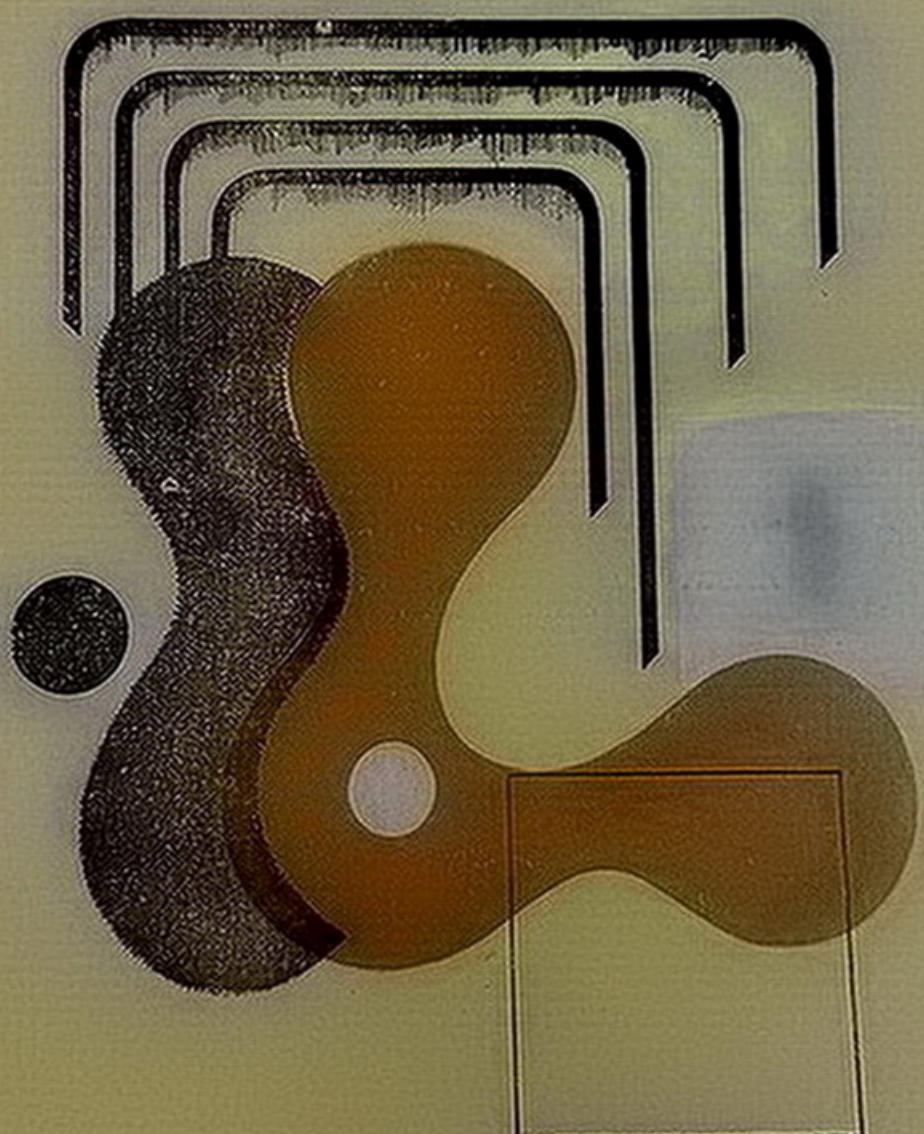
ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ
ԵՎ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՀԱՆԴԵՍ

ЖУРНАЛ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



Издается с 1961 г.
6 номеров в год

(на русском языке)

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈԼԵԿՏԻԱՅԻ ԿԱԶՄԸ

Գևորգյան Ի. Ք. *(պատ. խմբագիր)*, Աստվածատրյան Վ. Ա., Ավագյան Հ. Մ., Բակունց Ս. Ա., Բեգլարյան Ա. Հ., Գաբրիելյան Է. Ս., Միրզոյան Ս. Հ., Մխիթարյան Վ. Գ. *(խմբագրի տեղակալ)*, Ստամբոլցյան Ռ. Պ., Օճանյան Է. Ա. *(խմբագրի տեղակալ)*, Ֆանարջյան Վ. Բ.

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՐԴԻ ԿԱԶՄԸ

Ալավերդյան Ա. Գ., Ավդալբեկյան Ս. Ք., Բաղալյան Գ. Հ., Բակլավաջյան Հ. Գ., Բունյաթյան Հ. Խ., Գրիգորյան Վ. Զ., Եսայտրյան Ս. Հ., Հարությունյան Ռ. Ա., Հովհաննիսյան Ս. Ա., Մալխասյան Վ. Ա., Միրզոյան Գ. Ի., Շուքուրյան Կ. Հ., Տրդատյան Ա. Ա., Քամալյան Լ. Ա.

СОСТАВ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Геворкян И. Х. (отв. редактор), *Авакян О. М.*, *Аствацатрян В. А.*, *Бакунц С. А.*, *Бегларян А. Г.*, *Габриелян Э. С.*, *Мирзоян С. А.*, *Мхитарян В. Г.* (зам. редактора), *Оганян Э. А.* (зам. редактора), *Стамболцян Р. П.*, *Фанарджян В. В.*

СОСТАВ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Авдалбекян С. Х., *Алавердян А. Г.*, *Арутюнян Р. А.*, *Бадалян Г. О.*, *Баклавcaracteríst О. Г.*, *Бунятян Г. Х.*, *Григорян В. З.*, *Камалян Л. А.*, *Малхасян В. А.*, *Мирзоян Г. И.*, *Оганесян С. А.*, *Трдатян А. А.*, *Хачатрян С. А.*, *Шукурян К. Г.*

© Издательство АН Армянской ССР, 1979 г.
Журнал экспериментальной и клинической медицины

СОДЕРЖАНИЕ

Крупный армянский хирург А. Г. Мирза-Аваканян (к 100-летию со дня рождения) 7
Микаелян Э. М., Мелконян М. М., Мелик-Агаева Е. А., Мхитарян В. Г. Взаимоотношение липидной пероксидации и ферментных систем антирадикальной защиты клетки при иммобилизационном стрессе 11
Бахшинян М. З., Ноздрин В. И., Азнаурян А. В. Влияние витамина А и вакцины БЦЖ на содержание плазматических клеток и лимфоцитов в дерме при химическом канцерогенезе кожи у мышей 19
Григорян Г. Е. К системному анализу структурных основ механизма соматосенсорной обратной афферентации в целенаправленном поведении . . . 26
Тумян С. Дж., Хачатрян С. А., Саркисян А. Г., Адамян Г. Г. Влияние инсулина с глюкозой на некоторые стороны углеводного обмена печени при переломах длинных трубчатых костей 35
Бороян Р. Г., Акопов С. Э. Фазовые переходы в модельных мембранах под действием $ПГЕ_1$ и простациклина 42
Демирчоглян И. Г., Бабасян О. В., Галстян Д. А. Сравнительная характеристика токсичности, противоопухолевой активности ряда галоидпроизводных эмбихина и Нор HN_2 46
Ханин А. А., Оганезов Р. И., Мелик-Тангян Д. В., Чопикян С. К. Использование аллогенного костного матрикса для замещения дефектов свода черепа . 53
Бальян В. В., Казарян А. С., Гижларян М. С. Определение порога эмбриотоксического и гонадотоксического действия 1,1,2-трихлорбутадиена-1,3 и 1,1,2,3-тетрахлорбутадиена-1,3 у крыс 59
Мавелян К. Р., Езданян Б. А., Хачатурова Т. С. О попытке получения перевиваемого рака молочных желез мышей линии СЗНА 66
Тохиян С. Р., Мкртчян В. Г., Акопян Д. И. Изменение углеводного обмена у белых крыс при выполнении стандартной работы в условиях комбинированного радиационного поражения 70
Багратуни Б. Е. Серотонин в крови и тканях собак при экспериментальном панкреатите 74
Осепян И. А., Геворкян Л. А., Айвазян В. П. Мегадуоденум и его оперативное лечение 79
Григорян С. М., Журули Л. Д., Назаров Л. У., Акопян Э. Б., Чобанян Н. К. К характеристике микробной флоры парапроктитов 85
Наргизян Г. А., Коган В. Ю., Григорян А. В., Франгулян Р. А., Даштоян А. К., Оганесян Т. А., Айрапетян М. А., Оганесян Л. Т. К вопросу о профессиональной патологии в молибденовом производстве 92
Исаакян С. А., Меликян Н. Г., Миансарян И. Т., Аладжян С. П. Сравнительная оценка функциональных свойств лимфоцитов миндалин при тонзиллогенных поражениях сердца 96
Погосян А. С., Елиян Э. Н., Партев З. Х., Степанян М. А., Мурадян Л. Б., Бабаян Р. А. Сравнительные данные тромбопитопоэза и тромбопоэтической активности сыворотки крови при некоторых формах лейкоза . . 100
Нерсисян В. М., Акопян Л. П. Значение некоторых иммунологических методов исследования крови при токсикозах беременных для практического здравоохранения 105
Григорян Д. З., Окоев Г. Г., Каграманян Р. Г., Арутюнян Ж. С. Некоторые биохимические показатели околоплодных вод в оценке зрелости плода . 110
Овакимян Э. С., Бунатян М. Р., Согомонян Ж. М. Прогноз состояния внутриутробного плода и вероятности возникновения врожденных пороков развития с помощью ЭВМ и возможности их профилактики 114

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Խոշոր հայ վիրաբույժ՝ Ա. Գ. Միրզա-Ավագյանը (ծննդյան 100-ամյակին) . . . 3

Միխայելյան է Մ., Մելիոնյան Մ. Մ., Մելիք-Աղաևա Ե. Ա., Մխիթարյան Վ. Գ. Լիպիդային պերօքսիդացման և բջջի հակառադիկալ պաշտպանության համակարգի փոխհարաբերությունը իմոբիլիզացիոն սթրեսի ժամանակ 11

Բաշխինյան Մ. Զ., Նոգտրիե Վ. Ի., Ազնաուրյան Ա. Վ. Ա. վիտամինի և B3 վակցինալի ազդեցությունը պլազմատիկ բջիջների և լիմֆոցիտների քանակի վրա բուն մաշկում քիմիական կանցերոգենեզի ժամանակ մկների մոտ 19

Գրիգորյան Գ. Ս. Հետադարձ աֆերենտաշերայի կառուցվածքային կազմի համակարգչային անալիզը նպատակամետ շարժումներում 26

Թումյան Ս. Զ., Խաչատրյան Ս. Հ., Սարգսյան Ա. Գ., Ադամյան Գ. Գ. Ինսուլինի և գլյուկոզայի ազդեցությունը լյարդի ածխաջրատային փոխանակության որոշ կողմերի վրա՝ երկար խողովակավոր ոսկրերի կոտրվածքների ժամանակ 35

Բառոյան Ռ. Ղ., Ակոպով Ս. Է. Ֆազային փոփոխությունները արհեստական թաղանթներում ՊԳԷ1-ի և պրոստացիկլինի ազդեցության ներքո 42

Դեմիրճօղլյան Ի. Գ., Բաբայան Օ. Վ., Դալսյան Դ. Ա. Նոր HN_2-ի և էմբիխինի հալոիդածանցյալների շարքի միացությունների հակաուռուցքային ազդեցության և քունաբերական համեմատական բնութագիրը 46

Խաչիե Ա. Ա., Օգանեզով Ռ. Ի., Մելիք-Թանգյան Դ. Վ., Զոփիկյան Ս. Կ. Ալոգեն ոսկրային մատրիքսի օգտագործումը գանգի կամարի արատների շտկման համար . 53

Բալյան Վ. Վ., Ղազարյան Ս. Ս., Դիժլարյան Մ. Ս. 1,1,2—տրիքլորրուբադիեն—1, 3 (ՏՔՐԲ) և 1,1,2,3—տետրաքլորրուբադիեն—1,3 (ՏԵՔՐԲ) ազդեցությունը արական սեռական բջիջների և սաղմի զարգացման վրա 59

Մանվելյան Կ. Ռ., Նզդանյան Բ. Ա., Խաչատուրով Տ. Ս. ՀՅՀԱ գծային մկների կաթնագեղձերի պատվաստաճային քաղցկեղի ստացման փորձի մասին . . . 66

Թոխյան Ս. Ի., Մկրտչյան Վ. Գ., Հակոբյան Դ. Ի. Ածխաջրատային փոխանակության տատանումները սպիտակ առնետների մոտ սովորական աշխատանքի ժամանակ ռադիացիոն ախտահարումների պայմաններում 70

Բագրատունի Բ. Ե. Սերոտոնինը շների արյան և հյուսվածքների մեջ փորձարարական պանկրեատիտների ժամանակ 74

Հոսեփյան Ի. Ա., Գևորգյան Լ. Ա., Այվազյան Վ. Պ. Մեգադուոդենումն ու նրա վիրաբուժական բուժումը 79

Գրիգորյան Ս. Մ., Ժուռուլի Լ. Դ., Նազարով Լ. Հ., Հակոբյան Է. Բ., Զորաբյան Ն. Կ. Պարապրոկտիտների միկրոֆլորայի բնութագրության վերաբերյալ . . . 85

Նարգիզյան Գ. Ա., Կոզան Վ. Յ., Գրիգորյան Ա. Վ., Ֆրանգուլյան Ռ. Ա., Դաշտոյան Ա. Ք., Հովհաննիսյան Տ. Ա., Հայրապետյան Մ. Ա., Հովհաննիսյան Լ. Բ. Մոլիբդենի արտազրության մեջ պրոֆեսիոնալ պաթոլոգիայի հարցի շուրջ 92

Խաչակյան Ս. Ա., Մելիքյան Ն. Գ., Միանսարյան Ի. Տ., Հալաջյան Ս. Պ. Նշագեղձերի լիմֆոցիտների ֆունկցիոնալ հատկությունների համեմատական գնահատականը սրտի տոնզիլոգեն ախտահարումների ժամանակ 96

Պողոսյան Ա. Ս., Յոլյան Է. Ն., Պարթև Զ. Ե., Ստեփանյան Մ. Ա., Մուրադյան Լ. Բ., Բաբայան Ռ. Ա. Թրոմբոցիտոպոեզի և արյան շիճուկի թրոմբոպոետիկ ակտիվության համեմատական տվյալները լեյկոզի որոշ ձևերի ժամանակ . . . 100

Ներսիսյան Վ. Մ., Հակոբյան Լ. Պ. Իմունոլոգիական որոշ քննությունների նշանակությունը հղիության տոքսիկոզի ժամանակ պրակտիկ առողջապահության համար . 105

Գրիգորյան Դ. Զ., Օկոև Գ. Գ., Ղաճրամանյան Ռ. Գ., Հարությունյան Ժ. Ս. Պտղաջրերի որոշ բիոքիմիական հետազոտությամբ պտղի հասունության աստիճանի գնահատումը 110

Հովակիմյան Է. Ս., Բուճաթյան Մ. Ռ., Սողոմոնյան Ժ. Մ. Ներարգանդային պտղի վիճակի կանխատեսումը և բնածին արատների առաջացման հավանականությունը էլեկտրոն հաշվիչ մեքենայի օգնությամբ և նրանց կանխարգելման ճնշավորությունը 114

CONTENTS

The Well-Known armenian surgeon A. G. Mirsa-Avakian (onthe 100-th anniversary) 3

Mikaelian E. M., Melkonian M. M., Melik-Agaeva E. A., Mkhitarian V. G. Interrelation of Lipid Peroxidation and Fermental System of the Antiradical Protection of the Cell in Immobilizative Stress 11

Bakhshinian M. Z., Nozdrin V. I., Aznaurian A. V The Effect of Vitamin A and BCG Vaccine on Plasmatic Cells and the Lymphocyte Quantity in Derma in Chemical Cancerogenesis in Mouses 19

Grigorian G. E. System Analysis of Structural Basis of the Mechanism of Somatic Return Afferentation in Behaviour 26

Toumian S. J., Khachatrian S. H., Sarkissian A. G., Adamian G. G. Effect of Insulin with Glucose on Some Aspects of Carbohydrate Metabolism of the Liver in Fractures of Long Tubular Bones 35

Boroyan R. G., Akopov S. E. Phase Changes in Model Membranae during the Influence of PGE_1 and Prostacyklin 42

Demirchoghlian I. G., Babassian O. W., Galstian D. A. Comperative Characteristics of Toxicity and Antitumor Activity of a Row of Galogen Analoges of HN_2 and Nor HN_2 46

Khanin A. A., Oganezov R. I., Melik-Tangian D. V., Chopikian S. K. The Use of Allogenic Bone Matrix for Substitution of the Defects of the Skull Vault 53

Balian V. V., Ghazarian A. A., Gizhlarian M. S. Determination of the Threshold of the Embryotoxic and Gonadotoxic Effect of 1, 1, 2-Trichlorbutadien-1, 3 and 1, 1, 2, 3-Tetrachlorbutadien-1, 3 in Rats 59

Manvelian K. R., Yezdanyan B. A., Krachaturova T. S. On The Attempt of Recieving Interwined Cancer of the Mammary Glands in C3HA Line Mouses 66

Tokhian S. R., Mkrtchian V. G., Hakopian D. I. The Changes of Carbohydrate Metabolism in Albinorats in Carrying-out Standart Work in Conditions of Combined Radiation Injury 70

Bagratouni B. E. Distribution of Serotonin in Blood and Some Tissues in Dogs in Experimental Pancreatitis 74

Hosepian I. A., Gevorkian L. A., Ayvazian V. P. Megaduodenum and its Surgical Treatment 79

Grigorian S. M., Zhouruli L. D., Nazarov L. H., Hakopian E. B., Chobanian N. K. On the Characteristics of the Microflora of Paraproctitis . 85

Nargizian G. A., Kogan V. U., Grigorian A. V., Frangulian R. A., Hovanessian L. T. On the Problem of Professional Pathology in Molibdenum Production 92

sahakian S. A., Melikian N. G., Miansarian I. T., Halajian S. P. Comperative Evaluation of the Functional Properties of Tonsil Lymphocytes in Tonsillogenic Cardiac Affections 96

Poghossian A. S., Elyan E. N., Partev Z. Kh., Stepanian M. A., Mouradian L. B., Babayan R. A. Comperative Data of Thrombocytopoesis and Thrombopoietic Activity of the Blood Serum in Some Forms of Leukosis 100

Nersissian V. M., Hakopian L. P. Significance of Some Immunologic Methods of the Study of the Blood in Toxicosis of Pregnancy for the Practical Public Health 105

Grigorian D. Z., Okoyev G. G., Ghahramanian R. G., Haroutyunian Zh. U. Some Biochemical Indeces of Amniotic Fluid for Estimation of the Fetus Maturity 110

Hovakimian E. S., Buniatian M. R., Soghomonian Zh. M. The Prognosis of the State of the Intrauterine Fetus and Possibility of Emergence of Congenital Defects of Development by ECM and their Prophylaxis 114

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

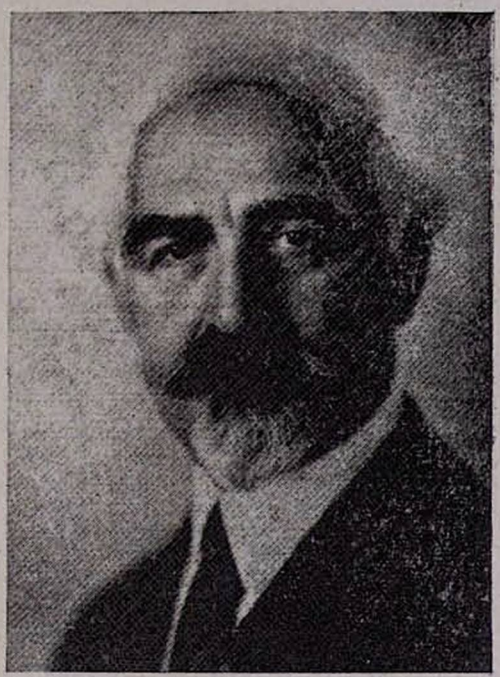
Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

Крупный армянский хирург А. Г. МИРЗА-АВАКЯН
(к 100-летию со дня рождения)

Исполнилось 100 лет со дня рождения одного из основоположников высшего медицинского образования Армянской ССР, основателя большой школы хирургов республики профессора А. Г. Мирза-Авакяна.



Арутюн (Артемий) Григорьевич Мирза-Авакян родился 1 ноября 1879 г. в г. Баку в семье служащего. В 1900 г. он окончил Бакинскую гимназию и в том же году поступил на физико-математический факультет Киевского университета. Несмотря на свои незаурядные способности в математике, он вскоре увлекся медициной и через два года после обучения на физико-математическом факультете перевелся на медицинский факультет того же университета.

Артемий Григорьевич увлекся хирургией со студенческой скамьи. Желание углубить свои знания и приобрести опыт в этой области побу-

дило его остаться в Киеве. После окончания университета в 1909 г. он был принят сверхштатным ординатором хирургического отделения Киевской городской больницы для чернорабочих, во главе которой стоял известный хирург, в дальнейшем профессор Киевского института усовершенствования врачей Яков Иванович Пивовонский. Вскоре Артемий Григорьевич был выдвинут на штатную должность ординатора хирургического отделения больницы. Около шести лет проработал Артемий Григорьевич под руководством Я. И. Пивовонского.

Когда началась первая империалистическая война, он был приглашен на должность старшего хирурга Всероссийского общества городов—Киевского госпиталя № 1. Вскоре Артемий Григорьевич был назначен одновременно главным врачом этого госпиталя и параллельно начал работать старшим хирургом лазарета служащих Юго-Западной железной дороги.

Большая и многогранная работа Артемия Григорьевича в этих госпиталях была высоко оценена. Он в течение четырех лет пять раз был награжден за примерную работу специальными жетонами.

Наряду с большой хирургической и административной деятельностью, Артемий Григорьевич вел и преподавательскую работу. С 1915 по 1918 год возглавляемое им хирургическое отделение являлось своеобразной клиникой, где проходили первоначальное хирургическое образование многие врачи, направляемые туда из различных ведомств.

С 1920 г. А. Г. Мирза-Авакян живет в Советской Армении, где начинает свою деятельность в Ереванском гарнизонном военном госпитале в должности начальника хирургического отделения. В начале 1923 г. он переходит на работу в Ереванскую вторую городскую больницу на должность заведующего хирургическим отделением. В этой больнице и протекала его дальнейшая хирургическая деятельность на протяжении почти 14 лет.

