭГ. Более высокие концентрации ацетилхолина могут вызвать появление «судорожных» потенциалов. Местная аппликация эзерина, по данным Лонго, вызывает уплощение и десинхронизацию спонтанной активности мозга. Внутривенное введение атропина блокирует эффект местной аппликации ацетилхолина, эзерина или аппликации ацетилхолина после эзерина. По даным Смирнова [20], антихолинэстеразные вещества вызывают у кролика реакцию активации не только при внутривенном введении, но и при местной аппликации на кору больших полушарий. Холинолитические вещества метамизил, амизил и атропин (М-холинолитики) при местной аппликации вызывают в области отравленного участка появление медленных волн, как при внутривенном введении (Смирнов и Ильюченок [21]). В этих условиях афферентные раздражения вызывают обычную десинхронизацию по всей коре, за исключением области действия холинолитического вещества. Сходный эффект наблюдается, если десинхронизацию вызвать не афферентным раздражением, а внутривенным введением адренергического вещества фенамина. На основании факта, что активация РФ фенамином не проявляется на корковом уровне в виде реакции десинхронизации в области аппликации холинолитика, авторы приходят к выводу, что окончания восходящих путей активирующей системы РФ в коре мозга являются холинергическими (М-холинергическими?). Об этом указывают и опыты, в которых внутривенное введение антихолинэстеразных веществ галантамина и эзерина вызывает десинхронизацию и в области приложения холинолитиков.

Особый интерес представляют исследования, в которых приводится корреляция между изменениями в ЭЭГ и в условнорефлекторной деятельности при применении препаратов, действующих избирательно на холинергические и адренергические структуры ц. н. с. [19 и др.]. Эти исследования являются весьма перспективными, так как при сопоставлении изменений электрической активности коры и подкорковых структур с изменениями условных рефлексов под влиянием вегетотропных фармакологических препаратов имеется возможность определить биохимичес-

---

* Как известно, вопрос о механизме передачи импульса в межнейронных внутрицентральных синапсах является еще спорным и недостаточно выясненным. По последним взглядам Экклса [35], которые разделяются многими нейрофизиологами, передача импульса в синапсах осуществляется медиатором. Однако все еще имеются и сторонники электрической теории передачи импульсов в синапсах (Воронцов [8]).

кую характеристику структуры условного рефлекса и локализации этих структур в коре и в подкорке в зависимости от степени и выраженности изменения ЭЭГ в этих отделах ц. н. с.

Данные о биохимической характеристике структурных элементов ц. н. с. и о чувствительности их к холин- и адренергическим веществам получены и при помощи других электрофизиологических методов. В ряде работ изучено влияние ацетилхолина, адреналина, атропина и других синаптотропных препаратов на вызванные потенциалы [36, 47 и др.]. Так, в опытах Чэтфильда и Пурпура установлено, что после местной аппликации атропина ацетилхолин и прозерин усиливают многократно отрицательную фазу первичного ответа коры. Авторы полагают, что имеются ингибирующие и возбуждающие холинергические синапсы в коре мозга. Ингибирующие синапсы более чувствительны к атропину, и после их блокады ацетилхолин и прозерин выявляют только активность возбуждающих синапсов. В наших исследованиях [5] мы нашли, что атропин сам, без последующей аппликации ацетилхолина и прозерина, вызывает увеличение отрицательного компонента вызванных потенциалов. Эффект атропина сходен с эффектом стрихнина, который, по данным ряда авторов, является избирательным блокатором ингибирующих синапсов. Н-холинолитическое вещество ганглерон вызывает эффект, диаметрально противоположный эффекту атропина, т. е. подавление отрицательной фазы вызванного потенциала (рис. 2). Эффект ганглерона напоминает во многом эффект гамма-аминомасляной кислоты, которая, по данным многих авторов, является блокатором возбуждающих аксодендритических синапсов. Эти данные указывают на наличие Н- и М-холинергических структур в коре мозга. В серии экспериментов Мараци и Кинг [47] изучали влияние интракаротидного введения ацетилхолина, адреналина, норадреналина, серотонина и антихолинэстеразных веществ на транскаллозальный вызванный «моносинаптический» потенциал в зрительной зоне коры. В этих исследованиях установлено, что минимальные дозы ацетилхолина вызывают синаптическое возбуждение, в то время как под влиянием адреналина, норадреналина и серотонина ингибируется синаптическая передача. Большие дозы ацетилхолина подавляют постсинаптический потенциал. Антихолинэстеразные вещества вызывают сходный эффект, который снимается атропином. Авторы считают, что эффект интракаротидного введения антихолинэстеразных веществ указывает на наличие местных источников ацетилхолина на уровне корковых синапсов.

Новым подходом в изучении холинергической структуры ц. н. с. при помощи электрофизиологических методов исследований является применение микроэлектродной техники регистрации потенциалов отдельных нейронов при ионтофоретическом введении в клетку или в околоклеточном пространстве ряда биологически активных веществ, в том числе и ацетилхолина. Так, по данным Брэдли и Молика [30], подвод ацетилхолина и адреналина при помощи микрокапилляров к отдельным нейронам вызывает избирательную активность одних нейронов к ацетилхоли-

ну, других к адреналину. Авторы используют эти данные в пользу концепции о наличии в РФ как холинергических, так и адренергических нейронов. Книжевич и Филис [41] путем прямой ионтофоретической аппликации ацетилхолина из микропипетки показали, что из корковых нейронов самые чувствительные к ацетилхолину клетки, находящиеся на глубине 0,8—1,3 мм, т. е. IV и V слоев. Чувствительны к ацетилхолину нейроны, находящиеся больше в первой проекционной зоне. Ацетилхолиновый эффект возбуждения можно вызвать введением антихолинэстеразных веществ, действие которых антагонизируется селективно галламином

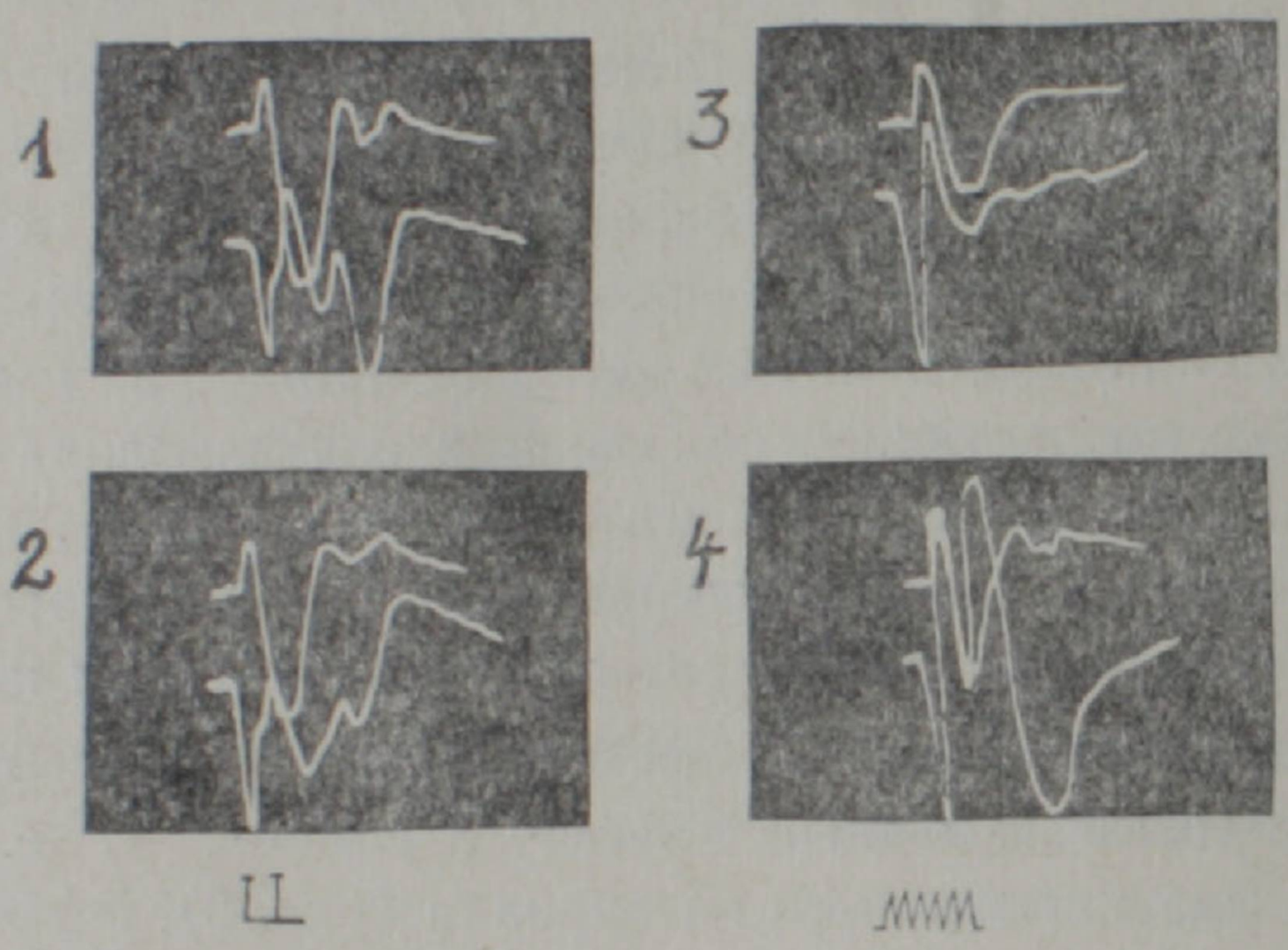


Рис. 2. Влияние местной аппликации ганглерона и атропина на вызванные потенциалы коры. Во всех кадрах: верхняя осциллограмма — вторичный ответ в gyr. later. anter., нижняя осциллограмма — первичный ответ во 2-й зоне соматосензорной чувствительности. Фармакологические препараты аппли-цируются только в зоне первичных ответов. 2—1: вызванные потенциалы коры мозга при электрическом раздражении седалищного нерва — норма; 2—2: 2-ая мин. после аппликации на поверхности коры 1,5% раствора ганглерона; 2—3: 2-ая мин. после аппликации 1,5% раствора атропина; 2—4: 10-ая мин. после атропина. Отметка времени 19 мсек. Масштаб усиления: первая вертикальная линия — верхний луч, вторая — нижний луч — 100 мкв.

и атропином. По данным Лиманского [17], изменение фоновой ритмики ретикулярных нейронов под влиянием внутриартериального введения ацетилхолина и адреналина при предварительной денервации каротидных синусов указывает на прямое центральное действие этих веществ. Однако внутриклеточное введение адреналина и ацетилхолина, также как и внеклеточное приложение к наружной поверхности мембраны ретикулярных нейронов посредством электрофореза их ионов из микроэлектрода, не вызывает каких-либо изменений ритмики исследованных нейронов. На основании этих данных автор считает, что центральное действие ацетилхолина и адреналина на электрическую активность ретикулярных нейронов обусловлено не прямым действием, а, возможно, является результатом «рефлекторных влияний из каких-либо рефлек-

торных зон внутримозговых сосудов, а также из нейронов других областей ствола мозга».

Приведенный в настоящей работе краткий обзор электрофизиологических данных о влиянии холинолитических и холиномиметических веществ на электрическую активность мозга показывает с убедительностью, что в РФ ствола мозга и в коре головного мозга существуют холинергические структуры. Однако проблема холинорецептивных и адренорецептивных синапсов в ц. н. с. является одной из наиболее сложных проблем центральной синаптологии и много еще имеется нерешенного и спорного в вопросе о холинергических механизмах передачи возбуждения в различных отделах центральной нервной системы.

Институт физиологии
им. акад. Л. А. Орбели АН АрмССР

Поступило 9.III 1963 г.

Հ. Գ. ԲԱԿԼԱՎԱՋՅԱՆ

ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒԹՅԱՆ ՄԻ ՔԱՆԻ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐԻ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ԽՈԼԻՆԵՐԳԻԿ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՊԱՏԿԵՐԱՑՈՒՄՆԵՐԸ ԸՍՏ ԷԼԵԿՏՐԱՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ներկա աշխատանքում բնրվում է ուղեղի կեղևի էլեկտրական ակտիվության վրա խոլինոլիտիկ և խոլինոմիմետիկ նյութերի ազդեցության վերաբերյալ էլեկտրաֆիզիոլոգիական տվյալներ։

Էլեկտրաենցեֆալոգրաֆիկ ուսումնասիրությունների տվյալները, հրաhրված պոտենցիալների ուսումնասիրությունը կեղևի ու ցանցանման թաղանթի առանձին նեյրոնների ակտիվության միկրոէլեկտրոդային գրանցումը ցույց է տալիս, որ ցանցանման թաղանթում և գլխուղեղի կեղևում գոյություն ունեն խոլիներգիկ կառուցվածքներ։ Ստացված տվյալները նշում են, որ ուղեղի կեղևում գերակշռում է խոլինոռեցեպտորների H խոլիներգիկ տիպը, ցանցանման թաղանթում M խոլիներգիկը։ Քննարկվում է կենտրոնական նյարդային համակարգում խոլիներգիկ և ադրեներգիկ կառուցվածքների փոխհարաբերության հարցը։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Алексанян А. М.** и **Арутюнян Р. С.** ДАН СССР, 1959, 125, 1, 236.
2. **Анохин П. К.** Журнал высш. нервн. деят., 1959, 9, 4, 489.
3. **Артемьев В. В.** и **Бабский Е. Б.** Физиол. журнал СССР, 1950, 36, 2, 151—160.
4. **Баклаваджян О. Г.** и **Арутюнян С. А.** Первое Всесоюзное совещ. по вопр. физиол. вег. нерв. системы и мозжечка. Ереван, 1961.
5. **Баклаваджян О. Г.** Доклады АН АрмССР, 1962, 35, 4, 185.
6. **Беритов И., Брегадзе А.** и **Цкипуридзе Л.** Труды ин-та физиол. им. Бериташвили, 1943, 5, 420.
7. **Быков К. М.** и **Шевелева В. С.** Физиол. журнал СССР, 1947, 33, 3, 313.

8. **Воронцов Д.** Труды ленингр. общества естествоиспытателей, 1961, 72, 1, 98—99.
9. **Денисенко П. П.** В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Медгиз, 1962.
10. **Денисенко П. П.** Физиол. журнал СССР, 1961, 47, 2, 160.
11. **Денисенко П. П.** Физиол. журнал СССР, 1961, 47, 5.
12. **Ильюченок Р. Ю.** и **Островская Р. У.** Бюллетень экспер. биол. и медицины, 1962, 7, 43—48.
13. **Ильюченок Р. Ю.** и **Машковский М. Д.** Физиол. журнал СССР, 1961, 47, 11, 1352.
14. **Ильюченок Р. Ю.** В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, Медгиз, 1962.
15. **Ильюченок Р. Ю.** и **Смирнов Г. Д.** Физиол. журнал СССР, 1962, 48, 10, 1141.
16. **Кибяков А. В.** О природе регуляторного влияния симпат. нервн. системы. Татгосиздат, Казань, 1950.
17. **Лиманский Ю. П.** Функцион. особенности отдельных нейронов ретикул. формации продол. мозга. Автореф. диссертации, Киев, 1962.
18. **Машковский М. Д.** и **Ильюченок Р. Ю.** III конф. по вопр. электрофизиол. нервн. системы, Киев, 1960, 268.
19. **Саакян С. А.** Матер. III закавказ. съезда физ., биох., фармакол., Баку, 1962.
20. **Смирнов Г. Д.** Электрические явления в центральной нервной системе и их изменения при некоторых воздействиях на тканевой метаболизм. Диссертация, М., 1957. Цит. по Смирнову и Ильюченок [21].
21. **Смирнов Г. Д.** и **Ильюченок Р. Ю.** Физиол. журн. СССР, 1962, 48, 10, 1141—1145.
22. **Benetato Gr.** et al. J. Physiol., Paris, 1961, 53, 4, 603—620.
23. **Bonnet V.** and **Bremer F.** Compt. rend. soc. biol., 1937, 126, 1271—1274.
24. **Bonvallet M., Dell P.** a. **Hiebel G.** Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1954, 6, 119—144.
25. **Bradley P. B.** a. **Elkes J.** Brain, 1957, 80, 77—117.
26. **Bradley P. B.** a. **Key B. J.** Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1958, 10, 97—110.
27. **Bradley P. B.** a. **Elkes J.** J. Physiol., 1953, 120, 14.
28. **Bradley P. B.** В кн: Reticular format. of the brain. Intern. Symp., 1958.
29. **Bradley P. B.** a. **Hance A. J.** EEG clin. Neurophysiol., 1957, 9, 191.
30. **Bradley P. B.** a. **Mollica A.** Arch. ital. Biol., 1958, 96, 168.
31. **Bremer F.** et **Chatonnet J.** Arch. intern. Physiol., 1949, 57, 106—109.
32. **Brodie B. B.** et al. Pharmacol. Rev., 2, No 2, pt. 2, 1959.
33. **Bulbring E.** a. **Burn J. H.** J. Physiol., 1942, 101, 289.
34. **Burn J. H.** Physiol. Rev., 1945, 25, 377.
35. **Chatfield P. O.** a. **Dempsey E. W.** Amer. J. Physiol., 1942, 135, 633.
36. **Exley K. A., Fleming M. C., Espelian A. D.** J. Pharmacol. a. Chemitherapy, 1958, 13, 4, 485.
37. **Courvolsier S.** et al. Arch. intern. pharmacodynamic, 1953, 92, 305.
38. **Feldberg W.** Pharmacol. Rev., 1954, 6, 1, 85.
39. **Funderburk W. H.** a. **Case T. J.** Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1951, 3, 213—223.
40. **Hiebel G., Bonvallet M.** a. **Dell P.** Semaine hop., 1954, 30, 2346—2353.
41. **Krnjevic K.** a. **Phillis J. W.** Тезисы докладов на XXII Международ. Конгрессе физиол., Лейден, 1962, 818.
42. **Loeb C., Magni F.** a. **Rossi G. F.** Riv. arch. ital. biol., 1960, 98, 293—307.
43. **Longo V. G.** Experientia, 1955, 11, 76—77.
44. **Longo V. G.** Electroencephalographic atlas for pharmacological research, Amsterdam, 1962.
45. **Longo V. G.** J. Pharmacol., 1956, 116, 198—208,
46. **Longo V. G., Von Berger G. B.** a. **Bovet D.** J. Pharmacol., 1954, 111, 349—359,
47. **Marrazzi A.** a. **King. E. E** Amer. J. Physiol., 1950, 163, 3, 732.
48. **Miller F., Stravraky G. W.** a. **Wonton G. A.** J. Neurophysiol., 1940, 3, 131.
49. **Rinaldi F.** a. **Himwich H.** Arch. Neurol. a. Psychiatr., 1955, 73, 387.
50. **Rinaldi F.** a. **Himwich H.** В кн. Brain mechanisms and drug action, 1956.

51. **Rothballer A. B.** Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1956, 8, 603—621.
52. **Schlag J. D., Chaillet F. a. Herzet J. P.** Science, 1961, 134, 3496, 1691—1692.
53. **Steiner W. G. a. Himwich H. E.** Science, 1962, 136, 873—874.
54. **Wescoe W. C., Green R. E., McNamara B. P. a. Krop S.** J. Pharmacol., (1948), 92, 63—72.
55. **Wikler A.** Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1952, 79, 261—265.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Р. А. ТИГРАНЯН

ДЫХАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ТКАНИ МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, НАНЕСЕННОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В предыдущих исследованиях нами было установлено, что острая закрытая черепно-мозговая травма сопровождается резким нарушением сопряженности процессов окислительного фосфорилирования в ткани головного мозга кроликов, причем тенденция в сторону нормализации интенсивности этих процессов начинает проявляться только на десятые сутки с момента нанесения травмы.

В настоящей работе мы исследовали дыхание и сопряженное с ним окислительное фосфорилирование ткани головного мозга животных, у которых в момент нанесения черепно-мозговой травмы имелось превалирование определенного функционального состояния центральной нервной системы: состояние возбуждения или состояние торможения.

Состояние возбуждения центральной нервной системы достигалось введением животным фенамина или стрихнина. Фенамин относится к так называемым стимуляторам нервной системы. Он является одним из фармакологических средств, служащих целям усиления возбудимости или поддержания на необходимом уровне оптимальной деятельности высших отделов центральной нервной системы [7, 8, 9, 13].

По имеющимся в литературе данным, стрихнин оказывает непосредственное действие на нервные клетки коры головного мозга, причем в малых дозах он улучшает функцию коры и усиливает процессы как возбуждения, так и торможения в центральной нервной системе [1, 4, 5].

Торможение центральной нервной системы вызывали введением животным смеси уретана с вероналом, которая дает длительный и глубокий сон без видимых патологических явлений. При этом уретан не вызывает значительных изменений дыхательной деятельности и кровообращения, переносится животными в больших дозах и в организме сгорает до углекислоты, воды и мочевины [3, 6].

Методы исследования

Исследования проведены на кроликах-самцах серой масти, весом 2500—2800 г. Дозированную черепно-мозговую травму наносили свободным падением груза весом 0,5 кг с высоты 2,2 м. Исследованию подвергали серое вещество мозга (кора больших полушарий). Интенсивность дыхания определяли в кашице ткани (300 мг на пробу) манометри-

ческим методом Варбурга. Применяли инкубационную среду, рекомендованную Далом и Самсоном [11] для митохондрий мозга, с глютаматом в качестве субстрата окисления. Время инкубации—20 мин. при 26°, газовая фаза—воздух. Убыль неорганического фосфата определяли по методу Эннора и Розенберга [12] в модификации Котельниковой [2]. Полученные данные выражали отношением μ-атомов эстерифицированного фосфора на 100 мг свежей ткани в течение 1 ч. к μ-атомам поглощенного кислорода на 100 мг ткани за 1 ч. (P/O).

Смесь уретана с вероналом (10 г уретана+0,75 г вероналa на 100 мл дестиллированной воды) вводили подопытным животным подкожно в количестве 20 мл; сон наступал через 0,5—1,0 ч. после введения и продолжался 5—7 ч. Травма наносилась спящему животному.

Фенамин вводили подкожно в дозе 0,6 мг на 1 кг веса, стрихнин вводили также подкожно в дозе 0,2 мг на 1 кг веса в виде 0,1% раствора азотнокислого стрихнина. Травма после введения фенамина или стрихнина животным наносилась на 30-й мин. после введения препаратов, т. е. в момент максимально выраженного возбуждения.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой серии опытов исследовались процессы окислительного фосфорилирования в ткани головного мозга животных, которым до нанесения черепно-мозговой травмы предварительно был введен фенамин. Вначале было установлено, что такая же доза фенамина, введенная здоровым кроликам, не сказывается сколько-нибудь заметным образом на уровне процессов окислительного фосфорилирования мозговой ткани. Отношение P/O у этих животных составляет в среднем 2,10, в то время как у здоровых контрольных животных эта величина равна 2,14 (табл. 1).

Соотношение процессов дыхания и фосфорилирования в ткани мозга животных, получивших до черепно-мозговой травмы фенамин, изучали в динамике: через 1 ч., 1 сутки и 5 суток после её нанесения. В табл. 1 сведены для сопоставления результаты параллельных опытов с введением фенамина и без него.

Как видно из полученных данных, у животных, получивших до черепно-мозговой травмы фенамин, через 1 ч. после её нанесения имеется нарушение сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования (P/O в среднем равно 1, 63), однако оно выражено далеко не так резко, как при черепно-мозговой травме без всяких вмешательств (через тот же срок P/O в среднем составляет 0,69). Через 1 сутки после нанесения травмы у животных, получивших до травмы фенамин, имевшееся нарушение сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования остается на том уровне (P/O в среднем равно 1,57), в то время как в параллельном опыте без воздействия фенамина через 1 сутки отношение P/O составляет всего 0,68. Через 5 суток с момента нанесения травмы у опытных кроликов, получивших до травмы фенамин, соотношение про-

цессов дыхания и фосфорилирования достигает нормы (P/O в среднем равно 2,03), в то время как при черепно-мозговой травме без дополнительных вмешательств в те же сроки оно продолжало оставаться на таком же низком уровне, как и через 1 ч., и 1 сутки после нанесения травмы.

Для того, чтобы убедиться в том, что полученные результаты характерны для состояния возбуждения центральной нервной системы и не

Таблица 1

№ опыта	Контроль на введение фенамина					
	Δ O в μат/100 mg/час		Δ P в μат/100 mg/час		P/O	
	с фенамином	без фенамина	с фенамином	без фенамина	с фенамином	без фенамина
1	7,86	5,94	16,12	12,90	2,05	2,17
2	7,18	7,7	15,48	16,12	2,15	2,09
3	8,04	6,84	16,12	14,19	2,0C	2,07
4	7,0	6,16	15,48	13,54	2,21	2,19
5	7,7	6,74	16,12	14,83	2,09	2,20
Травма—через 1 час						
1	7,96	6,56	12,90	4,83	1,62	0,73
2	6,66	9,5	10,96	6,45	1,64	0,67
3	7,88	8,72	12,90	5,64	1,66	0,64
4	8,56	6,96	14,19	4,83	1,65	0,69
5	8,04	7,16	12,90	5,64	1,60	0,78
Травма—через 1 сутки						
1	7,88	9,1	12,25	6,45	1,55	0,70
2	8,88	8,34	13,54	5,64	1,52	0,67
3	7,7	9,3	11,61	6,45	1,50	0,69
4	7,34	8,52	12,25	5,64	1,66	0,66
5	7,18	9,1	11,61	6,45	1,61	0,70
Травма—через 5 суток						
1	7,7	8,72	16,12	6,45	2,09	0,73
2	8,22	9,12	16,77	6,45	2,04	0,70
3	7,34	8,72	14,83	6,45	2,02	0,73
4	7,64	8,14	15,48	6,45	2,02	0,79
5	8,04	7,94	16,12	6,45	2,00	0,81

Таблица 2

№ опыта	Контроль на введение стрихнина		
	Δ O в μат/100 mg/час	Δ P в μат/100 mg/час	P/O
1	6,5	13,54	2,08
2	8,04	16,12	2,00
3	7,34	16,77	2,28
4	7,18	15,48	2,15
5	7,5	16,12	2,14
Травма—через 1 час			
1	8,88	14,19	1,59
2	7,88	12,90	1,63
3	6,48	11,61	1,69
4	7,34	12,25	1,66
5	7,7	12,90	1,67
Травма—через 1 сутки			
1	7,34	12,25	1,66
2	7,54	12,90	1,71
3	7,0	11,61	1,65
4	7,7	12,90	1,67
5	7,18	12,25	1,70
Травма—через 5 суток			
1	7,7	15,48	2,01
2	7,18	14,83	2,06
3	8,04	16,77	2,08
4	7,16	14,19	1,98
5	8,2	16,77	2,04

являются выражением какого-то специфического действия примененного нами фенамина, были поставлены аналогичные опыты с введением подопытным животным стрихнина в качестве агента, вызывающего состояние возбуждения центральной нервной системы (табл. 2).

Как видно из приведенных данных, исследования дали результаты, аналогичные с результатами, полученными при действии фенамина.

В дальнейшем нами было исследовано течение процессов окислительного фосфорилирования в ткани мозга животных, которым до нанесения черепно-мозговой травмы предварительно была введена смесь уретана с вероналом (табл. 3). Эти исследования проводились в те же интервалы времени, что и предыдущие.

Таблица 3

№ опыта	Δ O в мат/100 mg/час	Δ P в мат/100 mg/час	P/O
Контроль на введение смеси уретана с вероналом			
1	7,56	12,90	1,70
2	6,4	10,48	1,63
3	7,94	12,90	1,62
4	7,74	12,90	1,66
5	7,94	12,90	1,62
Травма—через 1 час			
1	8,34	12,90	1,54
2	6,4	9,67	1,51
3	8,72	12,90	1,47
4	7,44	11,61	1,56
5	8,7	12,90	1,48
Травма—через 1 сутки			
1	7,1	6,45	0,90
2	8,68	7,74	0,89
3	7,28	6,45	0,88
4	9,6	9,67	1,00
5	7,88	7,74	0,98
Травма—через 5 суток			
1	7,88	11,61	1,47
2	9,4	13,54	1,44
3	8,54	12,25	1,43
4	8,38	12,90	1,53
5	8,56	12,90	1,50

Исследование соотношения процессов дыхания и фосфорилирования у контрольной группы животных (наркоз без травмы) дало отношение P/O в среднем равное 1,64, что хорошо согласуется с литературными данными о том, что наркоз вызывает понижение сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования [10, 14].

Через 1 ч. после нанесения травмы у животных, получивших до травмы смесь уретана с вероналом, имеется нарушение сопряженности процессов окислительного фосфорилирования (P/O равно в среднем 1,51), однако оно выражено менее резко, чем в параллельных опытах без введения смеси уретана с вероналом через тот же срок. Через 1 сутки после травмы имевшееся нарушение сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования становится резко выраженным (P/O в среднем равно 0,93), почти на том же уровне, что и при черепно-мозговой травме без всяких вмешательств через тот же срок (P/O равно в среднем 0,68).

Через 5 суток после нанесения травмы у животных, получивших до травмы уретан с вероналом, соотношение процессов дыхания и фосфорилирования начинает выравниваться, однако оно еще далеко от нормы.

Таким образом, нами установлено, что в зависимости от функционального состояния центральной нервной системы животного в момент нанесения ему черепно-мозговой травмы имеется разная степень нарушения сопряженности процессов дыхания и фосфорилирования в ткани головного мозга после черепно-мозговой травмы, причем у животных с возбуждением центральной нервной системы это нарушение выражено менее значительно и быстрее возвращается к норме, чем у животных, находящихся в состоянии торможения центральной нервной системы. Полученные данные позволяют сделать предположение о возможности регуляции нарушения нормальных соотношений процессов дыхания и фосфорилирования мозговой ткани изменением функционального состояния центральной нервной системы различными фармакологическими веществами.

Выводы

1. Наблюдается разная степень нарушения сопряженности процессов окислительного фосфорилирования ткани мозга в зависимости от функционального состояния ц. н. с. животного в момент нанесения ему черепно-мозговой травмы.

2. Нарушение сопряженности процессов окислительного фосфорилирования, наступающее в результате черепно-мозговой травмы, у животных с превалированием возбуждения ц. н. с. выражено менее значительно и быстрее возвращается к норме, чем у животных с заторможенной деятельностью нервной системы.

Институт нейрохирургии
АМН СССР

Поступило 19.XII 1963 г.

Ռ. Ա. ՏԻԳՐԱՆՅԱՆ

ՈՒՂԵՂԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ՇՆՉԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՕՔՍԻԴԱՅՆՈՂ ՖՈՍՖՈՐԱՅՆԱՑՈՒՄԸ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒԹՅԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԱՐԲԵՐ ՎԻՃԱԿՆԵՐՈՒՄ ԿՐԱԾ ԳԱՆԳ-ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ուսումնասիրված է ճագարների ուղեղի հյուսվածքի օքսիդային ֆոսֆորիլացման պրոցեսների ընթացքը կենտրոնական նյարդային համակարգության տարբեր ֆունկցիոնալ վիճակների՝ արգելակման ու գրգռման ֆոնի վրա՝ նրանց գանգ-ուղեղային վնասվածք պատճառելուց հետո։

Ցույց է տրված, որ կենտրոնական նյարդային համակարգության գրգռման ֆոնի վրա գանգ-ուղեղային վնասվածք պատճառելու դեպքում շնչառության և ֆոսֆորիլացման պրոցեսների շաղկապման խախտումը ուղեղի հյուսվածքում զգալիորեն ավելի արագ է հարթվում, քան այն դեպքում, երբ վնասվածքը պատճառվում է կենտրոնական նյարդային համակարգության արգելակման ֆոնի վրա։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Каминский С. Д.** В кн.: Динамическое нарушение деятельности коры головного мозга. М., 1948.
2. **Котельникова А. В.** Биохимия, 1957, т. 22, в. 4, стр. 725.
3. **Кравков Н. П** Основы фармакологии. М., 1931.
4. **Першин Г. Н., Гвоздева Е. И.** Учебник фармакологии. М., 1961.
5. Руководство по фармакологии. М., 1961, т. 1, стр. 396.
6. **Учитель И. Я.** Вопросы инфекц. патологии и иммунологии, 1954, 2, стр. 71.
7. **Фадеева В. К.** Фармакология и токсикология, 1946, 2, стр. 38.
8. **Фадеева В. К.** Журнал высшей нервной деятельности, 1951, в. 2, стр. 165.
9. **Andrews T. G.**, J. Exp. Psychol., 1940, v. 26, p. 423.
10. **Bain J. D.** Progr. Neurobiol, 1957, v. 2, p. 139.
11. **Dahl D. R., Samson F. E.** Amer. J. Physiol., 1959, v. 196, p. 470.
12. **Ennor A., Rosenberg H.,** Biochem. J. 1952, v. 50, p. 524.
13. **Hiebel G., Bonvallet M., Dell P.** Sem. Hôp., Paris, 1954, v. 30, p. 2346.
14. **Hulme N., Krantz J.** Anesthesiology, 1955, v. 16, p. 627.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Б. С. ФИЧИДЖЯН

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРЫСИНОГО ЛЕЙКОЗА В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ ЕГО К РОСТУ У ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Среди цитогенетических исследований в онкологии, получивших за последние годы большое развитие [2, 20], изучение хромосом лейкозов оказалось особенно интересным. Единственным новообразованием, при котором обнаружено специфическое изменение кариотипа, является хронический миелоидный лейкоз человека (10, 23). У людей, страдающих этим заболеванием, в лейкозных клетках крови и костного мозга была обнаружена необычная маленькая хромосома, названная филадельфийской. Эта хромосома возникла путем утраты (делеции) части длинного плеча одной из хромосом 21 или 22 пары кариотипа человека (5, 24). Для других лейкозов человека специфических хромосомных нарушений пока не установлено, хотя многие из них характеризуются изменением числа, а иногда и структуры отдельных хромосом, т. е. являются, в противоположность эуплоидным нормальным соматическим тканям, анеуплоидными.

Для животных больше всего данных имеется о хромосомах при лейкозах мышей. Оказалось, что эти лейкозы в цитогенетическом отношении разделяются на две группы. Лейкозы вирусного происхождения чаще всего имеют диплоидный кариотип, состоящий из 40 телоцентрических (палочковидных) хромосом [6, 9, 28]. Лейкозы индуцированные химическими канцерогенными веществами [15, 22, 26] и лучистой энергией (13), как правило, имеют измененный кариотип. Большинство клеток таких лейкозов, составляющих в популяции клеток модальный класс, содержат супердиплоидное число хромосом (41—44), а иногда и структурно измененные хромосомы—т. н. маркеры. Наличие маркеров позволяет легко отличать кариотип таких клеток от нормальных и от клеток других лейкозов. Таким образом, супердиплоидное модальное число, малая вариация числа хромосом вокруг этой моды и индивидуальность цитогенетической характеристики присущи большинству индуцированных лейкозов мышей.

Что касается лейкозов крыс, то к началу нашей работы в литературе не имелось о них подробных цитогенетических данных. Между тем, кариотип крысы, являющийся более дифференцированным, чем кариотип мыши [27], состоящий из трех морфологически различающихся групп хромосом, является более удобным для обнаружения небольших отличий в числе или структуре хромосом. Цитогенетическое изучение лейкозов

еще одного вида животного ввиду важности фактов, обнаруженных при изучении хромосом в лейкозах мыши и человека, представляло несомненный интерес.

В наших предыдущих работах [7, 8] были изучены хромосомы в нескольких штаммах перевиваемых лейкозов крыс, а также в новых первичных лейкозах, индуцированных как химическим канцерогенным веществом (ДМБА), так и вирусом (вирус Мазуренко [1]). В этих работах было показано, что лейкозы крыс сходны в цитогенетическом отношении с лейкозами мышей: среди вирусных лейкозов преобладают диплоидные, а индуцированные химическим канцерогеном лейкозы характеризуются супердиплоидными числами хромосом и наличием в некоторых случаях маркерных хромосом. Эти лейкозы также показывают индивидуальные цитогенетические отличия от нормы и друг от друга.

Настоящее сообщение посвящено результатам опытов по адаптации некоторых штаммов перевиваемых лейкозов к росту на взрослых крысах и сравнению цитогенетических характеристик исходных лейкозов и их некоторых штаммов перевиваемых лейкозов к росту на взрослых крысах представляет как теоретический, так и практический интерес. В теоретическом отношении важно было узнать сопровождается ли изменение физиологических свойств лейкоза также и генетическим изменением клеток, в частности, изменением их хромосомных наборов. Известно, что т. н. прогрессия опухолей, т. е. изменение различных морфологических и физиологических характеристик, идущее в направлении от большей к меньшей зависимости опухоли от регулирующих влияний организма [12], нередко связана с изменением цитогенетической характеристики опухоли [14]. Однако вопрос о генетических основах явления прогрессии опухолей экспериментально изучался ещё сравнительно мало и накопление новых фактов по этому вопросу представляется желательным. В практическом отношении штамм лейкоза, растущий на взрослых крысах, интересен тем, что он может быть повседневно использован в экспериментально-онкологических исследованиях, тогда как возможность работы со штаммом, растущим лишь на крысятах-сосунках, обычно весьма ограничена.

Материал и методика. Опыты проводились с перевиваемыми лейкозами крыс—штаммы Л-37 и ИЛК [4], обычно растущими на одно-двухнедельных крысятах. Перевивки производились внутрибрюшинно на 6—9-й день смесью ткани печени, селезёнки, а иногда лимфоузлов. Морфологически это мало дифференцированные лейкозы, прошедшие свыше 40—50 генераций перевивок. При прививке крысятам прививаемость составляет 100%, продолжительность жизни животных 18 дней. Лейкозные клетки инфильтрируют печень, селезёнку, тимус и иногда паратрахеальные лимфоузлы. При прививке большим крысам (60—80) процент прививаемости может в отдельных опытах колебаться от 0 до 80, однако поддерживать штамм на взрослых крысах не удается, так как прививаемость и вирулентность штамма при пассировании на взрослых крысах быстро снижаются и че-

рез несколько генераций лейкоз перестает расти. Цитогенетически Л-37 характеризуется 44, а ИЛК—45 хромосомами [7].

Цитогенетическая методика, подробное описание которой дано в других сообщениях [3, 7], состояла в изготовлении из ткани печени и селезёнки пораженных лейкозом, давленных ацетокарминовых препаратов. Препараты изучали и фотографировали на микроскопе МБИ-6 с фазовоконтрастным устройством.

Для преодоления резистентности взрослых животных к лейкозам, успешно растущим лишь у маленьких крысят, мы пытались применить некоторые воздействия, обычно используемые для облегчения прививки специфических опухолей генетически отличающимся реципиентам. Сюда относится предварительное воздействие на реципиентов лиофилизированной нормальной тканью доноров [17, 18], а также некоторые неблагоприятные воздействия на прививаемую клеточную взвесь, применявшиеся с целью подавления роста диплоидных клеток и создания селективных преимуществ полиплоидным клеткам [19]. Для опытов первого рода приготовляли по методике Калисса [17] лиофилизированную ткань нормальной печени и вводили её внутрибрюшинно в дозе по 5—10 мг по два раза в неделю, на протяжении двух недель. Воздействие лиофилизированной тканью заканчивалось за неделю до прививки лейкоза.

Опыты второго рода состояли в воздействии на клеточную взвесь пониженной (4°С в течение 6 дней) и повышенной (45—48°С в течение 20 мин.) температурой, а также в прививках сильно разведенной взвесью (разведения от 1 : 160 до 1 : 660 вместо обычного 1 : 20). Эти разведения соответствуют приблизительно от 120 до 30 тыс. клеток.

Результаты и обсуждение. Полученные данные показывают, что ни воздействие на реципиентов лиофилизированной тканью (табл. 1), ни воздействие на перевиваемые клетки пониженной и повышенной температурой (табл. 2, 3) не повлияли на особенности онкологической и цитогенетической характеристик лейкозов: они не стали прививаться у взрослых крыс, а хромосомные наборы их клеток не изменились. И если в опытах с лиофилизированной тканью лейкоз привился в 1 генерации у 6 из 9 крыс (при отсутствии прививаемости в контроле), то в следующей гене-

Таблица 1

Результаты прививки лейкоза Л-37 взрослым крысам после обработки их лиофилизированной тканью нормальной печени крыс

Возраст животного в днях	Доза введенной лиофилизированной ткани в мг		Прививаемость I генерации после обраб.	Прививаемость II генерац. без обраб.
	однократная	всего на прот. опыта		
25	5	20	3/4	0/10
40	10	40	3/5	0/8
Контроль 40	—	—	0/5	—

рации на необработанных животных прививка не удалась ни у одного из 18 животных. Аналогичная картина была в первом опыте с прививкой лейкоза ИЛК прогретой клеточной взвесью. Во второй генерации (уже без воздействия) лейкоз развился у 7 из 10 реципиентов. Однако в третьей генерации лейкоз появился всего у одного из 19 животных.

Таблица 2

Результаты прививки лейкоза Л-37 взрослым крысам после воздействия на клеточную взвесь пониженной температурой

№ опыта	Генерация	Средний вес реципиента	Число клеток	Температ. и прод. возд. в днях	Перевиваемость
1	1	110,0	100.000	4°C 6	0/5
2	1	50,0	100.000	4°C 6	0/5
3	1	60,0	200.000	4°C 4	1/5
3	2	60,0	развед. 1 : 20	комнат.	0/5
Контроль		50,0	100.000	комнат.	2/5

Таблица 3

Результаты прививки лейкозов взрослым крысам после воздействия на клеточную взвесь повышенной температурой

№ опыта	Генерация	Штаммы	Сред. вес реципиентов	Развед. дозы в мл и сп. введ.	Температ. и время воздейст.	Перевиваемость
1	1	ИЛК	60,0	1:20 0,3 в/б	45°C 20 мин.	1/5
1	2	ИЛК	60,0 40,0	1:20 0,3 в/б	комнат. темпер.	7/10
1	3	ИЛК	60,0 40,0	1:20 0,3 в/б	комнат. темпер.	1/19
2	1	Л-37	60,0	1:20 0,3 в/б	48°C 20 мин.	1/6
3	1	Л-37	80,0	1:160 0,3 в/б	45°C 20 мин.	0/6
4	1	Л-37	80,0	1:20 0,3 в/б	45°C 20 мин.	1/5
4	2	Л-37	70,0	1:20 0,3 в/б	комнат. темпер.	1/5
Контроль		Л-37	60,0	1:160 0,3 в/б	комнат. темпер.	2/5

Положительный результат—повышение перевиваемости лейкоза у взрослых крыс—получен лишь в опытах с прививкой малых доз клеток лейкоза 37. Второй штамм в этих трудоемких и длительных опытах не участвовал. На схеме 1 представлены суммарные данные опытов по адап-

тации лейкоза 37 к росту на взрослых крысах. Первые 7 генераций прививка производилась клеточной взвесью, приготовленной в разведении 1 : 160 (сублиния 1). Прививаемость лейкоза была довольно высокой и в среднем равнялась 79,4%. С 8 и 9 генераций перевивки стали вести в нескольких параллельных сублиниях (2, 3, 4), отличающихся по степени разведения. В сублинии 2 (разведение 1 : 20, 8—12 генерации) прививаемость снизилась, в среднем она стала равна 62,5% и к 12-й генерации перевивки пришлось прекратить. В сублинии 3 (разведение 1 : 640, 9—12 генерации) прививаемость тоже уменьшилась (48%) и сублиния была прекращена на 12-й генерации. Сублиния 4 велась при разведении 1 : 320. Здесь сначала лейкоз рос хорошо, а затем прививаемость снизилась так, что в среднем для 8—12-й генераций процент ее оказался равным 57,5. В последующих 13—16 генерациях он снизился до 37,7 и поддержание этой сублинии было также прекращено. С 13 генерации из сублинии 4 была начата новая разводка с разведением 1 : 20. Эта разводка (сублиния 5) продолжалась до 16-й генерации, со средним процентом прививаемости лейкоза, равным 60. Затем прививаемость явно повысилась: в 17—18-й генерациях до 80%, в 19—23 генерациях до 92,7% и в 24—30 генерациях она была равна 84,4%. В этой сублинии, следовательно, произошло стойкое повышение прививаемости лейкоза у взрослых крыс, сохранившееся на протяжении многих генераций.

Кроме 5 сублинии лейкоза были получены ещё две. В одной (сублиния 6) с 19-й по 23-й генерации прививаемость была низкой (41,7%), а начиная с 24-й генерации она резко повысилась и стала для 24—30-й генерации, в среднем, равной 85,2%. Лейкоз другой сублинии (7) сначала рос на взрослых крысах плохо. Прививаемость в генерациях 17—24 равнялась 56,8%, а затем в 25-й генерации опять произошло увеличение прививаемости: лейкоз развился у 100% животных. Таким образом, в опытах с прививкой уменьшенных доз клеток нами получено 3 разводки или сублинии, характеризующиеся высоким процентом прививаемости лейкоза 37 у взрослых крыс.

Весьма интересным оказался результат цитогенетического анализа полученной нами сублинии лейкоза 37. Стволовое число исходного штамма этого лейкоза равно 44 хромосомам. К стволовому классу относятся более 80% клеток. Маркерных хромосом в лейкозе 37 нет. Из двух добавочных хромосом одна является метацентрической, а другая—телоцентрической. Такую характеристику лейкоз 37 сохраняет на протяжении многих генераций. При анализе хромосом в сублиниях, давших хороший рост лейкоза у взрослых крыс, во всех трех было обнаружено одинаковое изменение хромосомного набора клеток. Число хромосом оказалось равным не 44, а 45: добавилась одна метацентрическая хромосома (табл. 4, рис. 1).

Это изменение кариотипа лейкоза 37 оказалось устойчивым и сохранялось на протяжении ряда генераций перевивок. Является ли наблюдавшееся хромосомное изменение независимым для каждой из сублиний или оно возникло один раз в ранних генерациях, ещё до диверген-

ции штамма на 3 разных сублиниях? Поскольку и в ранних генерациях в опытах по прививке сильно разведенной взвесью имелся небольшой процент клеток с 45 хромосомами (табл. 4), скорее всего надо думать не о независимом возникновении, а о селективном размножении этих клеток

Таблица 4

Изменение количественной хромосомной характеристики сублиний лейкоза Л-37 в процессе адаптации штамма к перевивке на взрослых крыс

№ сублинии	Исслед. генерации	Число животных	Число исслед. метафаз	Число хромосом								
				40	41	42	43	44	45	46	47	4n
1	7	2	100	2		4	3	85	1	2		3
4	11	2	100			1	1	93	3	2		
5	15	1	100			1	2	94	3			
5	20	2	100			1	1	6	91			1
5	22	2	100			1	6	3	89		1	
5	30	2	100	1				2	91	1		2
6	24	2	100			3		6	88			3
7	22	2	100			1		96	2		1	
7	25	2	100			1		7	90			2

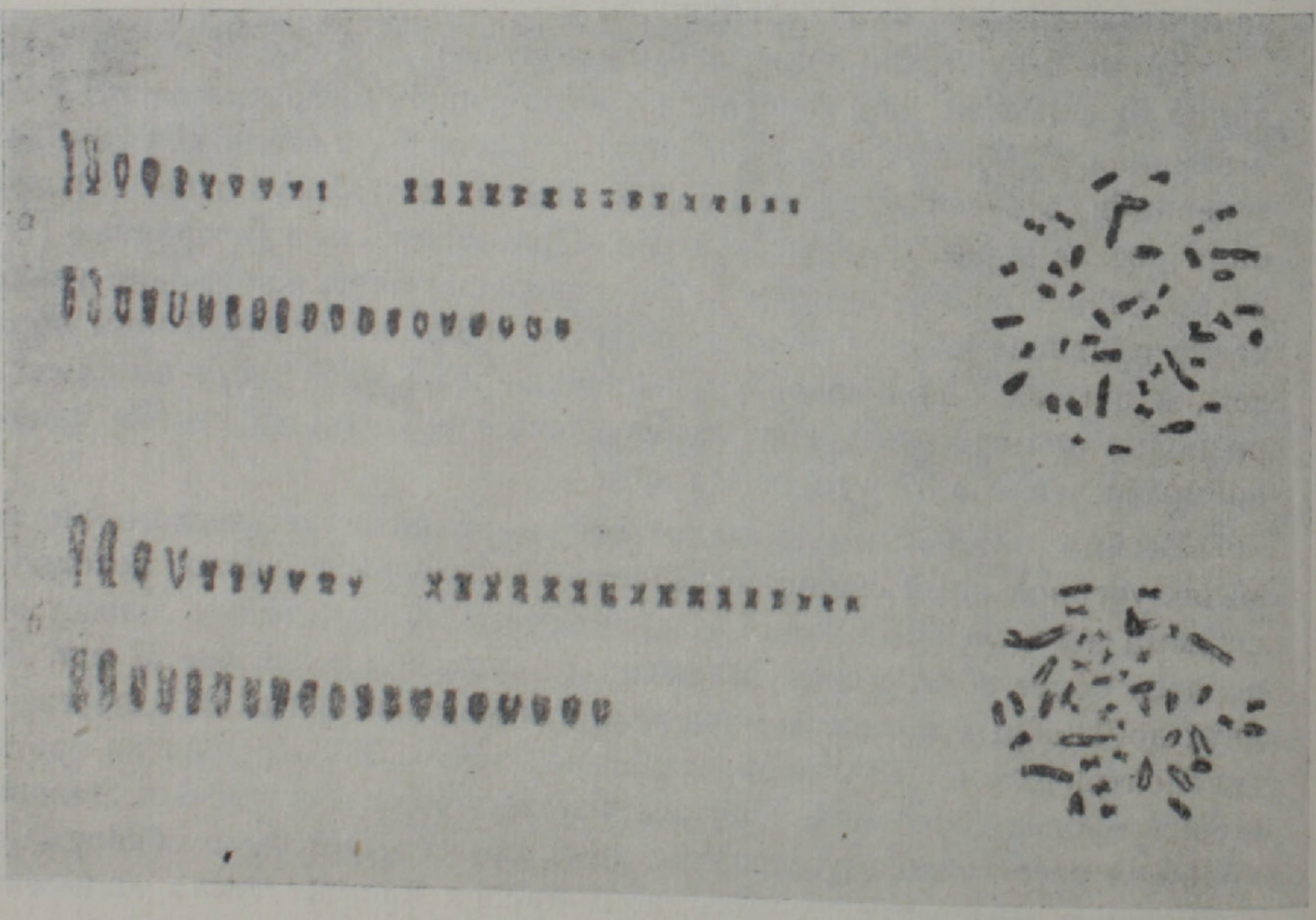


Рис. 1. а—клетка лейкоза 37 с 44 хромосомами (справа) и идиограмма той же клетки (слева); б—клетка лейкоза 37 с 45 хромосомами (справа) и идиограмма той же клетки (слева).

и вытеснении ими клеток с 44 хромосомами. Селективным моментом, благоприятствующим преимущественному размножению клеток, составлявших сначала очень небольшую долю в популяции, могло служить при-

менение сильно разведенной клеточной взвеси. Данные, показывающие, что разведение клеточной взвеси может иметь такое значение, имеются в литературе [16, 19].

Интересно, что отбор клеток с 45 хромосомами шел, по-видимому, не медленно и постепенно, а довольно быстро. Так, на протяжении 1—15 генераций процент таких клеток оставался низким (1—3%). При следующем анализе через 5 пассажей, т. е. в 20-й генерации (сублинии 5), он с 3 поднялся до 91 процента и в последующем оставался примерно на том же уровне. В сублинии 7 процент клеток с 45 хромосомами оставался низким до 22-й генерации. Но уже через 3 пассажа, в 25-й генерации большинство изученных клеток (90 из 100) оказалось с 45 хромосомами.

Случайно ли совпадение между изменением стволовой линии (сдвиг модального числа с 44 на 45 хромосом) и изменением свойств штамма (способность успешно расти у взрослых крыс)? С полной определенностью ответить на этот вопрос трудно, однако, поскольку аналогичные изменения кариотипа и прививаемости наблюдались в трех сублиниях штамма, мысль о неслучайном совпадении представляется оправданной. Можно предположить, что нарушение генного баланса, вызванное появлением дополнительной хромосомы, привело к дальнейшей прогрессии лейкозных клеток, обеспечившей им возможность преодоления возрастной резистентности крыс. Вообще случаи корелляции между физиологическими свойствами клеток и особенностями их кариотипа, в частности изменениями числа и структуры отдельных хромосом, хорошо известны из литературы. Они описаны как для перевиваемых опухолей животных, так и для клеточных линий, культивируемых in vitro [11, 21, 25]. Однако подобная корелляция обнаруживается далеко не во всех случаях и закономерности её возникновения изучены ещё не достаточно.

Лаборатория цитогенетики
Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР

Поступило 22.XII 1963 г.

Բ. Ս. ՖԻՉԻՋՅԱՆ

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԼԵՅԿՈԶԻ ՑԻՏՈԳԵՆԵՏԻԿ ԱՆԱԼԻԶԸ, ԱՃՄԱՆ ՆԿԱՏՄԱՄԲ ՆՐԱ ԱՊԱՊՏԱՑԻԱՅԻ ՊՐՈՑԵՍՈՒՄ, ՄԵԾԱՀԱՍԱԿ ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Տվյալ աշխատանքում նկարագրված են այն փորձերի արդյունքները, որոնք նվիրված են նորածին առնետների մոտ զարգացող լեյկոզը ադապտացիայի ենթարկելուն՝ մեծահասակ (60—80 գր. քաշ ունեցող) առնետների մոտ, որոնք սովորաբար ցուցաբերում են որոշակի դիմադրողականություն պատվաստման հանդեպ։ Բերվում են նաև լեյկոզի ստացված նոր վարիանտների խրոմոսոմային անալիզի տվյալները։ Մեր փորձերը բարձր և ցածր ջերմաստիճանների, ինչպես նաև նորմալ լյարդի լիոֆիլիզացված հյուսվածքի միջո-

ցով ազդել լեյկոզային բջիջների վրա, դրական արդյունք չստվեցին։ 37 լեյկոզը մեծահասակ առնետների մոտ աճելու հատկություն ձեռք բերեց, երբ լեյկոզը պատվաստվում էր մի շարք գեներացիաների ընթացքում, փոքր դոզաներով (30—60 հազար բջիջ)։ Մեր կողմից ստացված լեյկոզի 3 ենթատեսակները բնութագրվում են պատվաստման կայուն բարձր տոկոսով (80—85%)։

Ցիտոգենետիկ ուսումնասիրությունների վերլուծությունը ցույց տվեց կարիոտիպի փոփոխության միատեսակությունը բոլոր 3 ենթատեսակներում։ Այսպիսով խրոմոսոմների թիվը 44-ից դառնում է 45, մեկ մետացենտրիկ խրոմոսոմի ավելացմամբ։

Կարիոտիպի բջիջների նմանօրինակ փոփոխությունը տարբեր ենթատեսակներում, որը առաջանում է նորածին առնետների լեյկոզը մեծահասակների մոտ պատվաստման ընթացքում, վկայում է նրա ոչ պատահական բնույթ ունենալու մասին, ինչպես նաև բջիջների ֆիզիոլոգիական վիճակի և գենոտիպի կապի մասին։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Мазуренко Н. П.** Сб.: Сокращенные доклады конфер. по вопр. эксперим. и клинич. онкологии, Киев, 1957, 8.
2. **Погосянц Е. Е.** Журнал Всесоюзн. хим. общ. им. Менделеева, 1963, 8, 4, 449—458.
3. **Погосянц Е. Е., Пригожина Е. Л., Еголина Н. А.** Вопросы онкологии, 1962, 8, 11, 29—36.
4. **Пригожина Е. Л.** Вопросы онкологии, 1962, 8, 1, 64—71.
5. **Прокофьева-Бельговская А. А.** Цитология, 1963, 5 : 5—23.
6. **Ставровская А. А.** БЭБ и М., в печати.
7. **Фичиджян Б. С., Погосянц Е. Е.** Вопросы онкологии, в печати.
8. **Фичиджян Б. С., Погосянц Е. Е., Пригожина Е. Л.** Вопросы онкологии, в печати.
9. **Bayreuther K** Nature, 186: 6–9, 1960.
10. **Baikie A. G.** et al. Nature, 188 : 1165—1166, 1960.
11. **Biesele** et al Genetics and Cancer Univ. Texas, Austin 295—307, 1959.
12. **Foulds L.** Acta UICC 17 : 148—156, 1961.
13. **Ford C. E.** and **Mole R. H.** Progr. in Nuclear Energy Ser. 6, 2 : 11, 1959.
14. **Hauschka T. S.** Cancer Res., 21 : 957, 1961.
15. **Hellstrom K. E.** J. N. C. I. 23 : 1019—1034, 1959.
16. **Humphreys S. R.** and al. J. N. C. I. 28 : 1053—1063, 1962.
17. **Kaliss N.** Cancer Res., 12 : 379—382, 1952.
18. **Kaliss N.** and **Snell G. D.** Cancer Res., 11 : 122—126, 1951.
19. **Kaziwara K.** Cancer Res., 14 : 795—801, 1954.
20. **Koller P. C.** Cell Physiology of Neoplasia, Univ. Texas Publ. Austin. 9, 1960.
21. **Konigsberg U. R., Nitowsky H. M.** J. N. C. I. 29 : 699—709, 1962.
22. **Kurita Y., Yosida T. H.** Gann., 52 : 257—264, 1961.
23. **Nowell P. C., Hungerford D. A.** J. N. C. I. 25 : 85—109, 1960.
24. A proposed standart system of nomenclature Lancet 1733, 1960. of human mitotic chromosomes.
25. **Rhynas P. O. W.** and **Newcombe H. B.** Exp. Cell Res., 21 : 326—331, 1960.
26. **Stich H F.** J. N. C. I., 25 : 649—661, 1960.
27. **Tjio G. H., Levan A.** Hereditas 42 : 1, 1956.
28. **Wakonig-Vaartaja R.** Br. J. Cancer, 15 : 120, 1961.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Е. И. ГАСПАРЯН

О СОДЕРЖАНИИ АЦЕТИЛХОЛИНА И АКТИВНОСТИ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В КРОВИ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ ХЛОРПРЕНОВОГО КАУЧУКА

Усиленное развитие химической промышленности в СССР, интенсивный рост производственных синтетических материалов выдвинули перед работниками здравоохранения ответственную задачу обеспечения на производстве таких условий, при которых была бы предотвращена возможность развития интоксикации при контакте с промышленными химическими веществами.

Изучение вопросов патогенеза интоксикаций промышленными ядами, оказывающими токсическое действие на организм человека, выявление ранних функциональных сдвигов, возникающих при этом, является актуальным.

Общеизвестно, что хлоропрен, конечный продукт ацетиленового каучука, обладает высокой биологической активностью.

По литературным данным В. Ф. Этинген с сотрудниками (1936), В. Г. Велькович [4], А. Е. Ниструм [18], Г. И. Мирзабекян [8, 9], В. Г. Мхитарян [10, 11, 12, 13, 14], Г. Т. Мурадян [15] и др., а также результатами наших динамических наблюдений В. М. Авакяна, Е. И. Гаспаряна и др. [1, 2], Н. О. Аветисян [3] установлено, что хлоропрен обладает широким диапазоном действия. Прежде всего оказывает действие на центральную нервную систему, вызывая ряд однотипных изменений с преимущественным поражением функций вегетативной нервной системы.

Всякое функциональное и морфологическое поражение вегетативной нервной системы может привести как к увеличению, так и к уменьшению известных нейрогуморальных агентов.

Х. С. Коштоянц и его сотрудники [5, 6, 7] получили большой экспериментальный материал, который позволил сделать вывод, что в процессе нервного возбуждения высвобождаются особые высокоактивные продукты обмена веществ, получившие название химических передатчиков и оказывающие свое действие путем включения в цикл энзимохимических реакций иннервируемых органов. Наблюдаемые клинические симптомы: головная боль, головокружение, бессонница, обильное потоотделение, низкое кровяное давление, редкий пульс, быстрый красный дермиграфизм, положительная механическая возбудимость и др., с очевидностью подтверждают нарушение нервно-гуморальной регуляции.

Не вызывает сомнения, что эти изменения обусловливаются нарушением медиаторного обмена, секреций гормонов и ферментативных си-

стем организма. В этой цепи важное значение имеет один из компонентов химической передачи нервного возбуждения—ацетилхолин и холинэстеразная система. Исследование содержания ацетилхолина и холинэстеразной активности является одним из фрагментов наших исследований, вскрывающих нарушение медиаторного обмена.

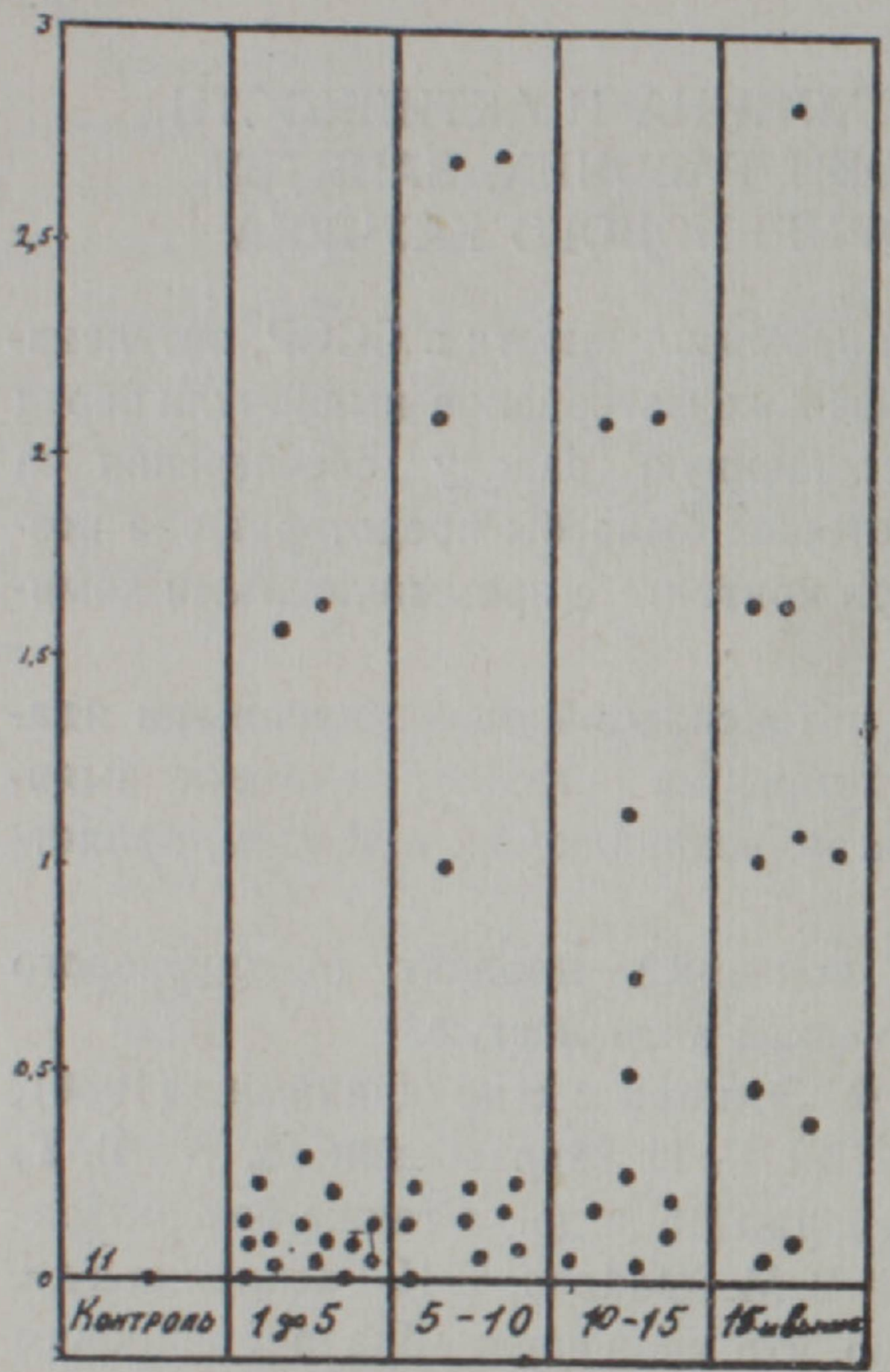


Рис. 1. Количество ацетилхолина, выраженное в γ%. По оси ординат—γ%, по оси абсцисс—производственный стаж.

В настоящей работе приводятся результаты исследования ацетилхолина и сопутствующего ему фермента холинэстеразы в крови рабочих, занятых в производстве хлоропренового каучука.

Всего нами было обследовано 51 чел. и 11 чел. контрольной группы (доноров). Все обследованные принадлежали к мужскому полу. По возрасту от 20 до 30 лет—23 чел., от 31 до 40 лет—16, от 41 до 50—9 чел., 51 и выше—3 чел., от 11 до 15 лет—11 чел., выше 15 лет—10 чел.

Все рабочие подвергались полному клиническому обследованию.

Определение содержания ацетилхолина производилось экстракцией трихлоруксусной кислотой методом Чанга и Гаддума (Chang and Gaddum) и тестировалось на прямой мышце живота лягушки, изолированном сердце лягушки по Штраубу. Холинэстеразная активность крови определялась микрометодом Т. В. Правдич-Неминской [16].

Результаты наших наблюдений показывают наличие ацетилхолина в крови рабочих, занятых на производстве хлоропрена у 48 чел. из 51, причем из них у 10 чел. наблюдается резко выраженное увеличение количества ацетилхолина (1γ—3γ).

Выраженное увеличение ацетилхолина отмечается у 21 чел. (0,1γ—1γ) и умеренное увеличение—у 17 чел. (0,02γ—0,1γ). В среднем ацетилхолин в крови составляет $0{,}53\gamma\% \pm 0{,}13$ p 0,01.

Характерной особенностью является то, что в связи с производственным стажем в большинстве случаев количество содержания ацетилхолина в крови нарастает. Однако в отдельных случаях указанной зависимости не наблюдается.

У трех обследованных рабочих ацетилхолин в крови не был обнаружен. Во всех контрольных группах (у 11 чел.) ацетилхолин не обнаружен (рис. 1, 2, 3).