В 1924 г. А. Г. Мирза-Авакян был приглашен на работу на медицинский факультет Ереванского государственного университета. После ликвидации факультета и организации медицинского института Артемий Григорьевич продолжал работать в институте, где развернул большую и многогранную деятельность. Велики его заслуги в деле организации и становления высшего медицинского образования в молодой советской республике. А. Г. Мирза-Авакян явился организатором и руководителем двух кафедр медицинского института—оперативной хирургии с топографической анатомией и госпитальной хирургии. С 1924 по 1928 год он заведовал кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией, а с 1927 по 1929 год одновременно рудоводил и кафедрой общей хирургии.

В 1929 г. в Ереванском медицинском институте была организована кафедра хирургии № 2, во главе которой стал А. Г. Мирза-Авакян. В 1933 г. хирургические кафедры института были реорганизованы, в связи с чем Артемий Григорьевич получил кафедру госпитальной хирур-

гии, которой он руководил до 1936 г., отдавая много сил и энергии работе этих кафедр.

В 1929 г. советским правительством он был командирован за границу. В течение шести месяцев Артемий Григорьевич посещал лучшие хирургические клиники Франции, в частности Парижа, ознакомился с достижениями медицинской науки и хирургической практики в этой стране. Увлекаясь в те годы урологией, Артемий Григорьевич во время своей заграничной командировки много времени проводил в клиниках выдающихся французских урологов Феликса Леге и Жоржа Мариона. В этих клиниках он изучал новые методы исследований и лечения заболеваний мочевых путей, в частности почек. Около двух месяцев он проработал только в клинике Леге, где в совершенстве изучил цистоскопию.

Во время пребывания во Франции Артемий Григорьевич посетил и ряд других клиник, в частности клинику крупнейшего французского хирурга Де Мартеля, где ознакомился с успехами желудочной хирургии, особенно с техникой желудочно-кишечного соустья и оперативных вмешательств на черепе и его содержимом.

Возвратившись на родину, он начал активно внедрять в практику народного здравоохранения достижения зарубежной медицины. Интересно отметить, что еще в 1930 г., говоря о дифференциальной диагностике острого аппендицита с почечной коликой, Артемий Григорьевич предлагал, по примеру французских хирургов, прибегать к цистоскопии и пиелографии. В 1932 г. А. Г. Мирза-Авакяну было присвоено ученое звание профессора.

В руководимой им клинике разрабатывался ряд тем, в частности вопросы, связанные с краевой патологией (малярия, эхинококкоз, амебиаз), имеющей в те годы огромную социальную значимость. В рукописи он оставил три главы («Конкременты», «Специфические заболевания кровеносных и лимфатических сосудов» и «О хирургических формах гельминтоза») учебника, который он готовил к изданию на армянском языке. К сожалению, не была закончена и большая статья, посвященная острому аппендициту. В основе этой статьи лежал анализ историй болезни 500 больных с острым воспалением червеобразного отростка, большого для того времени материала. В журнале «Советская хирургия» Артемий Григорьевич опубликовал «Случай позднего оперативного удаления инородного тела (пули) из мышечной стенки сердца» и в 1934 г. выпустил отдельной брошюрой обзорную статью—«Переливание крови».

Постепенное ухудшение состояния здоровья побудило Артемия Григорьевича оставить педагогическую деятельность и переключиться целиком на практическую работу по хирургии. С осени 1936 г. он работает в больнице Красного Креста в должности заведующего хирургическим отделением.

Профессор А. Г. Мирза-Авакян ушел из жизни в 1937 г. в расцвете сил и творческих возможностей, когда ему было всего 59 лет.

А. Г. Мирза-Авакян сыграл большую роль в развитии хирургии в Советской Армении, в организации и становлении высшего медицинского образования в республике. Он был крупным мастером хирургии, замечательным врачом-клиницистом, умело и смело внедрявшим в практику народного здравоохранения все новое и прогрессивное, что дала медицинская наука в пору его деятельности.

Хорошие знания в области анатомии и оперативной хирургии, богатый клинический опыт давали ему право дерзать и смело бороться за жизнь человека при самых разнообразных заболеваниях. Он был хирургом-универсалом, и неслучайно хирургический нож в его руках проникал в самые сложные, самые опасные области человеческого тела.

Просматривая список выполненных А. Г. Мирза-Авакяном оперативных вмешательств, искренне восхищаешься талантом и хирургической эрудицией этого крупного хирурга. Пластика твердой мозговой оболочки при травматической эпилепсии и ламинэктомия, резекция верхней челюсти по поводу рака и струмэктомия, удаление молочной железы и эхинококка легких, холецистэктомия и спленэктомия, гастроэнтероанастомоз и резекция желудка, резекция различных отделов кишечника и удаление матки с ее придатками, нефрэктомия и декапсуляция почки, пластика при пороках развития мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, резекция коленного сустава при его туберкулезном поражении и т. д.—большинство этих вмешательств выполнялось в двадцатых годах, сорок с лишним лет назад. Он одним из первых в Советском Союзе наложил соустье между верхней брыжеечной и нижней полой венами при циррозе печени.

Триумфом хирургической техники и выдающегося мастерства Артемия Григорьевича является успешно выполненная им операция на сердце у мужчины с огнестрельным ранением. Пуля была удалена из толщи мышцы левого желудочка. Эта операция была выполнена более 50 лет назад.

Руководимая Артемием Григорьевичем клиника была большой школой, через которую прошли многие хирурги Армянской ССР (Айдинян С. А., Дуринян А. А., Еолян Р. О., Мартикян Э. С., Смбатян П. С., Согомонян В. С. и др.).

Проф. А. Г. Мирза-Авакян был специалистом широкой эрудиции. Наряду с медициной он увлекался философией, математикой и другими науками. Он был замечательным педагогом, его клинические разборы больных и лекции всегда собирали большую аудиторию.

Большой гуманист, чуткий и отзывчивый врач, обладающий высокой культурой и обаянием, Артемий Григорьевич снискал глубокое уважение и любовь своего народа, служению которому он отдал всю свою жизнь.

Проф. *И. Х. Геворкян*
зав. кафедрой госпитальной хирургии
Ереванского медицинского института

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.397.8.015.3

Э. М. МИКАЕЛЯН, М. М. МЕЛКОНЯН, Е. А. МЕЛИК-АГАЕВА, В. Г. МХИТАРЯН

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ И ФЕРМЕНТНЫХ СИСТЕМ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТКИ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Установлено, что при иммобилизационном стрессе наряду с интенсификацией липидной пероксидации происходит значительное повышение активности ферментной системы (глутатионпероксидазы—глутатионредуктазы), детоксицирующей липоперекиси. Активность супероксиддисмутазы в тех же условиях в основном ингибирована, что указывает на усиление липидной пероксидации на стадии образования супероксидного радикала.

Ранее нами была установлена интенсификация процессов перекисного окисления липидов при иммобилизационном стрессе (ИМО) [5] с одновременным ростом в тканях уровня биоантиоксиданта витамина Е [4].

В нормально функционирующей клетке количество липидных перекисей чрезвычайно мало в результате наличия чувствительных механизмов его регуляции. В регуляции обмена липоперекисей важную роль играют ферментные системы антирадикальной защиты клетки — супероксиддисмутаза (СОД), глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза. Супероксиддисмутаза ингибирует липидную пероксидацию на стадии активации кислорода, катализируя дисмутацию супероксидных анионов в перекись водорода и триплетный кислород [3]

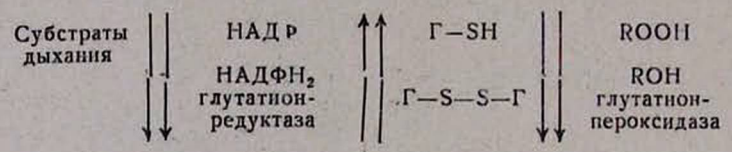
$$\dot{\overline{O}}_2 + \dot{\overline{O}}_2 + 2H^+ \rightarrow N_2O_2 + 3\,O_2.$$

Супероксидный анион возникает в целом ряде биохимических реакций: в процессах гидроксилирования ароматических соединений, при окислении оксигемоглобина в метгемоглобин, при окислении тиолов и т. д. Неферментативная дисмутация супероксидного аниона приводит к образованию синглетного кислорода, который инициирует свободнорадикальное окисление ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран с образованием гидроперекисей.

Глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза регулируют интенсивность процесса липидной пероксидации на стадии утилизации гидро-

перекисей ненасыщенных жирных кислот в соответствующие оксикислоты [2].

Между указанными ферментами имеется тесная функциональная связь. Для работы глутатионпероксидазы в качестве субстрата необходим восстановленный глутатион, который является продуктом глутатионредуктазной реакции. Поэтому частично очищенные ферментные препараты глутатионпероксидазы всегда содержат примеси глутатионредуктазы. Последовательность действия ферментной системы глутатионпероксидазы—глутатионредуктазы можно представить в виде следующей схемы [1].



Исходя из вышесказанного, представляет определенный интерес изучить при иммобилизационном стрессе и в постстрессовый период в динамике активность ферментных систем, ингибирующих пероксидацию липидов и детоксицирующих липоперекиси.

Материал и методика

Опыты проводили на белых крысах-самцах весом 150—200 *г*. В качестве модели дозированного стресса была использована иммобилизация. Животных иммобилизировали фиксацией головы и конечностей ежедневно в течение 150 *мин*. Число ИМО—от одной до семи. Для освобождения от эритроцитов, имеющих высокую активность исследуемых ферментов, ткани тщательно перфузировали охлажденным 0,15 М KCl. Все операции проводили на холоду при 4°. Активность СОД определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модели феназинметасульфат—НАДН—нитротетразолий синий [5]. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для подавления восстановления нитротетразолия на 50% в условиях определения. Расчет единиц активности ферментов производили на *мг* белка гомогената. Содержание белка в гомогенатах определяли по методу Лоури [7]. Для определения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы ткань гомогенизировали в 0,154 М KCl. 10% гомогенат обрабатывали тритоном Х-100 с конечной концентрацией 0,1%. Активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы определяли по методу Pinto and Bartley [8].

Глутатионпероксидазную активность определяли по количеству свободного глутатиона, окисленного в процессе аэробной инкубации. Инкубацию проводили на аппарате Варбурга при температуре 30°. Инкубационная смесь содержала 3 *мл* 5% гомогената ткани, 0,2 *мл* 50 *ммоль* раствора восстановленного глутатиона (Г—SH), 0,1 *мл*

25 *ммоль* раствора ЭДТА, 0,1 *мл* 0,4 М раствора азида натрия, 0,5 *мл* 0,25 М К-фосфатного буфера. После 10-минутной инкубации в инкубационную смесь добавляли 0,1 *мл* 10% метафосфорной кислоты. Смесь центрифугировали, в центрифугате определяли количество восстановленного глутатиона. Об активности фермента судили по разнице между количеством восстановленного глутатиона в контрольной пробе (без

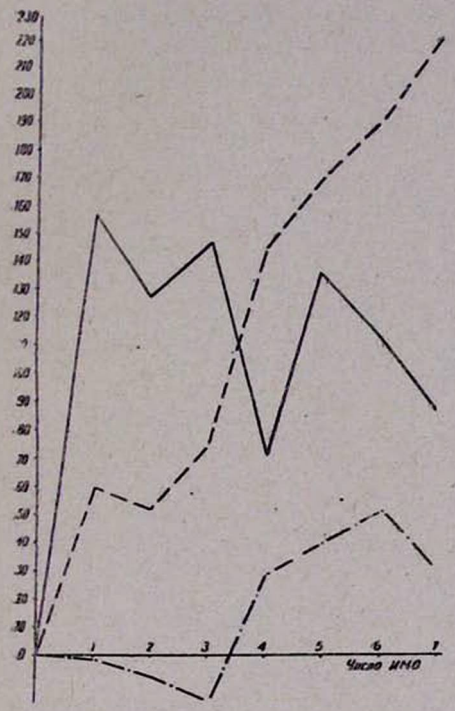


Рис. 1

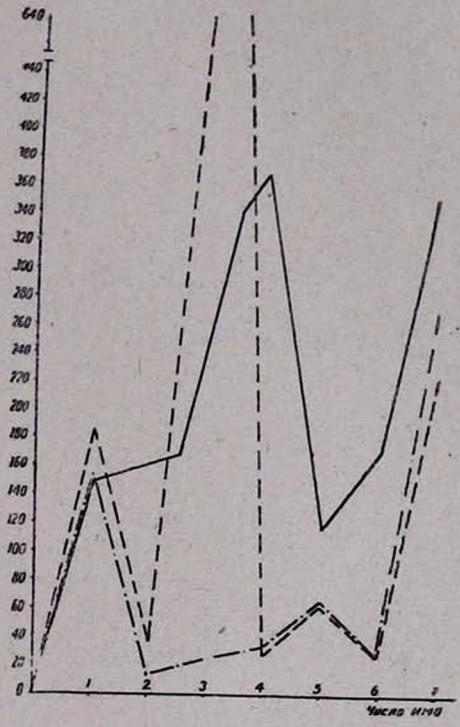


Рис. 2

Рис. 1. Изменение активности глутатионпероксидазы при иммобилизационном стрессе в процентах по отношению к контролю.
Условные обозначения:

———— сердце
— — — — мозг
——·——·—— печень.

Рис. 2. Изменение активности глутатионредуктазы при иммобилизационном стрессе в процентах по отношению к контролю. Условные обозначения те же.

H_2O_2) и в опытной (с H_2O_2). Содержание глутатиона определяли по Sedlak and Lindsay [9] по цветной реакции тиоловых групп с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой—препарат фирмы «Sigma» (США) при 412 *нм*. Экстинкцию измеряли на спектрофотометре «Спектромом-203» (ВНР). Активность фермента выражали количеством *мкмоль* восстановленного глутатиона, окисленного за 1 *мин* на 1 *мг* белка.

Активность глутатионредуктазы определяли по изменению скорости окисления НАДФН в супернатанте, полученном после центрифугирования первоначального 10% гомогената при 15000 g в течение 15 *мин*. Реакционная смесь содержала 2,5 *мл* 50 *ммоль* К-фосфатного буфера, 0,1 *мл* супернатанта. В опытную пробу дополнительно вносили 0,2 *мл* 16,2 *ммоль* окисленного глутатиона (GS-SG). Падение оптической плотности смеси измеряли на саморегистрирующем спектрофотометре «Спекорд» (ГДР) на волновом числе 29400/340 *нм* в течение 1—2 *мин*. Активность фермента выражали количеством *мкмоль* НАДФН, окисленного за 1 *мин* на 1 *мг белка*.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при ИМО синхронно росту концентрации липидных перекисей в тканях увеличивается активность детоксицирующих их ферментов-глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (рис. 1 и 2).

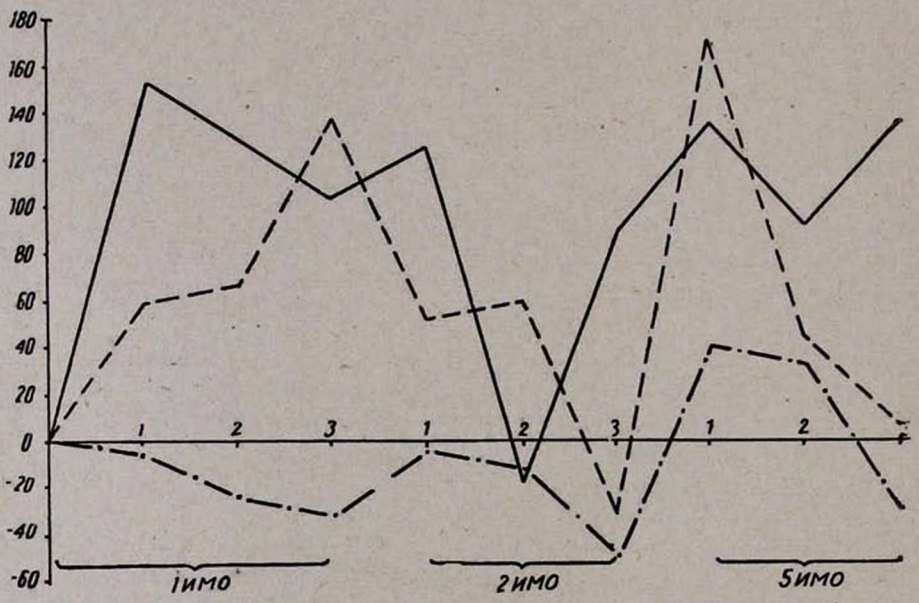


Рис. 3. Активность глутатионпероксидазы в постстрессовый период в процентах по отношению к контролю. Условное обозначение, как на рис. 1.

Аналогичная зависимость была установлена также другими исследователями при злокачественном росте и при гипероксии [2, 10]. В качестве возможного механизма активации ферментной системы предполагается индукция их синтеза вследствие увеличения содержания субстрата липоперекисей [2].

Изучение характера изменения активности ферментов глутатионпероксидазы—глутатионредуктазы при иммобилизационном стрессе показывает, что высказанное предположение правомерно для печени и в некоторой степени для сердца, где активность нарастает постепенно по мере удлинения срока ИМО. Однако в мозге субстратное активирование ферментов происходит, по-видимому, по типу срочной регуляции: активность резко возрастает уже при первой иммобилизации, оставаясь примерно на том же уровне во все последующие сроки (рис. 1 и 2).

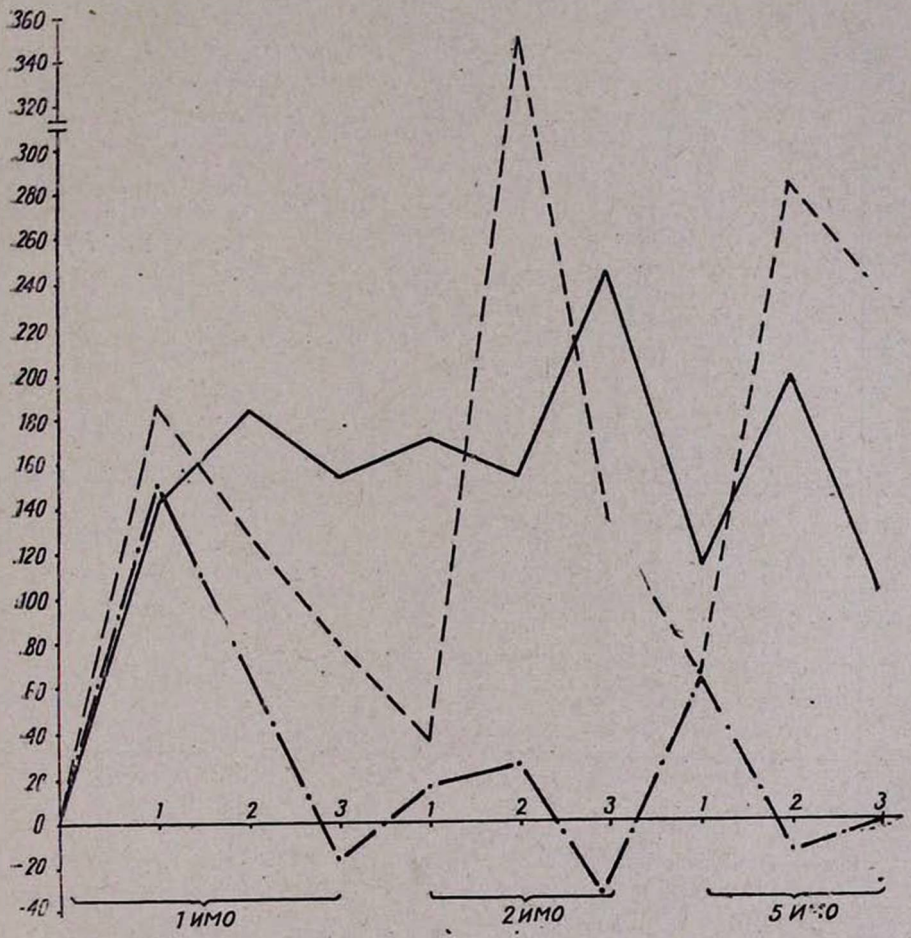


Рис. 4. Изменение активности глутатионредуктазы в постстрессовый период в процентах по отношению к контролю. Условные обозначения, как на рис. 3.

Некоторое различие в интенсивности сдвигов активности глутатионпероксидазы в различных органах (сердце, мозг и печень, рис. 1) объясняется также разным набором изоферментов. Для сердца характерна только селен-зависимая глутатионпероксидаза, а в мозге и печени при-

сутствуют · оба изофермента—селен-зависимая и селен-независимая, причем процентное соотношение указанных изоферментов в разных органах неодинаково [6].

Одновременно нами было изучено изменение активности системы глутатионпероксидазы—глутатионредуктазы в постстрессовый период. Животных иммобилизировали один, два и пять раз. Определение активности ферментов производили тут же после иммобилизации, а также спустя 24 и 48 часов. Полученные результаты представлены на рис. 3

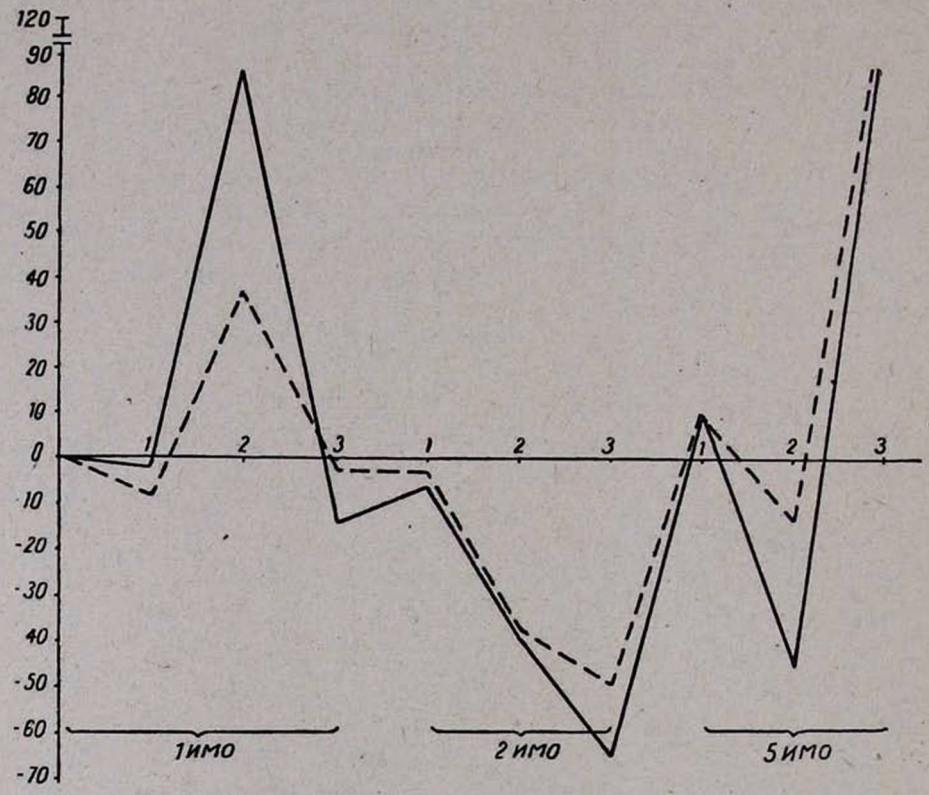


Рис. 5. Изменение активности СОД в постстрессовый период в процентах по отношению к контролю. Условные обозначения, как на рис. 4.