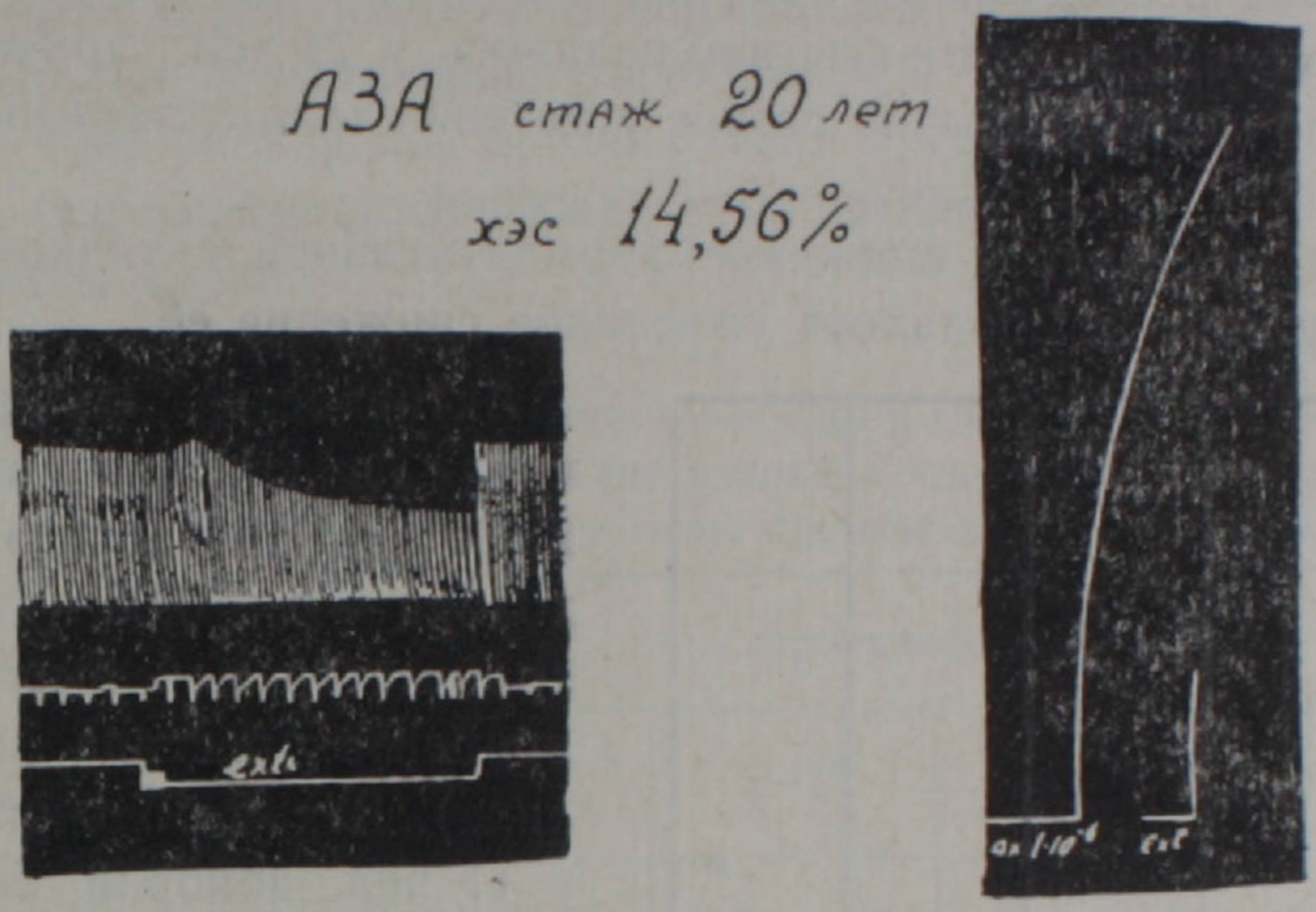


Рис. 2. Слева верхняя кривая—графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу. Средняя—отметка времени, нижняя—воздействие экстракта крови, справа—графическая регистрация сокращения прямой мышцы живота лягушки. I—воздействие ацетилхолина в растворе 1—10—6, II—воздействие экстракта крови, взятого у рабочего с 20-летним производственным стажем и холинэстеразной активностью 14,56% распада ацетилхолина.



Рис. 3. Слева верхняя кривая—графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу. Средняя—отметка времени, нижняя—воздействие экстракта крови, справа—графическая регистрация сокращений прямой мышцы живота лягушки. I—воздействие ацетилхолина в растворе 1—10—6, II—воздействие экстракта крови, взятого у донора (контроль), холинэстеразной активности 55% распада ацетилхолина.

Ферментативная активность холинэстеразы крови была определена у 50 чел. У одного не представлялось возможным определить, ввиду гемолиза крови.

Результаты исследования показывают, что из 50 чел. резкое угнетение активности холинэстеразы наблюдалось у 24 чел., причем в трех случаях имело место необычно резкое угнетение холинэстеразной активности.

У 24 чел. отмечалось снижение ферментативной активности в два раза. Лишь у двух наблюдалось умеренное снижение ее.

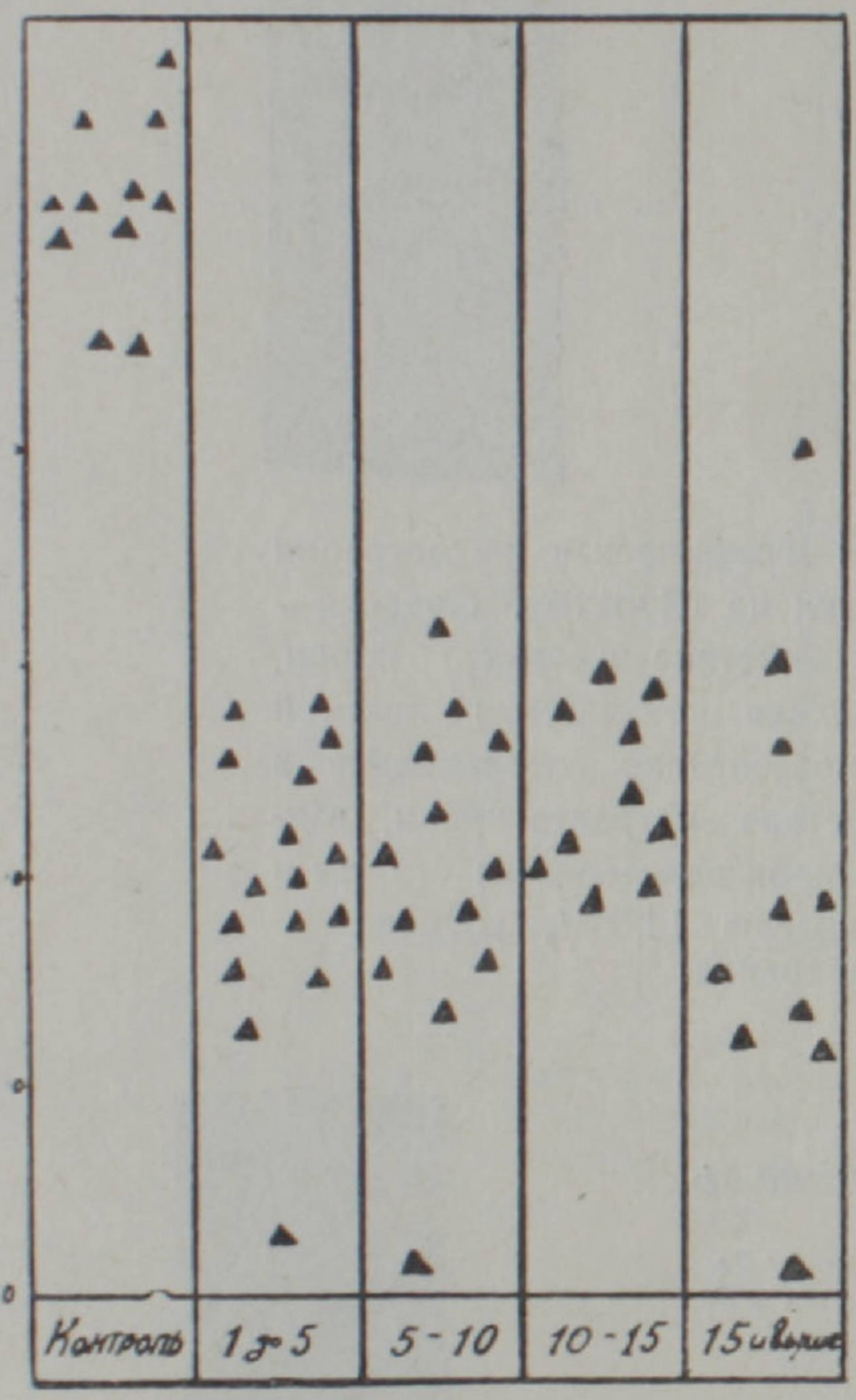


Рис. 4. Активность холинэстеразы крови, выдержанная в %. По оси ординат—процент активности холинэстеразы, по оси абсцисс—производственный стаж.

Активность холинэстеразы крови в среднем составляет 23,05% ± 1,14 распада ацетилхолина — $p < 0{,}05$ (активность холинэстеразы выражена в процентах распада ацетилхолина). В контрольной группе у 11 чел. доноров активность холинэстеразы колебалась в среднем 52,3% распада ацетилхолина ±1,14. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что значительное угнетение холинэстеразной активности наблюдается почти во всех случаях, несколько больше при стаже больше 15 лет (рис. 4, табл. 1).

Результаты клинического обследования установили наличие головных болей в 53%, головокружений—в 13%, раздражительности—в 43%, бессонницы—в 33%, ослабления памяти—в 25%, обильного потоотделения—в 25%, гипотонии—в 41%, резкого пульса—в 18%, быстро наступающего красного дермографизма—в 31%, положительного мышечного валика—в 14% и др.

Ряд наблюдаемых клинических симптомов у обследованного контингента, как, например, обильное потоотделение, низкое кровяное давление, редкий пульс, положительная механическая возбудимость, красный быстро наступающий дермографизм и др.—во многом могут быть увязаны с нарушением обмена ацетилхолина.

В некоторых случаях, при отсутствии выраженных клинических симптомов нарушения функции вегетативной нервной системы, удавалось в крови обнаружить наличие ацетилхолина. Это указывает на то, что обна-

ружение ацетилхолина в крови рабочих при хлоропреновой интоксикации является одним из тонких показателей нарушения функции нервной системы.

Резюмируя серии клинико-лабораторных исследований, можно заключить, что при хронической хлоропреновой интоксикации обнаруживается заметное увеличение ацетилхолина в крови рабочих хлоропреновых цехов. Одновременно наблюдается резкое подавление активности холинэстеразы крови.

Таблица 1

Содержание ацетилхолина в гамма-процентах и изменение активности холинэстеразы крови в % распада ацетилхолина крови у рабочих хлоропреновых цехов в зависимости от производственного стажа

	Контрольная группа	Хлоропреновая группа			
		от 1 до 5 лет	5—10	10—15	15 и больш.
Ацетилхолин	—	M=0,43 (n=15) м±0,02 P<0,01	M_1=0,50 n=12 M_1±0,27 P<0,05	M_2=0,55 n=11 M_2±0,26 P<0,05	M_3=0,88 n=10 M_3±0,36 P<0,05
Холинэстераза	Мк=52,3 (n=11) ±1,14	M=20,4 (n=15) ±1,6 P<0,01	M_1=21,39 (n=12) ±2,58 P<0,01	M_1=24,21 (n=11) ±1,4 P<0,01	M_3=18,66 (n=10) ±2,77 P<0,01

Клинически наблюдаемые явления указывали также на сдвиги преимущественно в сторону парасимпатической нервной системы (увеличение ацетилхолина в крови может зависеть от ряда факторов: от процесса выделения ацетилхолина при раздражении нерва, от ферментативного гидролиза ацетилхолина—чем больше активность холинэстеразы, тем большая часть ацетилхолина разрушается и, наконец, в медиаторном обмене может играть роль и процесс диффузии ацетилхолина из области холинорецепторов).

По нашим данным, наличие ацетилхолина при хлоропреновой интоксикации обуславливается, по-видимому, не усиленным синтезом его, а уменьшением гидролитического расщепления, в результате торможения холинэстеразной активности крови.

Не задаваясь целью ставить наблюдаемые клинические симптомы только в прямую зависимость от нарушения ацетилхолинового обмена, ибо эти указанные явления могут быть вызваны и иными причинами, мы, однако, немаловажную роль в возникновении и развитии ряда явлений, наблюдаемых у рабочих хлоропреновых цехов, придаем нарушению ацетилхолинового обмена.

Обнаруженные сдвиги намечают более рациональные пути профилактики и патогенетической терапии при хлоропреновой интоксикации.

Полученные результаты дают основание разработать соответствующие мероприятия в целях оздоровления рабочих и служащих, занятых на производстве хлоропрена.

Выводы

1. Изучение нарушения обмена ацетилхолина и сопутствующего его фермента является одним из важных звеньев в общей проблеме хлоропреновой интоксикации.

2. Гуморальные сдвиги при хлоропреновой интоксикации носят преимущественно парасимпатический характер, что доказывается наличием в крови ацетилхолина.

3. Клинические симптомы, наблюдаемые у рабочих хлоропреновых цехов, в полной мере увязываются с нарушением обмена ацетилхолина.

4. Ферментативная активность хлорэстеразы подавлена во всех случаях.

5. Полученные данные могут помочь пониманию механизма возникновения некоторых клинических давлений при хлоропреновой интоксикации, а также наметить пути рациональной патогенетической терапии.

Кафедра терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 17.XII 1963 г.

Ե. Ի. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

ՔԼՈՐՈՊՐԵՆԱՅԻՆ ԿԱՈՒՉՈՒԿԻ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԱՇԽԱՏՈՂ ԲԱՆՎՈՐՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵՋ ԱՑԵՏԻԼԽՈԼԻՆԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԽՈԼԻՆԵՍԹԵՐԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ներկա հաղորդման մեջ բերվում են այն հետազոտության արդյունքները, որոնք կատարված են քլորոպրենային կաուչուկի արտադրության մեջ աշխատող 51 բանվորների և 11 ստուգիչ մարդկանց արյան մեջ ացետիլխոլինի պարունակության և նրան ուղեկցող ֆերմենտ՝ խոլինեսթերեզայի ակտիվության վերաբերյալ։

Քլորոպրենային ցեխում աշխատող 51 մարդկանցից 48-ի մոտ արյան մեջ հայտնաբերված է ացետիլխոլին. միջին հաշվով 0,53 %±0,13, P.<0,01։ Ստուգիչ խմբի 11 մարդկանց մոտ արյան մեջ ացետիլխոլին չի հայտնաբերված։

Խոլինեսթերազայի ակտիվությունը՝ ուսումնասիրված 50 մարդկանց մոտ եղել է ընկճված միջին հաշվով 23, 05%±1,14 ըստ ացետիլխոլինի քայքայման, ըստ որում ստուգիչ խմբում խոլինեսթերեզայի ակտիվության միջինը կազմել է 52,3%±1,14 ըստ ացետիլխոլինի քայքայման։

Բացահայտված տեղաշարժերը ավելի ռացիոնալ ուղիներ են նշում քլորոպրենային ինտոքսիկացիայի պրոֆիլակտիկայի և պաթոգենետիկ բուժման վերաբերյալ։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. **Авакян В. М., Гаспарян Е. И., Аветисян Н. О., Кондакова И. А.** Материалы 16-й выездной научной сессии Ереванского мед. института, 1957, стр. 85.

2. **Авакян В. М., Гаспарян Е. И., Аветисян Н. О., Кондакова И. А.** Труды Ереванского мед. института, 1960, в. X, стр. 241.
3. **Аветисян Н. О.** Материалы 16-й выездной научной сессии Ереванского мед. института, 1957, стр. 105.
4. **Велькович В. Г.** В кн.: Сборник по гигиене труда, профессиональным болезням и экспертизе трудоспособности, 1940, стр. 61.
5. **Коштоянц Х. С.** ДАН СССР, 1938, 13, 317.
6. **Коштоянц Х. С.** ДАН СССР, 1939, 23, стр. 350.
7. **Коштоянц Х. С.** ДАН СССР, 1944, 43, 376.
8. **Мирзабекян Г. И.** Материалы 16-ой выездной научной сессии Ереванского мед. института, 1957, стр. 27.
9. **Мирзабекян Г. И.** и **Никогосян С. Н.** Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1959, 3, стр. 15.
10. **Мхитарян В. Г.** Материалы 16-ой выездной научной сессии Ереванского мед. института, 1957, стр. 71.
11. **Мхитарян В. Г.** Изв. АН Арм. ССР (биол. н.), 1957, X. 6, 11.
12. **Мхитарян В. Г.** и **Есаян Н. А.** Изв. АН АрмССР (биол. н.), 1958, XI, 13.
13. **Мхитарян В. Г.** и **Аствацатрян С. А.** Изв. АН АрмССР (биол. н.), 1959, XII, ст. 13.
14. **Мхитарян В. Г.** Тр. Ереванского мед. института, 1960, XI, стр. 41.
15. **Мурадян Г. Т.** Журн. нервопатологии и психиатрии, 1958.
16. **Правдич-Неминская Т. В.** Докл. АН СССР, 1949, 65, 3.
17. **Трупаев Т. М.** Медиаторная функция ацетилхолина и природа—холинорецепторы. М., 1962, стр. 13.
18. **Ниструм А. Е.** Гигиена и санитария, 1951, 1962, 12, стр. 13.
19. **Oettingen W. F., Huepor W. C.,** Deichmann, Aruebler W. a. oth. J. Industr. Hyg. 1936, 18, p. 240.
20. **Chang H. C.** and **Gaddum** J. Physiol 1933, 79, 255.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Г. А. АРЗУМАНЯН

К ЦИТОМОРФОЛОГИИ РАКА ЛЕГКОГО РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР

В вопросе о гистогенезе рака легкого еще много неясного, поэтому до настоящего времени нет общепринятой гистологической классификации.

И. В. Давыдовский [6] по гистоструктуре опухоли различает следующие формы рака легкого: 1) плоскоклеточный рак с ороговеванием и без него, 2) аденокарцинома, 3) цилиндроклеточный рак, 4) базальноклеточный рак. В последней группе часты мелкоклеточные раки. Саймонс (E. Y. Simons [11]), беря в основу степень дифференцировки клеток, подразделяет бронхогенный рак на два основных типа: 1) дифференцированный и 2) недифференцированный. А. И. Абрикосов [1] различает еще промежуточную форму дифференцирующегося рака.

Частота отдельных гистологических форм рака легкого, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах. Так, по И. В. Давыдовскому [6], наиболее частой формой является базальноклеточный рак (при котором мелкоклеточная форма встречается в 36%), затем плоскоклеточный—в 25% и аденокарцинома—в 12%. Бюрк (Björk V. O. [12]) у 217 оперированных больных недифференцированный рак наблюдал у 9,2%, плоскоклеточный—у 50,2%, диморфный (аденокарцинома и плоскоклеточный)—у 0,9%.

А. И. Абрикосов [1], И. В. Давыдовский [6], Н. Н. Гринчар [4], М. П. Горюнова [5] отмечают более злокачественное течение низкодифференцированных раков по сравнению с плоскоклеточными. Данные же Ф. И. Пожарского [8] и А. Г. Варшавского [3] не подтверждают этого.

В литературе также имеются указания на связь гистологической формы рака с длительностью жизни [9].

Разноречивость данных различных авторов по этому вопросу, по-видимому, должна быть объяснена тем, что при анализе материала ими не учитывалась степень распространенности процесса. Только при сравнительно ранней диагностике рака определение его гистоструктуры может иметь прогностическое значение.

Исходя из того, что цитологическим исследованием мокроты возможно выявление элементов новообразования не только в распространенных стадиях процесса, но и, главным образом, в ранних [2, 7, 10, наши наблюдения и др.], мы считаем, что распознавание при цитологическом исследовании структуры карциномы может иметь определенное прогностическое значение.

Наш материал охватывает 1830 исследований (мокроты от 610 больных).

Из 111 больных раком легких элементы новообразования в мокроте были выявлены у стационарных больных в 74,8%, у амбулаторных—в 51,2%. Гистологическая разновидность рака легкого нами указана в 58 случаях (из 70 положительных результатов—82%).

Правильность цитологического заключения в наших наблюдениях подтверждалась гистологическим исследованием (аутопсии и оперированные опухоли), клинико-рентгенологическими данными и течением заболевания.

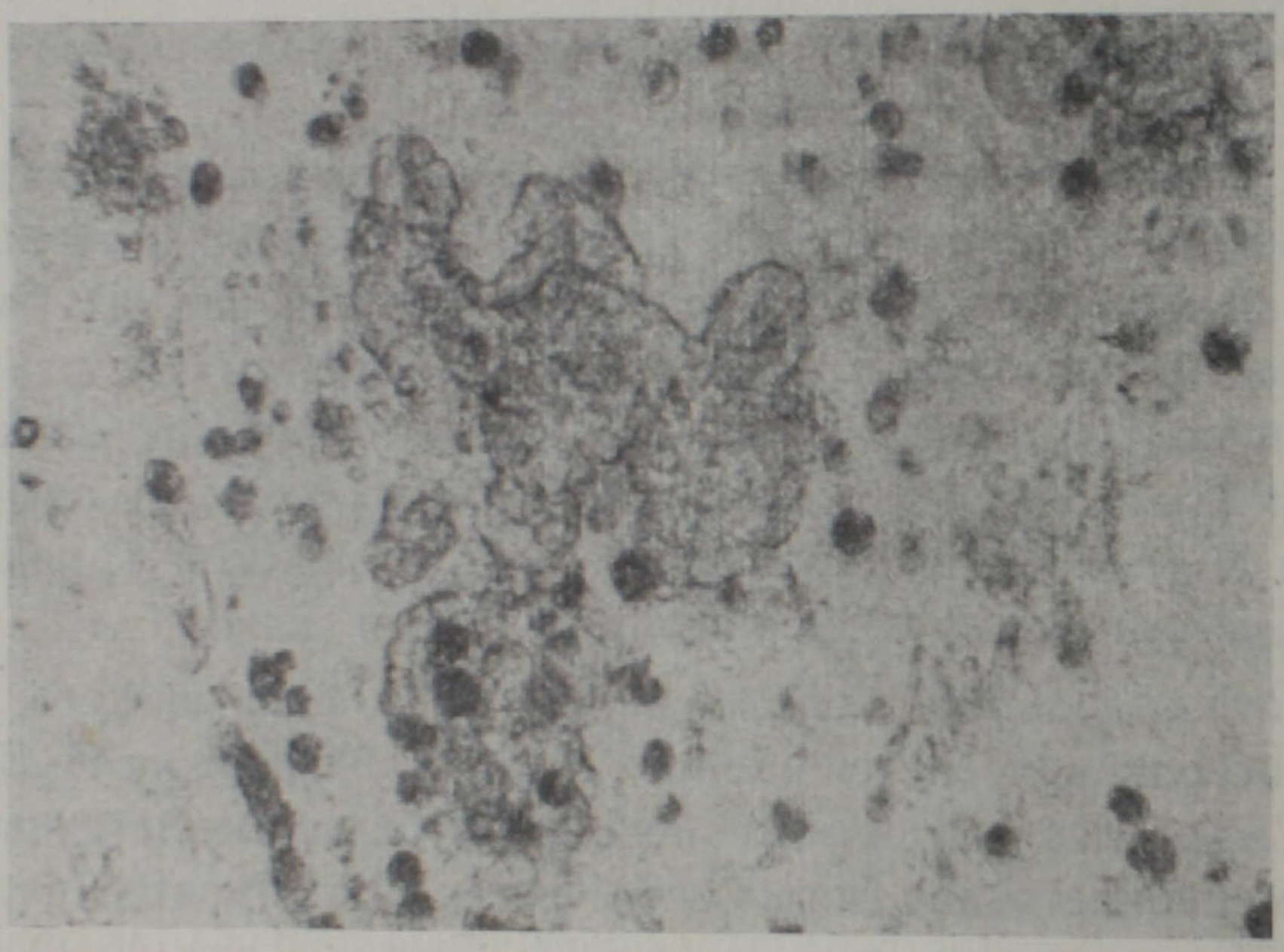


Рис. 1. Комплекс полиморфных канцерозных клеток. Нативный препарат (увелич. 1 : 200)

Критерием для распознавания гистологической разновидности рака легкого при цитологическом исследовании являются морфологические признаки выявляемых клеток и особенности их расположения.

Плоскоклеточный рак. При плоскоклеточном раке удается наиболее легко определить гистологический вид карциномы. Распознавание его облегчается тем обстоятельством, что, будучи более стойкими, плоскоэпителиальные опухолевые клетки выявляются в мокроте в большом количестве.

В нативных препаратах при дифференцированной форме плоскоклеточного рака легкого обнаруживаются крупные атипические клетки, часть которых сохраняет дифференцировку в сторону плоского эпителия. Атипия клеток сказывается в увеличении размеров клетки и ядра, изменении его структуры, вакуолизации ядра и протоплазмы.

При плоскоклеточном раке с ороговеванием в нативных препаратах, наряду с описанными элементами, обнаруживаются большие безъядерные клетки, а также структурные образования из этих клеток, так называемые луковицы. Часто одна клетка как бы вкладывается в другую и обра-

зуется особая структура, известная в литературе под названием «птичьего глаза».

Элементы плоскоклеточного рака плохо окрашиваются водными красками, особенно при выраженном жировом перерождении. При менее выраженном жировом перерождении они окрашиваются хорошо.

В окрашенных препаратах более четко вырисовывается структура ядра. Базихроматиновая сеть ядер нежная, глыбки хроматина расположены равномерно. В некоторых ядрах хорошо видны ядрышки. Протоплазма в большинстве клеток обильная и в ороговевающих клетках оксифильна.

При менее дифференцированной форме плоскоклеточного рака клеточная атипия и полиморфизм выражены резче, часто встречаются многоядерные клетки — результат эндоамитоза. В окрашенных препаратах хорошо выражена химическая анаплазия.

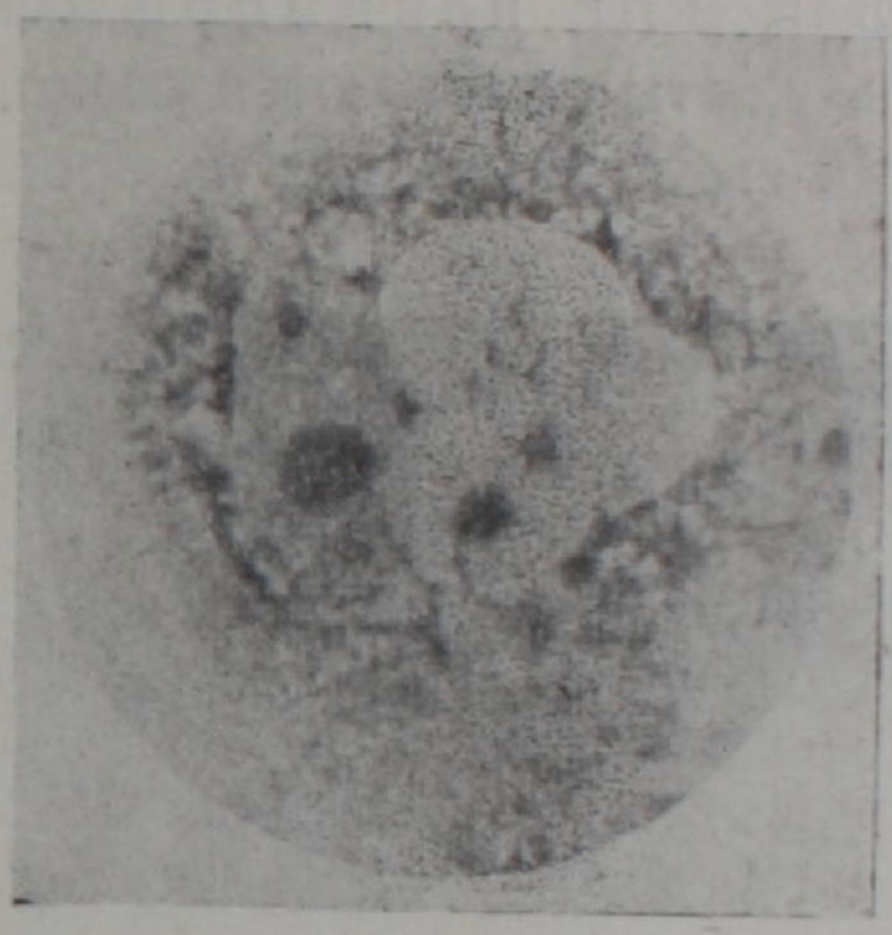


Рис. 2. Группа клеток плоскоэпителиального ороговевающего рака. Окрашенный препарат (увелич. 1 : 700).

Недифференцированный рак. К нему относятся мелкоклеточный и полиморфно-клеточный рак.

Наиболее затруднительна цитологическая диагностика мелкоклеточного рака легкого. Размеры клеток рака этой разновидности не превышают таковые лимфоцита. Поэтому, при исследовании нативных препаратов, обнаружение элементов мелкоклеточного рака представляет известные трудности, т. к. их трудно отличить от лейкоцитов, особенно в случаях, когда они не в тканевых клочках, а в виде одиночных клеток и небольших групп смешаны с массой мокроты.

При карциноме этой формы наблюдается и наибольшее число расхождений цитологического и гистологического заключений относительно гистоструктуры рака.

Трудность определения типа опухоли при мелкоклеточном раке обусловлена тем, что его элементы имеют весьма относительные морфологические признаки злокачественности. При этом виде рака следует принимать во внимание наличие умеренно выраженного полиморфизма клеток и, что более постоянно, большие размеры ядра по отношению к цитоплазме.

При мелкоклеточном раке в нативных препаратах мокроты обнаруживаются небольшие группы, округлые образования или тяжи небольших мономорфных клеток, не отличающихся размерами от окружающих их лейкоцитов. Атипия последних сказывается только в изменении

ядерно-протоплазмического соотношения в сторону ядра. Протоплазма клеток представлена узким, часто еле заметным ободком вокруг ядра.

В окрашенных препаратах элементы мелкоклеточного рака выявлены без выраженного полиморфизма, с ядрами неправильной угловатой формы. Часто протоплазма этих клеток совсем отсутствует и получается впечатление «голых ядер». Ядра в большинстве случаев гиперхромны, но имеются и слабо окрашенные. В последних изредка можно видеть ядрышки. Фигуры клеточного деления не наблюдаются.

Однако приведенные морфологические признаки элементов мелкоклеточного рака весьма постоянны и помогают дифференцировать эту разновидность карциномы.

Элементы полиморфноклеточного рака при исследовании мокроты выявляются легко, ибо, как показывает само название, клетки его полиморфны и хорошо выделяются при исследовании нативных препаратов малым увеличением. Однако распознавание вида карциномы зачастую весьма затруднительно и чревато расхождениями с гистологическим заключением, потому что морфология клеточных элементов полиморфноклеточного рака, разные размеры клеток и ядер, различная структура ядер и протоплазмы, ядрышковатость, иногда наличие фигур амитотического деления—все это в некоторых случаях затрудняет дифференцирование его от крупноклеточного рака, дифференцирующегося в направлении аденокарциномы (по классификации Абрикосова), особенно в тех случаях, когда элементы полиморфно-клеточного рака выявляются в виде округлых групп, очень напоминающих железистые структуры.

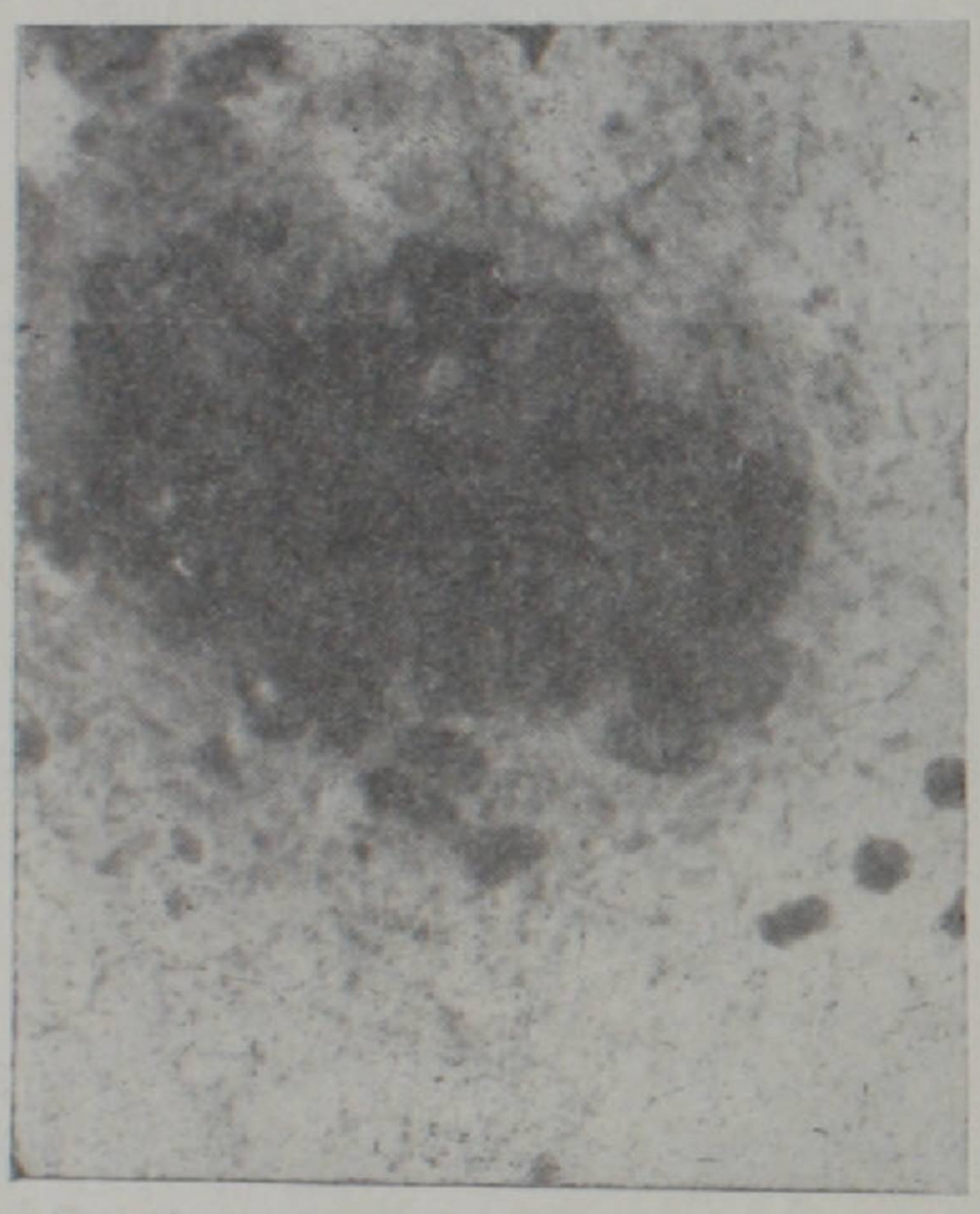


Рис. 3. Железистый комплекс атипических эпителиальных клеток без выраженного полиморфизма. Аденокарцинома. Окрашенный препарат (увелич. 1 : 600).

Аденокарцинома. При исследовании мокроты диагноз аденокарциномы может быть поставлен только при наличии характерных клеточных комплексов в виде железистых структур, так как клеткам аденокарциномы не присущи постоянные морфологические признаки, позволяющие отличить их от клеточных элементов других видов рака. Они округлой, реже слегка вытянутой формы, ядро светлое, с нежно-сетчатым рисунком хроматина, занимает почти всю клетку. Иногда содержит 1—2 ядрышка. Полиморфизм выражен нерезко. Иногда отдельные элементы клеточного комплекса приобретают большие размеры и содержат ядрышки. В некоторых клетках отмечается вакуолизация. Митозы не

наблюдаются, амитозы—редко. В противовес мелкоклеточному раку, аденокарцинома лучше распознается в нативных препаратах благодаря выявлению железистоподобных комплексов атипических эпителиальных клеток, чаще однотипной морфологии. Иногда и в окрашенных препаратах сохраняется присущее этому виду рака расположение клеток в виде «розеток».

При менее дифференцированной форме аденокарциномы размер клеток крупнее. В комплексах отмечаются клетки очень крупных размеров. Атипия и полиморфизм выражены резче. У большинства клеток ядро занимает почти весь объем и ядрышки хорошо видны. Встречаются фигуры амитоза. Как уже говорилось выше, эта форма трудно дифференцируется от полиморфно-клеточного рака.

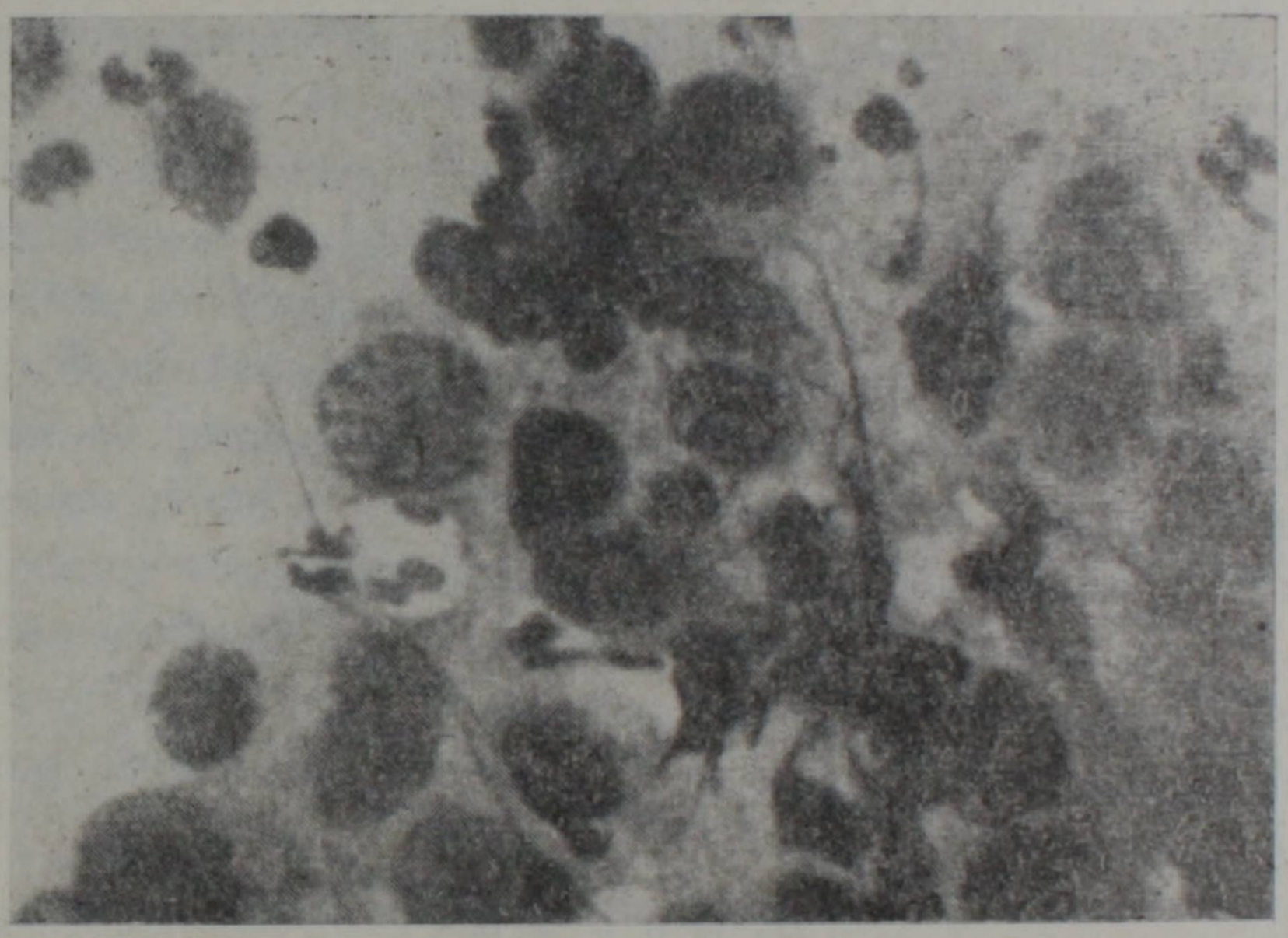


Рис. 4. Скопление резко атипических, дедифференцированных, полиморфных клеток. В двух крайних клетках подготовка к методу. Солидный рак. Окрашенный препарат (увелич. 1 : 700).

Солидный рак. Этот вид раковой опухоли после плоскоклеточного является наиболее легко дифференцируемой формой карциномы при цитологическом исследовании мокроты. Последнее объясняется тем, что клеточные элементы солидного рака наделены всеми морфологическими признаками, характеризующими раковые клетки. Им присущ полиморфизм и резкая атипия, выражающаяся в эмбрионизации клеток. Ядра клеток большие, располагаются центрально или эксцентрично. Хроматит в ядрах одних клеток распределен равномерно в виде тонких глыбок и красится в светло-розовые тона, в других—грубой структуры и гиперхромен. Почти во всех клетках отмечаются большие голубые ядрышки (от 2 до 5 и более). Выражена многоядерность, говорящая о частом амитотическом делении. Протоплазма одних клеток базофильна и только узким ободком окаймляет клетку, в других очень большая и красится как основной, так и кислой красками. Отмечается жировое

перерождение (вакуолизация) ядра и протоплазмы. В некоторых клетках можно отметить включения (фагоцитоз), обломки ядер, бактерии, оформенные элементы крови. При исследовании мокроты клетки эти обнаруживаются отдельно, но чаще большими группами. В последнем случае их полиморфизм сказывается ярче и распознавание гистологической разновидности опухоли не представляет особых трудностей.

Полиморфизм и атипия клеток солидного рака легко констатируются как в нативных, так и в окрашенных препаратах. В последних структура ядра и ядрышковость определяются яснее, поэтому для окончательного решения вопроса гистоструктуры рака необходимо изучение окрашенных препаратов.

Скирр. Эта форма рака цитологически диагностируется очень редко, так как в мокроте, а также смыве бронха элементы его никогда не бывают обильными. Мы ни в одном случае не могли установить скирр легкого.

В. Н. Зубцовский приводит один случай, при котором в мокроте были выявлены всего две небольшие группы атипических эпителиальных клеток небольшого размера, а гистологически был определен скирр. Очевидно, ввиду преобладания плотной соединительнотканной стромы, при этой гистологической разновидности рака отторжение элементов новообразования в просвет бронха не происходит (или почти не происходит).

Таким образом, наиболее легко распознаваемыми являются плоскоклеточный (орговевающий, неороговевающий, недифференцированный), железистый и солидный вид рака легкого. Наиболее трудно диагностируется при исследовании мокроты многоклеточная форма рака и скирр

Выводы

1. Определение гистоструктуры рака легкого в ранних его стадиях не лишено прогностического значения.

2. При тщательном исследовании мокроты, в подавляющем большинстве случаев, можно установить гистологическую разновидность рака.

3. Морфология клеточных элементов рака, выявляемых в мокроте, и характер их расположения являются критериями для определения гистологической разновидности карциномы.

4. При цитологическом исследовании мокроты наиболее легко, с наименьшим числом расхождений с гистологическим заключением, можно установить плоскоклеточный рак как с ороговением, так и без него, недифференцированный и солидный рак, а также аденокарциному. Наиболее трудно диагностируется мелкоклеточная форма рака и скирр.

5. В нативных препаратах легко дифференцируются плоскоклеточный рак, аденокарцинома и солидный. Распознавание и дифференциации мелкоклеточного рака требуют обязательной окраски препаратов.

Институт рентгенологии и онкологии
АМН СССР

Поступило 14.IX 1963 г.

Գ. Ա. ԱՐՋՈՒՄԱՆՅԱՆ

ԹՈՔԻ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ՑԻՏՈՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ՀՅՈՒՍՎԱԾԱԲԱՆԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Թոքի քաղցկեղով տառապող 111 հիվանդների մոտ ստացիոնար պայմաններում ուսումնասիրվողների խորխի քննության քաղցկեղային էլեմենտներ են հայտնաբերվել 74,8%-ի, իսկ ամբուլատոր պայմաններում՝ 51,2% դեպքերում։ Մեր կողմից թոքի քաղցկեղի տարբեր հյուսվածաբանական կառուցվածքները նշվել են 58 դեպքում (70 դրական պատասխանում—82%)։

Խորխի ցիտոլոգիական քննության ժամանակ թոքի քաղցկեղի հյուսվածաբանական կառուցվածքի (հիստոստրուկտուրա) ճանաչման չափանիշ են հանդիսանում հայտնաբերած բջիջների կառուցվածքային նշանները և նրանց դասավորության առանձնահատկությունները։

Ցիտոլոգիական քննությամբ ամենահեշտ ախտորոշվող և հիստոլոգիական քննության արդյունքի հետ ամենաշատ համընկնող ձևը տափակ—բջջային քաղցկեղն է, ինչպես եղջերացումով, այնպես էլ առանց եղջերացման, այնուհետև չդիֆերենցված և սոլիդ ձևերը, ինչպես նաև ադենոկարցինոման (գեղձային ձևը)։ Ամենադժվար ախտորոշվողը՝ մանր բջջայինն է և սկիրը։

Նատիվ (բնական) քսուկներում հեշտ է տարբերել տափակ բջջային քաղցկեղը, ադենոկարցինոման և սոլիդ ձևը։

Մանր բջջային քաղցկեղն ախտորոշելու համար անհրաժեշտ է անպայման ուսումնասիրել խորխի ներկած քսուկները։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. **Абрикосов А. И.** Частная патологическая анатомия, т. III, М., 1947.
2. **Альтгаузеи А. Я.** Диагностика злокачественных новообразований УССР. 1938.
3. **Варшавский А. Г.** О закономерностях метастазирования рака важнейших локализаций. Диссертация, М., 1952.
4. **Гринчар Н. Н.** Клиника и диагностика первичного рака легких. М., 1947.
5. **Горюнова М. П.** Закономерности распространения и метастазирования рака грудной железы, матки, желудка, легких и их клиническое значение. Диссертация, Свердловск, 1951.
6. **Давыдовский И. В.** Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. М., 1938.
7. **Куница Л. Н.** К вопросу о цитологической диагностике рака легких. Ученые записки, Киев, 1952, т. 3.
8. **Пожарский Ф. И.** К патологической анатомии первичного рака легких. Вопросы онкологии, 1934, У.
9. **Савицкий А. И.** Рак легкого. М., 1957, стр. 60—61.
10. **Шиллер-Волкова Н. Н.** Цитологическое исследование мокроты при распознавании рака легкого. В кн.: Вопросы эксперим. и клинич. онкологии, М., 1953.
11. **Simons E. Y.** Primary carcinoma of the lung. Chicago. 1937.
12. **Björk V. O.** Bronchiogenic carcinoma. Lund. 1947.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Փորձ. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

А. О. ТАТАРЯН, Ф. А. ХЕРОБЯН

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ ЦИСТОСКОПИЧЕСКИХ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Определение характера опухоли мочевого пузыря и выяснение степени инфильтративного роста опухоли как в толщу стенки, так и за ее пределами является одним из актуальных вопросов онко-урологии.

На III Всесоюзной конференции урологов в 1958 г. было указано, что диагностика опухолей мочевого пузыря должна быть направлена на выяснение глубины инфильтрации стенки и характера новообразования. Между тем следует признать, что современные методы диагностики опухолей мочевого пузыря не всегда создают достаточные условия для решения этих вопросов.

Большинство авторов [4, 5, 7 и др.] основным методом диагностики опухолей мочевого пузыря считает цистоскопическое исследование, позволяющее в подавляющем большинстве случаев своевременно и точно установить диагноз опухолей мочевого пузыря.

Оценивая роль цистоскопии в диагностике опухолей мочевого пузыря, А. П. Фрумкин [16] отмечает, что цистоскопическое исследование по точности полученных данных превосходит даже микроскопическое исследование. Наряду с этим, по мнению ряда других авторов [1, 8], цистоскопия, выявляя наличие опухоли, не всегда устанавливает ее природу. По данным В. М. Перельмана [3], совпадение цистоскопических данных с данными, обнаруженными во время операции, было менее, чем в 50%—а именно из 63 больных только у 28. У остальных 35 больных имело место несовпадение данных в отношении размеров опухоли, ее локализации, характера основания, количества новообразования, а также определение глубины инфильтрации стенки.

В случаях, когда невозможно произвести цистоскопическое исследование (значительная гематурия, выраженный цистит, сужение уретры и т. д.), первенствующее значение в диагностике опухолей мочевого пузыря приобретает рентгенологическое исследование.

Цистография, являясь объективным методом исследования, разрешает получить на рентгенограмме не только изображение контуров пузыря и опухоли, но и сведения о количестве опухолей, о их локализации, величине и характере. Особенно ценные данные получаются при осадочной пневмоцистографии в сочетании с перицистографией. При ней часто удается определить глубину прорастания опухолевым процессом толщи стенки пузыря в околопузырную клетчатку и в соседние органы.

В Институте рентгенологии и онкологии АН АрмССР с 1961 по 1962 гг. исследованы комплексно клиническими и рентгенологическими методами 50 больных с различными формами опухолей мочевого пузыря. Цистоскопическое исследование произведено у 42 больных. У трех больных, методом цистоскопии, установлена типичная и атипичная папиллярная фиброэпителиома, у 21—папиллярный рак и у 18—солидный рак. При цистоскопическом исследовании больных с раком мочевого пузыря папиллярного типа выявлены следующие изменения: короткие грубые ворсинки в 19 случаях, гиперемия слизистой над опухолью в 14 случаях, инкрустации солями, некрозы, кровоизлияния и фиброзные налеты в 9 случаях.

Характер ножки удалось определить в 13 случаях, из коих короткая толстая ножка была у 9 больных, широкое основание—у 4, выраженная гиперемия вокруг ножки—у 4, незначительная гиперемия—у 2, буллезный отек вокруг основания—у 1.

В двух наблюдениях опухоль была в виде стелющегося моха с мелкими сосочками на поверхности слизистой опухоли без гиперемии и инфильтративных явлений как над опухолью, так и вокруг нее. В подобных случаях, как отмечает А. П. Фрумкин [6], речь идет о типичном папиллярном раке. Диагнозы были подтверждены при гистологическом исследовании после операции, эндовезикальной биопсии, исследованием мочи и промывных вод мочевого пузыря.

В 8 случаях цистоскопическое исследование не удалось произвести. Диагноз папиллярного рака был установлен на основании осадочной цистографии с перицистографией, цитологическим исследованием мочи и промывных вод мочевого пузыря.

При папиллярных опухолях на рентгенограммах с комбинированным контрастированием мочевого пузыря и перивезикального пространства определяется ограниченная опухоль, хорошо очерченная с равномерным вкраплением бария на ее поверхности, свидетельствующая о ворсинчатости опухоли. В ряде случаев четко определяется ножка и ее характер. При отсутствии глубокой инфильтрации мышечного слоя стенки на цистополиграммах определяется равномерное развертывание мочевого пузыря с одинаковой толщиной стенок на всем протяжении. Из 32 случаев папиллярных опухолей в 24 рентгенологически выявлено округлоовальной формы образование без инфильтрации стенки пузыря. Подобная рентгенологическая картина не дает точных критериев для определения характера опухоли. Она присуща как для типичной и атипичной папиллярной фибриоэпителиомы, так и для начальной стадии папиллярного рака, когда опухоль инфильтрирует только подслизистый слой и не нарушает сократительную функцию мышц. Так, в одном из наших наблюдений на основании данных цистографии и цистоскопии был диагностирован папиллярный рак, однако гистологическое исследование выявило атипичную папиллярную фиброэпителиому.

В 8 случаях соответственно месту расположения папиллярного рака установлено утолщение стенки пузыря, не превышающее ее двойную

толщину, говорящее за инфильтрацию мышечного слоя. В одном из таких случаев ригидность мышц стенки проявлялась скошенностью ее контуров.

Наличие ножки ренгенологически было выявлено только у 8 больных. В 13 наблюдениях папиллярная опухоль была на широком основании. В остальных случаях ножку или основание опухоли на рентгенограмме определить не удалось. Неровные, грубые складки, идущие к основанию опухоли со скоплением бария между складками, мы наблюдали в 6 случаях. По данным Л. Н. Погожевой [2] и В. М. Перельмана [3], этот симптом свидетельствует об опухолевой инфильтрации стенки пузыря.

По локализации папиллярные опухоли располагались преимущественно на задней стенке (8—слева и 9—справа). В 8 случаях—в области треугольника, в одном случае—на верхушке мочевого пузыря. В 6 случаях были множественные опухоли. Во всех 32 случаях паравезикальное пространство оказалось свободным, без прорастания опухоли.

Диагноз—солидный рак мочевого пузыря—цистоскопически нами был диагностирован в 18 случаях. При цистоскопическом исследовании обнаружены следующие изменения: бугристая опухоль с неровной поверхностью, резкой гиперемией, с некрозами, инкрустацией солей и кровоизлияниями в 14 случаях, у трех из них вокруг основания опухоли обнаружен буллезный отек, говорящий о значительной инфильтрации. Однако на основании этого определить глубину инфильтративного процесса в толщу стенки не представляется возможным. Опухоли на широком основании были выявлены в 6 случаях, резкая гиперемия слизистой оболочки вокруг основания опухоли—в 6 случаях.

Инфильтрирующая форма солидного рака с небольшим экзофитным ростом, изъязвленной поверхностью, с гнойным и фиброзным налетами обнаружена в двух случаях.

При рентгенологическом исследовании солидный рак выявлен в 13 случаях. Наряду с наличием дефекта наполнения в трех случаях при этой форме имелась и ригидность стенки пузыря, обусловленная инфильтрацией стенки, которая на рентгенограмме выявлялась ее скошенностью. В 6 случаях при пневмоцистографии и перицистографии обнаружено значительное утолщение стенки пузыря, вследствие опухолевой инфильтрации всей толщи, доходящее до 2—3 см. У двух из них, кроме этого, установлено также прорастание опухоли паравезикального пространства. Эти опухоли преимущественно были локализованы на боковых стенках (в 11 случаях). В одном случае было несовпадение цистоскопического и рентгенологического диагнозов. Цистоскопическим исследованием у больного на основании обнаружения опухолевидного образования в виде цветной капусты, местами с незначительной гиперемией, наличия бледного буллезного отека вокруг опухоли был установлен диагноз солидного рака. На рентгенограммах в условиях комбинированного контрастирования мочевого пузыря и с помощью полицистограммы цистоскопический диагноз опухоли был отвергнут. Дефект контура моче-

вого пузыря был вызван сдавлением извне ограниченным воспалительным процессом, локализованным в околопузырном пространстве. После проведенного противовоспалительного лечения, при повторных цистоскопических исследованиях, это опухолевидное образование уменьшилось, а потом и вовсе перестало определяться, оставив на своем месте только следы кровоизлияния на слизистой оболочке. Таким образом, обнаружение при цистоскопии опухолевидного образования и буллезного отека следовало бы объяснить вторичной реакцией слизистой оболочки, вызванной внешним сдавлением и воспалительной инфильтрацией стенки пузыря.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать заключение, что цистоскопический метод исследования, являясь основным методом в диагностике опухолей мочевого пузыря, не всегда создает достаточно условий для определения характера опухоли и глубины ее инфильтративного роста. Наличие буллезного отека вокруг основания опухоли, являясь признаком глубокой инфильтрации подлежащих тканей, не дает четкого представления о глубине инфильтративного роста как в толщу стенки, так и за ее пределы.

Буллезный отек не является специфичным только для опухолевой инфильтрации, иногда он может быть вызван и воспалительной инфильтрацией стенки, переходом процесса с околопузырного пространства.

На современном этапе развития медицины только комплекс клинических методов исследования создает условие для точной диагностики опухолевого образования. Это, в частности, касается вопроса определения глубины опухолевой инфильтрации стенки мочевого пузыря и перехода опухолевого процесса в перивезикальное пространство.

Обычные методы цистографии, твердо установившиеся в течение нескольких десятков лет, посредством заполнения пузыря жидкими контрастами с высоким атомным весом, следует признать устаревшими. В ряде случаев, при опухолях мочевого пузыря небольших размеров, этот метод почти ничего не дает или от них можно получить весьма скудные данные, далеко не удовлетворяющие требования практической медицины. За последние годы вновь появляется на арене осадочная цистография и сочетанное с нею газовое контрастирование перивезикального пространства.

Посредством двойного и тройного контрастирования пузыря значительно расширяются возможности рентгенодиагностики. Этот способ дает возможность уловить небольшие по размерам папиллярные опухолевые образования, а главное—определить глубину опухолевого инфильтративного процесса как в толщу стенки пузыря, так и за его пределы.

Глубину опухолевой инфильтрации при этом определяют симптомом утолщения стенки мочевого пузыря. У наблюдаемых больных нередко было установлено утолщение стенки пузыря, кроме солидного рака и при папиллярном раке. Из 32 таких раков у нас в 10 случаях имелось утолщение стенки. Утолщение при этом носит несколько ограниченный характер и поэтому не всегда отражается на развертывании пузыря и на его

общей конфигурации. При инфильтративных формах солидного рака, наряду с более значительно выраженным утолщением стенки пузыря, выявлялась одновременно и скошенность контуров пузыря. На полиграммах, в подобных случаях, определялась «немая» зона в контуре пузыря, соответственно пораженному участку, обусловленная ригидностью мышечного слоя.

Параллельное сопоставление цистоскопических данных и комплекса рентгенологических контрастных исследований имеет много потенциальных возможностей для установления своевременного и точного диагноза опухолей мочевого пузыря.

Институт рентгенологии и онкологии
АМН СССР

Поступило 10.V 1963 г.

Ա. Հ. ԹԱԹԱՐՅԱՆ, Ֆ. Ա. ՔԵՐՈԲՅԱՆ

ՄԻԶԱՊԱՐԿԻ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՑԻՍՏՈՍԿՈՊԻԱԿԱՆ ԵՎ ՌԵՆՏԳԵՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ ՇՈՒՐՋԸ

Ամփոփում

Միզապարկի ուռուցքների բնույթի, նրանց ինֆիլտրատիվ աճի աստիճանի որոշումը համարվում է օնկո-ուրոլոգիայի ակտուալ հարցերից մեկը։

Ուրոլոգների համամիութենական 3-րդ կոնգրեսում 1958 թ. նշվեց, որ միզապարկի ուռուցքների ախտորոշումը պետք է ուղղվի նրանց բնույթի և ինֆիլտրատիվ աճի խորության որոշման ուղղությամբ։ Մինչդեռ միզապարկի ուռուցքների ախտորոշման ներկայիս միջոցները ոչ միշտ են ստեղծում անհրաժեշտ պայմաններ վերը նշված հարցերի լուծման համար։ Հեղինակների մեծ մասը (Ռ. Մ. Ֆրոնշտեյն և Ի. Ն. Շապիրո, Բ. Ն. Խոլցով, Գ. Բ. Տեպլիցկի և ուրիշներ) միզապարկի ուռուցքների ախտորոշման հիմնական մեթոդը համարում են ցիստոսկոպիական քննությունը, որը հնարավորություն է տալիս մեծ մասամբ ժամանակին և ճիշտ որոշել ինչպես միզապարկի ուռուցքների առկայությունը, այնպես էլ ուռուցքների քանակը, մեծությունը և բնույթը։ Հեղինակների մի այլ խումբ (Ա. Պ. Յուլուկիձե և Դ. Դ. Մուրվանիձե, Բ. Լ. Պոլոնակի) նշում են, որ ցիստոսկոպիական քննությունը հայտնաբերելով ուռուցքի առկայությունը ոչ միշտ է հնարավորություն տալիս որոշելու նրա բնույթը։

Այդ դեպքերում, երբ հնարավոր չէ ցիստոսկոպիական քննություն կատարել (ուժեղ արյունամիզություն, ուժեղ արտահայտված ցիստիտ, միզուկի նեղացում) առաջնահերթ նշանակություն ունի ռենտգենոլոգիական քննությունը։ Հատկապես կարևոր տեղ է գրավում նատիվածքային ցիստոգրաֆիան զուգորդված գազի շուրջը միզապարկային ներարկման հետ, որը հնարավորություն է տալիս որոշել միզապարկի ուռուցքի ինֆիլտրատիվ աճի խորությունը և նրա անցումը շուրջ միզապարկային տարածության և հարևան օրգաններին։

Ռենտգենոլոգիայի և օնկոլոգիայի ինստիտուտում 1961—1962 թթ. ընթացքում կոմպլեքսային՝ ցիստոսկոպիկ և ռենտգենոլոգիական մեթոդներով հետազոտված են 50 հիվանդ։ Ցիստոսկոպիկ քննություն անց է կացված 42 հի-

վանդի մոտ, 3 հիվանդի մոտ ախտորոշված է տիպիկ և ատիպիկ պապիլյար ֆիբրոէպիթելիոմա 21-ի մոտ պապիլյար քաղցկեղ, 18-ի մոտ սոլիդ քաղցկեղ, 8 հիվանդի մոտ ցիստոսկոպիկ քննություն հնարավոր չի եղել կատարել և պապիլյար քաղցկեղը ախտորոշված է ռենտգենոլոգիական հետազոտությամբ զուգորդված մեզի և միզապարկի լվացման ջրերի ցիտոլոգիական հետազոտման հետ: Միզապարկի սոլիդ քաղցկեղ ցիստոսկոպիկ քննությամբ ախտորոշված է 18 հիվանդի մոտ, սոլիդ քաղցկեղի ինֆիլտրատիվ ձևը 2 հիվանդի մոտ:

Ռենտգենոլոգիական քննությամբ սոլիդ քաղցկեղ հայտնաբերված է 13 դեպքում, որոնցից 3 դեպքում լցման դեֆեկտի հետ միասին հայտնաբերված է նաև ուռուցքի տեղակայման շրջանի պատի կարծրացում (ригидность), 6 դեպքերում հայտնաբերված է ուռուցքի տեղակայման շրջանում միզապարկի պատի զգալի հաստացում ուռուցքի ինֆիլտրացիայի հետևանքով, սրանցից 2-ի մոտ հայտնաբերված է նաև ուռուցքի աճ հարմիզապարկային տարածության մեջ:

Մեկ դեպքում ցիստոսկոպիկ քննությամբ դիագնոզվեց միզապարկի սոլիդ քաղցկեղ, իսկ ռենտգենոլոգիական քննությամբ միզապարկի կոմբինացված կոնտրաստավորման պայմաններում դիագնոզը ժխտվեց:

Միզապարկի կոնտուրի դեֆեկտը այս դեպքում առաջացել էր հարմիզապարկային տարածությունում տեղակայված սահմանափակ բորբոքային պրոցեսով:

Այսպիսով, ինչպես ցիստոսկոպիկ, այնպես էլ ռենտգենոլոգիական քննության մեթոդները զերծ չեն որոշ թերություններից, որոնք կարող են բերել միզապարկի ուռուցքների ոչ ժամանակին և ոչ ճիշտ ախտորոշմանը: Միայն քննությունների զուգորդված կիրառումը կարող է զգալի չափով պակասեցնել ախտորոշման սխալների հնարավորությունները:

ЛИТЕРАТУРА

1. **Полонский Б. Н.** Современное состояние вопроса о лечении рака мочевого пузыря. Врачебное дело, 1954. 9.
2. **Погожева Л. Н.** К вопросу о рентгенологическом определении глубины прорастания эпителиальных опухолей мочевого пузыря. Вестник рентгенологии и радиологии, 1961, 6.
3. **Перельман В. М.** Комбинированное контрастирование в рентгенологическом распознавании опухолей мочевого пузыря. 1962 г., автореферат диссертации.
4. **Теплицкий Т. Б.** Рак мочевого пузыря. Урология, 1936, т. 13.
5. **Фронштейн Р. М.** и **Шапиро И. Н.** Злокачественные опухоли мочевого пузыря. В кн.: Злокачественные опухоли, под редакцией Н. Н. Петрова и С. А. Холдина, т. 2. ЛМ, 1952 г.
6. **Фрумкин А. П.** Цистоскопический атлас.
7. **Хольцов Б. Н.** Опухоли мочевого пузыря. В кн.: Частная урология, 1927 г.
8. **Цулукидзе А. П.** и **Мурванидзе Д. Д.** О показаниях к удалению мочевого пузыря. Урология, 1955, 3.
9. Решение III Всесоюзной конференции урологов 1958 г.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Р. М. КАСПАРЯН

СЛУЧАЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ КОСТЕЙ (БОЛЕЗНЬ РУСТИЦКОГО—КЕЛЕРА)

Несмотря на сравнительно большое количество сообщений, посвященных множественной миеломе костей (болезнь Рустицкого—Келера) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 и др.], вопрос прижизненной диагностики этой болезни остается трудным, а подчас и невозможным в связи с многообразием её симптомов. Сказанное усугубляется новыми взглядами на рентгенологически выявляемые изменения в костях, что и побудило нас опубликовать наше наблюдение.

Первые сведения о миеломной болезни относятся к 1846—1850 гг. (Дальмиль—Dalrymle, Бенс-Джонс—Bense-Jonss, Мак-Интери—Mac-Intyri). Подробное описание данного заболевания принадлежит казанскому патолого-анатому О. А. Рустицкому (1873). Клиника и ряд ведущих симптомов даны Келером—Kahler (1889).

В основе болезни Рустицкого-Келера лежит «разрастание одного из видов клеточных элементов паренхимы костного мозга, принимающее узловатый, опухолевидный характер», на что указывал еще Рустицкий. Но, не видя метастатических узлов, он считал миеломную болезнь костей доброкачественным процессом.

При гистологическом исследовании патологических узлов определяются клетки типа миелоцитов, эритробластов и лимфоцитов, чем и объясняются различные синонимы данного заболевания.

С. А. Рейнберг, Д. Н. Яновский [9] считают, что описанные типы клеток являются видоизмененными плазматическими клетками, отсюда и последнее представленное название миеломной болезни—плазмоцитома. Пролиферация плазматических клеток характерна для злокачественных опухолей.

Полиморфизм признаков болезни Рустицкого-Келера и разновидность её клинического течения требуют выделения различных форм миеломной болезни.

Большинство авторов в своей классификации исходит из рентгено-анатомических данных.

Различают следующие формы: множественно-очаговую, диффузно-поротическую, изолированную или солитарную [1, 11]. Ульбрих выделяет солитарную, диффузную, множественные формы и плазмоцитарную лейкемию, лейкемический миеломатоз (по Г. А. Алексееву), поскольку в периферической крови определяется большое количество миеломных клеток.

Миеломная болезнь представляет собой хроническое заболевание, длительно протекающее без определенных симптомов. Больные по ряду признаков подводятся под диагноз бруцеллез, ревматизм, радикулит. Лечение обычно бывает безрезультатным. Внезапный спонтанный перелом кости, либо резкая колющая боль, отмечаемая больным, вызывает необходимость дополнительных исследований, при которых и выявляется истинная природа заболевания.

Трудность диагностики усугубляется тем, что больные, пораженные плазмоцитомой, длительное время не предъявляют никаких жалоб даже при правильно направленном опросе.

Поражаются миеломной болезнью чаще всего мужчины в возрасте 50—60 лет, но описаны заболевания и молодых людей.

В клинике заболевания на первом месте стоят боли, чаще всего ревматоидного характера, локализирующиеся в тазу, позвоночнике, нижних конечностях. Появляется необъяснимая слабость, субфебрильная температура, которая возможно связана с нарушением межуточного обмена или всасыванием продуктов распада плазмоцитомы. Пальпаторно отмечается некоторое увеличение печени, селезенки. Нарушаются кальциевый и белковый обмены (гиперкальциемия, гиперпротеинемия). В моче при исследовании находят тела Бенс-Джонса. Ускоряется РОЭ—до 40—50 мм в 1 ч. Нарастает анемия нормохромного или гипохромного характера. В крови наблюдается умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, но во многих случаях имеет место и лейкопения. Количество тромбоцитов уменьшается, либо остается в норме. В крови встречаются плазматические клетки. Описана плазмоцитемия. Достоверными признаками миеломной болезни надо считать нахождение миеломных клеток в пунктате костного мозга, что не всегда удается, в связи с узловатостью процесса.

Характерные изменения при множественной миеломной болезни проявляются в костях. Поражаются ребра, поясничные позвонки, грудина, свод черепа, подвздошные кости и остальные отделы конечностей и таза.

Рентгенологическая картина при множественной миеломе многообразна: кости скелета сплошь усеяны деструктивными очажками, которые на фоне кости, обедневшей костными элементами, не дают выраженной контурности, как это было принято считать. Надо согласиться, что классическое описание миеломы, где очажки деструкции по своей четкости контуров сравниваются с работой пробойника, является скорее исключением, чем правилом [7, 12]. Наблюдаются и реактивные изменения в виде остеосклероза. Периостальных изменений не отмечается. Патологические узлы разрастаясь истончают корковый слой настолько, что наступает спонтанный перелом с последующим срастанием [4, 7].