и 4. Установлено, что в постстрессовый период активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в мозге и сердце остается значительно выше контроля. Изменения носят фазовый характер, совпадающий в основном с направленностью сдвига количества липоперекисей. В предыдущих исследованиях [5] нами было показано, что при иммобилизационном стрессе наблюдается незначительное подавление активности СОД (примерно на 15%) в сердце и мозге. Исключение составляет 5-

разовая иммобилизация, когда активность фермента несколько превышает контрольный уровень.

В постстрессовый период активность СОД также в основном подавлена, за исключением срока через 24 часа после разовой ИМО и спустя 48 часов после 5-кратной ИМО (рис. 5).

Таким образом, при иммобилизационном стрессе не происходит ингибирования образования липоперекисей на стадии образования супероксидного радикала. Высокий уровень липидных перекисей в тканях при ИМО и в постстрессовый период на фоне высокой активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы указывает на несбалансированность процессов образования и устранения липоперекисей. Следовательно, липидная пероксидация вносит определенный повреждающий вклад в общую картину патологических явлений при стрессе.

Кафедра биохимии
Ереванского медицинского
института

Поступила 18/XII 1978 г.

Է. Մ. ՄԻՔԱԵԼՅԱՆ, Մ. Մ. ՄԵԼՔՈՆՅԱՆ, Ե. Ա. ՄԵԼԻՔ-ԱՂԱԵՎԱ,
Վ. Գ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ

ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ԵՎ ԲՋՋԻ ՀԱԿԱՌԱԴԻԿԱԼ ՊԱՇՏՊԱՆՈՒԹՅԱՆ ՖԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՓՈԽՀԱՐԱԲԵՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻՄՈԲԻԼԻԶԱՑԻՈՆ ՍՏՐԵՍԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հաստատված է, որ իմոբիլիզացիոն ստրեսի ժամանակ լիպիդային պերօքսիդացման ուժեղացման հետ մեկտեղ տեղի է ունենում ֆերմենտային համակարգի ակտիվության զգալի բարձրացում։

Սուպերօքսիդդիսմուտազայի ակտիվությունը նույն պայմաններում սովորաբար արգելակված է, որը վկայում է սուպերօքսիդային ռադիկալի առաջացման փուլում լիպիդային պերօքսիդացման ուժեղացման մասին։

E. M. MIKAELIAN, M. M. MELKONIAN, E. A. MELIK-AGAEVA,
V. G. MKHITARIAN

INTERRELATION OF LIPID PEROXIDATION AND FERMENTAL SYSTEM OF THE ANTIRADICAL PROTECTION OF THE CELL IN IMMOBILIZATIVE STRESS

It is established, that in immobilizative stress side by side with lipid peroxidation there takes place significant intensification of the activity of fermental system (glutathione peroxidase-glutathione reductase). The activity of superoxiddismutase in the same conditions generally is inhibited, which indicates the increase of lipid peroxidation at the stage of development of superoxide radical.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю. А., Оленев В. И., Суслов Т. Б., Потапенко А. Я.* Биофизика, 1975, 5, стр. 56.
2. *Ланкин В. З., Гуревич С. М.* ДАН СССР, 1976, 226, 3, стр. 87.
3. *Мерзляк М. Н., Соболев А. С.* Биофизика, 1975, 5, стр. 118.
4. *Микаелян Э. М., Мелконян М. М., Араратян Э. А., Мхитарян В. Г. Биол. ж.* Армении, 1978, XXXI, 5, стр. 543.
5. *Мхитарян В. Г., Араратян Э. А., Микаелян Э. М., Мелконян М. М.* Ж. экспер. и клин. медицины АН АрмССР, 1977, XVII, 5, стр. 13.
6. *Laurence Richard A., Beer L., Raymond F.* J. Nutr., 1978, 108, 2, 211.
7. *Lowry O. H., Rosenbrengh A., Beer K., Raymond F.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
8. *Pinto R. E., Bartley W.* Biochem. J., 1969, 112, 109.
9. *Sedlak J., Lindsay K. N.* Analyt. Biochem., 1968, 25, 192.
10. *Tom John., Frank Lee, Roberts Róbert J.* Pediat. Res., 1978, 12, 2, 115.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.5—006.6:612.017.1

М. З. БАХШИНЯН, В. И. НОЗДРИН, А. В. АЗНАУРЯН

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА А И ВАКЦИНЫ БЦЖ НА СОДЕРЖАНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК И ЛИМФОЦИТОВ В ДЕРМЕ ПРИ ХИМИЧЕСКОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ КОЖИ У МЫШЕЙ

Изучались количественные изменения иммунокомпетентных клеток в дерме кожи при химическом канцерогенезе, индуцированном накожным нанесением ДМБА.

Установлено, что при появлении у животных папиллом и раков кожи содержание лимфоцитов и плазматических клеток уменьшается. Из примененных адъювантов (витамин А и вакцина БЦЖ) стимулирующее влияние витамина А особенно наглядно.

Главными кооперирующими клетками при индукции иммунного ответа являются Т- и В-лимфоциты и мононуклеарные фагоциты. В литературе распространено мнение, что после захвата и переработки антигена мононуклеарными фагоцитами последние, вероятно, передают лимфоидным клеткам комплекс РНК-антиген, который стимулирует лимфоидные клетки к трансформации в плазматические являющиеся основными продуцентами иммуноглобулинов [2, 3, 6, 7, 9]. Естественные антитела выполняют физиологические функции, нарушение которых может составлять определенное звено в развитии злокачественных новообразований [6—8].

До настоящего времени остаются неизвестными причины прогрессии злокачественных опухолей. В силу каких-то причин Т-лимфоциты теряют способность к распознаванию чужеродного антигена, ассоциированного с опухолью [12]. Не исключено, что блокирующий фактор синтезирует Т-клетки. В настоящее время известно, что иммунодефицитный статус у опухоленосителей обусловлен нарушением отдельных этапов иммунопоэза: миграции Т- и В-лимфоцитов, их кооперативного взаимодействия [5].

В связи с вышеизложенным возникает определенный интерес к изучению количественных изменений лимфоцитов и плазматических клеток в дерме в условиях химического канцерогенеза при неспецифической стимуляции иммунокомпетентной системы.

Материал и методика исследований

Опыты поставлены на 120 беспородных мышах-самцах весом 18,5±1,5 *г*. Химический канцерогенез индуцировали накожным нанесе-

нием бензольного 0,2% раствора 9,10-диметил-1,2-бензантрацена (ДМБА). В качестве витамина А использовали бензольный 2,5% раствор ретинола пальмитата. Препараты наносили на кожу межлопаточной области по 2 капли 3 раза в неделю пипеткой со стандартным диаметром концевого отверстия в течение 100 дней. Вакцину БЦЖ вводили подкожно в области нанесения канцерогена и витамина А по 4×10^{-6} г каждому животному в начале опыта и в период появления папиллом и раков. Животных разбили на 4 группы по 30 в каждой: I группа получала только ДМБА; II—ДМБА и витамин А; III—ДМБА и вакцину БЦЖ; IV—ДМБА, витамин А и БЦЖ. На 45 и 90-й дни опыта, когда развивались папиллома и рак, часть животных забивали, кожу фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин; срезы толщиной в 5—6 микрон окрашивали гематоксилин-эозином и по Браше. Лимфоциты и плазматические клетки подсчитывали в 100 полях зрения сосочкового и сетчатого слоев дермы в препаратах от каждого животного. Полученный материал был подвергнут статистической обработке. Данные подсчета приведены в табл. 1, 2.

Результаты и обсуждение

В результате исследования было обнаружено (табл. 1), что в течение эксперимента в дерме содержание плазматических клеток поддерживается на определенном постоянном уровне. Оно снижается лишь тогда, когда в эпителии развиваются качественные туморогенные изменения, такие как папилломатоз и инфильтрирующий рост. Нанесение на кожу канцерогена вместе с витамином А снижает содержание плазматических клеток как у животных с выраженными внешними проявлениями туморогенеза, так и без них. Стимуляция иммунокомпетентной системы организма хозяина подкожным введением БЦЖ вызывает к 45-му дню, как и в случае добавки витамина А, уменьшение частоты встречаемости плазматических клеток. Но в отличие от витамина А этот показатель к 90-му дню выравнивается. Подобное явление имело место как у тех животных, которые 90-му дню имели папилломы и раки, так и у тех, кожа которых внешне не была изменена. Совместное применение витамина А и БЦЖ задерживает снижение частоты встречаемости плазматических клеток, приближая этот показатель к соответствующему контролю.

Что касается лимфоцитов (табл. 2), то нанесение на кожу канцерогена сопровождается появлением в коже довольно значительного количества этих клеток, число которых по мере развития папиллом и раков уменьшается. Добавка к канцерогену витамина А, иммунизация животных вакциной БЦЖ, а также совместное применение этих воздействий в определенной мере препятствует такому снижению. При этом у вакцинированных животных с внешним проявлением туморогенеза увеличение количества лимфоцитов было особенно высоким.

Таблица 1

Влияние витамина А и вакцины БЦЖ на содержание плазматических клеток в дерме мышей в условиях канцерогенеза, индуцированного ДМБА

Группа	Воздействие	Содержание плазматических клеток у животных без видимых проявлений канцерогенеза		Содержание плазматических клеток у животных	
		45-й день	90-й день	с папилломами	с визуально различимыми раками
I	ДМБА	247,6±15,3	246,6±2,5	180,75±5,46	183±5,3
II	ДМБА+витамин А	197±13,8	105,5±14,4	138±5,5	100,5±20,6
III	ДМБА+вакцина БЦЖ	122±12,1	240,1±13,3	80±9,8	423±23,3
IV	ДМБА+витамин А++вакцина БЦЖ	122,4±20,1	212±21,4	187±10,7	132±8,0

P_1 между показателями 45 и 90-го дней в I группе	$P_1<0,05$	$P_{1а} > 0,05$	$P_{1б} < 0,01$
P_2 „ „ „ 45-го дня и папилломами в I группе	$P_2>0,01$	$P_{2а} > 0,02$	$P_{2б} < 0,01$
P_3 „ папилломами и раками в I группе	$P_3>0,01$	$P_{3а} > 0,05$	$P_{3б} < 0,05$
P_4 „ „ 90-го дня и папилломами в I группе	$P_4>0,001$	$P_{4а} > 0,02$	$P_{4б} < 0,5$
P_5 „ папилломами и раками в I группе	$P_5>0,001$	$P_{5а} < 0,05$	$P_{5б} < 0,05$
P_6 „ „ папиллом и раков в I группе	$P_6<0,05$	$P_{6а} > 0,001$	$P_{6б} < 0,1$
$P_{1а}$ — $P_{6а}$ — те же данные во II группе			
$P_{1б}$ — $P_{6б}$ — те же данные в III группе			

Таблица 2

Влияние витамина А и вакцины БЦЖ на содержание лимфоцитов в дерме мышей в условиях канцерогенеза, индуцированного ДМБА

Группа	Воздействие	Содержание лимфоцитов			
		у животных без видимых проявлений канцерогенеза		у животных с папилломами	у животных с визуально различимыми раками
		45 дней	90 дней		
I	ДМБА	569±31	472±32	541±64	375±23
II	ДМБА+витамин А	571±26	452±13	649±24	469±36
III	ДМБА+вакцина БЦЖ	572±1	459±81	517±64	679±21
IV	ДМБА+витамин А++вакцина БЦЖ	435±10	380±30	730±60	542±33

P_1 — между показателями 45 и 90-го дней без проявлений канцерогенеза во II группе	$P_1<0,01$	$P_{1a}>0,5$
P_2 — между показателями 45 дня и папилломами во II группе	$P_2>0,01$	$P_{2a}>0,01$
P_3 — » » 45-го дня и раками во II группе	$P_3<0,1$	$P_{1a}>0,05$
P_4 — » » 90-го дня и папилломами во II группе	$P_4<0,001$	$P_{3a}>0,05$
P_5 — » » 90-го дня и раками во II группе	$P_5<0,5$	$P_{5a}<0,01$
P_6 — » » папиллом и раков во II группе	$P_6<0,01$	$P_{6a}>0,05$
P_{1a} — P_{6a} — те же показатели в IV группе		

Результаты подсчета плазматических клеток выявили к 45-му дню эксперимента их наиболее высокое содержание у животных, получавших ДМБА. Эти данные позволяют нам разделить точку зрения Л. Л. Хунданова [7], что именно в ранние сроки канцерогенеза организм оказывается наиболее активным в мобилизации процесса антителогенеза. Однако использованные адъюванты не способствовали увеличению числа названных клеток в указанные сроки, а напротив, уменьшали содержание плазматических клеток, особенно у животых III и IV групп. Механизм действия адъювантов окончательно не выяснен, но накапливаются сведения о том, что стимуляция иммунной системы адъювантами происходит в результате их вмешательства в самые начальные этапы антителообразования, предшествующие образованию специфической молекулы антитела.

Возможно, точкой приложения адъювантов на этой стадии канцерогенеза являются не плазматические клетки, а мононуклеарные фагоциты, поскольку в этой стадии именно они синтезируют и выделяют множество медиаторов, участвующих в формировании воспалительного процесса [4]. Полученные результаты можно объяснить также сильно выраженной воспалительной реакцией, вызванной адъювантами, ибо необходим какой-то оптимальный уровень воспаления, чтобы оно оказало благоприятное влияние на иммуногенез. Слабая воспалительная реакция не сказывается на уровне антителообразования, а сильная может привести к ее угнетению [4].

На 90-й день эксперимента, пока еще не различаются визуальные проявления канцерогенеза, картина несколько иная — наиболее высокое число плазматических клеток у животных I группы и примерно таково же оно в III группе. В целом в эти сроки влияние адъювантов более выражено, что сказывается в некотором возрастании числа плазматических клеток. Особенно это касается вакцины БЦЖ.

При появлении папиллом и раков число плазматических клеток заметно уменьшается во всех группах. В I группе это, вероятно, можно объяснить блокирующим влиянием опухолевого антигена на продукцию антител. Наиболее высоко в этот период число указанных клеток в IV группе, что, вероятно, следует объяснить весьма эффективным совместным влиянием адъювантов на данные иммуноциты, при раздельном же их применений в этот период канцерогенеза наиболее эффективен витамин А. Совместное использование указанных веществ при появлении раков не вызывает заметного увеличения числа плазматических клеток, чего нельзя сказать о вакцине БЦЖ, под влиянием которой в этот срок наблюдается резкое возрастание числа антителопродукцирующих клеток в дерме.

В отношении лимфоцитов можно отметить следующее: к 45-му дню эксперимента количество лимфоцитов у животных всех групп примерно одинаково. Отсутствие выраженного влияния адъювантов в эти сроки можно объяснить тем, что точкой их приложения в этот период, видимо, являются не лимфоциты, а мононуклеарные фагоциты.

Ряд авторов [11] на основании собственных исследований заключают, что терапевтический эффект липополисахаридных эндотоксинов и вакцины БЦЖ в онкологии основывается на их влиянии на мононуклеарные фагоциты, вследствие чего последние выделяют фактор, цитотоксически действующий на клетки с нарушенным циклом деления.

На 90-й день эксперимента во всех группах число лимфоцитов уменьшается. Это, видимо, является местным отражением той иммунодепрессии, которую вызвал канцероген.

В критические периоды туморогенеза—при появлении у животных контрольной группы папиллом и раков—раздельное и в большей мере совместное применение адъювантов сопровождается существенным повышением содержания лимфоцитов в дерме. Такой процесс развивается параллельно с торможением внешнего проявления канцерогенеза [1].

Эти наблюдения в определенной мере позволяют допустить, что адъюванты стимулируют пролиферацию каких-либо клонов лимфоцитов, которые ответственны или принимают участие в выбраковке опухолевых клеток и сдерживании опухолевого роста.

Кафедра гистологии
I ММИ и Ереванского
медицинского института

Поступила 16/III 1979 г.

Մ. Զ. ԲԱԽՇԻՆՅԱՆ, Վ. Ի. ՆՈԶԴՐԻՆ, Ա. Վ. ԱԶՆԱՈՒՐՅԱՆ

Ա ՎԻՏԱՄԻՆԻ ԵՎ ԲՑԺ ՎԱԿՑԻՆԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԼԱԶՄԱՏԻԿ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԻ ՎՐԱ ԲՈՒՆ ՄԱՇԿՈՒՄ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՆՑԵՐՈԳԵՆԵԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՄԿՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ուսումնասիրվել են պլազմատիկ բջիջների և լիմֆոցիտների քանակական փոփոխությունները մկների բուն մաշկում Ա վիտամինի և ԲՑԺ վակցինայի ազդեցության հետևանքով քիմիական կանցերոգենեզի ժամանակ, որը առաջացվել է 9,10 դիմեթիլ 1,2 բենզանտրացենի միջոցով։

Հետազոտության շնորհիվ պարզվել է, որ պլազմատիկ բջիջների քանակը պակասում է փորձի ուշ շրջաններում, երբ առաջանում են չարորակ ուռուցքներ։ ԲՑԺ վակցինային օգտագործելու հետևանքով վերոհիշյալ բջիջների քանակը որոշ չափով ավելանում է։

Լիմֆոցիտների քանակը զգալիորեն ավելանում է Ա վիտամինի և ԲՑԺ վակցինայի օգտագործման հետևանքով։

M. Z. BAKHSHINIAN, V. I. NOZDRIN, A. V. AZNAURIAN

THE EFFECT OF VITAMIN A AND BCG VACCINE ON PLASMATIC CELLS AND THE LYMPHOCYTE QUANTITY IN DERMA IN CHEMICAL CANCEROGENESIS IN MOUSES

There have been studied the quantitative changes of immunocompetent cells in derma in chemical cancerogenesis, induced by epicuta-

neous infliction of DMBA. It is established, that in development of papillomas and carcinomas of the skin in animals the content of lymphocytes and plasmatic cells decreases. Among the adjuvants used (vitamin A and BCG) the stimulating effect of vitamin A is particularly obvious.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ноздрин В. И., Артюхина Н. Я., Трофимов В. М.* Тезисы докладов III зональной межвузовской конференции по условиям регенерации органов и тканей животных и ее стимуляции. Ереван, 1978, стр. 60.
2. *Петров Р. В., Хаитов Р. М., Батырбеков А. А.* ДАН. 1970, 226, стр. 1446.
5. *Хаитов Р. М., Петров Р. В., Гамбаров С. С., Норимов А. Ш., Блинов В. А.* Вестник 4, стр. 990.
4. *Учитель И. Я.* Макрофаги в иммунитете. М., 1978.
3. *Петров Р. В., Хаитов Р. М., Атауллаханов Р. И., Сидорович И. Г.* ДАН, 1977, 237, АМН СССР, 1976, стр. 8.
6. *Хунданова Л. Л.* Вопросы онкологии, 1970б, 16, 2, стр. 119.
7. *Хунданова Л. Л., Хунданов Л. Л.* Иммунология канцерогенеза: М., 1978.
8. *Шевченко В. С.* Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1969, 68, 4, в. 8, стр. 65.
9. *Chase M. W.* J. Exper. Med., 1974, 86, 489.
10. *Hellström K., Hellström J.* Advances Immunol., 1974, 18, 209.
11. *Hibbs J., Lambert L., Remington J.* Science, 1972, 117, 998.
12. *Klein G.* Harvey Lect., 1973, 69, N-Y. 1975, 71.
13. *Martin E., Martin W.* Inter. J. Cancer, 1978, 15, 4, 653.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.825.1

Г. Е. ГРИГОРЯН

К СИСТЕМНОМУ АНАЛИЗУ СТРУКТУРНЫХ ОСНОВ МЕХАНИЗМА СОМАТОСЕНСОРНОЙ ОБРАТНОЙ АФФЕРЕНТАЦИИ В ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОМ ПОВЕДЕНИИ

Выявлено участие дорсальных и латеральных канатиков спинного мозга (мышечно-суставной рецепции) в механизме «результативной афферентации» исключительно для локальных позно-тонических форм поведенческих актов.

Результаты действия любого поведенческого акта могут стать реальным фактом, допускающим научный анализ, если будут учтены афферентные признаки полученных результатов, совокупность которых составляет обратную афферентацию, т. е. своеобразную модель результата [1]. Благодаря сенсорной информации о полученных результатах мозг через аппарат акцептора действия данной функциональной системы (ФС) контролирует полезность совершенного действия, а при необходимости осуществляет его коррекцию.

Обратная афферентация от результата действия содержит разную по сенсорной модальности информацию: тактильную, мышечно-суставную, болевую, зрительную и т. д. Проприоцептивные импульсы, возникающие при функционировании двигательного аппарата, определяют, по мнению П. К. Анохина [1], афферентацию, «направляющую движения». Эта категория аферентации, утверждает автор, еще недостаточна для того, чтобы дать нужную информацию центральной нервной системе о результатах совершенного действия. Для этого еобходима афферентация и от всех сенсорных параметров, касающихся самого результата действия, т. е. «результативная афферентация».

Подобное объяснение вопроса адекватно, как нам представляется, прежде всего и больше всего для произвольной деятельности человека, а также для активно-приспособительного поведения высших животных при свободном взаимодействии с окружающей средой. Совершенно очевидно, что проприоцептивная афферентация сама по себе не может дать нужную информацию о том, «взят ли в руки стакан или чашка с чаем». Для этого необходимы дополнительные сведения о других сенсорных признаках совершенного действия, составляющих для данного случая результативную афферентацию. Это тактильное и температурное раздражение ладони с поверхности предмета, ощущение его весовых свойств. И, наконец, очень важным компонентом является зрительное восприятие

контакта руки с предметом. Все это вместе взятое и обеспечивает нужную информацию о том, что результат действия соответствует исходному намерению — удовлетворению потребности человека в питье.