В нижеприведенном наблюдении мы также отмечаем срастание костей, но ткань вокруг места травмы несовершенна, поротична и в ней встречаются очажки деструкций. Тела позвонков грубопетлистой структуры, неравномерно уплощены. Контуры тел позвонков четкие, мелко-

волнистые. Видимо, как следствие спонтанного перелома, встречаются единичные клиновидной формы деформированные позвонки. Межпозвоночные щели сужены. Описаны случаи разрушения дисков двух, трех смежных позвонков, о чем необходимо помнить при дифференциации с туберкулезным спондилитом. Дифференциальная трудность усложняется тем, что рентгенологические признаки не патогномоничны для данного заболевания. Классические округлые дефекты костей с выраженной контурностью, особенно свода черепа, характерны и для раковых метастазов.

Патологоанатомически кость представляется неравномерно вздутой за счет множественных эксцентрически растущих узлов, которые состоят из плазматических клеток темно-синего и темно-серого цвета, расположенных между видоизмененными волокнами стромы и сосудами. Надкостница обычно не вовлекается в процесс. В некоторых случаях ограниченных узлов не обнаруживается, а имеется диффузное разрастание ретикулярных и плазматических клеток различной степени зрелости [1]. В этих случаях картина миеломного процесса бывает рентгеноотрицательной.

Плазматические узлы наблюдаются в печени, селезенке, почках [8, 9].

Приводим выписку из истории болезни одной больной.

Больная М., 61 года. Поступила в клинику Пропедевтики внутренних болезней Медицинского института с жалобами на боли и чувство тяжести в конечностях, на общую слабость.

Считает себя больной два года. В течение этих двух лет дважды находилась на лечении в вышеуказанной клинике с диагнозами: хронический полиартрит неизвестной этиологии, бруцеллез. Получала соответствующее лечение. Выписывалась с некоторым улучшением. 28. 6. 1961 г. резко обострились суставные боли, вследствие чего и поступила в клинику. Положение больной в постели активное. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Подкожно-жировой слой слабо выражен. Границы сердца не изменены. Тоны приглушены. Пульс ритмичный, нормального наполнения. Кровяное давление—100/70. Со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевой системы патологических изменений не обнаружено. Сознание ясное. Анализ крови от 1. 8. 61 г.: гемогл.—10,4 гр% (62%), эрит.—3.200.00, цв. п.—0,97, лейк.—3.400, эозиноф.—2%, миэлоц.—1%, палочкояд.—14%, сегментояд.—33%, лимф.—44%, моноц.—6%. РОЭ—43 мм в 1 ч. Анализ мочи без изменений. Проба Зимницкого дает гипостенурию. Количество остаточного азота в сыворотке крови—50,4 мг%. 14.8.61 г. больная была направлена на рентгенисследование органов грудной клетки, во время чего были обнаружены изменения со стороны ребер, что побудило рентгенолога провести целенаправленную рентгенографию ряда костей скелета, на которых было выявлено следующее: все кости скелета, за исключением черепа и голеней, содержат очажки деструкций разных по форме и размеров. Костная структура вокруг мест поражения в основном не изменена. Вследствие краевого расположения некоторых деструктивных очажков ребра местами узурированы. Имеются патологические переломы задних отделов 7,8, 9-го ребер со сращением вокруг мест травмы. Мозольная ткань мало дифференцирована, содержит слабо выраженные очажки деструкции. Количество патологических узлов особенно много в телах позвонков, отчего последние имеют грубопетлистую структуру, представляются поротичными. Тела уплощены, местами блокированы между собою. Межпозвоночные щели неравномерно сужены. Имеется клиновидная деформация тела первого поясничного позвонка.

Заключение: описанные изменения скелета характерны для миеломной болезни костей.

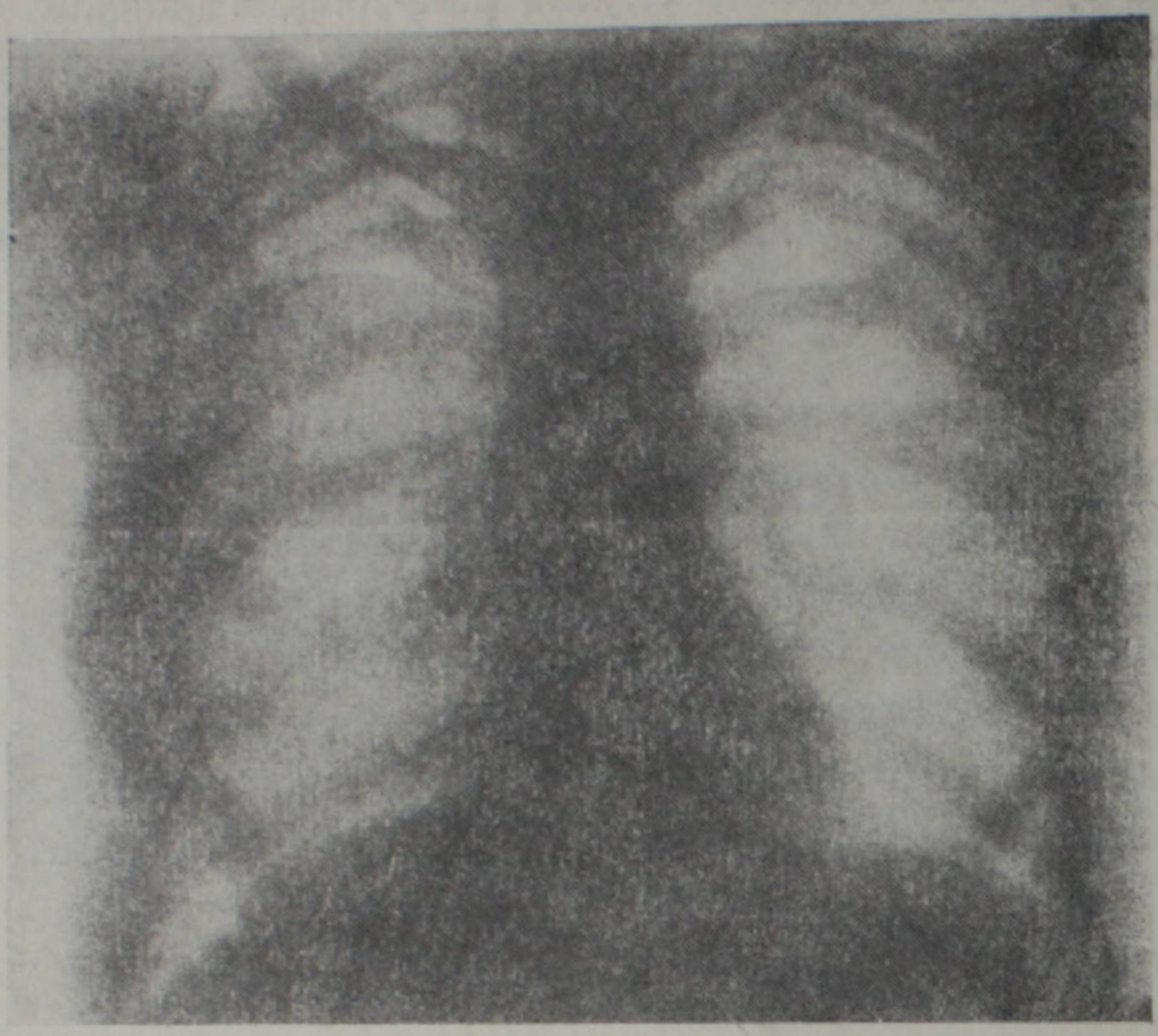


Рис. 1.



Рис. 2.



Рис. 3.

Больная находилась в клинике до 5.11.61 г. Получала симптоматическое лечение. Состояние больной ухудшалось. Появились дистрофии. Анализ крови от 4.9.61 г.: гемогл.—9,7 гр% (58%), эрит.—2.720.000, цв. п.—1,0, лейк.—8.000, эозиноф.—1%, сегм.—78%, лимф.—18%, моноц.—3%, РОЭ—28 мм в 1 ч. Анализ мочи от 1.11.61 г.: уд. вес—1002, белка нет, осадок в норме. Количество остаточного азота в сыворотке кро-

ви—72 мг%. Больная по собственному настоянию была выписана домой, 5.11.61 г., но 22.1.61 г. была вновь госпитализирована по поводу сильнейших болей в костях почти всего скелета. Объективно больная резко истощена. Подкожно-жировая клетчатка почти отсутствует. Кожа и видимые слизистые бледные. Легкие в норме. Имеется некоторое увеличение левой границы сердца. Тоны приглушены. Сознание ясное. Анализ крови от 31.1.62 г.: гемог.—9,0 гр% (54%), эрит.—2.800.000, цв. п.—0,95, лейк.—5.400, баз.—1%, эозиноф.—1%, миэлоц.—2%, палочкояд.—12%, сегм.—50%, лимф.—33%, моноц.—1%, РОЭ—55 мм в 1 ч., анизоцитоз, пойкилоцитоз+. Тела Бенс-Джонса не найдены. Из-за тяжелого состояния больной костный мозг грудины не исследован. Рентгенологически отмечаются более выраженные изменения со стороны костей.

Несмотря на симптоматическое лечение, боли в суставах не утихали. Истощение прогрессировалось, появились явления помутнения сознания, слуховые галлюцинации. 1.4. 1962 года больная скончалась. Гистологическое исследование: красный костный мозг—наряду с участками распада костной ткани (остеолиз), имеются также участки разрастания остеоидной ткани. В кроветворной ткани костного мозга—резкое уменьшение эритропоэза и миелопоэза. Одновременно видно много ретикулярных элементов, а также плазматических клеток, которые преобладают среди всех клеточных элементов, располагаясь то в виде узлов, то диффузно.

Заключение: миеломная болезнь, плазмоцитома.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
Ереванского медицинского института

Поступило 11.II 1963 г.

Ռ. Մ. ԿԱՍՊԱՐՅԱՆ

ԲԱԶՄԱԿԻ ՄԻԵԼՈՄԱՅԻ ԴԵՊՔ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ջնայած բազմակի միելոմային նվիրված հաղորդումների մեծ քանակին նրա հիվանդի կենդանությամբ դիագնոստիկայի հարցը մնում է դժվարին, նույնիսկ անհնարին, նկատի ունենալով նրա սիմպտոմների բազմազանությունը։ Վերոհիշյալն ավելի է բարդանում ռենտգենաբանորեն հայտնաբերվող ոսկրային փոփոխությունների նկատմամբ գոյություն ունեցող նոր հայացքներով։

Հիվանդության հիմքում ընկած է ոսկրածուծի պարենխիմայի բջջային էլեմենտներից մեկի աճը, որն ընդունում է հանգուցային, ուռուցքային բնույթ։ Հանգույցների հիստոլոգիական հետազոտությունների ժամանակ հայտնաբերվում են ձևափոխված պլազմատիկ բջիջներ, որը և հիմք է տվել տվյալ հիվանդությունն անվանել պլազմոցիտոմա։

Մի շարք ախտանիշների պատճառով պլազմոցիտոմայով հիվանդները տարվում են բրուցելյոզ, ռևմատիզմ, ռադիկուլիտ դիագնոզներով։ Երկար ժամանակ հիվանդությունը կլինիկորեն ոչնչով կարող է չարտահայտվել։

Հիվանդության կլինիկայում առաջնակարգ տեղ են գրավում ռևմատոիդ բնույթի ցավերը, անբացատրելի ընդհանուր թուլությունը, սուբֆեբրիլ ջերմությունը։

Բազմակի միելոմայի ռենտգենաբանական պատկերը բազմապիսի է։ Կմախքի ոսկրերը ծածկված են դեստրուկտիվ օջախներով, որոնք ոսկրային էլեմենտներից աղքատացած ոսկրի ֆոնի վրա արտահայտված եզրավորվա-

ծություն չեն տալիս, ինչպես այդ մինչ այժմ ընդունված էր համարել։ Պետք է համաձայնվել, որ միելոմայի կլասիկ նկարագրություններ, որտեղ դեստրուկցիայի օջախները իրենց եզրավորվածությամբ համեմատված են փորիչի աշխատանքի հետ ավելի շատ բացատություն է քան կանոն։ Նկատվում են նաև օստեոսկլերոզի տիպի ռեակտիվ փոփոխություններ, պերիոստալ փոփոխություններ չեն նկատվում։ Պաթոլոգիկ հանգույցներն աճելով այնքան են բարակացած ոսկրի կորտիկալ շերտը, որ տեղի են ունենում կոտրվածքներ հետագա կոնսոլիդացիայով։ Մենք ևս նշում ենք, ոսկրերի սպոնտան կոտրվածքներ հետագա կոնսոլիդացիայով, սակայն այդ հյուսվածքը լիարժեք չէ, պրոտիկ է և նրա մեջ հանդիպում են դեստրուկտիվ օջախներ։

Ողերի մարմինն ունի բարդ—օղակաձև կառուցվածք, անհամաչափ տափակվածությամբ։

Ողերի մարմինների կոնտուրներն ընդգծված են, մանր ալիքավոր են։ Հանդիպում են հատուկենտ սեպաձև ողեր, հավանաբար որպես կոմպրեսիոն կոտրվածքի հետևանք։ Միջողային տարածությունները նեղացած են։ Նկարագրված են երկու, երեք հարևան դիսկերի քայքայում, որի մասին պետք է հիշել տուբերկուլյոզային սպոնդիլիտների հետ դիֆերենցելիս։ Դիֆերենցիան դժվարանում է նրանով, որ ռենտգենաբանական նշանները այս հիվանդության համար պաթոգնոմոնիկ չեն։ Կլասիկ կլոր դեֆեկտները, արտահայտված եզրավորվածությամբ, առանձնապես գանգի գմբեթի վրա, բնորոշ են և ոսկրային մետաստազների համար։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Абрикосов А. И.** Частная патологическая анатомия, кровь. М.—Л., 1947, т. 1, стр. 49-–55.
2. **Алексеев Г. А.** Клиническая гематология. М., 1955, стр. 475.
3. **Баженова А. А.** Костные изменения при двух формах миеломной болезни. Вестник рентгенологии и радиологии, 1955, 3, стр. 65—73.
4. **Дульцин М. С.** Классификация лейкозов. Тер. арх. 1954, т. 26, стр. 3—10, № 6.
5. **Дульцин М. С., Лорцев М. И., Данилова Л. А., Пануш Н. Д.** Клиника диффузного миеломатоза. Проблема гематологии и переливания крови. 1956, т. 1, стр. 14—21.
6. **Дъяченко В. А.** Сов. мед., 1955, № 2, стр. 58—62.
7. **Новикова Э. З.** К вопросу о формах и некоторых особенностях миеломной болезни (рентгеноанатомические сопоставления). Вестник рентгенологии и радиологии, 1958, № 5, стр. 8—18.
8. **Рейнберг С. А.** Рентгенологическая диагностика заболеваний костей и суставов. М., 1955, стр. 567.
9. **Яновский Д. Н.** Множественная миелома костей (болезнь Рустицкого—Келера). Руководство по внутренним болезням. М., 1962, т. 6, стр. 507—520.
10. **Anda L.** Acta Radiol, 1950, v. 33, p. 515—528.
11. **Apitz K.** Klin. Wschr., 1940, Bd., 19, 5, 1025—1029.
12. **Lichtenstein L., Laffe K. L.**, Arch. Path., 1947, v. 44 p. 207—246.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

З. М. СИМОНЯН

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИАЗИДА НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Мочегонные средства в клинике внутренних заболеваний занимают одно из важных мест. Арсенал мочегонных средств, особенно в последние годы, обогатился.

За последнее десятилетие клиническое применение получил целый ряд гетероциклических сульфаниламидных производных, вводимых перорально и оказывающих диуретическое действие. Такими соединениями являются ацетазоламид (фонурит), созданный в 1950 г. Роблином и его сотрудниками, хлоротиазид, синтезированный в 1956 г., гидрохлортиазид (гипотиазид), синтезированный в 1958 г. и отличающийся от хлоротиазида лишь гидрированным гетероциклическим кольцом.

Механизм диуретического действия гипотиазида мало изучен. Не подлежит сомнению, что производные хлоротиазида первично подавляют реабсорбцию натрия и хлора в почечных канальцах, следствием чего является повышение выделения воды. Однако до сих пор не решен вопрос о том, на который из двух ионов влияют производные хлоротиазида первично. Одни считают подавление реабсорбции хлорида первичным, другие же авторы, на основе современной теории реабсорбции катионов [7], считают подавление реабсорбции натрия первичным. Ратнер Н. А., Глезер Г. А., Спивак Г. Л., Шарапов У. Б. [2] считают, что снижение реабсорбции натрия в канальцах следует считать главной основой почечного механизма диуретического действия гипотиазида.

Сульфаниламидные мочегонные (гипотиазид) получили широкое применение при отёках, связанных с сердечно-сосудистой недостаточностью. Установлено, что еще задолго до появления первых клинических симптомов недостаточности кровообращения у больных с заболеванием сердечно-сосудистой системы увеличивается содержание обменоспособного натрия в организме, вслед за этим повышается содержание общей воды в организме. Наблюдения М. Я. Ратнер [3] за натриевым обменом организма при недостаточности кровообращения убеждают в значительной задержке этого электролита в организме, зависящей не только от повышения количества внеклеточной жидкости, но и от абсолютного увеличения содержания натрия во внутриклеточной жидкости. Помимо нарушений в обмене натрия, при недостаточности кровообращения были установлены также изменения и в обмене калия. При недостаточности кровообращения было обнаружено отчетливое понижение обменоспособного калия, которое зависит главным образом от потери клеточного

калия. Поскольку необходимо постоянство концентрации катионов во всех отделах внутренней среды организма, в частности во внутриклеточной жидкости, надо полагать, что повышение внутриклеточного натрия, с одной стороны, и понижение внутриклеточного калия—с другой, процессы, в известной степени взаимно обусловленные. При этом первично происходит задержка натрия в организме, в силу осмотических факторов, вторично приводящая к ретенции воды, избытки которой локализуются во внеклеточном пространстве. Задерживаемый при этом натрий частично проникает во внутриклеточное пространство, вытесняя оттуда калий [3]. В механизме нарушения электролитного обмена при недостаточности кровообращения важную роль играют минералокортикоидные гормоны надпочечников и особенно наиболее активный из них альдостерон, обладающий способностью понижать экскрецию натрия, в то же время усиливая экскрецию калия [8]. Некоторым исследователям удалось обнаружить значительное усиление экскреции этого гормона при недостаточности кровообращения и параллелизм между секрецией альдостерона и выраженностью недостаточности кровообращения.

В связи с этим появился большой интерес к изучению состояния электролитного обмена при отеках, связанных с недостаточностью кровообращения, а также влияния сульфаниламидных диуретиков на водно-электролитный обмен.

Целью нашей работы было изучение состояния водно-электролитного обмена у больных с недостаточностью кровообращения при лечении сердечными глюкозидами в комбинации с сульфаниламидным мочегонным—гипотиазидом. Мы определяли у больных содержание уровня калия, натрия в сыворотке крови (натощак) и в суточной моче до и после дачи гипотиазида. Определение уровня электролитов в сыворотке крови и в суточной моче проводилось на пламенном фотометре. У каждого больного содержание уровня калия, натрия в моче определяли в течение 10—30 дней ежедневно, а в сыворотке крови 2—4 раза за время лечения. Кроме электролитного обмена нами изучалось влияние гипотиазида на вес больного, суточный диурез и клиническое состояние больного. Гипотиазид назначался нами перорально по 25 *мг* 2 раза в день при всех формах, в течение 5 дней с последующим 5-дневным перерывом. Все больные соблюдали постельный режим, получали стол № 10, до минимума ограничивали прием жидкости, в диету включались продукты с повышенным содержанием калия (рис. сухие абрикосы, картофель, томатный сок, яблоки и др.).

Для суждения об эффективности действия гипотиазида мы сравнивали средний диурез ежедневно до приема гипотиазида с диурезом, полученным после приема этого препарата. В динамике было обследовано 48 чел. в возрасте от 16 до 62 лет. Для установления нормального уровня натрия, калия в сыворотке крови и в суточной моче было обследовано 12 практически здоровых. На них же проводились контрольные исследования по вышеуказанной методике. Все исследованные были разделены на 5 групп:

I—практически здоровые 12 чел; II—6 больных с недостаточностью кровообращения 1 степени (ревматические пороки); III—8 больных с недостаточностью кровообращения IIA степени (ревматические пороки—6 человек, атеросклеротический кардиосклероз—2 чел.); IV—10 больных с недостаточностью кровообращения IIБ степени (ревматические пороки—7 человек, атеросклеротический кардиосклероз—3 чел.); V—12 больных с недостаточностью кровообращения III степени (ревматические пороки—8 чел., атеросклеротический кардиосклероз—4 чел.).

У здоровых увеличение диуреза наблюдалось в первые же сутки дачи препарата, достигая максимума на 2—3 сутки, после чего отмечалось некоторое снижение суточного диуреза. У 7 здоровых диурез увеличился за 5 суток в среднем в 2 раза, у 5—в 1,5 раза. В большинстве случаев диурез у здоровых лиц после дачи препарата с 1000—1300 мл повышался до 1500—2000 мл. Вес здоровых уменьшился на 1—1,5 *кг*.

У больных II группы наблюдалось увеличение суточного диуреза: у 7 больных с 900 до 1600 мл, у 2 с 800 до 2200 мл (табл. 1). Вес больных уменьшился в среднем на 2—3 кг. У больных III группы суточный диурез у 4 в среднем с 900 мл увеличился до 3200, у 3 с 800 мл увеличился до 3500 (табл. 1). Вес больных уменьшился на 3—4 кг. У больных IV группы суточный диурез увеличился у 5 больных с 600 до 4000 мл, у 4 больных с 700 мл до 3500, у 1 больного с 800 мл доходил до 3000 (табл. 1). Вес больных уменьшился на 5—6 кг. У больных V группы отмечалось увеличение суточного диуреза у 6 больных с 400 мл до 2000, у 4—с 500 мл увеличился до 1500, у 2—с 400 мл до 1000 мл (табл. 1). Причем у больных 5 группы наблюдалось резкое увеличение суточного диуреза в первые 3 дня, а в последующие дни уменьшался суточный диурез до 600—400 мл Вес больных уменьшился на 4—5 кг.

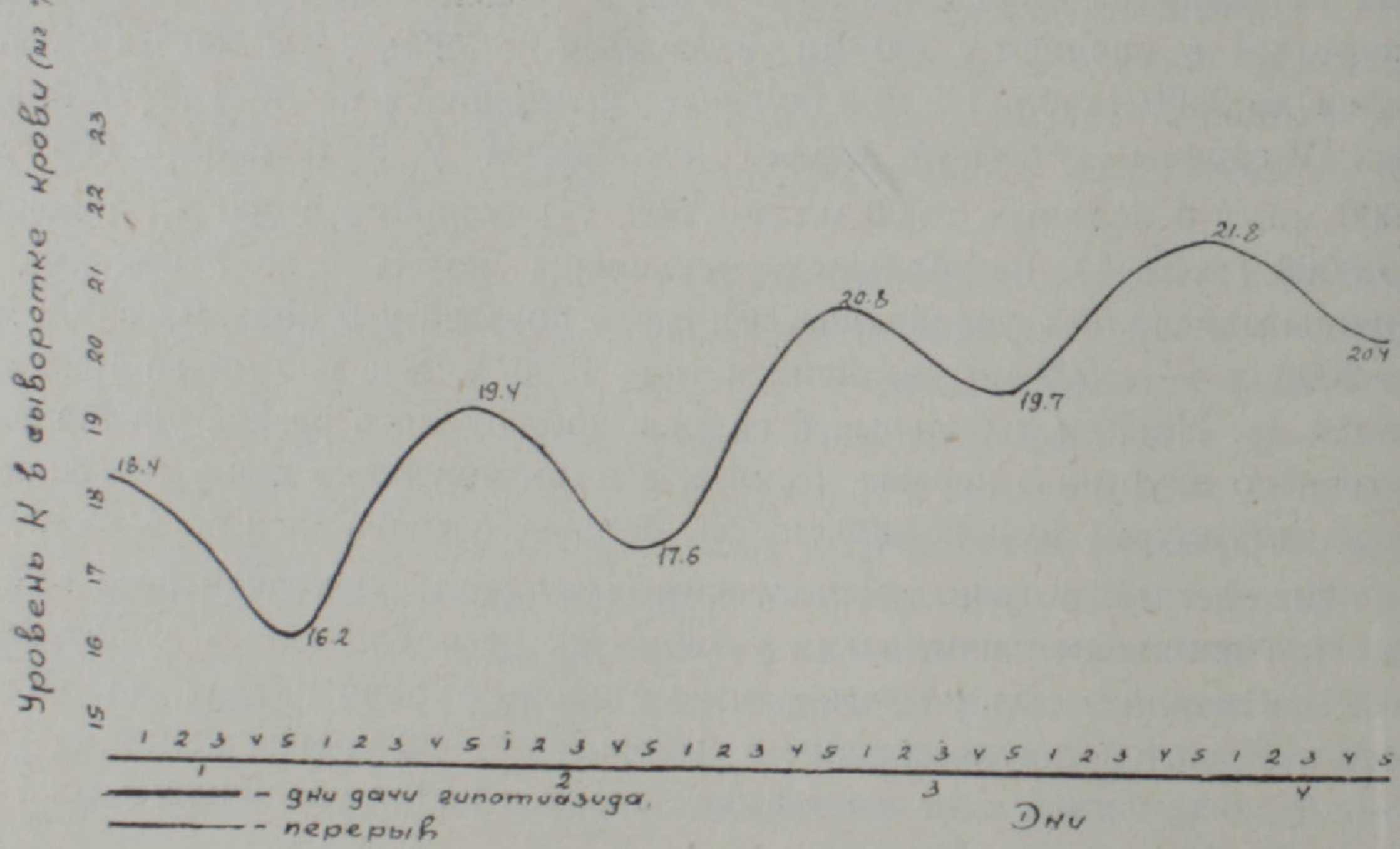
Интересные результаты получены со стороны электролитного обмена. Под влиянием гипотиазида у здоровых не наблюдалось существенных изменений в сыворотке крови со стороны уровня натрия, наблюдалось незначительное понижение в сыворотке крови уровня калия на 1—2 мг %. В суточной моче выделение натрия и калия увеличилось на 1—2 г (табл. 1).

Как было указано выше, при недостаточности кровообращения отмечалось изменение со стороны уровня натрия и калия в сыворотке крови, а также их выделение с мочой. У наших больных соответственно степени недостаточности кровообращения уровень натрия в сыворотке крови снижался у больных I степени до 372,5 мг %, IIA степени—до 280 мг %, IIБ степени—до 252 мг %, III степени—до 246 мг % (табл. 1). После пятидневнего лечения гипотиазидом наблюдалось повышение уровня натрия у больных соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени до 382 мг %, IIA степени—до 375 мг %, IIБ степени—до 317 мг %, III степени—до 332 мг % (табл. 1).

Уровень калия в сыворотке крови до дачи препарата у больных соответственно степени недостаточности кровообращения был сравнитель-

но низким, составляя у больных I степени—20,8 мг %, IIA степени—18,8 мг %, IIБ степени—18 мг %, III степени—16 мг % (табл. 1). Интересно то, что под влиянием лечения гипотиазидом наблюдалось снижение уровня калия в сыворотке крови у больных соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 18, 6 мг %, IIA степени—до 16, 2 мг %, IIБ степени—до 16 мг %, III степени—до 14 мг % (табл. I).

Закономерные изменения нами были отмечены со стороны уровня калия в сыворотке крови при длительном лечении гипотиазидом. После снижения уровня калия в сыворотке крови в конце первого цикла лечения гипотиазидом (на 5 день) он снова повышался во время перерыва, достигая вышеисходного уровня. Последующие пятидневные циклы лечения гипотиазидом давали аналогичные изменения уровня калия в сыворотке крови, однако менее выраженные, чем вначале. Для иллюстрации приводится кривая динамики уровня калия в сыворотке крови больной М. С. М., получившей 4 цикла лечения гипотиазидом.



Интересные данные были получены со стороны выделения натрия (в суточной моче). С развитием недостаточности кровообращения выделение натрия уменьшалось соответственно у больных I степени—до 4,342 г, IIA степени—до 2,928 г, IIБ степени—до 2,450 г, III степени—до 1,26 г. Под влиянием гипотиазида наблюдалось значительное выделение натрия соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 6,560 г, IIA—до 7,154 г, IIБ степени—до 8,120 г, III степени—до 5,000 г (табл. 1).

Отмечалось также нарушение выделения калия в связи с развитием недостаточности кровообращения: так, до дачи гипотиазида количество калия в суточной моче составляло у больных I степени—2,926 г, IIA степени—1,920 г, IIБ степени—2,160 г, III степени—2,742 г. После дачи пре-

парата отмечалось увеличение выделения калия в суточной моче соответственно степени недостаточности кровообращения: у больных I степени—до 4,139 г, IIA степени—до 4,907 г, IIБ степени—до 3.480 г, III степени—до 3, 424 г.

Наряду с влиянием гипотиазида на водно-электролитный обмен при недостаточности кровообращения в результате комплексной терапии у наших больных отмечалось и улучшение клинического состояния: наступало урежение пульса, исчезала одышка, сердцебиение, застойные явления, отёки туловища и асцит. У больных III степени отмечалось незначительное улучшение общего состояния. Наблюдались невыраженные изменения со стороны уровня артериального давления (снижение на 10—15 *мм* рт. ст.), венозное давление снижалось в той или иной степени в зависимости от исходного уровня, скорость кровотока увеличивалась, отмечались изменения со стороны белков и белковых фракций и ЭКГ.

Приведенные данные подтверждают то положение, что отмечаемое нами понижение уровня калия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения свидетельствует об обеднении калием организма, в частности сердечной мышцы.

Многие авторы считают, что низкая концентрация уровня натрия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения вызывается не истощением его запасов, а разведением, так как при этом общее количество натрия в организме повышается за счет его задержки в тканях. Талсо [9] с соавторами и другие связывают гипонатриемию с перераспределением в организме. По нашим данным, содержание уровня натрия в сыворотке крови у больных с недостаточностью кровообращения было в пределах нормы и с развитием недостаточности кровообраще-

Таблица 1

Группы	Количество больных	Суточный диурез (мл)		Na в сыв. крови (мг %)		K в сыв. крови (мг %)		Na в суточ. моче (г)		K в суточн. моче (г)	
		до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
I группа здоровых	12	1000—1300,0	1500—2000	317,0	322,0	22,4	20,6	5,420	6,040	3,340	4,510
II НК I	6	900,0	1500—2200	332,5	382,5	20,8	18,6	4,342	6,560	2,926	4,139
III НК II А	8	800,0	2500—3200	290,0	375,0	18,4	16,0	2,928	7,154	1,920	4,907
IV НК II Б	10	600,0	3000—4000	252,0	317,5	18,0	16,2	2,450	8,120	2,160	3,480
V НК III	12	400,0	1000—1500	246,0	332,5	16,0	14,2	1,260	5,000	2,742	3,424

ния обнаруживало тенденцию к понижению. Под влиянием гипотиазида у наших больных увеличивалось выделение с мочой натрия и в меньшей степени калия. Нужно отметить, что натриурез под влиянием гипотиазида особенно заметно увеличивался в первый день приема лекарств и постепенно снижался в последующие дни. Выведение калия оставалось повышенным в течение всего периода наблюдения за больным, что, оче-

видно, может явиться источником недостаточности калия. Существенных изменений в уровне электролитов сыворотки крови при кратковременных приемах гипотиазида не происходило. Под влиянием гипотиазида у больных с клиническим улучшением концентрация натрия в сыворотке крови повышалась, вследствие чего увеличивалось и его выделение с мочой. При назначении гипотиазида более 5 дней (7—8 дней) мочегонное действие его постепенно ослабевало, наблюдавшаяся с первых дней дачи гипотиазида гипокалиемия увеличивалась и появлялись нежелательные побочные явления в виде головокружения, адинамии, головных болей, общей слабости. Однако следует отметить, что при лечении больных вышеуказанной методикой до 4—5 циклов серьезных токсико-аллергических осложнений мы не наблюдали.

Выводы

1. Гипотиазид вызывает выраженный диуретический эффект у больных с недостаточностью кровообращения IIA, IIБ степени, относительно меньше диуретический эффект у больных III степени. Небольшой диуретический эффект наблюдался также у группы здоровых лиц.

2. При приеме гипотиазида отмечалось повышенное выделение с мочой натрия и в меньшей степени калия, а в сыворотке крови наблюдалось увеличение уровня натрия и менее выраженное уменьшение калия.

3. Гипотиазид при длительном применении приводит к гипокалиемии. Во избежание этого рекомендуется назначить его в течение 5 дней (50 *мг*) с пятидневным перерывом. При такой методике лечения гипотиазид никаких токсических явлений не вызывает.

Факультетская терапевтическая клиника
Ереванского медицинского института

Поступило 28.VI 1963 г.

Զ. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

ՀԻՊՈԹԻԱԶԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՋՐԱ–ԷԼԵԿՏՐՈԼԻՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Սրտային անբավականության ժամանակ հանդես եկող այտուցների պաթոգենեզում ջրա-աղային փոխանակության խանգարումները ունեն որոշակի դեր։ Քանի որ սուլֆանիլամիդային միզամուղ դեղամիջոցները ազդում են ջրա-աղային փոխանակության, հետևապես և այտուցների դինամիկայի վրա, այդ իսկ պատճառով մեր կողմից ուսումնասիրվել է հիպոթիազիդի (որպես սուլֆանիլամիդային խմբի ամենաընդունված ներկայացուցիչներից մեկի) ազդեցությունը սրտային անբավականություն ունեցող մի խումբ հիվանդների ջրա-աղային փոխանակության վրա։ Հետազոտության համար դեղանյութի ազդեցությունը վաղօրոք ուսումնասիրվել է կոնտրոլ կերպով 12 առողջ սուբ-

չեկանների, ապա 36 արտային անբավականություն ունեցող հիվանդների մոտ: Արյան շիճուկի և մեզի մեջ էլեկտրոլիտների մակարդակի որոշումը կատարվել է բոցավոր ֆոտոմետրի միջոցով:

Հետազոտություններից պարզվեց, որ արյան շրջանառության 2-րդ «Ա» և 2-րդ «Բ» աստիճանի խանգարումներ ունեցող հիվանդների մոտ հիպոթիազիդը հանդես է բերում արտահայտված միզամուղ ազդեցություն: Արյան շրջանառության 3-րդ աստիճանի խանգարումների դեպքում, նրա ազդեցությունը անհամեմատ պակաս է: Կոնտրոլ խմբի մոտ նկատվել է թույլ արտահայտված միզամուղ ազդեցություն: Հիպոթիազիդի ընդունման ժամանակ, հիվանդների մոտ նկատվել է մեծ քանակությամբ նատրիումի և անհամեմատաբար քիչ կալիումի արտազատումը մեզի միջոցով: Արյան շիճուկի մեջ դիտվել է նատրիումի պարունակության բարձրացում և կալիումի մակարդակի ոչ մեծ չափերի իջեցում: Հիպոթիազիդի երկարատև օգտագործման ժամանակ, դիտվել է արյան շիճուկի կալիումի պարունակության զգալի իջեցում, որը կարող է թողնել իր սպեցիֆիկ բացասական ազդեցությունը օրգանիզմի վրա: Դրանից խուսափելու համար կիրառվել է հիպոթիազիդի կուտրակային դոզաներով ներմուծումը՝ օրական երկու անգամ 25 միլիգրամից, 5 օր տևողությամբ, 5 օրյա ընդմիջումով:

ЛИТЕРАТУРА

1. **Кишфалуди Ш.** Клиническое применение гипотиазида (гидрохлортиазид). Венгерская медицина, 1961.
2. **Ратнер И. А., Глезер Г. А., Спивак Г. Л., Шарапов У. Б.** О мочегонном и гипотензивном действии гипотиазида. Терапевтический архив, 1961, 10, стр. 92.
3. **Ратнер М. Я.** Нарушение водно-электронного обмена при сердечной недостаточности. Терапевтический архив, 1961, 9.
4. **Рийв Я. Я.** и **Хансон Х. М.** Опыт применения дигидрохлортиазида (гипотиазида). Врачебное дело, 1961, 1, стр. 51.
5. **Фёлди М.** Расстройство обмена электролитов при сердечных заболеваниях и его практическое значение. Венгерская медицина, 1962, 4.
6. **Чудновский Г. С.** Содержание натрия, калия и хлора в плазме крови больных с недостаточностью кровообращения. Терапевтический архив, 1962, 1.
7. **Berliner R. W., Kennedy T. V., Orloff J.** Am. J. Med. 1951, v. 11, p. 274.
8. **Simpson S. A., Tait J. F.** Bush. J. E.—Lancet, 1952, v. 263, p. 226.
9. **Talso P. J., Spofford N., Ferensi G.** a. oth. Metabolism, 1956, v. 5, p. 58.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1963

Журн. экспер. и клинич. медицины

А. Х. МАЙРАПЕТЯН

ЭПИЗООТО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЙОНАХ СЕВАНСКОГО БАССЕЙНА АРМЯНСКОЙ ССР И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Севанский бассейн является одним из ведущих сельскохозяйственных районов Армянской ССР, где сосредоточены 17% всех посевных площадей и 15% общего поголовья скота республики.

В связи с бурным развитием животноводства и ростом поголовья скота становится еще более актуальным вопрос изучения эпизоото-эпидемиологического состояния бассейна по бруцеллезу и разработка рациональных мер по борьбе и профилактике с этой инфекцией.

В районах, входящих в состав Севанского бассейна (Севанский, им. Камо, Мартунинский, Басаргечарский), в 1962 г. имелось неблагополучных хозяйств по бруцеллезу всего 64, из коих 39 хозяйств крупного, 25 мелкого рогатого скота.

При исследовании на бруцеллез крупного рогатого скота были обнаружены положительно реагирующие в 1953 г.—1,21%, в 1954 году—6,7%, в 1957 г.—4,63%, в 1961 г.—7,5%, а в 1962 г.—11,2%.

Положительно реагирующие среди мелкого рогатого скота составляли в 1955 г.—2,48%, в 1956 г.—3,9%, в 1957 г.—7,0%, в 1960 году—10,9%, в 1962 г.—1,89%.

В течение 1949—1962 гг. из 885 бактериологическим путем исследованных абортированных плодов положительные результаты получены в 10,1%, из плодов крупного рогатого скота—14,5%, из плодов же мелкого рогатого скота—67 случаев из 668 (9,88%).

Исследование абортированных плодов 31 свиноматки и 21 кобылы дало отрицательный результат.

Зараженность сельскохозяйственных животных нашла свое отражение и в заболеваемости людей бруцеллезом. За последние 10 лет на долю районов Севанского бассейна падает около 15% всей заболеваемости по республике. В интенсивных показателях (на 10 тыс. населения) коэффициент заболеваемости бруцеллезом в районах Севанского бассейна в 1962 г. равнялся 7,3‰.

Заболеваемость людей бруцеллезом объясняется недостаточным осуществлением ветеринарно-санитарных оздоровительных мероприятий. Но помимо этой основной причины играют роль такие факторы, как нарушение правил личной профилактики работников, а также и то, что в

ряде случаев на работу в молочные фермы направляются лица без прививки против бруцеллеза.

По данным эпидемиологических обследований, проведенных нами, а также по архивным материалам за 1951—1962 гг., у 68% свежих больных источником инфекции служил мелкий, а у 25,1%—крупный рогатый скот. В частности в районе им. Камо мелкий рогатый скот служил источником инфекции для людей в 70,0% случаев, а в Севанском районе—в 82%. Но заражение людей было связано во многих случаях с индивидуальными хозяйствами, что местами составляло 40—50% всех выявленных случаев бруцеллеза. Следует обратить внимание на то, что исследования и требуемые мероприятия в индивидуальных хозяйствах за последние годы проводились неудовлетворительно, так как ежегодно исследуется не больше 20—25% животных, а иногда 5—10%.

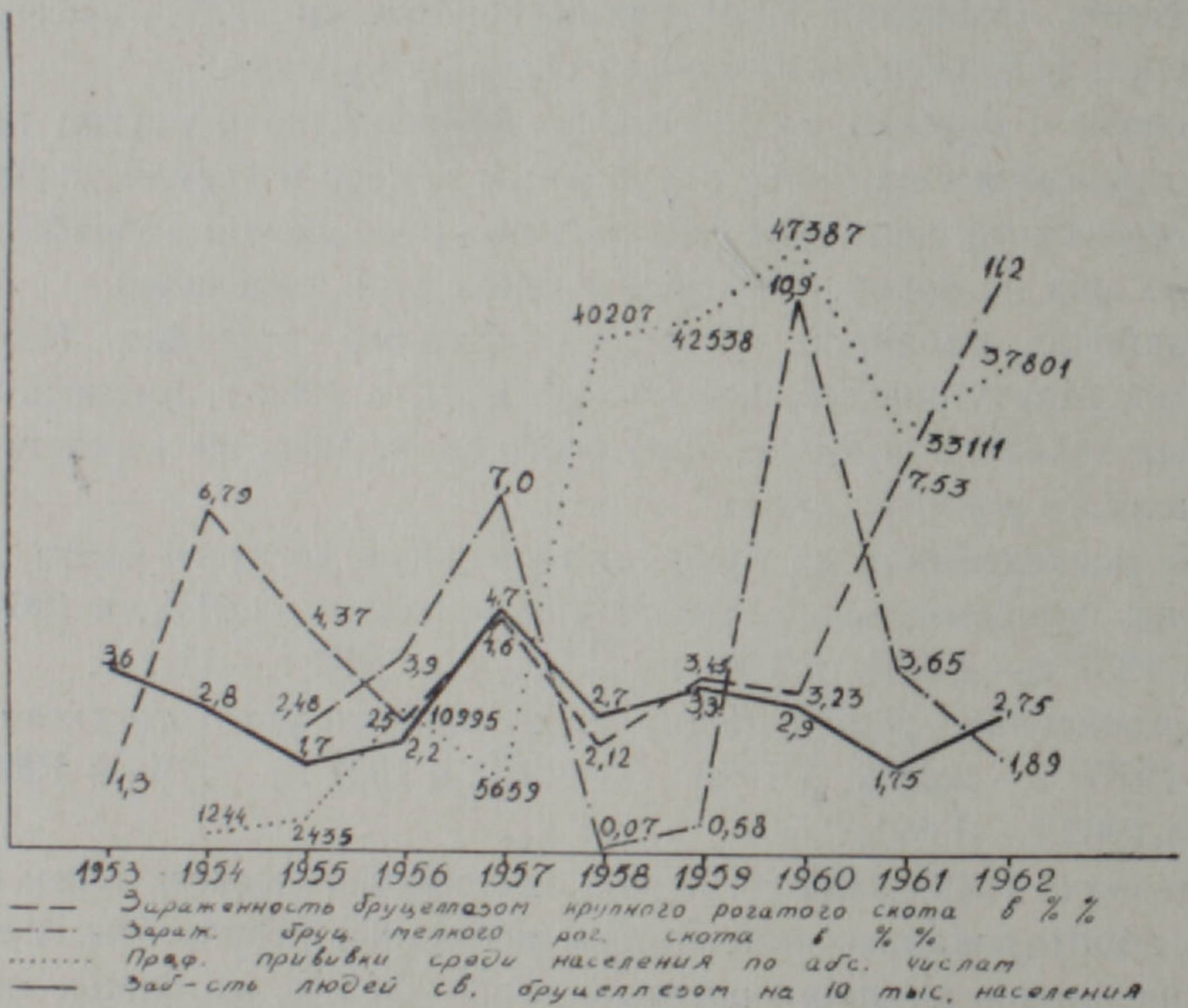


Рис. 1. Некоторые данные по бруцеллезу по районам Севанского бассейна за 1953—1962 гг.

Заболеваемость людей бруцеллезом в основном связана с зараженностью мелкого рогатого скота (рис. 1). Роль крупного рогатого скота в этом отношении ограничена. Так, например, зараженность крупного рогатого скота в 1954 г. равнялась 6,79%, в 1961 г.—7,53%, а в 1962 г.—11, 20%. Однако такая инфицированность поголовья крупного рогатого скота не дает заметного влияния на заболеваемость людей бруцеллезом. Особенно это было видно на примере Мартунинского района, где, несмотря на наличие зараженности крупного рогатого скота в 9,3% исследованного поголовья, ни одного случая свежего бруцеллеза у людей не было выявлено.

Главными путями передачи бруцеллезной инфекции в районах Севанского бассейна являлись: алиментарный путь—44,6%, профессионально-

контактный—37,2%, смешанные заражения—10,1%; в остальных 8,1% пути передачи остались невыясненными.

В распространении бруцеллезной инфекции среди людей немаловажную роль играет широко распространенная в некоторых населенных пунктах Севанского бассейна практика дворовых убоев, которые нередко носят вынужденный характер, а также и то, что из некоторых неблагополучных хозяйств не всегда выпускаются молочные продукты с соблюдением сроков их хранения; особенно это касается сыра «брынза».

Профессионально-контактные и смешанные заражения являются следствием тесного контакта с зараженными животными и несоблюдения правил личной профилактики в животноводческих хозяйствах.

Определенный интерес представляет профессиональный состав больных свежим бруцеллезом. Работники животноводства составляют 31,1% всех обнаруженных случаев бруцеллеза: среди чабанов—19,5%, доярок овец—6,0%, пастухов-скотников—3,5%, доярок коров—2,1%, зооветеринарного персонала—2,3%, на владельцев зараженного скота в индивидуальных хозяйствах приходится 28,3% всех больных.

Обращает на себя внимание возрастная структура заболевших. Больше всего поражаются лица в возрасте 20—40 лет (58% всех больных). Согласно нашим наблюдениям, заболеваемость бруцеллезом имеет явно выраженную сезонность. Случаи начинают расти с января и достигают наивысшего уровня в мае, после чего заболеваемость заметно снижается и доходит до минимума в ноябре-декабре. Поэтому в первом полугодии бруцеллез регистрируется в два раза больше, чем во втором. Максимум заболеваемости в весенний период обусловлен заражением людей во время массового окота и абортов, когда источник инфекции наиболее активен и опасен.

Как видно из рис. 1, заболеваемость свежим бруцеллезом в районах Севанского бассейна находилась на сравнительно высоком уровне в 1957 г., после чего наблюдается значительное ее снижение. В 1961 г., по сравнению с 1957 г., имело место снижение в 2,6 раза, а в 1962 г.—в 1,9 раза.

В деле снижения заболеваемости бруцеллезом значительная роль принадлежит мерам специфической профилактики. В последние годы в районах Севанского бассейна, в целях специфической профилактики людей, широко применяется сухая живая бруцеллезная вакцина (штамм В—19), эффективность которой подтверждена отечественными и зарубежными авторами и богатым практическим опытом.

Из всех больных свежим бруцеллезом, зарегистрированных в течение 1959—1962 гг., привитые составляли только 16,2%. По нашим данным, длительность поствакцинального напряженного иммунитета колеблется в пределах 3—5 мес. Число заболевших в течение первого месяца и через 5 мес. после прививок составляет 2/3 всех больных, получивших прививку против бруцеллеза.

Опыт активной иммунизации в районах Севанского бассейна позволяет сказать, что заболеваемость бруцеллезом среди привитых работ-

ников неблагополучных ферм была в 12—13 раз ниже, чем среди лиц контрольных групп, что указывает на достаточно выраженную эпидемиологическую эффективность этой живой вакцины. Однако прививки против бруцеллеза могут дать необходимый эффект лишь при том условии, если они сочетаются со всем комплексом противобруцеллезных мероприятий. Прививки против бруцеллеза необходимо проводить не только среди работников животноводческих хозяйств, но и среди владельцев скота индивидуального сектора и особенно среди лиц, имеющих мелкий рогатый скот. Учитывая, что длительность созданного искусственным путем иммунитета после первичной вакцинации непродолжительна, необходимо прибегать к помощи повторной прививки (ревакцинации), с учетом эпизоотологической ситуации и эпидемиологических показаний.

В деле оздоровления неблагополучных по бруцеллезу хозяйств, а следовательно и максимального ограничения движущей силы эпидемического процесса бруцеллеза—источников этой зоонозной инфекции человека, определенное значение имеют правильная организация и возможное широкое осуществление противобруцеллезных прививок мелкого и крупного рогатого скота и особенно среди овец.

Выводы

1. В районах Севанского бассейна в эпидемиологии бруцеллеза главную роль играет мелкий рогатый скот—основной источник заражения людей, что составляет в среднем 68% всей заболеваемости свежим бруцеллезом, а в некоторых районах—от 70 до 80%.

2. По данным бактериологических исследований, в эпидемиологии бруцеллеза в Севанском бассейне играют роль два типа бруцелл—Br. melitensis и Br. abortus bovis, причем главную роль играет бруцеллез мелкого рогатого скота.

3. Из путей передачи инфекции главное значение имеет алиментарный (44,6%), второе место в этом отношении занимают профессионально-контактные (37,2%) заражения.

4. Максимум заболеваемости свежим бруцеллезом падает на май месяц.

5. В комплексе противобруцеллезных мероприятий значительную роль играют профилактические прививки людей; привитые болеют бруцеллезом в 12—13 раз меньше, чем непривитые. Одни прививки без осуществления комплекса противобруцеллезных мероприятий недостаточны.

Кафедра эпидемиологии
Ереванского медицинского института

Поступило 8.X 1963 г.

Ա. Խ. ՄԱՅՐՈՊԵՏՅԱՆ

ԲՐՈՒՑԵԼՅՈԶԱՅԻՆ ԻՆՖԵԿՑԻԱՅԻ ԷՊԻԶՈՈՏԱ–ԷՊԻԴԵՄԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ–Ի ՍԵՎԱՆԻ ԱՎԱԶԱՆԻ ՇՐՋԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՎ ՊՐՈՖԻԼԱԿՏԻԿԱՅԻ ՄԻՋՈՑՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Համաձայն մեր հետազոտությունների Սևանի ավազանի շրջաններում (Սևանի, Կամոյի, Մարտունու և Բասարգեչարի) պարզվել է, որ բրուցելյոզային ինֆեկցիան օժտված է տեղային էպիզոոտոլոգիական և էպիդեմիոլոգիական մի շարք առանձնահատկություններով, ինչպիսիք են՝ հիվանդների տարիքային, սեռային, պրոֆեսիոնալ կազմը և սեզոնականությունը:

Անասնապահության բնագավառի աշխատողները կազմում են բրուցելյոզով բոլոր հիվանդների 31,1 %:

Բրուցելյոզի էպիդեմիոլոգիայում Սևանի ավազանում վճռական դեր են խաղում մանր եղջերավոր կենդանիները (ոչխարներ), որոնցից մարդկանց վարակումները կազմում են 68 %:

Ակտիվ իմունիզացիայի էպիդեմիոլոգիական արդյունավետության ուսումնասիրությունը պարզել է, որ պատվաստված մարդիկ 12—13 անգամ պակաս են հիվանդանում չպատվաստվածների համեմատությամբ:

Բրուցելյոզի դեմ պայքարի և պրոֆիլակտիկայի բնագավառում կայուն արդյունքներ ստանալու համար անհրաժեշտ է գործադրել հակաբրուցելյոզային միջոցառումների ողջ կոմպլեքսը:

ЛИТЕРАТУРА

1. **Абашидзе Т. Г.** Эпидемиологическая эффективность сухой, живой бруцеллезной вакцины в Грузинской ССР. Канд. дисс., Одесса, 1960.
2. **Вершилова П. А.** Пути снижения заболевания людей бруцеллезом. В кн.: Борьба с болезнями, общими для человека и животных (Зоонозы). М., 1961, стр. 30—37.
3. **Вершилова П. А.** О некоторых вопросах эпидемиологии бруцеллеза. ЖМЭИ, 1956, 10, стр. 53—57.
4. **Вершилова П. А., Голубева А. А.** Обобщенные данные по эпидемиологической эффективности вакцинации людей против бруцеллеза вакциной ИЭМ им. ГАМАЛЕИ. ЖМЭИ, 1956, 11.
5. **Дранкин Д. И.** Эпидемиология и профилактика бруцеллеза в Чкаловской области. Докт. дисс., Чкалов, 1956.
6. **Здродовский П. Ф.** Важнейшие этапы и итоги изучения бруцеллеза у людей за рубежом и в СССР. Вестник АМН СССР, 1962, 9, стр. 58—68.
7. **Здродовский П. Ф.** Бруцеллез. М., 1953.
8. **Касымова Х. А., Беклемишев Н. Д., Узбекова Б. Р.** Противобруцеллезная вакцинация людей с положительными реакциями. ЖМЭИ, 1960, 4, стр. 53—58.
9. **Лехтер А. М.** Эпидемиология бруцеллеза в Томской области и пути его ликвидации. Канд. дисс., Томск, 1957.
10. **Ордов Е. С.** К вопросу о заболеваемости бруцеллезом крупного рогатого скота и овец в СССР. ЖМЭИ, 1960, 2, стр. 143—144.
11. **Орлов Е. С.** Методы борьбы с бруцеллезом сельскохозяйственных животных. Ветеринария, 1962, 5, стр. 40—45.
12. **Смирнов С. М., Тлеугабылов М. К., Шмутер М. Ф.** и **Узбекова Б. Р.** О накожной иммунизации людей против бруцеллеза вакциной из штамма, Br. abortus 19. ЖМЭИ, 1960, 8, стр. 93—96.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

А. Х. МАЙРАПЕТЯН

О ЗАРАЖАЕМОСТИ СОБАК БРУЦЕЛЛЕЗОМ

Советскими и зарубежными исследователями установлено, что собаки восприимчивы ко всем трем типам бруцелл в экспериментальных и в естественных условиях.

По некоторым литературным данным, зараженность собак в овцеводческих фермах может достигать от 17 % [5] до 62, 5% [3] и даже до 100% [1]. У зараженных собак некоторым удалось выделить культуру бруцелл [4], а вообще, у собак основным диагностическим тестом принято считать реакцию агглютинации.

Занимаясь вопросами эпизоотологии, эпидемиологии и профилактики бруцеллеза в Севанском бассейне, мы одновременно проводили исследования приотарных собак в колхозах и совхозах района им. Камо и Севанского района.

Исследования проводились в неблагополучных по бруцеллезу, а равно оздоровленных от бруцеллеза и благополучных хозяйствах путем реакции агглютинации, а при сомнительных случаях, дополнительно, путем реакции связывания комплемента. Исследования проводились в период после окота, учитывая возможность заражения собак через абортированный плод, которым обычно их кормят в этот период. Исследования проводились нами в бактериологической лаборатории санэпидстанции и одновременно ветеринарной лаборатории.

Всего было исследовано нами 185 собак в овцеводческих фермах, их коих 130 в неблагополучных и 10 в оздоровленных от бруцеллеза хозяйствах (табл. 1).

Как видно из таблицы, положительные реакции на бруцеллез были нами получены в 8 неблагополучных хозяйствах из 9, а положительно реагирующие составляли от 8,3 до 57,7% всех обследованных (в среднем 24,6%). В пяти благополучных хозяйствах ни одна из 45 собак не оказалась положительно реагирующей на бруцеллез.

Среди 10 собак оздоровленного хозяйства села Айриванк также не оказалось положительно реагирующих. Положительно реагирующие собаки были выявлены больше в тех неблагополучных хозяйствах, где в период окота имели место аборты овец бруцеллезной этиологии. В неблагополучных хозяйствах, где аборты среди овец не отмечались, наблюдался незначительный процент положительно реагирующих собак, а в одном из этих хозяйств таковых вовсе не оказалось (Севанский район, С. Яйджи).

Таким образом, зараженность собак бруцеллезом, как видим, имеет место только в неблагополучных хозяйствах и преимущественно в тех, где

наблюдались аборты бруцеллезной природы. Основываясь на этих данных, мы считаем необоснованным мнение некоторых авторов [1 и др.], которые зараженность собак бруцеллезом объясняют передачей инфекции от диких животных, в частности от зайцев, съеденных ими.

По нашим данным, положительно реагирующие на бруцеллез собаки были обнаружены только в неблагополучных по бруцеллезу хозяйствах, где имелись аборты бруцеллезной этиологии, что было доказано исследованием крови абортированных овец.

Таблица 1

Результаты исследования собак на бруцеллез

Колхоз, совхоз	Эпизоот. благополучность	Метод исследования	К-во обследованных собак	Положительно реагирующие	Процент полож. реакций
Совхоз Камо	неблагопол.	РА	27	7	25,9
Колхоз Камо	"	"	19	11	57,7
Колхоз Батикян	"	"	11	2	18,1
Колхоз Сарухан	"	"	11	6	54,5
Колхоз Ланджахпюр	"	"	5	1	20,0
Колхоз Варсер	"	РА, РСК	11	2	18,1
К-з с. Лчашен	"	РА	24	2	8,3
К-з с. Цовагюх	"	РА, РСК	9	1	11,1
К-з с. Яйджи	"	РА	13	—	—
К-з с. Цахкунк	благополуч.	"	6	—	—
К-з с. Гегамаван	"	"	2	—	—
К-з с. Норадуз	"	РА, РСК	25	—	—
К-з с. Кармир	"	РА	7	—	—
К-з с. Гегаркуник	"	"	7	—	—
К-з с. Айриванк	оздоровл. от бруцеллеза	"	10	—	—

Далее, во всех хозяйствах, которые являются благополучными, не были выявлены положительно реагирующие собаки на бруцеллез, хотя не исключается контакт приотарных собак с зайцами. Овцеводческая ферма села Норадуз района им. Камо расположена на берегу озера Севан, близко к лесной зоне. Чабаны утверждают, что в окружности часто встречаются зайцы, которые вылавливаются приотарными собаками. Тем не менее, при обследовании 25 собак этой фермы, ни у одной из них положительная или сомнительная реакция агглютинации на бруцеллез не была обнаружена.

Недалеко от этой фермы расположена ферма села Айриванк, которая с 1959 г. считалась неблагополучной по бруцеллезу мелкого рогатого скота. Аборты у овец в этом хозяйстве отмечались только в 1959 г. В 1960—1961—1962 гг. при их исследовании не были обнаружены положительно реагирующие на бруцеллез, не отмечены и аборты среди овец. При исследовании собак этого хозяйства в 1963 г. из 10 ни одна не оказалась подозрительной на бруцеллез. Не исключена возможность контакта собак и этой фермы с зайцами.

Резюмируя нижеизложенное, мы приходим к заключению, что источником бруцеллезной инфекции приотарных собак могут служить сельскохозяйственные животные, заражаясь от которых собаки сами могут стать источником для заражения сельскохозяйственных животных.

Выводы

1. Приотарные собаки в изученных нами овцефермах почти во всех неблагополучных хозяйствах являлись положительно реагирующими на бруцеллез, чего вовсе не наблюдалось в благополучных хозяйствах.

2. Источником бруцеллезной инфекции для собак, по нашим данным, являются зараженные овцы, особенно в период окота. Заражение происходит вследствие съедания собаками абортированных плодов и их последов.

Кафедра эпидемиологии
Ереванского медицинского института

Поступило 8.X 1963 г.

Ա. Խ. ՄԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ

ՇՆԵՐԻ ԲՐՈՒՑԵԼՅՈԶՈՎ ՎԱՐԱԿՄԱՆ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Սևանի ավազանի շրջաններում (Սևանի և Կամոյի անվան) մեր կողմից 1963 թ. մարտ-մայիս ամիսներին կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ բրուցելյոզային ինֆեկցիան զգալի տարածում ունի անասնապահական ֆերմաների շների մոտ։

Ընդամենը հետազոտվել են 185 շներ, որոնցից 130-ը անապահով տնտեսություններում, 45-ը ապահով տնտեսություններում և 10-ը՝ առողջացված տնտեսություններում։

Ապահով ոչխարաբուծական ֆերմաների շների մոտ բրուցելյոզով վարակվածությունը հասնում է 8,3 տոկոսից մինչև 57,7 տոկոս (միջին հաշվով 24,6 տոկոս)։ Բրուցելյոզի նկատմամբ ապահով, ինչպես նաև առողջացված տնտեսություններում, դրական ռեակցիաներ տվող շներ չեն հայտնաբերված։

Շները բրուցելյոզով վարակվում են ոչխարների մասսայական ծնի շրջանում՝ վիժած պտուղներով սնվելու միջոցով։ Դրական ռեակցիաները շների մոտ բարձր են եղել այն անապահով տնտեսություններում, որտեղ 1963 թ. նկատվել են վիժումներ ոչխարների հոտերում։

Բերված տվյալները վկայում են, որ անասնապահական ֆերմաների շների հետազոտությունից (արյան ագլյուտինացիայի ռեակցիա) ստացված տվյալները պետք է հաշվի առնվեն որպես ցուցանիշ տնտեսության էպիզոոտոլոգիական վիճակը գնահատելիս և առողջացուցիչ միջոցառումներ անցկացնելիս։

ЛИТЕРАТУРА

1. **Гурвич Б. М., Легкий А. С.** и **Куранов А. М.** Экспериментальное изучение бруцеллеза у овец. Тр. Новочеркасского вет. зоотех. ин-та им. Первой конной армии, Новочеркасск, 1934, в. 2, стр. 18—49.
2. **Коломакин Г. А.** Собаки как источник проникновения бруцеллеза от зайцев к сельскохозяйственным животным. В кн.: Природная очаговость болезней и вопросы паразитологии. Алма-Ата, 1961, стр. 108—111.
3. **Пинигин А. Ф., Выборов Г. П., Петухова О. С.** О бруцеллезе собак. Тезисы докл. Иркутского научн. исследов. противочумного института Сибири и Дальнего Востока, 1958, стр. 114.
4. **Ременцова М. М.** Бруцеллез диких животных. Под ред. И. Г. ГАЛУЗО. Алма-Ата, 1962, стр. 21—30.
5. **Степанов Н. Н.** К вопросу о бруцеллезе собак и его эпидемиологическом значении. Советское здравоохранение Туркмении, 1938, 1—2, стр. 51—53.
6. **Черемисин Г. Г.** Собаки—источник распространения бруцеллеза овец. Ветеринария 1963, 2, стр. 27—28

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Х. А. ЧУБАРЯН

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ЗАРАЖЕНИЯ КЛЕЩЕВЫМ ВОЗВРАТНЫМ ТИФОМ МОРСКИХ СВИНОК И БЕЛЫХ МЫШЕЙ КОРМЛЕНИЕМ НА НИХ КЛЕЩЕЙ ИЗ РОДА ORNITHODOROS

В предыдущих наших работах [10, 11] мы сообщали о наличии клещевого возвратного тифа в Эчмиадзинском (бывший Вагаршапатский) и Егегнадзорском (бывший Микоянский) районах АрмССР, где нами были обнаружены больные клещевым возвратным тифом в 1933, 1934 и 1937 гг. Как в этих, так и в некоторых других районах АрмССР был установлен переносчик клещевого возвратного тифа—клещ из рода Ornithodoros, без указания вида. В дальнейшем, нашими работами и работами других авторов были определены два вида среди этих клещей—O. verrucosus и O. alactagalis.

Экспериментально на лабораторных животных и на людях была доказана роль этих клещей как переносчиков клещевого возвратного тифа. Выяснены были также некоторые биологические свойства клещей и распространенность их по Армении. Выявлены чувствительные к заболеванию животные, а также носители спирохет в природе среди грызунов— тушканчик и малоазиатская песчанка.

В настоящей работе мы хотели выяснить следующее:

1. Анализ и уточнение некоторых спорных и неясных вопросов эпидемиологии клещевого возвратного тифа в Армении.

2. Выявление новых эндемических очагов этой болезни с одновременным определением видовой принадлежности переносчика—клещей.

3. Подбор восприимчивых к клещевому возвратному тифу животных и определение естественной зараженности клещей спирохетами.

4. Определение вида возбудителя клещевого возвратного тифа—спирохет в АрмССР.

Известно, что переносчиками клещевого возвратного тифа во всех странах являются разные виды клещей из рода Ornithodoros. В Армении они впервые были обнаружены недалеко от Эчмиадзина в 1933 г. П. П. Перфильевым в норах мелких грызунов. В дальнейшем такие клещи нами были найдены во многих местностях Эчмиадзинского и некоторых других районов Армении. Видовая принадлежность найденных нами клещей вначале не определялась и они обозначались нами как клещи рода Ornithodoros из нор тушканчиков по месту их обитания, хотя в процессе работы было установлено наличие таких кле-

щей также в норах птиц, ежей, жаб, лисиц, песчанок и некоторых других мелких грызунов.

А. И. Исаакяном [2] эти клещи были названы O. alactagalis исходя из того, что они обитают в норах тушканчиков. Однако он не приводит морфологических признаков, по которым можно было бы идентифицировать вид клеща. Как известно, такими признаками являются: форма и размеры тела, структура и внешний вид покрова, направление пост-преанальных и аномаргинальных бороздок с образованием ими креста, форма и особенности лапок первых и четвертых пар ног у разных видов клещей, отсутствие или наличие щек и особенности их строения.

А. И. Исаакян отмечает наличие двух разновидностей тушканчика Alactaga elater — крупной и мелкой, указывая при этом, что ему не удалось выяснить местонахождение мелкой разновидности, а следовательно и наличие в их норах клещей. Он указывает также на различную чувствительность к инфекции двух этих разновидностей. По его мнению, мелкая разновидность более чувствительна к спирохетам.

М. В. Поспелова-Штром [8] отмечает, что в работе А. И. Исаакяна отсутствует связь клеща с норами тушканчика, откуда берется название клеща, данное автором, и что определение его нуждается в проверке. Она считает данный вид клеща самостоятельным видом, называя его Alectorobius alactagalis и отделяя его от O. pereensis.

Академик Е. Н. Павловский [6] трактует этих клещей как разновидность и близкую форму O. pereensis. М. В. Поспелова-Штром в указанной выше работе сообщает о наличии в Армении другого вида клеща из рода Ornithodoros под названием Alectorobius asperus Sergievi (новая классификация) или O. verrucosus (по старой классификации). А. И. Чубкова и М. С. Мнацаканян [12], изучив клещей, собранных ими у селения Аршалуйс, Эчмиадзинского района, соглашаются с мнением Поспеловой-Штром о наличии в Армении клеща Alectorobius asperus Sergievi. О существовании двух видов клещей O. verrucosus и O. alactagalis пишет Л. К. Шустров (1956). Приводя результаты опытов кормления обоих видов клещей на морских свинках, он приходит к выводу, что роль O. alactagalis как переносчика клещевого возвратного тифа подлежит уточнению, так как он не заражает морских свинок.

Изучая клещевой возвратный тиф в Армении с 1933 г. на основании полученных нами данных, мы считаем возможным отметить следующее в отношении высказываний указанных выше авторов.

Исследованиями зоологов установлено распространение в Армении не двух разновидностей тушканчика Allactaga elater, мелкой и крупной, а двух самостоятельных видов: малый тушканчик Allactaga elater Licht и малоазиатский тушканчик (крупнее) A. Williamsi Thomas [1]. Оба вида тушканчика одинаково восприимчивы к клещевому возвратному тифу как при кормлении на них клещей, так и при введе-

нии им крови, содержащей спирохеты. Оба вида тушканчика нами обнаружены в норах, где собирали клещей.