Однако, как показывают наши исследования, при некоторых видах инструментального поведения проприоцепция может выполнять роль и результативной афферентации. К такой категории поведенческих реакций относится, в частности, позно-тоническая форма локального избегания болевого раздражения. В этой связи «мультипараметрический» подход к анализу структурных основ поведения [4—6] является принципиально важной предпосылкой для выявления и оценки истинной значимости проприоцепции (а также афферентных систем других модальностей) в обеспечении результативности поведения определенного характера. Исследованию этого вопроса посвящена настоящая работа.

Дефицит в механизме обратной афферентации вызывали путем хирургической блокады спинальных проводниковых систем двигательного анализатора (дорсальных и латеральных канатиков) на уровне I и XI грудных позвонков. Выбор центрального способа деафферентации был вызван стремлением исследовать также и другой интересующий нас вопрос—удельную функциональную значимость рострального и каудального отделов «нежных» пучков дорсальных канатиков (ДК) спинного мозга в ФС поведенческого акта различной сложности приспособления. Предпосылками для постановки такой задачи служили ранние морфологические данные [5], согласно которым область, занимаемая пучками Голля в поперечнике ДК, прогрессивно суживается в каудо-ростральном направлении. Для решения этой задачи мы прибегли к методу поэтапного, двукратного повреждения ДК у одного и того же животного.

Методика

Опыты проведены на 12 взрослых беспородных собаках. Каждая из них обучалась двум инструментальным навыкам—один в форме локального позно-тонического избегания задней конечности, другой—прямолинейной побежки к кормушке с последующим подъемом на нее передними лапами. Запись движения производилась на кимоленте посредством пневмомеханической системы передачи [8]. С помощью электросекундомера автоматически измерялось время двигательной реакции побежки и латентный период локального избегания конечности. В каждый опытный день животным предъявлялись 8—10 сочетаний с интервалом 0,5—2 *мин*. Дорсальные канатики удалялись у 9 собак, а гемисекция боковой половины спинного мозга производилась у 3 по ранее описанному способу [7]. Опыты возобновлялись спустя 2—3 недели после операции. Область повреждения мозга контролировалась гистологически.

Результаты и обсуждение

До мозговой операции животные имели прочно выработанные навыки в виде локального избегания болевого раздражения конечности и побежки к кормушке в ответ на одни и те же пусковые (звонок, зуммер, тон) сигнальные стимулы. Латентный период реакции избегания у собак равнялся в среднем 0,98—1,15 *сек*, время побежки к кормушке—2,0—2,5 *сек*.

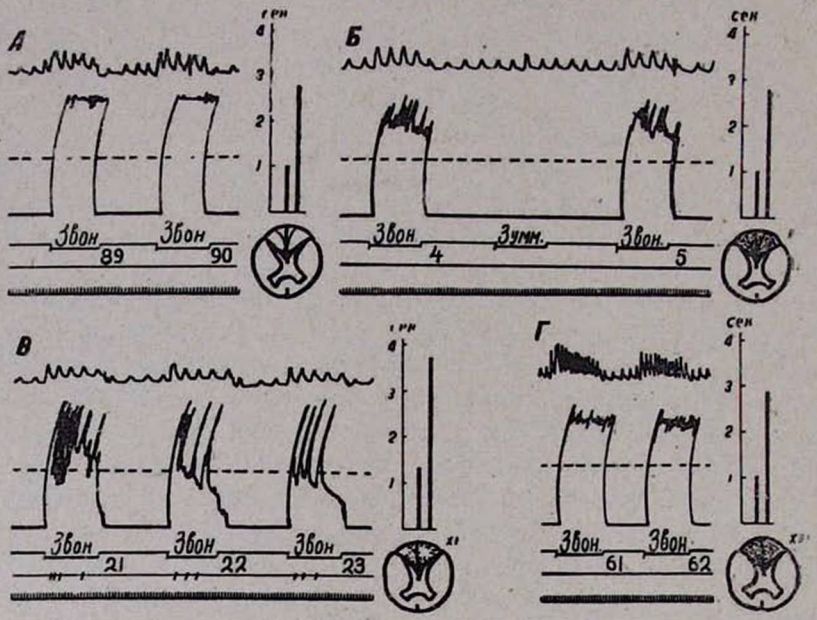


Рис. 1. Собака № 49. Локальные условные реакции избегания. А—контроль, Б, В—после двукратного удаления ДК спинного мозга соответственно на уровне I и XI грудных сегментов. Г—восстановление УР после второй спинальной операции. Обозначения кривой сверху. Дыхание, уровень замыкания тока, движение конечности, отметка условного стимула, цифры—порядковый номер сочетаний, отметка подкрепления, время в *сек*. Справа каждого фрагмента рисунка отмечены: латентный период реакции избегания (левый столбик), время побежки (правый столбик) и схема поперечного сечения спинного мозга. Черными точками указана область повреждения.

В первой серии исследований изучались последствия экстирпации ДК (протяженностью 5 *мм*) на ранее выработанные двигательные реакции и возможности образования новых после операции. Опыты показали, что независимо от того, повреждались ли ДК в I («высокая операция») или в XI («низкая операция») грудном сегменте спинного мозга, двигательные условные рефлексы (УР) сохранялись полностью. Однако при незначительном ослаблении тонического компонента реакции локального избегания конечности при «высоком» повреждении ДК насту-

пало резкое его расстройство при повторном «низком» повреждении. В первом случае животные продолжали быстро и надежно избегать болевого раздражения в заданный интервал действия сигнального стимула и совершать 100% пищедобывательную реакцию, как и в контрольных опытах (рис. I А, Б). После «низкой» деструкции ДК они временно, но полностью лишались позно-тонической реакции избегания, оказываясь в «зоне опасности»—неминуемого болевого раздражения (рис. I В). Удлинился также латентный период реакции избегания на 0,45—0,75 *сек*, а время побежки к кормушке увеличивалось до 4 *сек* (рис. 1). Повторная «инструментализация» реакции избегания наступала после 5—6 дополнительных опытов, на 40—50-ом сочетании (рис. I Г). Причем временные параметры реакции избегания и пищедобывания достигали дооперационного уровня уже через 2—3 опыта. Для исключения фактора операционной травмы как возможной причины большего нарушения тонической реакции избегания при повторном повреждении ДК были предприняты эксперименты с обратной последовательностью экстирпации ДК. Теперь первая («низкая») операция ДК вызывала у животного полный распад тонической реакции избегания, а повторная, произведенная на уровне I грудного позвонка, практически не изменяла характера кривой и скорости выполнения условной двигательной реакции избегания и пищедобывания (рис. 2 А-Г). Таким образом, разность в эффектах поэтапного, двукратного повреждения ДК связана не с дополнительной операционной травмой спинного мозга, а с локализацией повреждения. В принципе аналогичные результаты были получены и в другом варианте опытов, когда УР вырабатывались после мозговой операции. Характерных изменений со стороны дыхательной реакции у животных не было обнаружено.

Во второй серии опытов у собак (в количестве 3), у которых ампутировалась одна из задних лап, затем производилось одномоментное двустороннее повреждение дорсальных, дорсо-латеральных (тракт Морина) канатиков спинного мозга и боковой его половины на уровне XI грудного позвонка на противоположной стороне «условной» ноги. Такая постановка опытов была вызвана стремлением максимально сузить проприоцептивную афферентацию с оставшейся задней конечности и проследить за динамикой функциональных перестроек в сфере локомоции и состоянием инструментальных реакций избегания этой же конечности. После операции животные активно двигали задней лапой, реагировали на электрическое раздражение, но ходить, пользуясь этой конечностью, не могли. Через 2—3 недели нарушенная локомоторная функция задней ноги выравнивалась, и собаки могли уже передвигаться на всех трех конечностях. Условная реакция избегания появилась в первом же опыте на все предъявленные пусковые сигналы (рис. 3А). Обращает на себя внимание, однако, полное выпадение позно-тонической реакции задней конечности как на условный, так и безусловный раздражители (рис. 3 Б, В). Примечательным является также медленность восстанов-

ления нарушенного тонического компонента реакции избегания. Если при «низком» повреждении одних только ДК требовалось не более 40—50 сочетаний для упрочения УР, то применение 150 и более подкреплений после комбинированной операции (удаления ДК и боковой гемисекции) все еще не приводило к желаемому результату—надежному избавлению от болевого раздражения в заданные интервалы действия

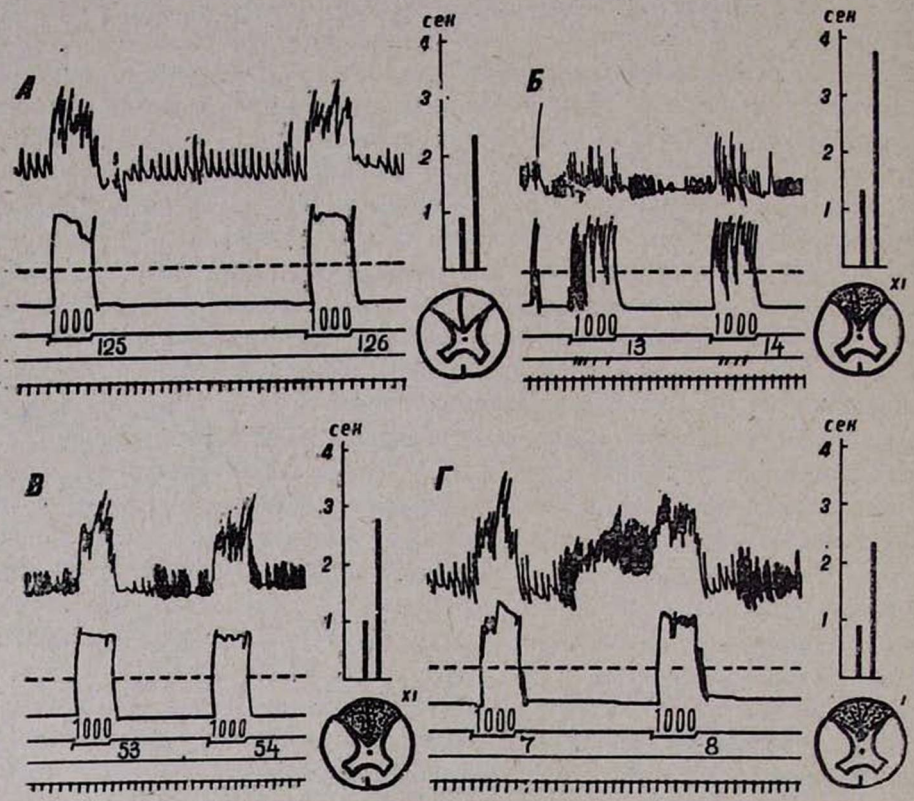


Рис. 2. Собака № 58. Локальные условные реакции избегания, выработанные на тон 1000 гц. А—контроль. Б, В—после удаления ДК спинного мозга на уровне XI и Г—на уровне I грудных сегментов. Обозначения те же, что на рис. 1.

условных стимулов (рис. 3В). В ситуации, аналогичной спинальной операции, образование новых позно-тонических УР оказалось более трудной задачей, чем воспроизведение ранее выработанных. Обычно у интактных собак физический компонент условного локального избегания появляется после 3—8 подкреплений, а тоническая реакция укрепляется на 35—40-ом сочетании. В случае одновременного выключения дорсальных и латеральных канатиков спинного мозга задерживается процесс становления и фазической (после 15—25 сочетаний) и, особенно, тонической (после 150 и более подкреплений) реакций.

Полученные данные свидетельствуют о разной функциональной зна-

чимости рострального и каудального отделов грудной части ДК, а также латеральных и вентральных мышечно-суставных афферентов спинного мозга в организации УР и ФС целенаправленной реакции избегания и пищедобывания. Такая функциональная дифференцированность проводящих путей двигательного анализатора имеет свое прежде всего морфологическое основание. Показано, в частности, на препаратах Марки сужение зоны, занимаемой пучками Голля в поперечнике ДК в каудо-ростральном направлении [7]. Это, вероятно, связано с уменьшением количества «прямых» афферентов «нежных» пучков, достигающих одно-

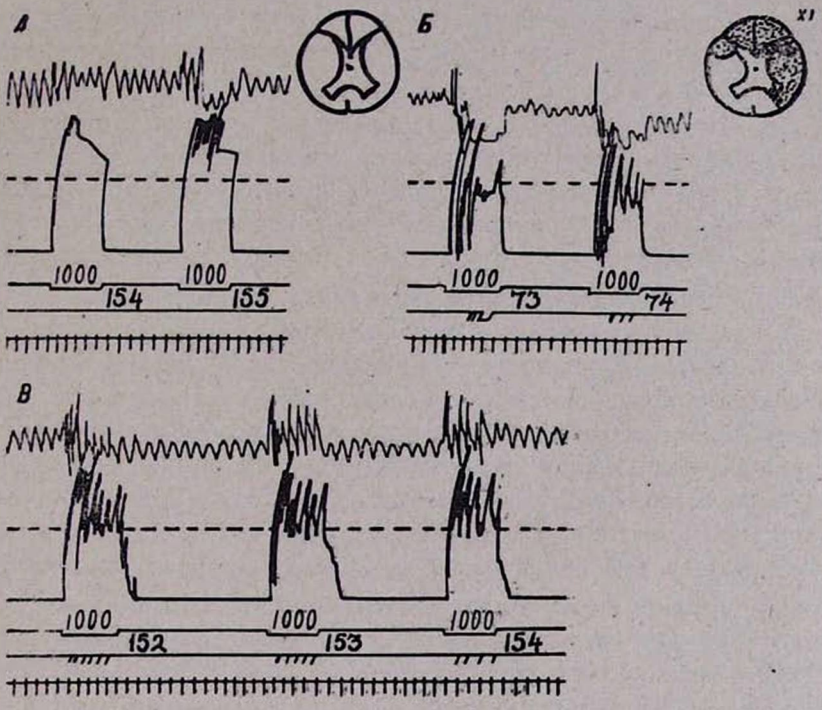


Рис. 3. Собака № 61. Локальные условные реакции избегания до (А) и после (Б, В) комбинированного двустороннего повреждения ДК, тракта Морина и боковой половины спинного мозга. Во время опыта ампутированная собака укладывалась в гамак. Обозначения те же, что на рис. 2.

именных ядер продолговатого мозга в составе ДК [9], и выходом части этих путей из состава ДК (в виде «окольных» путей) в боковые и вентральные тракты спинного мозга [7, 9].

Как отмечалось, подбор надежных параметров поведения—существенная предпосылка для правильной оценки значимости изучаемых структур мозга в высшей интегративной деятельности [5, 6]. В этой связи позно-тонический подъем конечности является достаточно эффективной индикацией, выявляющей причастность проприоцепции в механизмах результативной афферентации в целенаправленном поведении. Что же является р е з у л ь т а т о м в использованном нами оборонительном

рефлексе и в реакции побежки к кормушке? Прекращение болевого раздражения конечности в одном случае и добывание пищи в другом являются результатами действия этих ФС. Деафферентация «работающих» конечностей и в связи с этим ограничение поступления проприоцептивной информации в центральные аппараты двигательной системы не нарушали структуры временной связи ни в локальном оборонительном, ни в общедвигательно-пищедобывательном УР. Вместе с тем достоверно изменились временные параметры двигательных реакций ($P<0{,}001$), и, что более важно, избирательно выпало «главное организующее начало» ФС—ее конечный результат в виде реакции избегания болевого раздражения при одновременном сохранении результата действия ФС пищевого поведения у той же особи. Создается впечатление о превращении ФС реакции избегания в условный оборонительный рефлекс «классического» типа—поведения менее адаптивной формы. При этом животные лишались навыка полноценного локального избегания болевого раздражения в заданные интервалы действия пусковой сигнализации. Следует заметить, что аналогичная закономерность выявлена при повреждении таламического и коркового отделов двигательного анализатора, неспецифической системы таламуса, неостриатума, а также адрено- и холинореактивных структур мозга [4—6, 12], что свидетельствует о некоторой общности организации интегративной функции отмеченных образований мозга в целенаправленном поведении [3, 4]. Таким образом, потребность исполнительных мозговых центров движений в проприоцептивной информации оказывается неодинаковой для разных параметров ФС поведенческого акта [13, 14]. К такому заключению пришли также и другие исследователи [2, 15]. Иначе говоря, разность эффектов при одной и той же степени деафферентации органов движений преформирована разностью «объема сенсорного входа» и особенностями морфо-функциональной организации центральчой архитектуры ФС данного адаптивного поведения. Следовательно, вопрос о роли и значимости проприоцепции в механизме обратной афферентации следует решать конкретно—по разным параметрам эфферентного интеграла данной ФС. Это общий принципиальный подход к исследованию структурных основ поведения [5, 6] применительно к механизму обратной афферентации [14].

Руководствуясь постановкой вопроса, *что* может, а *что* не может делать животное после деафферентации «работающей» конечности, некоторые ученые [16, 18, 20] пришли к полному отрицанию значения периферической соматосенсорной обратной связи в двигательном обучении вообще. И это понятно, если учесть недостаточность аналитической методологии, которой они придерживались в исследовании обсуждаемой проблемы. В этой связи системный подход является более перспективным, представляющим возможность дальнейшего развития и углубления поисков в этом направлении. Только в масштабе целой

ФС и с позиции мультипараметрического анализа поведения следует решать вопрос, нужен или нет локальный периферический сенсорный приток от функционирующего органа, вовлеченного в моторное обучение [14]. Таким образом, для системного анализа структурных основ поведения адекватна постановка вопроса, как выполняет животное заученное движение при дефиците сенсорной информации. Иначе говоря, встает вопрос об оценке эффективности (качества) целенаправленного удовлетворения биологической потребности в данной ситуации [17]. Именно на эту сторону поведения не обращали, к сожалению, должного внимания Конорский, Берман и их сотрудники [16, 20] при обсуждении собственных данных. Однако анализ их с позиции теории ФС делает совершенно очевидной односторонность концепции авторов о «центральной» обратной связи, как о единственном механизме регуляции заученных движений. Отдавая должное «программному» механизму управления произвольными движениями, думается, нет основания игнорировать и даже приуменьшать (в некоторых случаях!) организующую роль периферической проприоцептивной обратной связи в результативной афферентации. Показательна в этом отношении также и «модель» чесательной условной реакции у кошек, использованная Конорским и сотр. [16, 18]. После обширной деафферентации работающей конечности животные не утратили способность воспроизводить этот комплекс движений в ответ на сигналы. Останавливаясь на этом уровне констатации и трактовки фактов (поскольку классическая «дуга» рефлекса этим завершается), авторы пришли к выводу, что в чесательном УР информация о произведении движения не играет никакой роли. Но чтобы характеризовать состояние конечного результата чесательного УР после операции, следует прежде всего выяснить, что же является конечным результатом ФС чесательной реакции. Прекращение раздражающего действия на кожу (на ухо) является результатом чесательного УР. Таким образом, после деафферентации конечности сохраняется только грубый «рисунок» чесательного акта и необратимо исчезает результат деятельности ФС акта чесания. Не достигая цели, деафферентированные животные продолжают чесать «воздух» в ответ на сигнальные стимулы. Попытки авторов совершенствовать редуцированные чесательные УР путем неподкрепления не увенчались успехом, более того, УР начинали угасать.

Итак, мультипараметрический анализ поведения и оценка структурных основ механизма обратной афферентации позволяют заключить, что мышечно-суставная рецепция сама по себе может (без участия других сенсорных каналов связей) обеспечить тот афферентный механизм, который необходим для полноценного выполнения животным исключительно локальных позно-тонических форм заученных движений. И чем больше удельный вес новых координационных отношений в приобретенном двигательном акте, тем больше роль проприоцепции [15].

Совершенно иное положение, когда двигательный аппарат выполняет функции опоры и локомоции в заученных движениях, таких как «прицельный прыжок», «переход по перекладине», «прямая побежка к

кормушке» и т. д. Как показывают исследования [2], адаптивный характер этих и других общих произвольных двигательных актов обеспечивается согласованным участием многих анализаторных (сенсорных) систем [2, 3], хотя и здесь доля участия каждой из них может быть разной в каждом конкретном случае поведения.

Институт зоологии
АН Арм. ССР

Поступила 18/IV 1979

Գ. Ե. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

ՀԵՏԱԴԱՐՁ ԱՖԵՐԵՆՏԱՑԻԱՅԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԱՅԻՆ ԿԱԶՄԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳԱՅԻՆ ԱՆԱԼԻԶԸ ՆՊԱՏԱԿԱՄԵՑ ՇԱՐԺՈՒՄՆԵՐՈՒՄ

Փորձերը ցույց են տվել, որ կամային որոշ տիպի շարժումներում (ծալբանդամների տարբեր բնույթի տոնիկական ռեֆլեքսների դեպքում) մկանահոդային ռեցեպցիան կարող է ինքնուրույն դեր խաղալ նրանց արդյունավետությունը ապահովելու գործում։

G. E. GRIGORIAN

SYSTEM ANALYSIS OF STRUCTURAL BASIS OF THE MECHANISM OF SOMATIC RETURN AFFERENTATION IN BEHAVIOUR

It was established that the proprioception (dorsal and lateral columns of the spinal cord) may play a considerable role in the mechanism of „result-afferentation" in the formation solely locaItonically motor conditioning in dogs.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анохин П. К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
2. *Батуев А. С.* В кн.: Теория функциональных систем в физиологии и психологии. М., 1978, стр. 195.
3. *Гамбарян Л. С.* Вопросы физиологии двигательного анализатора. М., 1962.
4. *Григорян Г. Е.* Биологический ж. Армении, 1973, 26, стр. 40.
5. *Григорян Г. Е.* Журнал экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1977, 17, стр. 45.
6. *Григорян Г. Е.* В кн.: Локализация и организация церебральных функций (тезисы международного симпозиума). М., 1978, стр. 51.
7. *Григорян Г. Е.* ДАН Арм. ССР, 1960, 31, стр. 57.
8. *Григорян Г. Е.* Журнал экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1962, 2, стр. 15.
9. *Григорян Г. Е.* Известия АН Арм. ССР (серия биол.), 1958, 11, стр. 29.
10. *Григорян Г. Е.* ДАН Арм. ССР, 1968, 47, стр. 245.
11. *Григорян Г. Е.* Биологический ж. Армении, 1970, 23, стр. 42.
12. *Григорян Г. Е.* Биологический ж. Армении, 1975, 28, стр. 21.
13. *Григорян Г. Е.* Известия АН Арм. ССР (биол. науки), 1963, 16, стр. 63.
14. *Григорян Г. Е.* Биологический ж. Армении, 1976, 29, стр. 10.
15. *Козловская И. Б.* Афферентный контроль произвольных движений. М., 1976.
16. *Конорский Ю.* Интегративная деятельность мозга. М., 1970.
17. *Судаков К. В.* Системные механизмы целенаправленных поведенческих актов (II анохинское чтение). М., 1977.
18. *Янковска Э., Гурска Т.* В кн.: Центральные и периферические механизмы двигательной деятельности. М., 1960, стр. 248.
19. *Glees P., Soler J.* Zeitforsch., 1951, 36, 381.
20. *Taub E., Berman A.* In: The Neurophys. of Spatially Oriented Behaviour, Homewood, Dorsey Press, 173, 1968.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.717/718—001.514:616.36:612.015.32

С. Дж. ТУМЯН, С. А. ХАЧАТРЯН, А. Г. САРКИСЯН, Г. Г. АДАМЯН

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА С ГЛЮКОЗОЙ НА НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Изучались некоторые стороны углеводного обмена печени кроликов в разные сроки после экспериментального перелома костей предплечия. Оказалось, что экспериментальная терапия (инсулин, гипертонический раствор глюкозы) способствовала быстрому восстановлению изучаемых показателей.

Из литературных данных, а также из наших предыдущих работ выяснилось, что в ранние сроки после перелома костей в крови наблюдается выраженная гипергликемия, гиперлактицидемия, умеренное повышение количества пировиноградной кислоты, уменьшение содержания гликогена в печени и в мышцах. Одновременно в эти же сроки исследования развивается инсулиновая недостаточность в связи с понижением функции островкового аппарата поджелудочной железы [1, 2, 4, 5, 7 и др].

Исходя из того, что основным источником сахара крови является гликоген печени, мы поставили перед собой задачу изучить количественные изменения содержания гликогена, активность α-глюканфосфорилазы в печени, а также инсулиноподобную активность сыворотки крови кроликов при переломах костей предплечий и влияние инсулина на изучаемые показатели. Однако инсулин, оказывая положительное действие на обменные процессы, одновременно вызывает гипогликемию—фактор, который может ухудшить нормализацию углеводного обмена. Исходя из этих соображений, мы применяли инсулин с глюкозой. Нам кажется, что такого рода исследования имеют важное значение, так как углеводы являются основным субстратом энергии, использование которых составляет биологическую основу процессов биосинтеза в зоне регенерации. Кроме того, углеводы служат основными компонентами мукополисахаридов, которые являются важными составными частями органической субстанции кости.

Методика

Опыты были поставлены на 78 кроликах весом 1,6—2,3 *кг*. Исследования проводились в двух сериях. В первой серии опытов изучались содержание гликогена, активность α-глюканфосфорилазы в печени, а

Таблица 1

Количественные изменения содержания гликогена, активность α-глюканфосфорилазы в печени и инсулиноподобная активность сыворотки крови кроликов при переломах костей предплечий (n=6)

Показатели		Интактные кролики	Сроки исследований после перелома					
			через 1 час	через 24 часа	через 7 дней	через 14 дней	через 21 день	через 35 дней
Гликоген	M±m	4,2±0,2	2,55±0,36	1,78±0,25	3,2±0,2	3,56±0,4	3,8±0,35	3,86±0,43
	пределы колебаний	(5,1—3,8)	(3,1—1,9)	(2,6—1,0)	(4,1—2,8)	(5,2—2,6)	(5,1—2,9)	(5,5—2,9)
	P	—	<0,001	<0,001	<0,01	<0,2	<0,5	<0,5
	P_1	—	—	<0,2	<0,01	<0,5	<0,5	<0,5
α-глюкан-фосфорилаза	M±m	1,28±0,097	1,83±0,12	2,45±0,08	1,75±0,08	1,61±0,07	1,48±0,10	1,32±0,07
	пределы колебаний	(1,81—1,04)	(2,18—1,36)	(2,8—2,15)	(2,1—1,33)	(1,87—1,20)	(1,62—1,34)	(1,88—1,21)
	P	—	<0,01	<0,001	<0,01	<0,02	<0,2	<0,5
	P_1	—	—	<0,01	<0,001	<0,2	<0,5	<0,5
Инсулиноподобная активность	M±m	0,51±0,016	0,41±0,04	0,34±0,009	0,46±0,011	0,5±0,009	0,52±0,011	0,55±0,02
	пределы колебаний	(0,58—0,48)	(0,45—0,38)	(0,37—0,31)	(0,50—0,43)	(0,52—0,47)	(0,55—0,48)	(0,58—0,49)
	P	—	<0,01	<0,001	<0,05	>0,5	>0,5	<0,2
	P_1	—	—	<0,2	<0,001	<0,02	>0,5	>0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: P—по сравнению с интактными животными;

P_1—по сравнению с предыдущим сроком исследования;

P_2—по сравнению с животными без экспериментальной терапии;

n—число животных.

также инсулиноподобная активность сыворотки крови кроликов через 1, 24 часа, на 7, 14, 21 и 35-й дни после перелома. Во второй серии опытов изучались содержание гликогена и активность α-глюканфосфорилазы в печени в указанные сроки исследований только в условиях экспериментальной терапии. Инсулин вводился внутримышечно из расчета 0,2 ед/*кг* веса животного с 40% раствором глюкозы (2,5 *мл* на *кг* веса).

У кроликов вызывался закрытый перелом костей предплечий под эфирным оглушением. После нанесения перелома отломки костей точно сопоставляли и накладывали гипсовую повязку для иммобилизации. Инсулинотерапию начинали через 30 *мин* после перелома и продолжали ежедневно в течение 35 дней.

Количество общего гликогена в печени определялось по методу Morris [14], активность α-глюканфосфорилазы—по методу Cori и сотр. [9, 10] и выражалось в μM неорганического фосфора (НФ) на *г* ткани в час. Инсулиноподобная активность сыворотки крови определялась методом изолированной крысиной диафрагмы и выражалась поглощением глюкозы *(мг)* на 10 *мг* сухого веса диафрагмы.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты наших исследований (табл. 1.), в печени интактных кроликов количество общего гликогена составляло 4,2± 0,2 *г*%, а активность α-глюканфосфорилазы—1,28±0,4 μM. Наши результаты совпадают с данными, имеющимися в литературе [6, 13 и др.].

Через час после перелома в печени обнаруживалось выраженное уменьшение количества гликогена на 39,3%. Через 24 часа после перелома количество гликогена снова уменьшается и составляет 1,78± ±0,25 *г*%. В дальнейшем (через 7, 14, 21 и 35 дней))в печени кроликов нами обнаружено постепенное восстановление количества полисахарида. Однако к 35-му дню исследования количество его еще ниже исходного.

С целью выяснения механизмов количественных сдвигов гликогена в печени при переломе мы приступили к изучению активности α-глюканфосфорилазы—фермента, обеспечивающего распад гликогена. Результаты проведенных исследований показали, что через 1 и 24 часа после перелома в печеночной ткани повышается активность фермента соответственно на 43,7% и в 2 раза. В последующие сроки исследований активность фермента постепенно понижается. Таким образом, в ранние сроки после перелома повышение активности α-глюканфосфорилазы закономерно приводит к усилению расщепления гликогена в печени. В механизме повышения активности изучаемого фермента при переломе костей, очевидно, определяющее значение имеет увеличение образования адреналина, тироксина, АКТГ, кортикостероидов, 3′,5′ циклической АМФ, которые превращают неактивную фосфорилазу «б» в активную фосфорилазу «а» или α-глюканфосфорилазу в присутствии АТФ, Mg^{++}, Mn^{++} или Ca^{++} и белкового фактора [8, 12, 15, 16 и др.]. По всей веро-

ятности, уменьшение количества гликогена в печени кроликов в ранние сроки после перелома связано не только с усилением его распада, но и подавлением биосинтеза. Возможно, в механизме понижения гликогенсинтезирующей функции печени определенную роль играет инсулиновая недостаточность.

Исходя из этого, мы считали необходимым изучить инсулиноподобную активность сыворотки крови кроликов после перелома в указанные сроки исследований. Выяснилось, что у интактных кроликов инсулиноподобная активность сыворотки крови составляла $0{,}51 \pm 0{,}016$. Через час после перелома обнаруживалось достоверное понижение активности на 19,6%. Через 24 часа после перелома нами констатировано более выраженное понижение активности на 33,4%. В дальнейших исследованиях наблюдалось постепенное повышение инсулиноподобной активности. В механизме понижения инсулиноподобной активности сыворотки крови в ранние сроки после перелома определенное значение имеет повышение активности инсулиназы, так как известно, что тироксин, соматотропный гормон и кортизон могут приводить к повышению активности инсулиназы [3, 11 и др.], а, как известно, в ранние сроки после перелома наблюдается активация функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тождественное с возникающим при стресс-синдроме Селье.

Таким образом, обобщая результаты по изучению изменений количества гликогена, активности α-глюканфосфорилазы печени и инсулиноподобной активности сыворотки крови кроликов после перелома костей предплечий, можно прийти к заключению, что в ранние сроки после перелома в печени повышается активность фермента, приводящего к распаду гликогена, и, с другой стороны, понижается гликоген-синтезирующая функция печени в связи с инсулиновой недостаточностью.

Исходя из вышеприведенного, мы считали целесообразным изучить влияние инсулина с глюкозой на изучаемые показатели в указанные сроки исследований. Как показали результаты исследований (табл. 2), в условиях инсулинотерапии через 1 и 24 часа после перелома в печени кроликов обнаруживалось достоверное уменьшение содержания гликогена ($p < 0{,}05$ и $< 0{,}01$). Однако если у животных первой серии через 1 и 24 часа после перелома количество гликогена в печени уменьшалось соответственно на 39,3 и 57,4%, то в условиях инсулинотерапии содержание полисахарида уменьшалось соответственно на 14,3 и 23,9%.

Через 7—14 дней после перелома в условиях инсулинотерапии в печени кроликов обнаруживалась полная нормализация количества гликогена. В условиях экспериментальной терапии через 1 и 24 часа после перелома в печени кроликов наблюдалось также повышение активности α-глюканфосфорилазы. Однако если у животных первой серии активность фермента при тех же сроках исследований повышалась соответственно на 42,9 и 91,4%, то в условиях экспериментальной терапии—на 21,8 и 54,6%. Через 7 дней после перелома при экспериментальной те-

Таблица 2

Влияние инсулина с глюкозой на содержание гликогена и активность α-глюканфосфорилазы в печени кроликов при переломах костей предплечий (n=6)

	Показатели	Интактные кролики	Сроки исследований после перелома					
			через 1 час	через 24 часа	через 7 дней	через 14 дней	через 21 день	через 35 дней
Гликоген	M±m	4,2±0,2	3,6±0,12	3,2±0,17	3,8±0,27	3,9±0,36	4,0±0,38	4,3±0,25
	пределы колебаний	(5,1–3,8)	(4,0–3,2)	(3,9–2,8)	(4,6–2,9)	(5,2–2,9)	(5,2–2,8)	(5,3–3,6)
	P	—	<0,05	<0,01	<0,5	<0,5	>0,5	>0,5
	P_1	—	—	<0,1	<0,1	>0,5	>0,5	>0,5
	P_2	—	<0,02	<0,001	<0,1	>0,5	>0,5	>0,5
α-глюканфосфорилаза	M±m	1,28±0,097	1,56±0,07	1,98±0,057	1,32±0,044	1,30±0,048	1,24±0,016	0,96±0,066
	пределы колебаний	(1,64–1,11)	(1,78–1,34)	(2,12–1,75)	(1,56–1,28)	(1,51–1,19)	(1,41–1,11)	(1,19–0,73)
	P	—	<0,05	<0,001	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05
	P_1	—	—	<0,001	<0,001	>0,5	<0,5	<0,01
	P_2	—	<0,1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,01

рапии нами обнаруживалось понижение активности фермента до нормальных величин.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно констатировать, что если в печени животных первой серии (без экспериментальной терапии) к 35-му дню после перелома еще недостаточно восстанавливается количество изучаемых показателей, то в условиях инсулинотерапии полная нормализация происходит уже на 7—14-й день.

Кафедра ортопедии, травматологии и военно-полевой хирургии и кафедра патологической физиологии Ереванского медицинского института

Поступила 2/II 1979 г.

Ս. Ջ. ԹՈՒՄՅԱՆ, Ս. Հ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Գ. Գ. ԱԴԱՄՅԱՆ

ԻՆՍՈՒԼԻՆԻ ԵՎ ԳԼՅՈՒԿՈԶԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ԱՄԽԱԶՐԱՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԿՈՂՄԵՐԻ ՎՐԱ՝ ԵՐԿԱՐ ԽՈՂՈՎԱԿԱՎՈՐ ՈՍԿՐԵՐԻ ԿՈՏՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ճագարների նախաբազկի ոսկրերի փորձարարական կոտրվածքի տարբեր շրջաններում (1, 24 ժամ, 7, 14, 21, 35 օր հետո) լյարդում հայտնաբերվել է գլիկոգենի քանակության իջեցում, α-գլուկանֆոսֆորիլազայի ակտիվության բարձրացում և արյան շիճուկի ինսուլինանման ակտիվության աճում։ Նշված ցուցանիշների վերականգնումը հայտնաբերվել է կոտրվածքին հաջորդող 21—35-րդ օրերին։

Փորձարարական բուժումը (ինսուլին և գլյուկոզայի հիպերտոնիկ լուծույթ) նպաստել է ուսումնասիրվող ցուցանիշների արագ վերականգնմանը, որոնք նկատվել են արդեն կոտրվածքին հաջորդող 7—14-րդ օրերին։

S. J. TOUMIAN, S. H. KHACHATRIAN, A. G. SARKISSIAN, G. G. ADAMIAN

EFFECT OF INSULIN WITH GLUCOSE ON SOME ASPECTS OF CARBOHYDRATE METABOLISM OF THE LIVER IN FRACTURES OF LONG TUBULAR BONES

The authors have studied some aspects of carbohydrate metabolism of the liver in rabbits in different terms after experimental fractures of the bones of forearms. It has been revealed, that the experimental therapy (insulin with hypertonic solution of glucose) improves the studied indeces.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ваганова Н. З.* В кн.: Вопросы ортопедии и травматологии. Казань, 1957, т. 5, стр. 178.
2. *Корж А. А., Белоус А. М., Панков Е. Я.* Репаративная регенерация кости. М., 1972.

3. *Лейтес С. М., Смирнов Н. П.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 6, стр. 58.
4. *Саркисян А. Г.* Мат-лы научн. конф. молодых ученых, посвящен. XXV съезду КПСС. Ереван, 1975, стр. 59.
5. *Саркисян А. Г.* Матер. IV Закавказ. научной конф. патофизиологов. Баку, 1975, стр. 28.
6. *Хачатрян С. А.* Матер. II Закавк. конф. патофизиологов по защитно-приспособ. реакциям организма. Ереван, 1962, стр. 397.
7. *Черкасова Л. С.* Биохимия травмы. М., 1957.
8. *Юдаев Н. А., Сяо Ли* Воп. мед. химии, 1964, т. 10, 1, стр. 20.
9. *Cori G. T., Cori C. F.* J. Biol. Chem., 1940, 135, 733.
10. *Cori C. F., Cori G. T., Greenel A. A.* J. Biol. Chem., 1943, 151, 39.
11. *Elgree N. I., Williams R. H.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 87, 178.
12. *Madsen N. B., Cori C. F.* J. Biol., 1957, 224, 899.
13. *Mc. Ilwain H.* Биология центральной нервной системы М., 1962.
14. *Morris D. S.* Science, 1948, 107, 254.
15. *Rall T. W., Sutherland E. W., Wosilait W. D.* J. Biol. Chem., 1956, 218, 483.
16. *Sutherland E. W.* Phosphorus Metabolism, Ed. by Mc. Erloy and Glass, J. Hopkins Press, Baltimore, 1951, 1, 53.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.397.8.015.3

Р. Г. БОРОЯН, С. Э. АКОПОВ

ФАЗОВЫЕ ПЕРЕХОДЫ В МОДЕЛЬНЫХ МЕМБРАНАХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ $ПГЕ_1$ И ПРОСТАЦИКЛИНА

С помощью флуоресцентного метода в опытах на модельных мембранах изучено влияние $ПГЕ_1$ и простациклина ($ПГИ_2$) на фосфолипидные липосомы. Установлено, что $ПГЕ_1$ и $ПГИ_2$ вызывают тушение флуоресценции $АНС^-$—зонда, связывающегося в поверхностных слоях мембраны. Вместе с тем эти вещества повышают интенсивность флуоресценции пирена, локализующегося в более глубоких слоях мембраны. При воздействии $ПГЕ_1$ и $ПГИ_2$ наблюдается уменьшение эксимеризации пирена в мембране. Предполагается, что $ПГЕ_1$ и $ПГИ_2$ обладают способностью, внедряясь в глубокие слои мембраны, повышать жесткость, упорядоченность ее гидрофобной структуры.

Липиды в биологических мембранах выполняют не только барьерную функцию, но и функцию матрицы, обеспечивающей работу ферментных и рецепторных систем. Не исключено, что в основе действия многих биологически активных веществ лежат изменения, вносимые ими в липидную фазу мембран. Поэтому представляет интерес изучить влияние $ПГЕ_1$ и простациклина ($ПГИ_2$) на фосфолипидные мембраны.

Материал и методика

Липосомы формировали по методу Доусона [8]. Лецитин получали из яичных желтков [5]. Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре MPF-2A Hitachi, спектры поглощения—на спектрофотометре VSU-2P. В тех случаях, когда оптическая плотность превышала 0,1, учитывался эффект внутреннего фильтра [6]. Квантовый выход определяли относительным методом [9], используя в качестве стандарта $АНС^-$ в этаноле ($q = 0{,}37$) [1]. Коэффициент Хилла определяли путем построения графиков в координатах Аткинсона [1]. Незначительные сдвиги λ_{max} регистрировали двухволновым методом [7]. В работе использованы $ПГЕ_1$ и $ПГИ_2$ фирмы Upjohn Co (США).

Результаты и обсуждение

На рис. 1а в координатах Штерна-Фольмера представлены результаты изучения тушащего эффекта $ПГЕ_1$ и $ПГИ_2$ на флуоресценцию $АНС^-$, связанного с липосомами. Как в случае $ПГЕ_1$, так и для $ПГИ_2$ кривые доза—эффект имеют S-образную форму, что свидетельствует о ко-

оперативном характере взаимодействия с мембраной—коэффициент Хилла равен для $ПГЕ_1$ 1,95, для $ПГI_2$—2,3. Тушение флуоресценции $АНС^-$ сопровождалось коротковолновым сдвигом λ_{max}, особенно четко выраженным для $ПГI_2$. Подобный сдвиг свидетельствует о повышении гидрофобности микроокружения зонда под действием $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$.

Анализ данных титрации липосом зондом, представленный в обратных координатах на рис. 1 б, показывает, что $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$ уменьшают

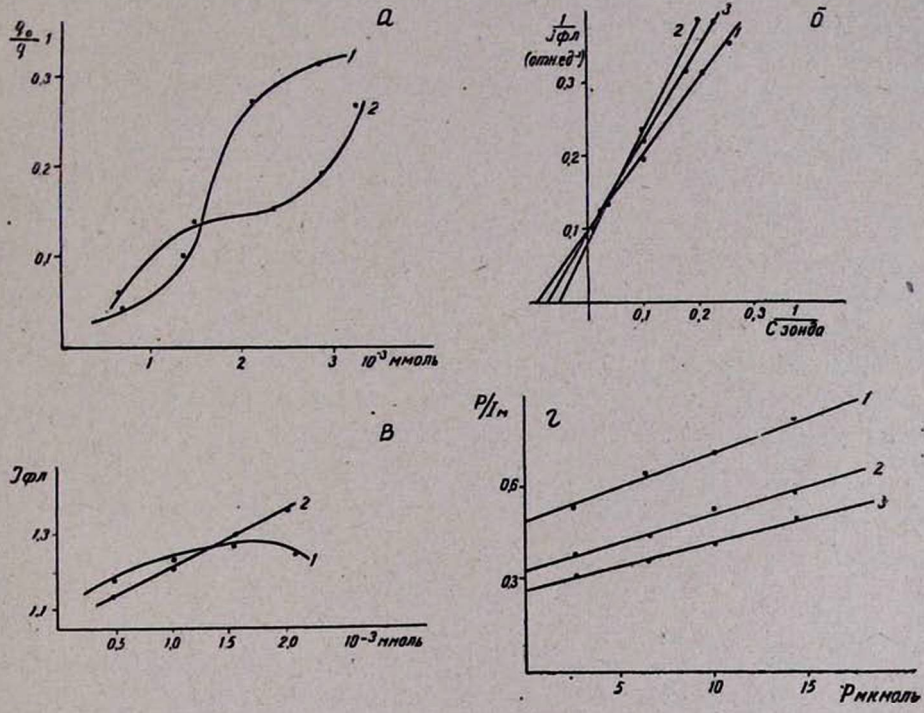


Рис. 1 а. Тушение флуоресценции $АНС^-$, связанного с липосомами под воздействием $ПГЕ_1$ (1) и $ПГI_2$ (2).

б. Титрация липосом зондом ($АНС^-$). 1—контроль; 2—$ПГЕ_1$ в концентрации 10^{-3} *ммоль;* 3—$ПГI_2$ в концентрации 10^{-3} *ммоль.*

в. Изменение интенсивности флуоресценции пирена под воздействием $ПГЕ_1$ (1) и $ПГI_2$ (2).

г. Изменение константы диффузии пирена в мембране. 1—контроль; 2—$ПГЕ_1$ в концентрации 10^{-3} *ммоль;* 3—$ПГI_2$ в концентрации 10^{-3} *ммоль.*

константу связи $АНС^-$ с мембраной. При этом $ПГЕ_1$ незначительно увеличивал концентрацию центров связывания зонда на фосфолипидной мембране.

$АНС^-$, по современным представлениям, связывается в поверхностных слоях мембраны [2]. Судя по изменениям параметров флуоресценции $АНС^-$, $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$ вызывают значительные конформационные из-

менения в поверхностных слоях мембраны. Для изучения их влияния на более глубокие, гидрофобные области мембраны нами использован нейтральный зонд пирен, который характеризует подвижность жирнокислотных цепей, расположенных в глубине мембраны [3]. Известно также, что, диффундируя в липидах, молекулы пирена сталкиваются с образованием эксимеров, флуоресцирующих в области 470 *нм* (мономеры флуоресцируют в области 390 *нм*). Соотношение интенсивностей флуоресценции при 470 и 390 *нм* пропорционально скорости диффузии пирена в мембране. Как следует из рис. 1в, $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$ вызывают рост интенсивности флуоресценции пирена, связанного с липосомами, что свидетельствует о росте жесткости микроокружения зонда в мембране. При этом отношение Jэ:Jм падает на 11 и 19% соответственно. Однако поскольку $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$ влияют на квантовый выход пирена, это отношение не может служить параметром, адекватно характеризующим диффузию пирена. Поэтому, исходя из уравнения [4] $\frac{P/C}{Jм} = \frac{1}{\tau_0} + KP$, строили графики зависимости P/Jм от P, наклон которых пропорционален константе диффузии пирена в мембране и зависит от времени жизни мономеров и эксимеров зонда. Как следует из рис. 1 г, наблюдается снижение константы диффузии пирена в мембране под действием $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$. Таким образом, и $ПГЕ_1$ и $ПГI_2$ повышают жесткость, упорядоченность мембраны, внедряясь в ее глубокие слои.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 12/III 1979 г.