Тушканчик, будучи ночным животным, днем спит, предварительно засыпав за собой отверстие норки. Местонахождение нор с наличием в них тушканчика мы определяли по свежим насыпям земли. В открытых норах тушканчики бывают в исключительных случаях. Из 150 тушканчиков, исследованных нами, только 5 были выявлены в открытых норках (обследованы сотни нор). В подавляющей части этих нор были выявлены клещи.

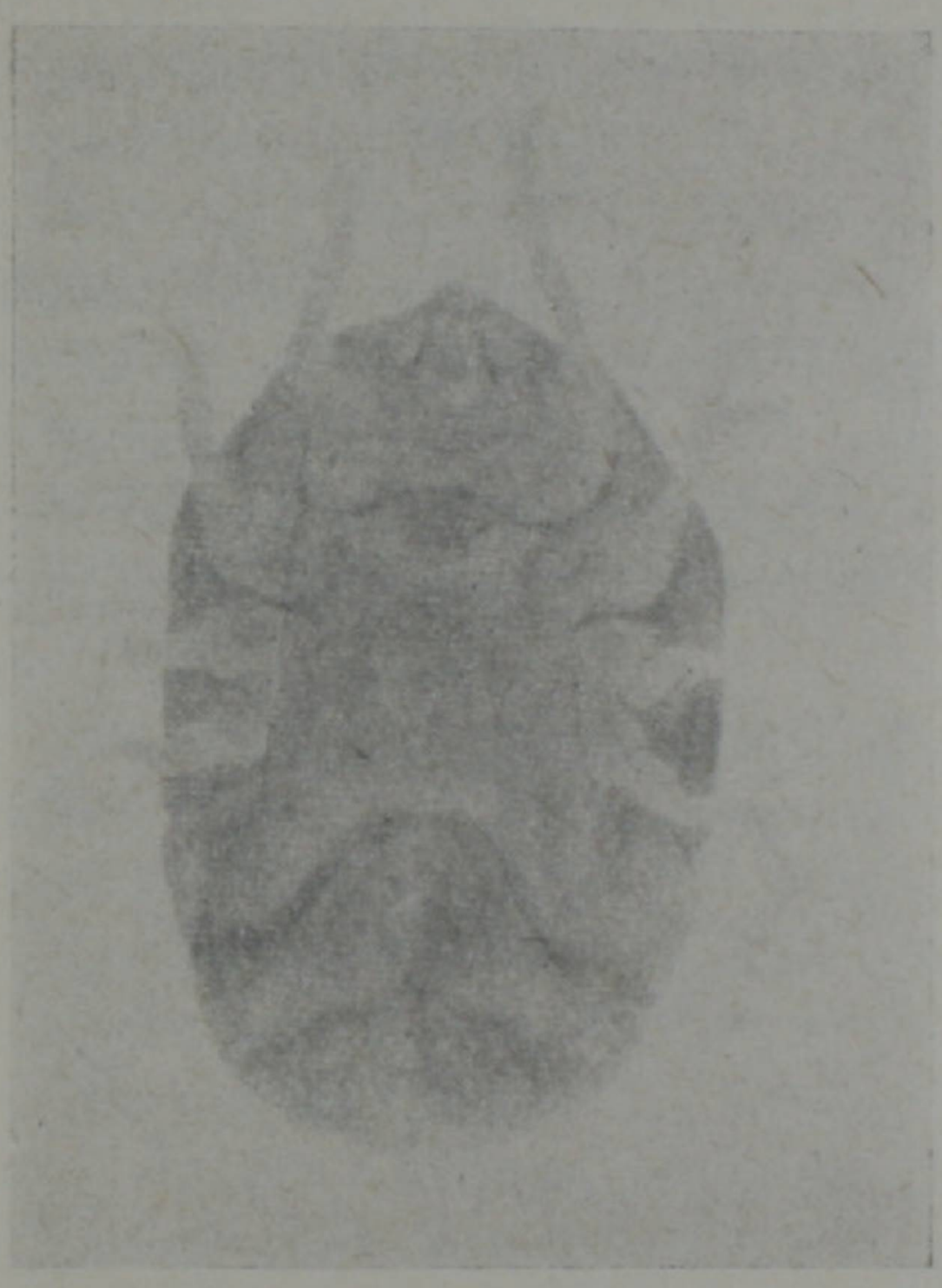


Рис. 1. Ornithodoros verrucosus (самец).



Рис. 2. Ornithodoros verrucosus (самка).

В своей работе по клещевому возвратному тифу в Армении А. И. Исаакян говорит о специфической резистентности морских свинок к заражению через укус норовых клещей рода Ornithodoros из нор тушканчиков. Не зная еще видов клещей, с которыми мы работали в 1933—1936 гг., мы также склонны были думать, что морские свинки не заражаются от кормления на них норовых клещей этого рода.

Но последующими нашими работами было установлено, что в Армении норовых клещей имеется по крайней мере два вида: O. verrucosus и O. alactagalis, причем первый вид при помощи кормления на свинках заражает их спирохетозом, а второй—нет.

Наши экспериментальные данные показывают, что незаражаемость морских свинок при кормлении на них какого-либо вида клеща не исключает роли последних как переносчиков клещевого возвратного тифа. Отрицательный результат зависит от вида подопытного животного, на котором кормили клещей, поэтому как O. verrucosus, так

и O. alactagalis в равной мере являются переносчиками клещевого возвратного тифа в Армении. Это было подтверждено нами опытами на белых мышах.

Для определения вида клещей рода Ornithodoros мы с 1956 г. стали собирать клещей и изучать их видовой состав в тех местностях, где обнаруживали их в 1934—1938 гг. Однако некоторые из этих участков были освоены под сельскохозяйственные культуры или заняты новостройками, в результате чего биотопы клещей частично были уничтожены, что не дало нам возможности определить видовой состав клещей с этих мест. Для определения видового состава норовых клещей мы обследовали и собирали клещей в следующих пунктах: Эчмиадзин (село и монастырь), Звартноц, развалины с. Чобан-Кара, с. Аргаванд (бывший Джафарабад), ст. Араздаян, с. Авшар, Вединского района, Н. Чарбах, ст. Саганлуг Грузинской ССР и местность в 14 км от Казаха в сторону Тбилиси по шоссе. Сборы проводили в норах тушканчиков, песчанок, ежей, черепах, жаб, барсука, а также других мелких грызунов. Для сбора клещей было сделано 30 выездов, в течение которых была охвачена 51 норка, причем в 18 норах обнаружены O. verrucosus, а в остальных O. alactagalis (табл. 1).

Таблица 1

Пункты, где обнаружены клещи рода Ornithodoros и видовая их принадлежность

Местность	Вид клеща
А. Армянская ССР	
I. Эчмиадзинский район	
1. Эчмиадзин	O. alactagalis
2. с. Звартноц	. . . и O. verrucosus
3. Монастырь Звартноц	O. alactagalis
4. Аргаванд (бывший Джафарабад) .	. . . и O. verrucosus
5 Развалины с. Чобан-Кяра	O. verrucosus
II. Вединский район	
1. ст. Араздаян, с. Авшар	O. alactagalis
III. Шаумянский район	
1. с. Н. Чарбах	O. verrucosus
Б. Грузинская ССР	
1. ст. Саганлуг	O. verrucosus
В. Азербайджанская ССР	
1. Казахский район	
По шоссе Казах—Тбилиси на 14 км от Казаха, в овраге	O. verrucosus

Морфологическое изучение собранного материала выявило два вида клещей. 1. Клещи крупные, широкоовальной формы. Длина самки—5—7,5 мм, ширина—3—4 мм; длина самца—3,75—5 мм, ширина 2,5—3 мм. Бугорки покрова к заднему концу тела крупные, щеки цельные, пре- и постанальные и аномаргинальные борозды ясно выражены. Постанальная поперечная бороздка пересекает аномаргинальную посередине расстояния от ануса до заднего конца тела, образуя на месте пересечения острый угол. Лапы первых пар ног по верхнему краю имеют 4 выраженных бугорка, а лапы четвертых пар ног к концу

имеют надвершинный концевой заостренный бугорок. Эти признаки свойственны клещам O. verrucosus.

2. Эти клещи мельче, форма тела у них продолговатая. Длина самки—3—4,5 мм, ширина—2,5—3 мм, у самца длина 3,5 мм, ширина—1,75—2,5 мм. Структура покрова крупнозернистая и к заднему концу тела зернистость крупнее, щеки дольчатые. Положение пост-преанальных и аномаргинальных бороздок сходно с таковыми у клеща O. verrucosus. Верхний край лап первой пары ног без поверхностного бугорка, а лапы четвертой пары ног тонкие, без бугорков и выступов. Признаки эти свойственны клещу вида O. alactagalis.

Таким образом, нами выяснено существование в Армении по крайней мере двух видов переносчиков клещевого возвратного тифа O. verrucosus и O. alactagalis. Было установлено также, что клещи O. verrucosus более стойки и долговечны, чем O. alactagalis. В одинаковых условиях внешней среды (в природе и лаборатории) O. verrucosus живет 6--7 лет (предел наших наблюдений), тогда как O. alactagalis живет 1—3 года. Оба вида клеща в пределах нашего наблюдения (7 лет и более) сохраняли способность передавать возбудитель—спирохету клещевого возвратного тифа, заражая подопытных животных.

После уточнения видовой принадлежности клещей мы перешли к опытам кормления их на животных. Клещей O. alactagalis мы первоначально кормили на морских свинках. При отрицательных результатах на тех же свинок сажали клещей O. verrucosus, чтобы проверить чувствительность морских свинок к спирохетам этих клещей (табл. 2).

Из серии клещей O. alactagalis, оказавшихся не способными заразить морских свинок, часть была пересажена на белых мышей, чтобы проверить чувствительность последних к заболеванию. При этом проверялся вопрос спонтанной инфицированности клещей спирохетами и их роль в переносе возбудителя — спирохеты клещевого возвратного тифа. Из 10 белых мышей заболели все (табл. 3).

Наблюдение за опытными животными длилось в течение одного месяца от начала вскармливания на них клещей. Исследование крови животных проводили ежедневно, спустя 4—5 дней от начала опытов. Кровь (толстая капля) брали у морских свинок из уха, а у белых мышей из хвоста. Окраску крови производили по способу Романовского.

Клещи O. alactagalis разных сроков сбора и из разных мест были посажены на 16 морских свинок, давших отрицательный результат. Повторно на 11 особях этих свинок были насажены O. verrucosus. В результате заболело 9 свинок, из коих от кормления клещей O. verrucosus из Армении заболело 5 (не заболела одна), а от кормления клещей того же вида из Казахского района—4 (не заболела одна, табл. 2).

Клещи O. alactagalis были накормлены на 24 белых мышах, из коих заболело 17, а клещи O. verrucosus были посажены на 10 мышах. На 6 мышах посажены O. verrucosus сбора из Армении, причем

Таблица 2

Результаты опытов кормления клещей на морских свинках

Ornithodoros alactagalis					Ornithodoros verrucosus					
№ морских свинок	места сбора клещей	дата опыта	колич. сосавших клещей	результат	место сбора клещей	дата опыта	колич. сосавш. клещей	результат	дата заболевания	инкубационный период
3	Звартноц	6/9 1958	35	не заболела	Казахский район АзССР	13/3 1959	8	заболела	21/3 1959	8 дней
4	Эчмиадзин	13/3 1959	45	„	Н. Чарбах	8/6 1959	21	„	19/6 „	11 „
5	Звартноц	„ „	17	„	Казахский район	17/5 „	38	„	23/5 „	6 „
6	Эчмиадзин	17/6 „	28	„	Н. Чарбах	17/7 „	45	не заболела		
7	Араздаян	24/9 „	100	„	Аргаванд	15/10 „	40	заболела	20/10 1959	5 дней
8	Эчмиадзин	9/10 „	50	„	Чобан-Кара	2/12 „	17	„	7/12 „	5 „
9	Звартноц	„ „	40	„	Звартноц	5/11 „	27	„	12/11 „	7 „
10	„	5/11 „	6	„	Казахский район	2/12 „	27	„	7/12 „	5 „
11	Эчмиадзин	27/1 1960	25	„	Аргаванд	5/3 1960	15	„	11/3 1960	6 „
12	„	„ „	20	„	Казахский район	„ „	25	не заболела		
13	„	10/3 „	50	„	„ „	24/6 „	6	заболела	30/4 1960	6 „

заболели 3, а на 4 мышах посажены O. verrucosus, сбора из Казахского района. Из этих мышей ни одна не заболела (табл. 4, 5).

Таблица 3

Результаты кормления клещей на белых мышах

№ белых мышей	Кол. и сав. кле	Дата опыта	Результат	Дата забо- левания	Инкубационный период
4	30	12/6 1959	заболела	19/6 1959	7 дней
5	40	16/7 „	„	22/7 „	6 „
7	45	„ „	„	23/7 „	7 „
8	21	2/12 „	„	7/12 „	5 „
9	5	„ „	„	„ „	5 „
10	19	„ „	„	„ „	5 „
15	31	5/4 1960	„	11/4 1960	6 „
16	15	14/4 „	„	21/4 „	7 „
18	15	18/5 „	„	26/5 „	8 „
20	15	18/5 „	„	24/5 „	6 „

Таблица 4

Лабораторное заражение морских свинок и белых мышей кормлением на них клещей O. verrucosus и O. alactagalis

Название опытных животных	Вид сосавших клещей	Кол. подопытных животных	Заболело	Не заболело	Пало
Морская свинка	O. verrucosus из АрмССР	16	13	3	6
„	O verrucosus из АзССР	12	9	3	1
„	O. alactagalis из АрмССР	16	—	16	
Белая мышь	„	24	17	7	
„	O. verrucosus из АрмССР	6	3	3	
„	O. verrucosus из АзССР	4	—	4	

Таблица 5

Заражение морских свинок и белых мышей введением во внутрь брюшины крови содержащей спирохеты

Название животных, которым введена кровь	От какого животного взята кровь и с каким штаммом	Колич. опытных животных	Заболело	Не заболело	Пало
Морская свинка	от морской свин. штамм 5	1	1		1
„	„ штамм 8	5	5		2
„	от белой мыши Sp. armenica	4	1	3	
Белая мышь	то же	6	4	2	
„	от морской свинк. штамм 5	5	1	4	
„	то же штамм 6	6	4	2	

Инкубационный период белых мышей в среднем 5—7 дней с одним или двумя приступами, продолжительность спирохетемии 2—3 дня, реже до 5 дней. Гибель белых мышей наблюдается в редких случаях.

Клещи O. verrucosus были посажены на 28 морских свинках, из которых заболели спирохетозом 22 свинки. O. verrucosus из Армении были посажены на 16 свинках, из коих заболело 13. Из заболевших пало 6 свинок. На 12 свинках посажены O. verrucosus сбора из Казахского района Азербайджанской ССР, причем заболело 8, пала одна.

Инкубационный период у морских свинок в среднем такой же, как и у белых мышей (5—8 дней, максимум 11 дней). Продолжительность болезни у морских свинок обыкновенно 2—3 недели, в редких случаях 10 дней или один месяц и более. Спирохетемия проявляется двумя или тремя приступами, а иногда и непрерывно. Промежуток между приступами 2—3 дня. Из 26 заболевших свинок как после вскармливания на них клещей, так и от введения внутрибрюшинно крови, содержащей спирохеты, пало 9 свинок от штамма 5 и 8 и одна—от штамма 6. При этом от штамма 5 и 8 был отмечен паралич конечностей у 6 свинок, исчезнувший через 2—3 дня. Однако паралич часто повторялся и в таких случаях свинки погибали. Из шести парализованных свинок четыре пали. Особенно вирулентным оказался штам 8, выделенный из клещей O. verrucosus, собранных у селения Н. Чарбах. Штамм 5 выделен тоже от клеща O. verrucosus из других местностей Армении—Звартноц, Чобан-Кара и Аргаванд, а штамм 6 от O. verrucosus Казахского района.

Приведенные выше опыты показывают, что морские свинки болеют от вскармливания на них клещей O. verrucosus на 80% и больше и совсем не болеют от укуса клещей O. alactagalis. Белые мыши, наоборот, мало болеют от укуса клещей O. verrucosus—в 30% случаев, в то время как от укуса клещей O. alactagalis болеют до 70% и более.

У переболевших животных вырабатывается иммунитет не только к данному штамму, но и к другим штаммам, выделенным от одного и того же вида клеща O. verrucosus из разных местностей (табл. 6). Свинки под № 4, 7, 8, 9, 11, заболевшие первый раз от заражения штаммом 5, через 3—9 мес. после выздоровления от первой инфекции, вновь были заражены штаммом 5. Ни одна из свинок не заболела, что говорит о вырабатывании стойкого иммунитета к данному штамму. После этого опыта свинкам № 4 и 7 через 2 и 8 мес. 10 дней вводили штамм 6, давший также отрицательный результат, а свинке № 21, заболевшей в первый раз от штамма 5, через 2 мес. вводили штамм 6. Эта свинка также не заболела. Свинке № 10, заболевшей в первый раз штаммом 6, повторно, через 2 мес. после выздоровления, вводили штамм 5 и получили также отрицательный результат. Контрольные свинки № 14 и 27 заболели от штаммов 5 и 6.

Опыты со свинками показывают, что спирохеты разных штаммов, но выделенные от клеща O. verrucosus, вырабатывают стойкий иммунитет по отношению друг к другу (табл. 6). Поскольку в Армянской ССР существуют два вида клещей-переносчиков возбудителя клещевого возвратного тифа, то нужно говорить о существовании соответ-

ственно двух видов спирохет—возбудителей болезни. Мы в своей работе стремились выяснить и этот вопрос. При определении вида возбудителя мы руководствовались следующим:

1. Восприимчивостью и чувствительностью к этим возбудителям морских свинок и белых мышей.

2. Характером и течением болезни животных и вызванного иммунитета к данному штамму.

3. Результатами перекрестного заражения животных разными штаммами (5,6) возбудителей, выделенных от клещей O. verrucosus, собранных в Армении и в Казахском районе.

Таблица 6

Опыты повторного заражения морских свинок гомологичным и гетерологичным штаммами, введением внутрибрюшинно крови морской свинки, содержащей спирохеты.

№ морских свинок	Каким штаммом заболели I раз	Повторное заражение			
		на какой день после первого заболевания	какими штаммами заражены II раз	дата опыта	результат
4	5	270 дней	5	10/3 1960	не заболела
4	5	372 „	6	17/5 „	„
7	5	140 „	5	12/3 „	„
7	5	366 „	6	22/11 „	„
8	5	90 „	5	12/3 „	„
9	5	90 „	5	12/3 „	„
10	6	94 „	5	12/3 „	„
10	6	350 „	6	22/11 „	„
14	контрольная		5	12/3 „	заболела
11	5	285 „	5	22/11 „	не заболела
21	5	60 „	6	23/11 „	„
27	контрольная		6	25/11 „	заболела

В наших опытах оба клеща O. verrucosus и O. alactagalis являлись переносчиками клещевого возвратного тифа, но по-разному заражали лабораторных животных. Чувствительной к возбудителю, передаваемому клещами O. verrucosus, является морская свинка. Болеют и белые мыши, но в меньшей степени. К возбудителю, передаваемому клещами O. alactagalis, чувствительным животным является белая мышь (табл. 3).

Болезнь у морских свинок протекает тяжелее, иногда со смертельным исходом; падеж белых мышей, наблюдается в редких случаях. На основании данных опытов мы предполагаем идентичность спирохет, передаваемых штаммами 5 и 6, по следующим соображениям: а) оба штамма возбудителя имеют общего переносчика-клеща O. verrucosus; б) болезнь морских свинок, вызванная этими штаммами, протекает однообразно; в) оба штамма вызывают у животных стойкий взаимный иммунитет.

Возбудитель, передаваемый клещами O. alactagalis, не заражает морских свинок; чувствительными к нему являются белые мыши, причем болезнь переносят легко.

Вышеизложенные данные дают нам основание предполагать наличие в Армении двух видов возбудителей—спирохет клещевого

возвратного тифа. За спирохетой, передаваемой клещами O. verrucosus, следует оставить название Sp. caucasica Kandelakyi, а за возбудителем—спирохетой, передаваемой клещами O. alactagalis, до выяснения его точных иммунологических свойств оставить название Sp. armenica, данное А. И. Исаакяном.

Необходимо дальнейшее изучение распространенности клещей рода Ornithodoros в Армении с определением их вида, а также выяснение роли клещей в передаче других инфекций.

Выводы

1. К настоящему времени нами установлено наличие в АрмССР двух видов клещей, спирохетоносителей—O. verrucosus и O. alactagalis, которые одинаково распространены по республике и встречаются даже на одних и тех же территориях.

2. Оба вида клещей являются передатчиками возбудителей клещевого возвратного тифа, причем O. verrucosus передает Sp. caucasica, а O. alactagalis—Sp. armenica.

3. Чувствительной к заражению от укуса клещей O. verrucosus является морская свинка, а от укуса клещей O. alactagalis—белая мышь. Морские свинки от укуса O. alactagalis совсем не болеют.

4. Для определения спонтанной зараженности клещей O. verrucosus нужно их кормить на морских свинках, а клещей O. alactagalis—на белых мышах.

5. Клещи O. verrucosus более стойки и долговечны; живут до 7 и более лет, а O. alactagalis в тех же условиях живут от 1 до 3 лет. Клещи за все время нахождения в лаборатории (7 и более лет) беспрерывно заражали морских свинок и белых мышей.

Ереванская городская
дезинфекционная станция

Поступило 25.VI 1963 г.

Խ. Հ. ՉՈՒԲԱՐՅԱՆ

ORNITHODOROS ՅԵՂԻ ՏԻԶԵՐԻՆ ԾՈՎԱՅԻՆ ԽՈՉՈՒԿՆԵՐԻ ԵՎ ՍՊԻՏԱԿ ՄԿՆԵՐԻ ՎՐԱ ԿԵՐԱԿՐԵԼՈՎ՝ ՏԻԶԱՅԻՆ ՀԵՏԱԴԱՐՁ ՏԻՖՈՎ ՎԱՐԱԿԵԼՈՒ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ՓՈՐՁԵՐԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Տիզային հետադարձ տիֆի փոխադրիչը Հայաստանում, որ Ա. Ի. Իսահակյանը կոչում է O. alactagalis, Ե. Ն. Պավլովսկին համարում է մերձավոր O. nereensis-ին: Մեր և մի քանի ուրիշ հեղինակների աշխատանքները ցույց տվին, որ Հայաստանում կա նաև հետադարձ տիֆի փոխադրիչ մի ուրիշ տեսակ տիզ—O. verrucosus:

Տիզային հետադարձ տիֆի փոխադրման մեջ այդ երկու տեսակ տիզերի դերը պարզելու և նրանց բնականաբար ապրոխետաններով վարակված լինելը

հաստատելու համար բնութ յան մեջ հավաքված այդ երկու տեսակի տիզերը դրվեցին ծովային խոզուկների, սպիտակ մկների և ևս ու դորշատուչ առնետների վրա:

Փորձերը ցույց տվին, որ O. alactagalis *տիզը ծծելով վարակում է սպիտակ մկներին և առնետներին, բայց չի վարակում ծովային խոզուկներին: Ընդհակառակը՝* O. verrucosus *տիզը ամեն դեպքում վարակում է ծովային խոզուկներին, բայց հազվադեպ դեպքում է վարակում սպիտակ մկներին: Ուրեմն՝ տիզերի բնական վարակվածությունը ստուգելու և հաստատելու համար պետք է* O. verrucosus *տիզերին կերակրել ծովային խոզուկների վրա, իսկ* O. alactagalis *տիզերին—սպիտակ մկների և առնետների վրա:*

O. verrucosus *տիզը ավելի դիմացկուն ու երկարակյաց է. լաբորատորիայում արտաքին միջավայրի միատեսակ պայմաններում (ջերմություն, խոնավություն, օդ) այդ տեսակը ապրում է 6—7 և ավելի տարիներ, իսկ* O. alactagalis*-ը—միայն 1—3 տարի:*

Թե Հայաստանում և թե Ադրբեջանի Դաշտախ շրջանում հավաքված O. verrucosus *տիզերի փոխադրած սպիրոխետների շտամները ստուգել վիրուլենթ դուրս եկան ծովային խոզուկների վերաբերմամբ՝ պատճառելով վարակված կենդանիների 50 և ավելի տոկոսների սդնչացում՝ հաճախ կաթվածահարության նշաններով, մինչդեռ* O. alactagalis *տիզերի հաղորդած սպիրոխետների շտամները դուրս եկան ավելի պակաս վիրուլենթ, և նրանցով վարակված սպիտակ մկները չնչին կորուստ ունեցան:*

Հենվելով հիշյալ փաստերի վրա, մենք ենթադրում ենք, թե Հայաստանում գոյություն ունեն տիզային հետադարձ տիֆ առաջացնող երկու զանազան տեսակի սպիրոխետներ, որոնք տարբերվում են իրարից թե իրենց իմունոլոգիական հատկություններով և թե նրանց փոխադրող տիզերի տեսակներով, մի տեսակի սպիրոխետների փոխադրիչն է O. verrucosus*-ը, իսկ մյուսինը՝* O. alactagalis*-ը:*

Թողնելով Ա. Ի. Իսահակյանի ստած Spirochaeta armenica *անունը միայն* O. alactagalis *տեսակի տիզերի փոխադրած սպիրոխետների համար, մենք առաջարկում ենք անվանել այն սպիրոխետը, որ փոխադրում է Հայաստանում* O. verrucosus *տիզը,* Spirochaeta caucasica (Kandelakyi)*:*

Պետք է շարունակել ուսումնասիրել Ornithodoros *ցեղի տիզերի թե տեսակային կազմը Հայաստանում, նրանց աշխարհագրական տարածվածությունը ռեսպուբլիկայում, և թե նրանց դերը բացի տիզային հետադարձ տիֆից, նաև ուրիշ վարակիչ հիվանդությունների փոխադրության մեջ:*

ЛИТЕРАТУРА

1. **Даль С. К.** Животный мир АрмССР. Ереван, 1954, т. 1.
2. **Исаакян А. И.** Микробиология, эпидемиология и иммунобиология, 1936, 17, 16, 820.
3. **Канделаки С. П.** Мед. паразитология и паразитарные болезни, 1935, 4, 1—2, 65.
4. **Канделаки С. П.** Кавказский клещевой возвратный тиф. Тбилиси, 1941.
5. **Москвин И. А.** Клещевой спирохетоз. Медгиз, 1962.
6. **Павловский Е. Н.** Клещевой возвратный тиф. Медгиз, 1944.
7. **Петрищева П. А.** Переносчики-возбудители природно-очаговых болезней. М., 1962.
8. **Поспелова-Штром М. В.** Клещи орнитодороны и их эпидемиологическое значение. М., 1953.

9. **Поспелова-Штром М. В.** Мед. паразитология и паразитарные болезни, 1961, 3, 308.
10. **Чубарян Х. А.** Труды III Закавказ. съезда по борьбе с малярией и другими тропич. заболеваниями, Тбилиси, 1939, стр. 537.
11. **Чубарян Х. А.** Труды I съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов АрмССР, Ереван, 1959, стр. 327.
12. **Чубкова А. И., Мнацаканян М. С.** Труды ин-та малярии и мед. паразитологии, Ереван, 1951, 5, стр. 123.
13. **Шустров А. К.** Зоологический журнал, 1956, 7, 35, 986.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

IV, № 1, 1964

Журн. экспер. и клинич. медицины

Ն. Մ. ԱՅԼԱՄԱԶՅԱՆ

ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐԻ ՏԱՐԱԾՄԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ ԵՎ ՀԱԿԱՀԻԱՅՈՒՐՈՆԻՊԱԶԱՅԻՆ ՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏՈՒՄ

Մետաստազների առաջացումը օրգանիզմի տարբեր մասերում հետևանք է քաղցկեղային ուռուցքի օջախներից բջիջների տեղափոխմանը, որը հիմնականում կատարվում է լիմֆատիկ և արյան անոթների միջոցով: Որոշ հեղինակների կարծիքով, մետաստազներ կարող են առաջանալ և զարգանալ օրգանիզմի ղանազան հատվածներում և օրգաններում միմիայն այն դեպքերում, երբ քաղցկեղային բջիջները բերված են առաջնային ուռուցքի օջախներից:

Ըստ Ն. Ն. Պետրովի (12, 13), Մ. Բ. Բաբաևի (1) և Ի. Ա. Սուխինի (21) կարծիքների, մետաստազներ կարող են նաև առաջանալ երկրորդային կարգով ախտահարված օրգանի ուռուցքների բջիջներից: Նրանց առաջացման հավանական պատճառները պետք է որոնել քաղցկեղի ձևի, նրա բջիջների ինֆիլտրատիվ ձևով աճման ինտենսիվության և անոթային սիստեմի տրուկտուրային վիճակի մեջ: Ամեն մի բջջային էմբոլիա դեռ դա մետաստազ չէ: Նրանց առաջացումն ու զարգացումը պայմանավորված է այն միջավայրով և նպաստավոր պայմաններով, որում ընկնում են քաղցկեղի բջիջները:

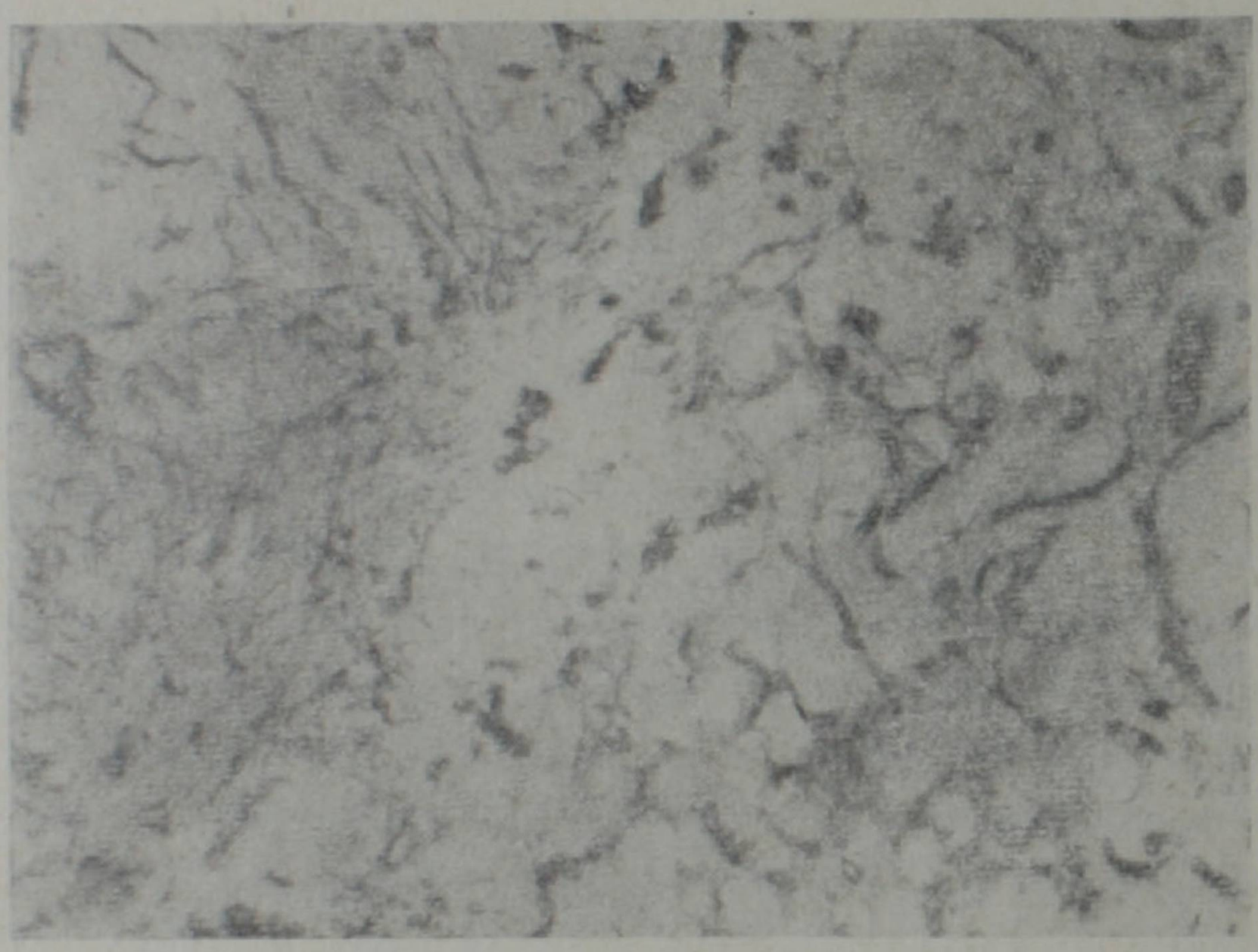
Այս հարցերի պարզաբանման համար մեր կողմից ճագարների վրա կատարված են փորձեր, որոնց հիման վրա որոշակիորեն կարելի է հայտնել այն կարծիքը, որ լիմֆոգեն և հեմատոգեն ճանապարհներով տեղափոխվող քաղցկեղային բջիջները ոչ բոլոր դեպքերում են, որ առաջացնում են մետաստազներ:

Փորձերի առաջին սերիայի 28 և երկրորդ սերիայի 38 ճագարների երակների մեջ ներարկված են եղել Բրոուն-պիրսի ուռուցքից պատրաստված բջջային սուսպենզիան:

Ճագարների դիահերձումից պարզված է, որ չնայած բոլոր ճագարների ախտահարումը կատարվել է միևնույն պայմաններում, սակայն առաջին սերիայի №№ 21,33 և 2-րդ սերիայից №№ 8, 26 և 34 ճագարները բոլորովին ախտահարված չեն եղել: Այդ նշանակում է, որ արյան մեջ ներարկված ուռուցքի բջիջները այդ ճագարների մոտ չեն զարգացել, այլ ոչնչացել են: Ճագարների զգալի մասի մոտ մետաստազները տարածվել են գրեթե բոլոր ներքին օրգաններում, այլ կերպ տեղի է ունեցել լրիվ գեներալիզացիա: Իսկ մնացածների մոտ մետաստազները եղել են տարբեր քանակությամբ, այն էլ մի քանի օրգաններում: Նշանակում է, որ ոչ բոլոր դեպքերում և լոկալիզացիաներում է, որ գոյություն են ունեցել նպաստավոր պայմաններ քաղցկեղային բջիջների պատվաստման և զարգացման համար:

Մի շարք հեղինակներ՝ Ե. Ա. Տատարինովը [22], Ա. Յա. Սինայը [16], Գ. Ի. Ռոսկինը [15], Ա. Ա. Բոգոմոլեցը և Ի. Նեյմանը [2], Ռ. Ե. Կավեցկին

[3], վ. Պ. Միխայլովը [5, 6] և Ի. Մ. Պեչատնովիչը [8, 9] գտնում են, որ մետաստազների տարածման և զարգացման պրոցեսները հիմնականում կախված են ռետիկուլո-էնդոթելյալ սիստեմի ռեակտիվականությունից։ Նրանց առաջացումը և զարգացումը հնարավոր է դառնում միմիայն շարակցական հյուսվածքի ռեակտիվության ճնշվածության կամ նվազման դեպքերում։ Այս կոնցեպցիան մասամբ հաստատվում է մեր պատոմորֆոլոգիական ուսումնասիրություններից ստացված տվյալներով, որտեղ «արտագ և դանդաղ աճման վիճակների» առկայությունը քաղցկեղային օջախներում պայմանավորված է արտիրոֆիլ թելավոր ստրուկտուրաների կողմից ցուցաբերվող պաշտպանական ֆունկցիայով։



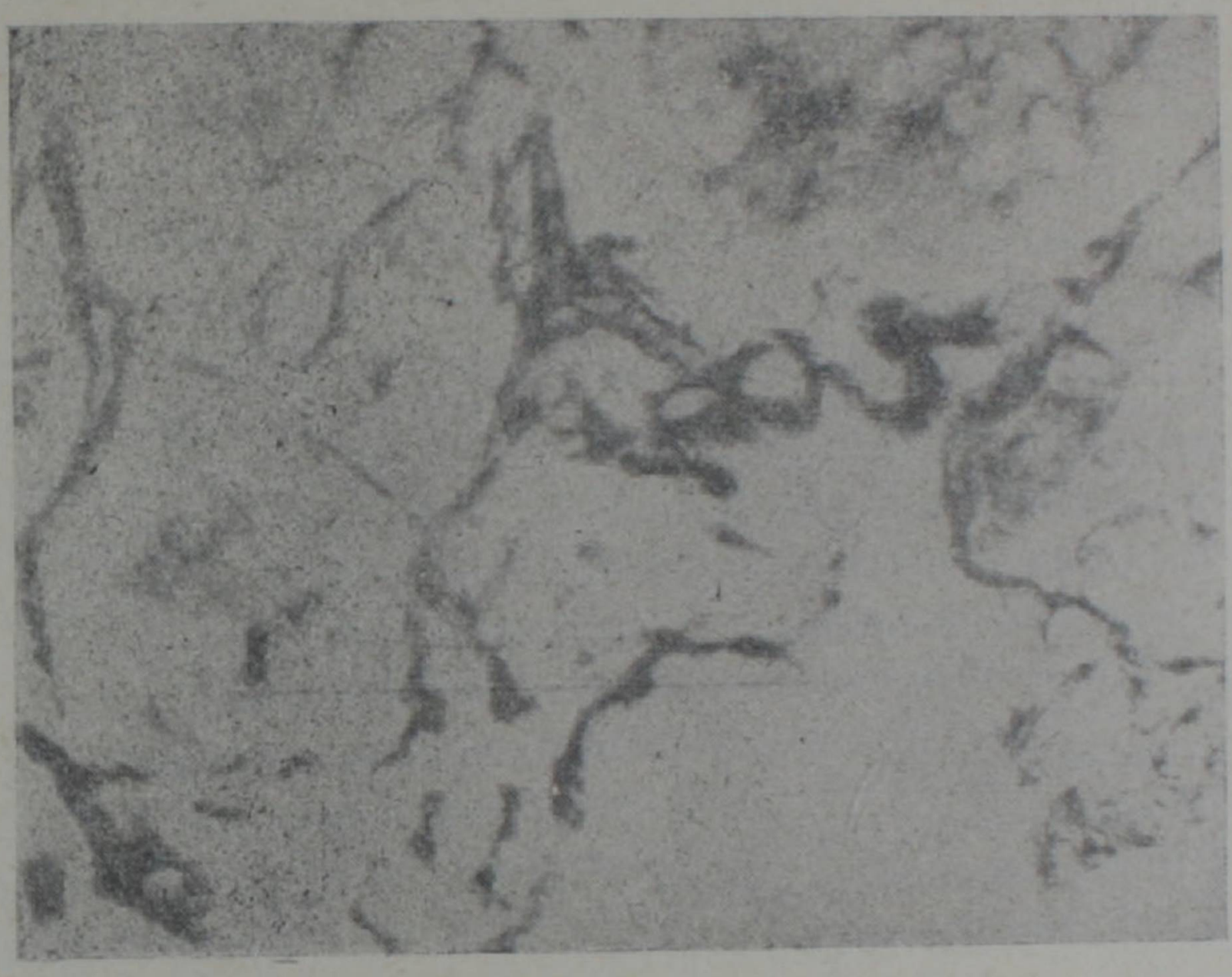
Նկ. 1. Արտերոֆիլ թելերում առաջացած փոփոխությունները մետաստազի ենթարկված լիմֆատիկ հանգույցներում։

Ժամանակակից բմբռնմամբ ուռուցքների տարածումը պետք է դնահատել որպես օրգանիզմում տեղի ունեցող բիոլոգիական պրոցեսի և ոչ թե սոսկ քաղցկեղային բջիջների մեխանիկական տեղափոխություն։ Այս տեսակետից մետաստազների տարածման ճանապարհները՝ հատկապես լիմֆատիկ սիստեմը հանդիսանում են ոչ թե սոսկ ուղիներ, որոնց միջով անարգելք ձևով օտոգրադ ուղղությամբ քշվում տարվում են լիմֆայի և արյան հոսանքների միջոցով քաղցկեղային բջիջների խմբերը, այլ նրանք հանդիսանում են որպես բիոլոգիական ռեակցիայի ճանապարհներ։

Մետաստազների առաջացման հարցում, բացի տարածման ուղիներից, դեր են խաղում նաև այլ ֆակտորներ, որոնց մասին գրականության մեջ գոյություն ունեն տարբեր կարծիքներ։

Բ. Մ. Սոլովյովը [19] մետաստազների տարածման և զարգացման պրոցեսը ամբողջովին պայմանավորում է նոր միջավայրի կամ օրգանի մակերեսային լարվածությամբ և ջրածնային իոնների կոնցենտրացիայի աստիճանով։ Հեղինակի կարծիքով, սրտի և փայծաղի հյուսվածքներում մակերեսային բարձր լարվածության առկայության հետևանքով մետաստազները այդ օրգաններում չեն առաջանում։ Հակառակ դրան մակերեսային փոքր լարվա-

ծության օրգաններում՝ լյարդում և թոքերում մետաստազներ հաճախ են առաջանում։ Թվում է, որ անբավարար կլինի և հնարավոր չէ այդ բարդ պրոբլեմի բացատրությունը միմիայն պայմանավորել մակերեսային լարվածությամբ և կամ ջրածնային իոնների կոնցենտրացիայի աստիճանով, աչքաթող անելով շարակցական հյուսվածքի ֆիզիոլոգիական սիստեմի ռեակտիվականությունը, ներվային սիստեմի ֆունկցիոնալ վիճակը, որոնցով պայմանավորված են օրգանիզմում տեղի ունեցող բիոլոգիական պրոցեսների ընթացքը։



Նկ. 2. Արգիրոֆիլ թելերում առաջացած փոփոխությունները լիմֆատիկ հանգույցներում, որոնք մետաստազներ չեն պարունակում։

Մետաստազների տարածման և զարգացման հարցերում խոշոր նշանակություն ունեն օրգանիզմի իմունոբիոլոգիական հատկությունները, որոնք բավական սերտ կերպով կապված են ներվային սիստեմի ռեակտիվականության և նրա ֆունկցիոնալ վիճակի հետ։

Ա. Ա. Սոլովյովը [17, 18], Ս. Ի. Լեբեդինսկայան [4] իրենց փորձերով ապացուցել են, որ պերիֆերիկ ներվային սիստեմի սիմպատիկ և վագուս ներվերի վնասման դեպքում մետաստազների տարածումը ավելի հաճախանում է։

Հայտնի է նաև, որ ոչ ռադիկալ օպերատիվ միջամտությունից, կամ բիոպսիաներից հետո է՛լ ավելի հաճախանում են մետաստազների առաջացումը։ Այս նշանակում է, որ ներվային սիստեմի տրավմայի և գրգիռների դեպքում, ավելի հաճախ են տեղի ունենում մետաստազների տարածումը։ Այս հանգամանքը հաստատվել է նաև մեր կողմից ճագարների վրա կատարված երրորդ սերիայի փորձերով։

Ուրեմն, պետք է ենթադրել, որ ներվոռեֆլեկտոր մեխանիզմները կարեվոր նշանակություն ունեն մետաստազների տարածման և առաջացման պրոցեսում։

Ինչպես ուռուցքների, նույնպես և մետաստազների առաջացման և տարածման պրոցեսներում ներվային սիստեմի կարևորագույն դերի մասին հի-

շատակումների կարելի է հանդիպել Ա. Սպերանսկու [20], Ի. Պ. Տերեշչենկոյի [23], Վ. Ն. Պոպովի [14] և Ն. Մ. Պեյսախովիչի [10, 11] աշխատություններում:

Հայտնի է, որ լիմֆատիկ հանգույցները բավական մեծ դեր են խաղում ինֆեկցիայի տարածումը արգելակելու պրոցեսում: Հարց է առաջ գալիս, արդյո՞ք լիմֆատիկ հանգույցները նույնպիսի դեր կատարում են չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ մետաստազների տարածման հարցում, թե ոչ:

Ոմանք կարծում են, որ լիմֆատիկ հանգույցները մետաստազների տարածման պրոցեսում ոչ մի դեր չունեն: Իհարկե, նման կարծիքի հետ դժվար է համաձայնվել այն պարզ պատճառով, որ լիմֆատիկ գեղձերի անատոմո-հիստոլոգիական կառուցվածքն ու հատկությունները մեզ հիմք են տալիս ենթադրելու, որ նրանք բիոլոգիական ֆիլտրերի դեր են կատարում նաև չարորակ նորագոյացությունների դեպքում, որտեղ քաղցկեղի բջիջները բռնվում և արգելակվում են, իսկ երբեմն էլ ենթարկվում են քայքայման: Այս ապացուցվում է նրանով, որ արգանդի պարանոցի քաղցկեղի դեպքում հաճախ մետաստազներ են առաջանում կոնքի խոռոչի առաջին էտապի լիմֆատիկ ֆիլտրերում, բայց երկար ժամանակ ախտագերծ են մնում հաջորդ էտապի լիմֆատիկ հանգույցները: Հավանաբար այդ տեղի է ունենում լիմֆատիկ գեղձերում, քաղցկեղային բջիջների արգելակման հետևանքով:

Չարորակ նորագոյացությունների տարածման պրոցեսում լիմֆատիկ գեղձերի արգելակող դերն ապացուցվում է նաև հետևյալ բացատրությամբ. մեր փորձերում ճագարի ամորձիների մեջ Բրոուն-պիրսի ուռուցքի սուսպենզիան ներարկելուց հետո երկար ժամանակ ախտահարման պրոցեսը մնում է ամորձիների և նրանց հարևան ռեգիոնար, լիմֆատիկ հանգույցների շրջանակում: Հակառակ դրան ամենակարճ ժամանակում Բրոուն-պիրսի ուռուցքի ախտահարման լիակատար գեներալիզացիա է տեղի ունենում ողջ օրգանիզմում, երբ ուռուցքի սուսպենզիան ներարկվում է ճագարի ականջի երակի մեջ: Այս հանգամանքը պայմանավորված է նրանով, որ արյան անոթները իրենց ճանապարհին ֆիլտրեր և արգելակներ չունեն, որոնցով հարուստ են լիմֆատիկ ուղիները:

Արգանդի պարանոցի քաղցկեղի վիրահատությունների ժամանակ հեռացված լիմֆատիկ հանգույցների պաթո-հիստոլոգիական քննությունների պարզված է, որ երբեմն այդ մակրոսկոպիկ մեծացած հանգույցները իրենց մեջ մետաստազներ չեն պարունակում:

Նմանօրինակ պատկեր լիմֆատիկ հանգույցներում հանդիպել ենք նաև Բրոուն-պիրսի ուռուցքով ախտահարված ճագարների մոտ մեր կատարած փորձերի ժամանակ: Նշանակում է չնայած նրան, որ այդ լիմֆատիկ հանգույցները մեծացած են և իրենց արտաքին տեսքով նման են մետաստազներով բռնված լիմֆատիկ հանգույցներին, սակայն նրանք իրենց մեջ քաղցկեղի բջիջներ չեն պարունակում: Լիմֆատիկ այն հանգույցները, որոնց մեջ բռնված են քաղցկեղային բջիջների մետաստազները, բնականաբար նրանց անմիջական ազդեցության հետևանքով էլ տեղի է ունենում լիմֆատիկ հանգույցների կոնսիստենցիայի, ծավալի և մորֆոլոգիական փոփոխությունները:

Հարց է առաջ գալիս, իսկ ինչն է հանդիսանում մետաստազներ չպարունակող լիմֆատիկ հանգույցների մեծացման պատճառը: Այս հարցի պարզաբանման համար անհրաժեշտ է դիմել լիմֆատիկ հանգույցների պաթոհիստո-

լոգիական ուսումնասիրություններից ստացված տվյալների օգնությամբ նրանց անալիզի հարցում մեզ կլակետ են ծառայել այն հիմնական բացատրությունները, որոնք բխել են արգանդի պարանոցի քաղցկեղի զարգացման օրինաչափությունից և քաղցկեղային ուռուցքի և արգիրոֆիլ թելավոր ստրուկտուրաների փոխհարաբերությունից:

Մտահղացման այս հարցում մեզ բավականաչափ օգնել է Բ. Օգնևի [7] հաղորդումները այն մասին, որ կարբունկուլների հողի վրա առաջացած սեպսիսով մահացածների մոտ, բավական հաճախ հայտնաբերվել են խիստ մեծացած ռեգիոնար լիմֆատիկ հանգույցներ: Այդ հանգույցները ենթարկված են եղել դեգեներատիվ և նեկրոտիկ փոփոխությունների, նույնիսկ այն դեպքերում, երբ նրանց մեջ որևէ տիպի հարուցիչներ չեն հայտնաբերվել:

Հեղինակը նշում է այն մասին, որ երբ ախտահարված օջախից, կարճ ժամանակի ընթացքում, բակտերիաները լիմֆատիկ ճանապարհների միջոցով հասնում են հանգույցներին, նրանց առկայությունը այդ ախտահարված դեղձերում մեծամասամբ որևէ կլինիկական արտահայտություն չեն ունենում:

Լիմֆատիկ հանգույցները ենթարկվում են փոփոխությունների և ունենում են իրենց կլինիկական-արտահայտությունը միայն այն դեպքերում, եթե մինչ բակտերիաների մուտք գործելը, նախորոք տոքսինների ազդեցության տակ տեղի են ունեցել լիմֆատիկ դեղձերի որոշ փոփոխությունները:

Այս կոնցեպցիան փոքր ինչ այլ բացատրություններով իր արտահայտությունն է գտել մեր պաթոհիստոլոգիական ուսումնասիրություններում:

Ինչպես երևում է նկար 1-ից (ախտահարված լիմֆ. հանգույց) և նկ. 2-ից (չախտահարված լիմֆ. հանգ.) իրենց արգիրոֆիլ թելերում առաջացած մորֆոլոգիական փոփոխություններով, ինչպիսիք են թելերի լուծումը, նրանց ֆրագմենտացիան և հատիկավորումը, նրանք բավական նման են միմյանց: Նշանակում է լիմֆատիկ հանգույցներում արգիրոֆիլ թելավոր ստրուկտուրաների փոփոխությունները տեղի են ունենում նաև մետաստազների բացակայության դեպքում:

Հիմնական արգիրոֆիլ թելերի այս փոփոխությունները հետևանք են նրա գլխավոր բաղկացուցիչ մասը կազմող հիալուրոնային թթվի փոփոխությունների, որոնք տեղի են ունենում հիալուրոնիդազա էնզիմի ազդեցության տակ:

Քաղցկեղային ուռուցքի հիմնական օջախներից հիալուրոնիդազա էնզիմը, լիմֆատիկ ճանապարհների միջոցով տարածվելով, հասնում է նրա հանգույցներին: Այստեղ հավանաբար հիալուրոնիդազան ազդելով հիմնական արգիրոֆիլ նյութի թելավոր ստրուկտուրաների վրա, առաջացնում է խորը մորֆոլոգիական փոփոխություններ և դրանով իսկ նախապատրաստում ու նպաստավոր պայմաններ է ստեղծում քաղցկեղային բջիջների հետագա մուտք գործելուն և զարգացմանը: Լիմֆատիկ հանգույցներում առաջացած փոփոխությունների հետևանքով, նրանց պերիֆերիկ հատվածներում, որպես պատասխան ռեակցիա, տեղի են ունենում արգիրոֆիլ նյութի ռեակտիվ երևույթները, որոնք արտահայտվում են նրա մեմբրանների հաստացմամբ՝ ի հաշիվ նոր թելերի առաջացման:

Այս բոլորի հիման վրա կարելի է եզրակացնել, որ հիալուրոնիդազայի ազդեցության տակ, արգիրոֆիլ հիմնական նյութի թելավոր ստրուկտուրաում առաջացած մորֆոլոգիական փոփոխությունների հետևանքով տեղի է

ունենում լիմֆատիկ հանգույցի բարիերային սիստեմի ֆունկցիոնալ կարողության նվազումը:

Հիալուրոնային թթվի հիդրոլիզի հետևանքով լիմֆատիկ հանգույցները անհամեմատ ավելի թափանցելի են դառնում քաղցկեղի բջիջների համար: Նշանակում է գեղձերում ստեղծվում են նպաստավոր պայմաններ, որտեղ գրեթե անարգել ձևով կարող են կանգ առնել լիմֆատիկ ճանապարհներով բերված քաղցկեղային բջիջները և զարգանալ: Մետաստազների առաջացման և նրանց հաճախականության հարցում, հիալուրոնիդազա էնզիմի դերն ու նշանակությունը բավական ակնառու ձևով հանդես է եկել ճագարների վրա մեր կատարած փորձերի առաջին սերիայում, որտեղ բոլոր ճագարները բաժանված են եղել չորս խմբի և պատվաստվել են Բրաուն-պիրսի ադենոկարցինոմայով:

Պատվաստումից հետո, հաջորդ օրվանից սկսած 1-ին խմբի ճագարներին ներարկվել է անտիբլաստիկ նյութերից՝ 0,2 մգ դոպան, 0,15 մգ գեպարինի հետ միասին, իսկ 2-րդ խմբի ճագարներին ներարկվել է միայն դոպան 0,2 մգ, 3-րդ խմբի ճագարներին ներարկվել է մեկ օր ընդմիջումներով 10%-ոց գիազայի լուծույթից 0,15 մլ(1կգ կենդանու քաշին) և 4-րդ խմբի ճագարները պահվել են կոնտրոլի համար:

Ճագարների դիահերձումները կատարված են ախտահարումից՝ 35—37 օր հետո, որոնց տվյալները ցույց են տրված № 1 աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

Ճագարների ներքին օրգանների ախտահարումը Բրաուն-պիրսի ադենոկարցինոմայով

Ախտահարված օրգաններ	Ներքին օրգանները ինչ չափով են ախտահարված մետաստազներով			
	1-ին խմբի ճագարները	2-րդ խմբի ճագարները	3-րդ խմբի ճագարները	4-րդ խմբի ճագարները
Լյարդ	±	+ + +	+ + + +	
Ծարպոն	+ —	+ +	+ + + +	
Ագինները		+	+ +	
Մեջընդերք		+	+ + +	
Երիկամներ	+ —	+ +	+ + + +	
Որովայնի պատեր	+	±	+ + + +	
Կոնքի խոռոչ		+	+ + +	+ + +
Դիաֆրագմա	±	+	+ + + +	+ + +
Պլևրա			+ + +	+
Թոքեր		+	+ + + +	+ +
Սիրտ			եզակի եզակի	եզակի —
Ուղեղ				
Հեղուկ որովայնի խոռոչում			25—75,0	10—25,0
Հեղուկ կրծքի խոռոչում			10—20,0	—

Ծանոթություն—Ներքին օրգանների ախտահարման ինտենսիվությունը գնահատելու համար պայմանականորեն վերցրված են գումարման նշաններ. (ընդօրինակված է Ս. Պապոյանից (1961 թ.): Որևէ օրգանում եզակի թվով հանգույցներ առաջանալու դեպքում գրանցում ենք մեկ գումարման նշանով: Եթե հանգույցների թիվը չի անցնում 10-ից գրանցում ենք երկու (+ +) նշանով և երեք (+ + +), երբ հանգույցները գրավում են տվյալ օրգանի

երկու երրորդը: Վերջապես չորս, երբ հանգույցները գրավում են ամբողջ օրգանը:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ներքին օրգանների ախտահարումը ամենից ծանր ձևով արտահայտված է 3-րդ խմբի ճագարների մոտ, որոնց ներքին օրգանների զգալի մասը ախտահարված են ամբողջովին:

Այս խմբի ճագարներին ներարկված է երկու օրը մեկ անգամ 0,15 միլիլիտր գիպազայի լուծույթ, որը նպաստավոր պայմաններ է ստեղծել ադենոկարցինոմայի մետաստազների ավելի ինտենսիվ և արագ տարածման համար: Այս ամենի հետևանքով ստեղծվել է ուռուցքային պրոցեսի լիակատար գեներալիզացիան:

Հակառակ դրան, առաջին և երկրորդ խմբի ճագարների մոտ, որոնց ախտահարումից հետո սիստեմատիկ կերպով ներարկվել է դոպան և գեպարին, ներքին օրգանների ախտահարումը աննշան չափերի է հասնում: Նշանակում է այդ միջոցների օգտագործմամբ, այս կամ այն չափով արգելակվել է ադենոկարցինոմայի զարգացման պրոցեսը:

Չորրորդ խմբի ճագարների մոտ ներքին օրգանների վիճակը անհամեմատ ավելի թեթև է, քան 3-րդ խմբի ճագարների մոտ. սակայն ախտահարման չափն ավելի ինտենսիվ է, քան 2-րդ և հատկապես 1-ին խմբի ճագարների ներքին օրգաններում: Ինչպես տեսնում ենք մեր կատարած փորձերից՝ ուռուցքների զարգացման, ինչպես և մետաստազների տարածման պրոցեսներում կարևոր դեր է կատարում էնզիմ հիալուրոնիդազան, որը հիդրոլիզի ենթարկելով հիմնական արգիրոֆիլ նյութի գլխավոր կոմպոնենտ հիալուրոնային թթվին՝ մորֆոլոգիական զգալի փոփոխություններ է առաջացնում արգիրոֆիլ թելավոր սարուկտուրաներում, որով և ստեղծվում են նպաստավոր պայմաններ մետաստազների զարգացման համար: Աղյուսակի տվյալներից երևում է, որ մետաստազների տարածման և զարգացման պրոցեսներում արգելակող դեր է կատարում գեպարինը: Նրա առկայության դեպքում ինակտիվանում է էնզիմ հիալուրոնիդազան, որից և մետաստազների տարածման ինտենսիվությունը նվազում է:

Նշանակում է պետք է ենթադրել, որ տարբեր օրգաններում Բրաուն-պիրսի ադենոկարցինոմայի տարածման և զարգացման ինտենսիվությունը այս կամ այն չափով կախված է հիալուրոնիդազայի ազդեցությունից, որը զգալիորեն ինակտիվանում է գեպարինի ներգործության տակ:

Երևանի բժշկական ինստիտուտ
Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է 24.XII 1962 թ.

Н. М. АЙЛАМАЗЯН

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ И АНТИГИАЛУРОНИДАЗОВЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ОПУХОЛЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Р е з ю м е

Распространение метастазов из очага раковой опухоли в различные органы происходит, в основном, по лимфатическим и кровеносным путям.

Образование и развитие метастазов обусловлено той окружающей средой и благоприятными условиями, при которых развиваются раковые клетки.

Пути распространения метастазов и особенно лимфатическая система являются не только путями, через которые лимфой и кровью беспрепятственно уносятся группы раковых клеток, но и путями биологической реакции.

Под влиянием энзима гиалуронизады происходит значительное снижение защитных функций барьерных систем в результате морфологических изменений аргирофильных волокнистых структур—лимфоузлов. Подобное явление наблюдается чаще до появления метастазов.

Гепарин в значительной мере инактивирует действие энзима гиалуронидазы на структуру аргирофильного вещества, в результате чего задерживается рост опухолевого образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бабаев М. Б.** Преметастические изменения лимфоузлов при раковых новообразованиях. Бюлл. Гос. научн.-исслед. ин-та рентген., радиологии и онкологии. Баку, 1946, т. 1, 2.
2. **Богомолец А. А., Нейман И. М.** Влияние цитотоксической стимуляции и блокады ретикуло-эндотелиальной системы на прививаемость раковых трансплантатов. Вестн. микробиол. и эпидемиол, 1927, т. 6 в. 1, стр. 33—38.
3. **Кавецкий Р. Е.** Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям. Киев, 1938.
4. **Лебединская С. И.** Влияние симпатэктомии на метастазирование перевиваемой опухоли кролика Броун-Пирса. Архив биолог. наук, 1938, 1, 3, стр. 162—168.
5. **Михайлов В. П.** Рецидивы рака и воспаление. Врачебное дело, 1927, 24, стр.1804—1809.
6. **Михайлов В. П.** Рак и воспаление в клиническом отношении. Тр. конф. физ. сист. соединит. ткани. Киев, 1941.
7. **Огнев В. В.** О путях метастазирования. Архив анат. гистол. и эмбриолог., 1953, XXX, 5, стр. 18—30.
8. **Пейсахович И. М.** О патогенезе метастазирования. Врачебное дело, 1951, 5, стр. 403—412.
9. **Пейсахович И. М.** О патогенезе метастазирования. Врачебное дело, 1953, 2, стр. 117—122.
10. **Пейсахович И. М.** О причинах происхождения метастазов. Врачебное дело, 1954, II, стр. 989—994.
11. **Пейсахович И. М.** Метастазирование при перерезке вагуса. Тезисы докл. по проблеме нервной системы в опухолевом процессе и смежным вопросам, 1955, стр. 19—20.
12. **Петров Н. Н.** Злокачественные опухоли. Л., 1947, стр. 252—260.
13. **Петров Н. Н.** Основы общей онкологии в свете современного положения биологической науки. Вестник хирургии, 1949, т. 69, 1, стр. 3—8.
14. **Попов В. Н.** Роль нервнотрофической функции в развитии и метастазирования привитой опухоли. Тезисы докл. на научной сессии по пробл. нервной системы в опух. процессе и смеж. вопросам, Киев, 1955, стр. 17—18.
15. **Роскин Г. И.** Селезенка и экспериментальный рак. Вестник рентгенологии и радиологии, 1934, т. 13, в. 5, стр. 394—400.
16. **Синай А. Я.** О двойных трансплантациях злокачественных опухолей. Вопросы онкологии, 1935, т. 8, стр. 22—24.

17. **Соловьев А. А.** О метастазировании опухоли кролика Броуна-Пирса в зависимости от места прививки. Архив биолог. наук, 1937, т. 45, в. 2, стр. 139—151.
18. **Соловьев А. А.** О некоторых закономерностях метастазирования опухолей по данным эксперимента. Вопросы нейрохирургии, 1939, т. III, 2, стр. 14—22.
19. **Соловьев Б. М.** О значении поверхностного натяжения и концентрации водородных ионов в распределении раковых метастазов. Тр. Первого всеукраинского съезда терапевтов, Харьков, 1926, стр. 277—281
20. **Сперанский А. Д.** Об одном из механизмов возникновения и течения злокачественных новообразований. Труды 4-й сессии АМН СССР, М., 1948, стр. 168—174.
21. **Сухин И. А.** Некоторые соображения по вопросу происхождения рака. Бюлл. гос. н./иссл. ин-та рентгенолог., радиолог. и онкол., Баку, 1946, т. 1, вып. 1, 2.
22. **Татаринов Е. А.** О тканевой резистентности к развитию метастазов опухолей. В кн.: Физиол. сист. соединит. ткани. Киев, 1941, стр. 487—501.
23. **Терещенко И. П.** Роль добавочных раздражителей в метастазировании перевиваемой опухоли кролика. Диссертация. М., 1951.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Մովսիսյան Ի. Ա., Գասպարյան Ե. Ի. *Լյարդի որոշ ֆունկցիաների մորֆո-ֆունկցիոնալ դուգահեռները տարբեր ծագում ունեցող էքսպերիմենտալ ցնցումների ժամանակ շների մոտ* 3

Բակլավաջյան Հ. Գ. *Կենտրոնական նյարդային համակարգության մի քանի հատվածների գործունեության խոլինէրգիկ մեխանիզմների ժամանակակից պատկերացումները ըստ էլեկտրաֆիզիոլոգիական տվյալների* 9

Տիգրանյան Ռ. Ա. *Ուղեղի հյուսվածքի շնչառությունն և օքսիդացնող ֆոսֆորացումը կենտրոնական նյարդային համակարգության ֆունկցիոնալ տարբեր վիճակներում կրած դանդ-ուղեղային վնասվածքների դեպքում* 25

Յեփիջյան Բ. Ա. *Առնետների լեյկոզի ցիտոգենետիկ առանձնահատկությունը, ճառագայթահարման ազդեցության տակ, մեծահասակ կենդանիների մոտ* 31

Գասպարյան Ե. Ի. *Ֆլորոպրենային կաուչուկի արտադրության մեջ աշխատող բանվորների արյան մեջ ացետիլխոլինի պարունակության և խոլինեսթերազի ակտիվության մասին* 39

Աբգուամանյան Գ. Ա. *Թոքի քաղցկեղի ցիտոմորֆոլոգիական տարբեր հյուսվածաբանական կառուցվածքների ժամանակ* 47

Թաթարյան Ա. Հ., Գեորգյան Յ. Ա. *Միզապարկի ուռուցքների ժամանակ ցիտոսկոպիական ռենտգենոլոգիական տվյալների ուսումնասիրման շուրջը* 55

Գասպարյան Ռ. Մ. *Բազմակի միելոմայի դեպք* 61

Սիմոնյան Ջ. Մ. *Հիպոթիզիդի ազդեցությունը ջրա-էլեկտրոլիտային փոխանակության վրա արյան շրջանառության անբավարարության ժամանակ* 67

Մայրապետյան Ա. Ս. *Բրուցելյոզային ինֆեկցիայի էպիզոոտո-էպիդեմիոլոգիական բնութագիրը Հայկական ՍՍՌ-ի Սևանի ավազանի շրջաններում և պրոֆիլակտիկայի միջոցները* 75

Մայրապետյան Ա. Ս. *Շների բրուցելյոզով վարակման հարցի շուրջը* 81

Ջուրաբյան Հ. Հ. Ornithodoros *ցեղի տիպերին ծովային խոզուկների և սպիտակ մկների վրա կերակրելով՝ տիպային հետազոտ տիֆով վարակելու լաբորատոր փորձերի հետևանքները* 85

Ալլամազյան Ն. Մ. *Մետաստազների տարածման ուղիները և հակահիալուրոնիդազային միջոցների նշանակությունը ուռուցքների ժամանակ էքսպերիմենտում* 97

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

Мовсесян И. А., Гаспарян Э. И. Функционально-морфологические параллели некоторых показателей функции печени при судорожных состояниях различной природы у собак 3

Баклаваджян О. Г. Современные представления о холинэргических механизмах деятельности некоторых отделов центральной нервной системы по данным электрофизиологических исследований 9

Тигранян Р. А. Дыхание и окислительное фосфорилирование ткани мозга при черепно-мозговой травме, нанесенной при различных функциональных состояниях центральной нервной системы 25

Фичиджян Б. С. Цитогенетический анализ крысиного лейкоза в процессе адаптации его к росту у взрослых животных 31

Гаспарян Е. И. О содержании ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови рабочих, занятых в производстве хлоропренового каучука 39

Арзуманян Г. А. К цитоморфологии рака легкого различных гистологических структур 47

Татарян А. О., Херобян Ф. А. Материалы к изучению цистоскопических и рентгенологических данных при опухолях мочевого пузыря 55

Каспарян Р. М. Случай множественной миеломной болезни костей (болезнь Рустицкого—Келера) 61

Симонян З. М. Влияние гипотиазида на водно-электролитный обмен при недостаточности кровообращения 67

Майрапетян А. Х. Эпизоото-эпидемиологическая характеристика бруцеллезной инфекции в районах Севанского бассейна Армянской ССР и меры профилактики 75

Майрапетян А. Х. О заражаемости собак бруцеллезом 81

Чубарян Х. А. Результаты лабораторного заражения клещевым возвратным тифом морских свинок и белых мышей кормлением на них клещей из рода Ornithodoros 85

Айламазян Н. М. Пути распространения метастазов и антигиалуронидазовые средства при опухолях в эксперименте 97

Сдано в производство 24/XII 1963 г. Подписано к печати 30/III 1964 г. ВФ 06572.
Заказ 20. Изд. 2385. Тираж 660. Объем 6,75 п. л.

Типография Изд. АН Армянской ССР, Ереван, Барекамутян, 24