Ռ. Գ. ԲՈՐՈՅԱՆ, Ս. Է. ԱԿՈՓՈՎ

ՖԱԶԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԱՐՀԵՍՏԱԿԱՆ ԹԱՂԱՆԹՆԵՐՈՒՄ $ПГЕ_1$-Ի ԵՎ ՊՐՈՍՏԱՅԻԿԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ

Ֆլուորեսցենտ մեթոդների միջոցով արհեստական թաղանթների վրա (ֆոսֆոլիպիդային լիպոսոմներ) կատարված փորձերում հայտնաբերվել է, որ $ПГЕ_1$ և պրոստացիկլինը մարում են ԱՆՍ-ի ֆլուորեսցենցիան և բարձրացնում են պիրենի ֆլուորեսցենցիայի ինտենսիվությունը։

R. G. BOROYAN, S. E. AKOPOV

PHASE CHANGES IN MODEL MEMBRANAE DURING THE INFLUENCE OF PGE_1 AND PROSTACYKLIN

With the help of fluorescent method in experiments on model membranae (phospholipid liposoms) it was discovered, that PGE_1 and prostacyclin decrease the fluorescence of ANS and elevate fluorescence of pyren.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилов В. С., Шевченко А. С., Ребров В. Г., Орлов С. Н.* Биофизика, 1975, 20, стр. 882.
2. *Добрецов Г. Е.* Биофизика (ВИНИТИ), 4. М., 1975.
3. *Добрецов Г. Е., Векшин Н. Л., Владимиров Ю. А.* ДАН СССР, 1978, 239, 1241.
4. *Добрецов Г. Е., Петров В. А., Борщевская Т. А., Деев А. И., Владимиров Ю. А.* Вопр. мед. химии, 1978, 6, стр. 183.
5. *Новицкая Г. В.* Методическое руководство по тонкослойной хроматографии фосфолипидов. М., 1972.
6. Паркер С. Фотолюминесценция растворов. М., 1972.
7. *Туроверов К. К., Щелчков Б. В.* Биофизика, 1970, 15, стр. 965.
8. *Dawson R.* Biochem. J., 88, 414, 1963.
9. *Parker C. A., Rees W. T.* Analyst, 85, 857, 1960.
10. *Singer S. J.* Ann. Rev. Biochem., 43, 805, 1974.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 615.277.3

И. Г. ДЕМИРЧОГЛЯН, О. В. БАБАСЯН, Д. А. ГАЛСТЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧНОСТИ, ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫХ ЭМБИХИНА И НОР HN_2

Приведены данные по изучению токсичности, противоопухолевой активности, побочного действия 12 моно- и дигалоидзамещенных производных эмбихина и простейшего представителя хлорэтиламина—препарата Нор HN_2.

Установлено, что эмбихин и его моно- и дихлорзамещенные аналоги намного токсичнее простейшего представителя хлорэтиламинов Нор HN_2. Замена хлора в молекуле эмбихина другим галоидом в большинстве случаев приводила к снижению токсичности и увеличению противоопухолевой активности. Аналогичная замена в молекуле Нор HN_2 повысила токсичность соединений и снизила противоопухолевую активность его некоторых аналогов. Все соединения в дозе, превышающей МПД, вызывают обратимую лейкопению (за счет лимфопении).

Алкилирующие соединения являются одной из основных групп веществ, используемых при лечении злокачественных опухолей. В некоторых странах (Венгрия, Англия) алкилирующие соединения являются ведущими и широко используются при комбинированной противоопухолевой химиотерапии. Поиск новых соединений из этого ряда ведется в различных направлениях, одним из них являются структурные изменения, ставящие перед собой цель получения новых препаратов с большей избирательностью и более широким спектром действия на злокачественные опухоли различного гистогенеза.

Признанным путем повышения противоопухолевого действия хлорэтиламинов является синтез их галоидпроизводных. Имеется достаточное число исследований, посвященных изучению токсичности, противоопухолевой активности моногалоидзамещенных препаратов, а именно, бром-, фторпроизводных ди(2-хлорэтил)амина [1—13]. Значительно меньше исследований, касающихся йодпроизводных, и очень мало сведений относительно смешанных дигалогенэтиламинов. Имеющиеся в литературе данные относительно галогенпроизводных хлорэтиламина трудно сопоставимы, так как исследования проводились в различных условиях эксперимента, на разных штаммах и с разными препаратами. Что же касается смешанных бром-, фтор- и йодпроизводных ди(2-хлорэтил)амина, то они мало изучены из-за трудностей, связанных с синтезом.

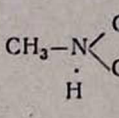
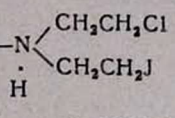
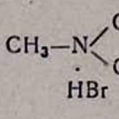
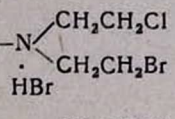
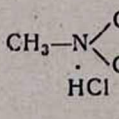
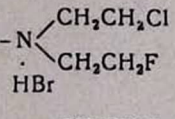
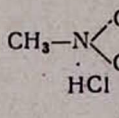
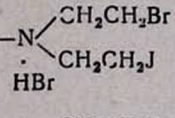
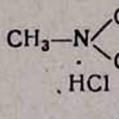
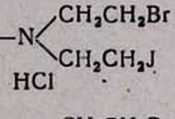
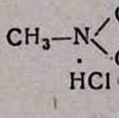
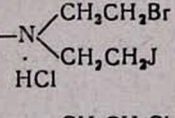
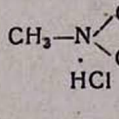
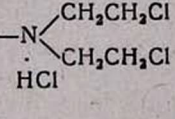
В настоящем сообщении приводятся данные по изучению токсичности и противоопухолевой активности 12 галоидпроизводных эмбихина и Нор HN_2, синтезированных в ИОХ АН Арм. ССР (табл. 1).

Материал и методика

Все соединения имеют вид порошка белого, желтого, светло-коричневого цвета. Исключение составляет препарат 24 (смола коричневого цвета). Все соединения хорошо растворимы в воде и изотоническом

Таблица 1

Химическая формула и индексы соединений

Индекс соединения	Химическая формула	Индекс соединения	Химическая формула
140		140_A	
138		138	
25		25_A	
27		27_A	
13		13_A	
24		24_A	
HN_2 эмбихин		Нор HN_2	

растворе NaCl. Токсичность определялась на беспородных мышах (18—20,0) и крысах (100—120,0) обоего пола. Устанавливались: $ЛД_{50}$, $ЛД_{100}$ и $МПД_1$ при однократном внутрибрюшинном введении. Доверительные границы определялись по методу Литчфильда и Уилкоксона (по [1]), $МПД_n$ уточнялась при многократном введении вещества. Критерием оценки соединений служил коэффициент роста (Кр), определяемый по формуле:

$$Кр = \frac{(B_1 - A_1) \cdot C_2 \cdot 100}{C_1(B_2 - A_2)} - 100.$$

где A_1 и A_2—средний вес опухолей в опыте и контроле, B_1 и B_2—средний вес животных в конце опыта, C_1 и C_2—средний вес животных в начале в подопытной и контрольной группах соответственно.

Индекс кумуляции (Jк) определялся по формуле:

$$JK = \frac{100(МПД_1 - МПД_n)}{МПД_1(n-1)}.$$

Оба индекса определялись на крысах с саркомой 45 [15].

Изучение противоопухолевой активности соединений проводилось в МПД на перевивных опухолях. Использованы следующие штаммы: на крысах—карциносаркома Уокера, саркома 45, саркома М-1, карциносаркома Герена, эритромиелоидный лейкоз Швеца, лимфолейкоз Плисса; на мышах—солидный вариант опухоли Эрлиха, ЛИО-1, саркома 180, лимфолейкоз НК/Ли, меланома Гардинга-Пасси.

Препараты вводились в изотоническом растворе NaCl внутрибрюшинно спустя 24 часа—7 суток, в зависимости от штамма. Лечение проводили один раз в сутки в течение 10—15 дней. Эффективность лечения определяли по проценту торможения роста опухоли и коэффициенту активности (Ка).

$$Ка = 100 - \frac{A_1B_2 \cdot 100}{A_2 \cdot B_1} \times 100,$$

где A_1 и A_2—средний вес опухолей, B_1 и B_2—средний вес животных в конце опыта соответственно в опытной и контрольной группах [15].

Влияние препаратов на периферическую кровь кроликов изучали при 8-кратном ежедневном введении различных доз (МПД и дозы, превышающие МПД). Определяли общее количество Hb, подсчитывали лейкоформулу.

Результаты исследований и их обсуждение

При изучении токсичности соединений выяснилось (табл. 2), что из 14 препаратов, включая эмбихин и Нор HN_2, 13 являются токсичными ($ЛД_{50}$—1,5—94 *мг/кг*), лишь Нор HN_2 относится к соединениям со средней токсичностью ($ЛД_{50}$—150 *мг/кг*). Из галоидпроизводных эмбихина наиболее токсичными оказались препараты 138, 13 ($ЛД_{50}$—2,2 и 1,5 *мг/кг*).

Среди галоидпроизводных Нор HN_2 наибольшей токсичностью обладал препарат 13_A ($ЛД_{50}$—5,6 *мг/кг*). Токсичность остальных соединений варьировала в пределах 23—94 *мг/кг*. При сравнительном изучении производных эмбихина и НорHN_2 становится очевидным, что введение метильного радикала во всех случаях приводило к значительному усилению токсичности как исходного соединения (НорHN_2), так и его галоидпроизводных.

Индекс кумуляции (табл. 2) в основном довольно высок (15,7—

36,4), неожиданно низким он оказался у препаратов 27,25 и 13 (галоидпроизводных эмбихина).

Наибольшая противоопухолевая активность в отношении саркомы 45 выявлена у препаратов 140, 27, 24, и 24А (Ка их соответственно равен 99,1; 96,2; 99,3; 93,5), при этом торможение роста опухоли не сопровождалось развитием общетоксических явлений, на что указывает положительное значение коэффициента переносимости препаратов 140, 24, 24А (+19, +11, +14,5). Некоторое снижение веса животных ($К_п$=—4) в случае препарата 27 (при ингибировании роста саркомы 45 на 96,2%) свидетельствует о передозировке.

Таблица 2

Токсичность и влияние галоидпроизводных эмбихина и $НорHN_2$ на рост саркомы 45

Индексы соединений	Разовая доза	Число введений	Ка в %	Кп в %	Jк	$ЛД_{50}$ на интактных крысах	Границы доверия при p=0,05
140	0,3	15	+99,1	+19	24,0	1,5	(1,2÷1,95)
138	0,2	„	+84,8	+14	25	2,2	(1,7÷2,7)
25	0,2	„	+58	+12	3,5	6	(5,1÷6,9)
27	2	„	+96,2	—4	3,5	7	(5,7÷8,47)
13	0,5	„	+12	—15,6	5,7	1,5	(0,75÷3,0)
24	2,5	„	+99,3	+11	27,1	20	(31÷12,9)
HN_2 (эмбихин)	0,2	„	+2,9	+16	28	1,8	(2,2÷0,8)
140_A	15	15	+37,2	+2	28,5	94	(80÷109,9)
138_A	15	„	+86,3	+18	28	80	(108,8÷70)
25_A	5	„	+43	—2,5	18,9	23,5	(21,6÷25)
27_A	5	„	+18,2	+8,4	36,4	45,5	(30,0÷63,1)
13_A	0,6	„	+35	+17,0	33	5,65	(3,35÷9,8)
24_A	8	„	+93,5	+14,5	16	50	(75÷28,1)
$НорHN_2$	25	„	+78	—7	15,7	150	(120÷201)

Спектр противоопухолевого действия исследовался на 11 перевивных опухолях (табл. 3). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что бром-, иод-, фторпроизводные эмбихина обладали высоким ингибирующим действием в отношении карциносаркомы Уокера (78—100% торможения, процент животных с рассосавшимися опухолевыми узлами—20—100). Замещение атома хлора другим галогеном привело также к значительному усилению противоопухолевой активности в отношении целого ряда опухолей: саркомы 45, карциномы Герена, эритромиелоза Швеца, саркомы М-1 (за исключением препарата 138). Наиболее высокая активность выявлена у дихлорзамещенных аналогов и особенно йод-, фторпроизводного, последний подавляет рост саркомы 45, сар-

Таблица 3

Противоопухолевая активность эмбихина, $НорHN_2$ и его производных

Номер препарата	Карциносаркома Уокера	Саркома 45	Саркома М-1	Опухоль Шведа	Опухоль Плисса	Опухоль Герена	$ЛИО_1$	Меланома Гардинга-П	НК/Ли	Саркома Крокера	Опухоль Эрлиха
140	78	98	75	43	55	38	38	31	54	17	стим.
138	98	83	стим.	93	12	26	14	57	7	15	0
25	97	49	94	86	60	73	42	39	38	55	
27	100	90	77	85	24	44	50	81		25	45
13	98,8	26	99,9	99,5	29	84,1	80	51		35	45
24	99,9	93,9	99,8	98	99	99	13	—	—	стим.	45
HN_2 эмбихин	97,7	8	41	стим.	33	стим.	47	30	29	11	52

Номер препарата	Карциносаркома Уокера	Саркома 45	Саркома М-1	Опухоль Шведа	Опухоль Плисса	Опухоль Герена	ЛИО-1	Меланома Гардинга-П	НК/Ли	Саркома Крокера	Опухоль Эрлиха
140 А	98	43	100	100	77	11	29	53	86	42	47
138 А	99	97	75	99	13	78	29	54	0	50	59
25 А	55	48	0	47	46	46	24	36	14	5	60
27 А	стим.	43	30	стим.	15	62	24	41	14	28	80
13 А	стим.	43	65	84	24	73	34	63	0	34	стим.
24 А	стим.	23	35	84	76	75	34	63	стим.	стим.	10
Нор HN_2	100	71	100	60	100	95	75	—	—	11	59

комы М—1, эритромиелоза Швеца, карциномы Герена, опухоли Плисса на 97—100%.

В то же время замена атомов хлора в молекуле Нор HN_2 (Br, F и J) в основном привела к значительному снижению активности соединения. Лишь два из монохлорзамещенных производных НорHN_2 (препарат 140А и 138А) проявили выраженный противоопухолевый эффект, несколько отличаясь по спектру противоопухолевого действия от исходного препарата.

В опытах с перевиваемыми опухолями мышей умеренный терапевтический эффект в отношении саркомы Крокера отмечается под влиянием препаратов 140А, 138А, 25 (42—55%). Значительная противоопухолевая активность обнаружена в опытах с ЛИО-1 (препарат 13), с меланомой Гардинга-Пасси (пр. 27), с НК/Ли (пр. 140А) в отношении солидного варианта опухоли Эрлиха (препарат 27А). Остальные опухоли мышей оказались малочувствительными к галоидпроизводным эмбихина и НорHN_2.

При изучении влияния препаратов на периферическую кровь кроликов существенных изменений в количественном отношении эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, в процентном отношении Hb не наблюдалось. Некоторое снижение общего числа лейкоцитов наблюдалось в середине курса лечения при введении препаратов 138, 24, 24А и 13. Максимальное снижение общего числа лейкоцитов отмечалось при введении доз, превышающих МПД (препарат 140, 138, 24, 24А и 13). Лейкопения обусловлена снижением общего числа лимфоцитов.

Лаборатория экспериментальной химиотерапии
опухолей Института рентгенологии и онкологии
им. В. А. Фанарджяна

Поступила 17/IX 1978 г.

Ի. Գ. ԴԵՄԻՐՃՕՂԼՅԱՆ, Օ. Վ. ԲԱԲԱՍՅԱՆ, Դ. Ա. ԳԱԼՍՏՅԱՆ

ՆՈՐ HN_2–Ի ԵՎ ԷՄԲԻԽԻՆԻ ՀԱԼՈՒԴԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱԿԱՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱՋԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԹՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Բերված են էմբիխինի մոնո-և դիհալոիդ տեղակալված 12 ածանցյալների և քլոր էթիլամինի դասի պարզագույն ներկայացուցչի նոր HN_2-ի թունաբանական հակաուռուցքային ազդեցության և կողմնակի ներգործության ուսումնասիրությունների արդյունքները։

Պարզվում է, որ էմբիխինը և նրա մոնո-և դիքլոր տեղակայված համանման միացությունները շատ ավելի թունավոր են, քան քլոր-էթիլամինի պարզագույն ներկայացուցիչ HN_2-ը։ Էմբիխինի մոլեկուլում քլորի ատոմի փոխարինումը հալոգենով գրեթե բոլոր դեպքերում իջեցնում է թունավորությունը և բարձրացնում հակաուռուցքային ակտիվությունը։ Համանման փո-

խարինումը նոր HN_2-ի մոլեկուլում բարձրացնում է այդ միացության թունավորությունը և իջեցնում հակաուռուցքային ազդեցության ակտիվությունը.

Ուսումնասիրված բոլոր միացությունները առավելագույն տանելի դոզայից (ՄՊԴ) բարձր չափերով օգտագործելու դեպքում առաջացնում են լեյկոպենիա (ի հաշիվ լիմֆոպենիայի):

I. G. DEMIRCHOGHLIAN, O. W. BABASSIAN, D. A. GALSTIAN

COMPERATIVE CHARACTERISTICS OF TOXICITY AND ANTITUMOR ACTIVITY OF A ROW OF GALOGEN OF HN_2 AND NOR HN_2

Comperative examination of toxicity and antitumor activity of 12 analoges of HN_2 and NorHN_2 is discussed. It is shown that all derivatives of HN_2 with exception of Br and Y analoges (specimen 140a and 138a), are less toxic than nitrogen mustard. All mustards are more toxic than NorHN_2 and its galogen analoges Br, F and Y compounds of HN_2 render significant inhibitory effect on the growth of tumor used in test, at the same time galogen analoges of NorHN_2 with the exception of number 140a and 138a are less active. All compounds produce low lymphocyte counts especially in doses more than therapeutic. No significant changes in reticulocyte, hemoglobin level and red-cell count could be demonstrated.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беленький М. Я.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
2. *Берлин А. Я.* Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та экспер. и клинич. онкологии, т. 11. М., 1970.
3. *Бухарова И. К.* Автореферат канд. дисс. М., 1971.
4. *Бухарова И. К., Тютюшкина Т. К.* Сб.: Химиотерапия опухолей в СССР. М., 1971.
5. *Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Варданян С. А.* Материалы IX научной конференции Института рентгенологии и онкологии. Ереван, 1964, стр. 106.
6. *Папоян С. А., Демирчоглян И. Г., Варданян С. А.* Материалы XI научной конференции. Ереван, 1967, стр. 135.
7. *Демирчоглян И. Г., Папоян С. А., Бабасян О. В., Галстян Д. А., Оганесян М. С.* Ж. экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, т. XVI, 1976, 5, стр. 33.
8. *Демирчоглян И. Г., Бабасян О. В., Галстян Д. А.* Проблемы химиотерапии злокачественных опухолей. Москва—Киев, 1974.
9. *Ларионов Л. Ф., Бухарова И. К.* Вопр. онкол., 1971, 5, стр. 8.
10. *Папоян С. А.* Фторалкиламины и перспективы их применения в терапии опухолей. Ереван, 1961.
11. *Птицина Т. Э., Вольфсон Н. И.* Вопр. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. II. М., 1960, стр. 38.
12. *Спасская И. Т., Темирбулатова Т. М.* Вопр. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. 11. М., 1960, стр. 92.
13. *Софьина З. П.* Вопр. химиотерапии злокачественных опухолей. Тр. Ин-та эксперим. и клинич. онкологии, т. 11. М., 1960, стр. 79.
14. *Росс У.* Биологические алкилирующие вещества. М., 1964, стр. 129.
15. *Чернов В. А.* Методы экспериментальной химиотерапии. М., 1974, стр. 357.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер и клинич. медицины

УДК 617.52—089.844

А. А. ХАНИН, Р. И. ОГАНЕЗОВ, Д. В. МЕЛИК-ТАНГЯН, С. К. ЧОПИКЯН

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МАТРИКСА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ СВОДА ЧЕРЕПА

Изучались остеогенные свойства аллогенного костного матрикса, имплантированного в область стандартного дефекта свода черепа белых крыс. Используя морфологические, гистохимические и рентгенологические методы исследования, авторы пришли к выводу о том, что в постимплантационном периоде происходит органотипическое восстановление поврежденной кости.

Учение о трансплантации костной ткани, в частности о факторах, вызывающих посттрансплантационный остеогенез, в последние годы подвергается пересмотру. Это обусловлено тем, что в ряде экспериментальных исследований были приведены факты, показывающие, что минеральные ингредиенты кости не играют роли в индукции остеогенеза [16, 19, 26]. Получило развитие направление исследований, в котором целенаправленно изучаются остеогенные свойства органической основы кости—костного матрикса. На данном этапе исследований установлено, что при эктопической имплантации костного матрикса остеогенез возникает более чем в 90% случаев [14, 15, 17, 23, 25]. Конечным итогом трансплантационной регенерации костного матрикса является формирование органотипической кости с костномозговым кроветворением. Происходящий при этом гистогенез трактуется как индукционный, в котором костный матрикс является индуктором, а гетерогенные популяции соединительнотканых клеточных элементов ложа, изменяющие свой путь дифференцировки в сторону хондро- и остеогенеза,—индуцибельными. Вместе с тем имеются сведения о лабильности остеоиндуктивного начала костного матрикса, для сохранения которого необходимо соблюдение определенных условий заготовки кости, ее обезжиривания и деминерализации [16, 18, 24]. Приготовленный при соблюдении этих условий аллогенный костный матрикс был успешно применен для замещения дефектов длинных трубчатых костей в эксперименте и при некоторых костно-пластических операциях в ортопедо-травматологической практике [8, 9, 10, 15, 18]. Изложенное побудило нас приступить к изучению остеогенных свойств аллогенного костного матрикса при имплантации его в дефект свода черепа у экспериментальных животных. Костный матрикс готовился из свежих аллогенных костей свода черепа крыс.

Заготовленные кости после механической очистки от мягких тканей и промывания диплоэ обезжиривались в течение 2 часов в эфире при температуре 0—4°С, а затем декальцинировались в 0, 6 *Н* солянoй кислоте при такой же температуре в течение 1—2 суток. Степень деминерализации проверялась органолептически, пробой с раствором оксалата аммония, а также гистохимической реакцией на кальций по Косса. Приготовленный таким образом костный матрикс эластичен и легко подвергается резке. В качестве консерванта был использован 0,5% нейтральный раствор формалина. Наши предыдущие исследования показали, что при такой консервации костный матрикс не теряет своих остеоиндуктивных свойств [18]. Перед имплантацией костный матрикс в течение 30 минут промывался холодным стерильным физиологическим раствором поваренной соли.

Методика операции и исследований

Опыты проведены на 60 белых крысах «Wistar» весом 160—180 *г*, которым под эфирным наркозом в области свода черепа (теменная кость) наносился стандартный дефект без повреждения твердой мозговой оболочки. Дефект производился трепаном с наружным диаметром 0,5 *см*. В первой серии опытов он замещался костноматричным имплантатом, который легко моделировался по конфигурации дефекта и хорошо адаптировался в ложе. Во второй (контрольной) серии экспериментов дефект оставался незамещенным. По истечении 10, 14, 30, 90, 120 и 270 суток после операции животные декапитировались, производились рентгенограммы, а материал для исследования фиксировался в жидкости Карнуа, декальцинировался в 0,5% трихлоруксусной кислоте и заливался в парафин. Срезы толщиной 7—8 *мк* окрашивались гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, толуидиновым и альциановым синим, четырехцветным методом по Kàllš [22], проводилась ШИК-реакция с ферментативным контролем. Кроме того, характер васкуляризации имплантатов изучался методом заливки сосудов тушь-желатиновой смесью.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что созданный у крыс дефект свода черепа в изучаемые сроки не восстанавливается. К 30-м суткам он замещается обильно васкуляризованной грануляционной тканью с периваскулярными лимфоидными инфильтратами, которая через 2 месяца дифференцируется в типичную рубцовую ткань с веретенообразными фиброцитами. Местами в ней наблюдаются расширенные сосуды, круглоклеточные инфильтраты и свежие очаги кровоизлияний.

В опытах с имплантацией костного матрикса на 10-е сутки после операции отмечается хорошая адаптация его в ложе. Морфологическое

исследование показало, что он подвергается умеренной резорбции с образованием полостей. Более интенсивная резорбция отмечается по внутренней и наружной поверхности имплантатов. Многие гаверсовы каналы расширены. Резорбция сопровождается миграцией в полости и краевые узуры крупных мезенхимоподобных клеток с базофильной цитоплазмой. Здесь же обнаруживаются сосуды, заполняющиеся тушь-желатиновой смесью, редкие лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты. Оставшиеся нерезорбированными участки матрикса слабо эозинофильны, безостеоцитны, и лишь местами сохраняются отдельные оксифильные остатки ядер предсуществовавших остеоцитов. Между материнской костью и имплантатом развивается узкий спайный слой, состоящий из крупных мезенхимоподобных клеток и интерцеллюлярно расположенных нежноволокнистых структур. По краю имплантата уже заметна, правда неширокая, зона остеогенеза, в которой остеобласты замурованы в эозинофильное гомогенное вещество. Твердая мозговая оболочка несколько разволокнена, в ней встречаются редкие клеточные инфильтраты, однако в сером веществе головного мозга не отмечается признаков воспалительной реакции.

Через 2 недели на наружной поверхности имплантата видны отдельные небольшие участки грубоволокнистой кости и очаги аппозиционного по отношению к полостям резорбции остеогенеза. В целом имплантат к этому сроку нерезко изменяется, однако в полостях резорбции несколько увеличивается количество сосудов и нарастает число клеточных элементов. Нерезорбированный матрикс по-прежнему гомогенен, слабо эозинофилен, но при окраске по Ван Гизону местами приобретает буроватый оттенок. Одновременно происходит дифференцировка спайного слоя, приобретающего структуру грубоволокнистой кости. На поверхности имплантата формируется слой грануляционной ткани (рис. Iа).

К месячному сроку внутренняя и наружная поверхности имплантата большей частью замещены грубоволокнистой костью, в которой встречаются отдельные остеоны с концентрически расположенными остеоцитами. Несколько увеличивается зона остеогенеза и по краям имплантата. При окраске толуидиновым, альциановым синим и азур-эозином новообразованная костная ткань в зависимости от степени зрелости проявляет различной интенсивности метахромазию (рис. 1 б). Одновременно она насыщена нейтральными гликозаминогликанами, а в цитоплазме остеобластов содержится большое число мелких гранул гликогена. Вместе с тем в центральных участках имплантата наряду с отдельными очагами аппозиционного остеогенеза еще сохраняются очаги нерезорбированного гомогенного матрикса. Они резко выделяются на общем фоне своим желтым оттенком при окраске по Ràliš, ортохроматичны при окраске толуидиновым и альциановым синим. Лишь в одном случае имплантат был подвергнут слабой резорбции, а замещение происходило не остеогенной, а фиброзной тканью.

Через 3 месяца костноматричный имплантат за исключением отдельных небольших участков замещается новообразованной костью, имеющей пластинчатую структуру. В ней различаются наружная и внутренняя пластинки с еще большим числом остеоцитов и центральная зона. Последняя характеризуется наличием множества формирующихся и сформированных остеонов и различной величины неравномерно расположенных полостей, содержащих форменные элементы крови (рис. I в). Здесь же наблюдаются умеренно васкуляризованные очаги молодой остеоидной ткани, которая в отличие от окружающей костной проявляет метахромазию при окраске альциановым синим (рис. 1 г). В спайном слое, состоящем из грубоволокнистой кости, лишь в одном случае отмечались единичные костные трабекулы. На рентгенограммах (прямая проекция) костей свода черепа к этому сроку в области имплантации костного матрикса определяется довольно плотная тень, сливающаяся с контурами материнской кости, что свидетельствует о замещении дефекта дифференцирующейся костной тканью (рис. 1 д).

В дальнейшем, вплоть до 9-месячного срока, происходит дифференцировка костной ткани, уменьшается число остеоцитов, увеличивается количество сформированных остеонов. Через 9 месяцев новообразованная кость по тинкториальным свойствам не отличается от материнской. При окраске по Rallis она, за исключением резких незначительных очагов, приобретает красный или рубиновый цвет, что характерно для зрелой минерализованной костной ткани. Следует отметить, что новообразованная кость, как правило, несколько тоньше, чем материнская. Что касается спайного слоя, то к этому сроку грубоволокнистая кость лишь у двух животных перестроилась в трабекулярную. Вместе с тем в двух случаях контакт имплантата с материнской костью оказался не столь тесным как обычно, причем, несмотря на полную перестройку имплантата в кость, спайный слой был представлен фиброзной тканью.

Воспроизведенные нами у крыс дефекты свода черепа относятся к большим, так как трепаном удаляется основная часть одной из теменных костей. Такие дефекты, по данным большинства исследователей, у половозрелых особей восстанавливаются атипично с образованием фиброзного рубца [1, 5, 7, 11, 12, 20, 21]. Наши данные подтверждают эти наблюдения и свидетельствуют о том, что репаративная регенерация теменной кости крыс осуществляется путем формирования соединительнотканого рубца. Вместе с тем краниопластика аллогенным костным матриксом завершается органотипической регенерацией и имеет характерные особенности. Прежде всего следует отметить, что костный матрикс вообще и, в частности, приготовленный из черепной кости эластичен, его можно обрезать по конфигурации дефекта. Это позволяет хорошо адаптировать такой имплантат в костном ложе, что является немаловажным фактором в процессе трансплантационной регенерации. Отсутствие плотного контакта между имплантатом и краями костного ложа является, как правило, основной причиной неудачных исходов

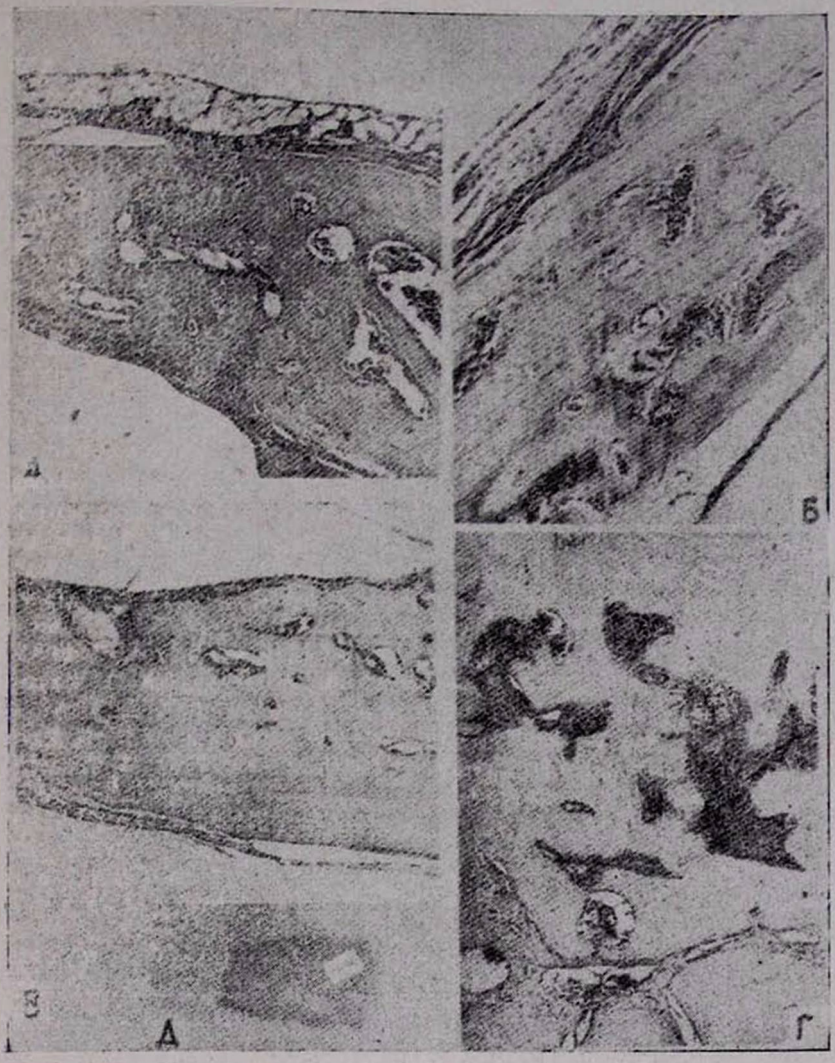


Рис. 1. Трансплантационная регенерация аллогенного костного матрикса, имплантированного в дефект свода черепа. а) на 14-й день после операции; между имплантатом и материнской костью формируется прослойка грубоволокнистой кости; в имплантате видны полости резорбции и краевые участки остеогенеза. Гематоксилин-эозин. ×30; б) на 30-й день после операции; очаги новообразованной костной ткани проявляют различной интенсивности азурофилию. Видны участки нерезорбированного костного матрикса. Азурэозин. ×30; в) через 3 месяца после операции; костный матрикс замещается новообразованной костью, в которой определяются наружная и внутренняя пластинки и неравномерно расположенные полости с форменными элементами крови. Гематоксилин-эозин. ×30; г) на 90-е сутки после операции; в дифференцирующейся костной ткани наблюдаются очаги молодой, остеоидной ткани, проявляющей метахромазию. Видны сосуды, заполненные тушь-желатиной. Альциановый синий. ×30; д) рентгенограмма на 90-е сутки после имплантации костного матрикса. В области замещенного дефекта определяется плотная тень, сливающаяся с краями материнской кости.

краниопластики. Этим недостатком в известной степени страдают цельные костные имплантаты в связи с тем, что обработке их по размерам дефекта препятствует плотность и хрупкость ткани. Наряду с этим цельные костные имплантаты резорбируются и замещаются остеогенной тканью медленнее. Процесс этот происходит неравномерно и несинхронно, что обусловливает длительность его и иногда частичное или полное рассасывание без специфического генеза [6]. Анализ литературных данных показывает, что сроки полной перестройки цельных костных имплантатов или костных опилок (консервированных и неконсервированных) в зависимости от локализации, вида и размеров дефекта колеблются в пределах 7,5 месяцев—одного года и более [2, 3, 4, 11, 13]. Костный матрикс, имплантированный в дефект свода черепа, замещается остеогенной тканью относительно равномерно и синхронно с резорбцией, что в общих чертах напоминает индукционный остеогенез, описанный при эктопической имплантации [14, 15, 17, 23]. Первые признаки остеогенеза наблюдаются уже на 10-е сутки после имплантации, которые, нарастая, практически завершаются к 3-ему месяцу. Следует отметить, что остеогенез при этом развивается, минуя стадию «хрящевого черепа», характерную для эмбриогенеза черепных костей у белых крыс [27]. Процесс дифференцировки новообразованной костной ткани завершается формированием типичной кости, в которой различаются наружная и внутренние пластинки, центрально расположенные костномозговые полости. Более интенсивная резорбция костного матрикса объясняется нами отсутствием минеральных ингредиентов, а равномерный и ранний остеогенез—высокой индукционной активностью.

Все изложенное позволяет считать аллогенный костный матрикс оптимальным остеогенным материалом для целей краниопластики.

Ереванский НИИ травматологии
и ортопедии им. Х. А. Петросяна

Поступила 28/VI 1978 г.

Ա. Ա. ԽԱՆԻՆ, Ռ. Ի. ՕԳԱՆՆԶՈՎ, Դ. Վ. ՄԵԼԻՔ-ԹԱՆԳՅԱՆ, Ս. Կ. ՉՈՓԻԿՅԱՆ

ԱԼՈԳԵՆ ՈՍԿՐԱՅԻՆ ՄԱՏՐԻՔՍԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՈՒՄԸ ԳԱՆԳԻ ԿԱՄԱՐԻ ԱՐՄԱՏՆԵՐԻ ՇՏԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ

Աշխատանքում ուսումնասիրվել են սպիտակ առնետների գանգի կամարի ստանդարտ արատի շրջանում ներպատվաստած ալոգեն ոսկրային մատրիքսի ոսկրածին հատկությունները։

Օգտագործելով մորֆոլոգիական, հիստոքիմիական և ռենտգենոլոգիական մեթոդները, հեղինակները եկել են այն եզրակացության, որ ներպատվաստումից հետո տեղի է ունենում վնասված ոսկրի օրգանոտիպիկ վերականգնում։

A. A. KHANIN, B. I. OGANEZOV, D. V. MELIK-TANGIAN, S, K. CHOPIKIAN

THE USE OF ALLOGENIC BONE MATRIX FOR SUBSTITUTION OF THE DEFECTS OF THE SKULL VAULT

The ostiogenic properties of the allogenic bone matrix, implanted in the region of the standart defect of the skull vault of albinorats have

been studied. With the help of morphologic, histochemical and roentgenologic methods of investigation the authors come to the conclusion, that in postimplantive period there takes place an organotypical recovery of the damaged bone.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аносова К. Г.* Вестник хирургии, 1962, 8, стр. 86.
2. *Имамалиев А. С., Вяльцев В. В., Лейбзон Н. Д.* Краниопластика гомокостью. Баку, 1973.
3. *Камалов И. И.* В кн.: Репаративная регенерация и направленная ее регуляция. Л., 1976, стр. 101.
4. *Канторова В. И., Тимашкевич К. Д.* Acta Chir. plast., 1971, 13, 1, стр. 31.
5. *Канторова В. И.* Архив анат., гистол. и эмбриол., 1973, 65, 11, стр. 26.
6. *Ковалевский Р. С.* Материалы научн. конф. по проблеме регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений. Горький, 1967, стр. 283.
7. *Матвеева А. И.* Замещение дефектов черепа регенерирующей костью. М., 1962.
8. *Минасян А. Г., Мандрикян Э. А., Ханин А. А., Агазарян Ш. М., Агаджанян Н. Б.* Тезисы докл. Республиканской научн. конф., посв. 30-летию ЕрНИИТО и 60-летию Великой Октябрьской социалистической революции. Ереван, 1977, стр. 58.
9. *Осепян И. А., Ханин А. А., Минасян А. Г., Аракелов Г. С., Агазарян Ш. М., Мандрикян Э. А., Тевосян А. В.* Там же, стр. 65.
10. *Осепян И. А., Минасян А. Г., Аствацатурян А. А., Ханин А. А., Мандрикян Э. А., Мгоян Г. Х., Вартанян Ш. Г.* Матер. III съезда травматолого-ортопедов Эстонской, Латвийской и Литовской ССР. Таллин, 1978, стр. 222.
11. *Павлова М. Н., Вяльцев В. В.* Acta Chir. plast., 1969, 11, 3, 168.
12. *Полежаев Л. В.* Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных. М., 1968.
13. *Потанина М. Н.* Дисс. канд. Л., 1963.
14. *Ханин А. А., Мелик-Тангян Д. В., Чопикян С. К., Баюшева З. И., Аракелов Г. С.* Тез. докл. научн. конф. ЕрНИИТО. Ереван, 1976, стр. 85.
15. *Ханин А. А.* Тез. докл. 1 научн. конф. морфологов Еревана, посв. 25-летию организации Ереванского отделения Всес. научн. общества АГЭ. Ереван, 1977, стр. 48.
16. *Ханин А. А., Чопикян С. К., Петросян Л. Г.* Ж. экспер. и клинич. мед. АН АрмССР, 1977, 3, стр. 34.
17. *Ханин А. А., Аракелов Г. С., Чопикян С. К., Тевосян А. В.* Ж. экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1978, 1, стр. 51.
18. *Ханин А. А., Осепян И. А., Аствацатурян А. А., Минасян А. Г., Мандрикян Э. А., Петросян С. З.* Заготовка и консервация костного матрикса (методические рекомендации). Ереван, 1978.
19. *Bang G., Urist M. R.* Arch. Surg., 1957, 94, 6, 781.
20. *Friedenberg L., Lawrence R.* Surg. Gynecol. Obstetr., 1962, 114, 721.
21. *Richany S., Bast T., Sprinz H.* Acta Neurochir., 1963, 11, 61.
22. *Ràliš Z. A., Ràliš H. M.* Microsc. Acta., 1976. 78, 5, 407.
23. *Urist M. R., Dowell T. A., Hay P. H., Strates B. J.* Clin. Orthop., 1968, 59, 59.
24. *Urist M. R., Ceccotti P. R., Dorfman R. L., Boyd S. D., McDowell R. M., Chain C.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, 70, 12, I, 3511.
25. *Urist M. R., Earnest F., Kimball K. M., Julio P. Di., Iwata H.* Calcified Tissue Res., 1974, 15, 4, 269.
26. *Yeromans J. D., Urist M. R.* Arch. Oral. Biol., 1967, 12, 7, 999.
27. *Yossef E. H.* Acta anat., 1969, 72, 4, 603.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 618.3:613.63

В. В. БАЛЬЯН, А. С. КАЗАРЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГА ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО И ГОНАДОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 1,1,2-ТРИХЛОРБУТАДИЕНА-1,3 И 1,1,2,3-ТЕТРАХЛОРБУТАДИЕНА-1,3 У КРЫС

Установлены пороговые концентрации по специфическому действию для 1,1,2-трихлорбутадиена-1,3 (ТХБД) и 1,1,2,3-тетрахлорбутадиена-1,3 (ТеХБД). Показано, что эти вещества при ингаляционном введении самкам крыс в течение всего периода беременности в концентрации 14,02 для ТХБД и 9,9 *мг/м*³ для ТеХБД вызывают нарушения в эмбриональном развитии, увеличивая процент гибели зародышей после имплантации. Полученные данные свидетельствуют о слабом действии этих веществ на функциональное состояние сперматозоидов и семяродный эпителий.

Данные клинических и экспериментальных исследований о неблагоприятном течении беременности и серьезных нарушениях развития новорожденных, матери которых во время беременности подвергались воздействию химических веществ, выдвинули перед профилактической медициной, в частности перед фармакологией и токсикологией, необходимость оценки эмбриотоксического действия различных химических препаратов в эксперименте. В литературе накопился большой фактический материал об эмбриотоксическом, гонадотоксическом и тератогенном действии хлорорганических соединений, в частности хлоропрена—одного из представителей хлорзамещенных бутадиенов [2, 8, 9, 10].

Трихлорбутадиен (ТХБД) является основным мономером, а тетрахлорбутадиен (ТеХБД)—побочным продуктом в производстве политрихлорбутадиена. Настоящая работа предпринята в связи с реальной возможностью загрязнения парами этих веществ воздуха рабочих помещений, а также исходя из эмбриотоксического и гонадотоксического действия родственного им соединения—хлоропрена. Цель эксперимента—выявление возможности влияния ТХБД и ТеХБД на течение беременности, развитие плода и функцию семенников. В доступной литературе мы не обнаружили работ, посвященных этим вопросам. Ранее проведенными исследованиями установлена довольно выраженная токсичность ТХБД и ТеХБД как при ингаляционном, так и при внутрижелудочном путях введения [5].

Материал и методика

Для экспериментального исследования были использованы беспородные белые крысы: 42 самки для эмбриотоксического и 24 поло-

возрелых самца для гонадотоксического действия. Ингаляция проводилась в затравочных камерах при 4-часовой экспозиции и динамическом режиме подачи веществ. Фактические концентрации, контролируемые хроматографически, составляли 14,02±0,12 для ТХБД и 9,9±0,13 *мг/м*^{3} для ТеХБД, то есть концентрация ТеХБД находилась на уровне порога хронического действия по общетоксическим показателям, а концентрация ТХБД была в три раза меньше. Во второй серии опытов затравлялись самки ТеХБД концентрацией на порядок ниже—1,09±0,02 *мг/м*^{3}. Самки подвергались воздействию веществ с 1 по 19-й день беременности. Затравку крыс-самцов осуществляли в течение 2,5 месяцев, исходя из длительности сперматогенеза у крыс и времени, необходимого для прохождения сперматозоидов через придаток семенника. Указанный срок позволял оценить функциональное состояние сперматозоидов, которые на всем протяжении своего развития подвергались воздействию веществ. Самок вскрывали на 20-й день беременности, учитывали эмбриональную смертность [7], средний помет на одну самку, средний вес и размер плодов, вес и диаметр плацент. Для определения ориентации и патологии внутренних органов плодов использовался микроанатомический метод Вильсона [14] в модификации А. П. Дыбана. Самцов забивали непосредственно после затравочного периода. Показателями гонадотоксического действия являлись морфологическое состояние семенников (количество канальцев со слущенным семяродным эпителием, количество канальцев с 12-й стадией мейоза, количество сперматогоний, индекс сперматогенеза) и функциональное состояние сперматозоидов (длительность движения, жизнеспособность, осмотическая резистентность, количество сперматозоидов, количество патологических форм). Изучение эмбриотоксического и гонадотоксического действия ТХБД и ТеХБД проводили согласно методическим указаниям, рекомендованным для экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию [11]. Данные исследования подвергались статистической обработке методом малых выборок различий по тесту t Стьюдента—Фишера. За критерий достоверности принималось значение $p<0,05$. Каждая статистическая группа состояла из 8—15 животных.

Результаты исследований

При исследовании эмбрионального материала, полученного от самок крыс, подвергавшихся воздействию ТХБД и ТеХБД в заданных концентрациях в течение всего периода беременности, было зарегистрировано изменение отдельных показателей. Условия эксперимента и результаты подсчета представлены в табл. 1. Наиболее чувствительным показателем оказалась выживаемость эмбрионов. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что под влиянием обоих веществ наблюдалось увеличение эмбриональной смертности. Установлен большой процент гибели

Таблица 1

Результаты вскрытия самок, спаренных с интактными самцами

Вещество	Концентрация, *мг/м³*	Количество беременных самок	Количество желтых тел беременности	Количество плодов на самку	Эмбриональная смертность, %			Вес, *г*	Размер, *см*
					до имплантации	после имплантации	общая		
ТХБД	14,9±0,12	9	10,3±0,7	8,6±1,1	16,3±1,1*	6,4±2,5	21,5±4,3	2,3±0,05*	2,98±0,03
ТеХБД	9,9±0,13	8	10,7±0,9	5,6±1,1*	24,7±4,76*	33,3±7,6*	47,1±5,3*	2,2±0,09	3,04±0,02*
ТеХБД	1,1±0,02	10	9,9±0,5	8,1±0,5	11,5±3,1	7,9±3,9	18,2±3,9	2,2±0,03	2,96±0,03
Контроль	—	15	9,7±0,4	8,6±0,3	5,5±1,9	5,8±1,9	11,0±2,6	2,1±0,02	2,98±0,02

*—достоверное изменение.

зародышей на разных стадиях развития. Ввиду того, что число желтых тел достаточно точно отражает число овулировавших яйцеклеток и что у мышей и крыс практически все овулировавшие яйцеклетки оплодотворяются, нужно признать, что в наших опытах наблюдались существенные потери оплодотворенных яйцеклеток, чем и обусловлено увеличение доимплантационной смертности в обеих группах. У самок, затравленных ТеХБД, увеличена смертность и после имплантации: в рогах матки были обнаружены резорбции различной величины (2—8 *мм*), то есть гибель происходила как в раннюю, так и в позднюю стадии эмбрионального развития. Высокая смертность явилась причиной уменьшения численности плодов на одну самку.

Таблица 2

Функциональное состояние сперматозоидов и морфологические показатели состояния семяродного эпителия у крыс после воздействия ТХБД и ТеХБД в течение 2,5 месяцев

Показатели	Концентрация веществ, *мг/м*³		Контроль
	ТХБД, 14,02±0,12	ТеХБД, 9,9±0,13	
Весовой коэффициент семенников	10,5±0,42	9,9 ±0,27	10,2 ±0,41
Жизнеспособность сперматозоидов	15,4±2,6	21,3 ±1,56*	13,9 ±1,27
Длительность движения сперматозоидов, *мин*	257,1 ±27,6	255,0 ±23,9	286,9 ±28,8
Количество патологических форм	2,1 ±0,21	2,1 ±0,26	2,0 ±0,38
Количество сперматозоидов, *млн*	34,6 ±5,6	52,0 ±3,14	45,0 ±7,6
Осмотическая резистентность	4,05±0,19	4,16±0,18	4,10±0,29
Индекс сперматогенеза	3,52±0,05	3,48±0,04	3,50±0,02
Среднее количество сперматогоний	23,3 ±0,72	25,0 ±0,57	24,4 ±0,63
Слущивание зародышевого эпителия	6,5 ±1,28	6,2 ±0,67	4,7 ±0,69
Количество канальцев с 12-й стадией мейоза	4,0 ±0,68	3,6 ±0,57	2,4 ±0,74

*—достоверное изменение.

На фоне повышенной эмбриональной смертности наблюдалось увеличение среднего веса плодов, веса и диаметра плацент. При наружном осмотре плодов внешних аномалий не обнаружено. Исследование поперечных и сагитальных срезов также не выявило отклонений в их внутренних органах, за исключением единичных случаев кровоизлияния и отечности.

Результаты второй серии опытов показали, что ТеХБД в концентрации 1,09±0,02 *мг/м*³ не оказывал существенного влияния на эмбриональное развитие.

Из табл. 2, в которой представлены результаты исследования гонадотоксического действия, следует, что, кроме достоверного увеличения нежизнеспособных сперматозоидов, у животных, подвергавшихся ингаляции ТеХБД, других изменений в определяемых показателях не наблюдалось. Исследование мазков сперматозоидов, окрашенных метиленовой синью, выявило отдельные случаи появления клеток измененной формы. При исследовании морфологических показателей се-

менников наблюдались единичные случаи опустошения и спадения семенных канальцев, что и привело к увеличению количества канальцев со слущенным семяродным эпителием у подопытных животных. Как видно из таблицы, эти изменения находились в пределах колебаний контрольной группы.

Изложенные выше факты свидетельствуют о том, что если ТеХБД в указанных условиях опыта оказывает довольно выраженное эмбриотоксическое действие, значительно увеличивая гибель до и после имплантации, то ТХБД, кроме увеличения доимплантационной гибели, существенных изменений не вызывал. Следовательно, концентрацию 14,02 *мг/м*³ для ТХБД можно считать пороговой по специфическому действию, 9,9 *мг/м*³ для ТеХБД—действующей, а 1,09 *мг/м*³—недействующей.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования показали, что ингаляционное поступление данных веществ в течение всего периода беременности сопровождается, в основном, эмбриотоксическим действием, не вызывая аномалии развития плода.

При анализе общей эмбриональной смертности видно, что в ее увеличении большой процент занимает гибель зародышей до имплантации. Следовательно, вредное действие ТХБД и ТеХБД проявлялось еще на стадии оплодотворения яйцеклетки, видимо, оказывая воздействие как непосредственно на зиготу, так и на процессы, ответственные за создание связи между материнским организмом и зиготой (нидация, децидуализация). Известно, что в этих процессах важную роль играют половые гормоны [13]. Исследуемые вещества, будучи жирорастворимыми, не имеют никаких барьеров в организме и могут отрицательно влиять как на процессы продукции этих гормонов, так и на реализацию их функций. Л. Н. Демкиев [3] указывал на нарушение процесса имплантации при снижении уровня овариальных гормонов. Логично предположить, что ТХБД и ТеХБД влияют на гормональную функцию яичника и плаценты, которая в поздние стадии беременности утрачивает зависимость от материнских гормонов и превращается в самодифференцирующуюся эндокринную структуру [12]. Основная часть имплантировавшихся зародышей развивалась нормально.

Вес эмбрионов и плацент затравленных животных был выше, чем у контрольных, что, на наш взгляд, может быть связано с уменьшением количества плодов на одну самку в результате повышения эмбриональной смертности в подопытных группах. Не исключается возможность нарушения гормональной регуляции процессов роста плода. Аналогичное явление наблюдали и другие исследователи [1, 4, 6].

Таким образом, порог специфического действия для ТХБД оказался на уровне 14,02, для ТеХБД—около 5,5 *мг/м*³ (среднее между действующей и недействующей концентрациями).

Приведенные данные позволяют заключить, что исследуемые вещества обладают специфическим эмбриотоксическим действием, поскольку порог по этому показателю в 2—3 раза ниже порога общетоксического действия. Гонадотоксическое действие ТХБД и ТеХБД по данным наших опытов выражено слабо.

ВНИИПолимер НПО
«Наирит»

Поступила 8/VIII 1978 г.

Վ. Վ. ԲԱԼՅԱՆ, Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻԺԼԱՐՅԱՆ

1, 1, 2 — ՏՐԻՔԼՈՐԲՈՒԹԱԴԻԵՆ —1, 3 (ՏՔԲԲ) ԵՎ 1, 1, 2, 3 — ՏԵՏՐԱՔԼՈՐԲՈՒԹԱԴԻԵՆ — 1, 3(ՏԵՔԲԲ) ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐԱԿԱՆ ՍԵՌԱԿԱՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԵՎ ՍԱՂՄԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Ուսումնասիրվել է ՏՔԲԲ և ՏԵՔԲԲ ազդեցությունը արական սեռական բջիջների և սաղմի զարգացման վրա շնչական ճանապարհով սպիտակ առնետների օրգանիզմ ներթափանցելու ժամանակ։

Պարզվել է, որ ՏՔԲԲ և ՏԵՔԲԲ վերը նշված պայմաններում թողնում են արտահայտված ազդեցություն սաղմի զարգացման վրա և ավելի քույլ արտահայտված՝ արական սեռական բջիջների վրա։

Յուրահատուկ ազդեցության շեմքը ՏՔԲԲ համար գտնվում է 14,02մգ/մ³, իսկ ՏԵՔԲԲ համար 5, 5մգ/մ³ մակարդակին։

V. V. BALIAN, A. A. GHAZARIAN, M. S. GIZHLARIAN

DETERMINATION OF THE THRESHOLD OF THE EMBRYOTOXIC AND GONADOTOXIC EFFECT OF 1, 1, 2-TRICHLORBUTADIEN-1, 3 AND 1, 2, 3-TETRACHLORBUTADIEN-1, 3 IN RATS

The authors have determined the threshold concentrations of the specific effect of 1, 1, 2-trichlorbutadien-1, 3 and 1, 1, 2, 3-tetrachlorbutadien-1, 3. It is shown, that in inhalative introduction of these substances in concentration 14,02 mg/m³ for TCBD and 9,9 mg/m³ for TECBD in females during the period of pregnancy brings to disturbances of embrional development, increasing the percentage of the destruction of the germ after implantation. The data obtained testify to the low effect of these substances on the functional state of spermatozoa and spermagenic epithelium.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возовая М. А.* Гигиена и санитария, 1974, 7, стр. 25.
2. *Давтян Р. М.* В кн.: Токсикология и гигиена продуктов нефтехимии и нефтехимических производств. Ярославль, 1972, стр. 95.

3. *Демкиев Л. П., Шевчук Е. Е.* Вопросы эндокринологии и обмена веществ. Киев, 1970, вып. 1, стр. 111.
4. *Динерман А. А., Лаврентьева Н. А., Ильинская Н. А.* Гигиена и санитария, 1970, 2, стр. 39.
5. *Казарян А. С., Гижларян М. С., Азнаурян А. С.* Ж. экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1975, 6, стр. 25.
6. *Константинова Т. К.* Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1976, 8, стр. 15.
7. *Малашенко А. М., Егоров И. К.* Генетика, 1967, 3, стр. 59.
8. *Мелик-Алавердян Н. О.* Генеративная функция яичников и эстральный цикл у крыс при хронической хлоропреновой интоксикации. Ереван, 1967.
9. *Сальникова Л. С., Фоменко В. Н.* Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1975, 7, стр. 30.
10. *Сальникова Л. С., Фоменко В. Н.* Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1973, 8, стр. 23.
11. *Саноцкий И. В., Сальникова Л. С., Фоменко В. Н., Чиркова Е. М., Пашкова Г. А.* Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию. М., 1969.
12. *Bodemer C. W.* Modern Embryology. Washington, 1971, 380.
13. *Shelesnjak M.* В кн.: Факторы, воздействующие на плодовитость. Л., 1970, 263.
14. *Wilson G. J.* In Teratology Principles and Techniques. Chicago, 1965, 262.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 618.19—006.6

К. Р. МАНВЕЛЯН, Б. А. ЕЗДАНЯН, Т. С. ХАЧАТУРОВА

О ПОПЫТКЕ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРЕВИВАЕМОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ МЫШЕЙ ЛИНИИ СЗНА

Предпринята попытка получения перевиваемого рака молочных желез мышей линии СЗНА от спонтанной опухоли, развившейся у самки из той же линии. Полученные данные свидетельствуют о волнообразном возникновении и развитии опухолей, а также о повышении злокачественности в процессе перевивок.

Опухоли молочных желез мышей являются наиболее часто встречающимся новообразованием. У самок нелинейных мышей они составляют одну треть всех спонтанных опухолей [11], у самок некоторых высокораковых линий процент выхода опухолей молочных желез составляет 60—80, у самок линии СЗНА—100 [6].

Спонтанные опухоли животных и, в частности, спонтанный рак молочной железы мышей считаются весьма удобным объектом для изучения многих вопросов этиопатогенеза и лечения опухолей человека. Объясняется это сходством характера опухолей, медленным темпом их роста, что обусловлено низкой митотической активностью и длительностью генерации опухолевых клеток [9].

Однако работа со спонтанными опухолями связана с определенными трудностями, поэтому исследователям приходится больше работать с перевиваемыми опухолями. Мы склонны думать, что нельзя ставить знак равенства между всеми перевиваемыми опухолями. Всякая новая линия опухолевых клеток, безусловно, представляет определенный интерес для экспериментатора, работающего в области онкологии.

Данные литературы [3, 4, 9] свидетельствуют о том, что далеко не все попытки получения перевиваемых штаммов из спонтанных опухолей давали положительный результат. В настоящее время удалось получить лишь некоторые перевиваемые опухоли, однако не все из них поддерживались на животных достаточно долгое время и могут быть использованы в качестве модели в онкологических экспериментах [1, 2].

Нами предпринята попытка получения перевиваемого рака молочной железы мышей линии СЗНА от спонтанной опухоли, возникшей у одной из самок этой линии. Хотя, по данным литературы [6], частота возникновения спонтанных опухолей у самок этих мышей колеблется

от 80 до 100%, в наших экспериментах этот процент был более низким: в первые годы разводки—40—50, а в последующем еще ниже. Найти объяснение этому явлению трудно. Авторы, получившие эту линию, указывали на то, что частота возникновения спонтанных опухолей у этих мышей оказалась признаком, достаточно изменчивым, зависящим в значительной мере от условий содержания и кормления животных [6].

Попытки получения перевиваемых штаммов от спонтанных новообразований, возникших у мышей линии СЗНА, предпринимались нами неоднократно и заканчивались, как правило, неудачно: после перевивки опухоль не развивалась ни у одного из перевитых животных, тогда как по некоторым литературным данным [1, 2] перевивка спонтанных опухолей на генетически однородных мышах почти всегда дает 100% приживаемость.

Весной 1977 г. 20 мышам-самцам линии СЗНА в возрасте 2—2,5 месяцев была перевита взвесь опухолевых клеток, полученных из спонтанной опухоли, возникшей у самки той же линии в области передней правой молочной железы с переходом частично на основание передней правой лапки и на правую половину шейки животного.

Опухоль размером 3,5×3×2 *см* состояла из нескольких узелков белесоватого цвета, по консистенции плотная, легко отделялась от окружающей ткани, покрыта небольшим количеством кровеносных сосудов.

После отделения от окружающих тканей опухолевые узелки были тщательно очищены от сосудов, некротических масс, промыты в стерильном физиологическом растворе.

Полученная масса была разведена физиологическим раствором с добавлением антибиотиков и введена мышам по 0,5 *мл* подкожно в область задней части спины. Кусочки исходной опухоли были зафиксированы в жидкости Карнуа, затем залиты в парафин для гистологического исследования.

Кроме основной опухоли, от которой была сделана перевивка, у той же мыши имелись две другие опухоли меньших размеров: одна слева от передней пары, другая—слева от задней пары молочных желез. Первая опухоль размером 1×1×1 *см* белесоватого цвета, почти круглая, мягкая по консистенции. Вторая размером 1×2×3 *см*. синеватого цвета, тоже мягкая, состояла из 2—3 сильно некротизированных узелков.

Опухоль, которая была перевита, микроскопически представляла собой аденокарциному альвеолярно-солидного характера.

В первых четырех пассажах опухоли развивались медленно, срок генерации составлял от 20 до 80 дней, причем процент приживаемости был довольно низким—20—40. После появления опухолевых узелков мыши с новообразованиями жили очень долго. Начиная с V пассажа, опухоли стали появляться в более ранние сроки и у большего количества животных. Появление опухолей в VIII—IX пассажах отмечалось уже на 9—12-й день почти у 90—100% животных. Как правило, опухоли были большими, изъязвлялись в довольно поздние сроки, однако ни у одного

из вскрытых животных с опухолью метастазы во внутренние органы не были обнаружены. Начиная с X—XI пассажа, опухоли начали развиваться медленнее, причем процент выхода их вновь снизился, размеры также уменьшились, быстро изъязвлялись, покрывались кровянистой некротической коркой. Часто на месте прививки образовывались сначала изъязвления, которые затем покрывались коркой, а уже потом через 20—35 дней на этом месте у части животных развивались опухоли по краям бывших изъязвлений.

Как правило, опухоли состояли из нескольких округлой формы рядом лежащих узелков белесоватого цвета, иногда спаянных между собой. Кровеносные сосуды более интенсивно были развиты в недавно образовавшихся, свежих опухолях, что соответствует данным литературы [9]. Продолжительность жизни животного с опухолью колебалась от 1 до 3 месяцев. Метастазы не обнаружены ни у одного животного.

Микроскопически опухоль в течение 14 пассажей не подвергалась существенным изменениям (срезы толщиной в 5 *мк* были окрашены гематоксилин-эозином, метилгрюн-пиронином и реактивом Шиффа по Фёльгену). Опухолевая ткань представлена в виде сплошных полей, разделенных между собой тонкой соединительнотканой прослойкой, или широких разрастаний в виде тяжей, которые образуют петли, выросты, также отграниченные друг от друга тонким слоем соединительной ткани. В толще тяжей обнаруживаются участки, заполненные массой, состоящей преимущественно из обрывков клеточных элементов, часть которых при окраске метилгрюн-пиронином принимала различные оттенки—от ярко-розового до фиолетового.

Итак, полученные данные свидетельствуют о волнообразном возникновении и развитии опухоли, а также о повышении злокачественности в процессе перевивок.

Институт рентгенологии и онкологии
им. В. А. Фанарджяна

Поступила 24/X 1978 г.

Կ. Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ, Բ. Ա. ԵԶԴԱՆՅԱՆ, Տ. Ս. ԽԱԶԱՏՈՒՐՈՎԱ

СЗНА ԳԾԱՅԻՆ ՄԿՆԵՐԻ ԿԱԹՆԱԳԵՂՁԵՐԻ ՊԱՏՎԱՍՏԱՁԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ՓՈՐՁԻ ՄԱՍԻՆ

Փորձ է արված ստանալու СЗНА *գծային մկների կաթնագեղձերի պատվաստաճային քաղցկեղ սպոնտան (ինքնաճ) ուռուցքից, որը գոյացել էր այդ գծային մկների էգերից մեկի մոտ։ Մեկ տարվա և հինգ ամիսների ընթացքում կատարված են 24 պատվաստումներ։ Այդ պրոցեսում ուռուցքների առաջացումն ու աճը միատեսակ չէին և կրում էին ալիքաձև բնույթ։ Ստացված պատվաստաճային ուռուցքի ուսումնասիրությունը շարունակվում է։*

ON THE ATTEMPT OF RECIEVING INTERWINED CANCER OF THE MAMMARY GLANDS IN C3HA LINE MOUSES

It has been made an attempt to recieve intervined cancer of the mammary glands in C3HA line mouses from spontaneous tumor, developed in a female of the same line. During 1 year and 5 months there have been made 14 passages. The emergence and development of the tumor in the process of intervine had an undulating character. The study and observations are going on.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бувайло С. А., Погосянц Е. Е., Шабад Л. М.* Бюллетень экспер. биол. и мед., 1946. XII, 1, 7, стр. 8.
2. *Гершанович Л. Я., Погосянц Е. Е., Шабад Л. М.* Бюллетень экспер. биол. и мед., 1946, т. XXI, 1—2, 12, стр. 23.
3. *Грицюте Л. А.* Вопр. онкологии, 1958, IV, 1, стр. 39.
4. *Добрынин Я. В., Погосянц Е. Е., Пригожина Е. А.* Вопр. онкологии, 1958, IV, 2, стр. 155.
5. *Иванова Л. М.* Вопр. онкологии, 1956, II, 2, стр. 203.
6. *Малюгина Л. Л.* Вопр. онкологии, 1968, XIV, 10, стр. 64.
7. *Натадзе Т. Г.* Вопр. онкологии, 1958, IV, 3, стр. 292.
8. *Островская Л. Н., Бермель Е. М.* Вопр. онкологии, 1975, XXI, 10, стр. 77.
9. *Петров Н. Н.* Вопр. онкологии, 1956, II, 3, стр. 263.
10. *Погосянц Е. Е.* Вопр. онкологии, 1953, XXII, 6, стр. 19.
11. *Шабад Л. М.* Очерки экспериментальной онкологии. М., 1947.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер и клинич. медицины

УДК 613.648

С. Р. ТОХИЯН, В. Г. МКРТЧЯН, Д. И. АКОПЯН

ИЗМЕНЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СТАНДАРТНОЙ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОГО РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

В условиях комбинированного радиационного поражения изучалась работоспособность крыс по параметрам углеводного обмена. Установлено, что у опытных животных после выполнения ими стандартных нагрузок наблюдалось явное снижение работоспособности.

Применение современных средств массовых поражений и, в частности, атомного и водородного оружия, как известно, приводит к комбинированным лучевым поражениям (КРП)—механическим, термическим и лучевым [1, 5]. Имеющиеся в литературе данные о воздействии КРП на организм носят весьма противоречивый характер. Одни авторы [2, 4] считают, что возникающий при КРП синдром взаимного отягощения приводит как бы к суммации эффектов облучения и ожога. Другие считают КРП качественно новым видом патологии с присущими ему специфическими особенностями [3, 7].

Что касается проблемы изучения работоспособности организма при КРП, то сведений по этому вопросу в доступной литературе нами не обнаружено. Имеется много работ относительно изучения работоспособности, тренированности спортсменов в естественных условиях, из которых видно, что показатели углеводного обмена играют решающую роль для определения работоспособности того или иного организма [6, 8, 9].

Целью данного исследования явилось изучение сдвигов в углеродном обмене крыс, подвергнутых комбинированному радиационно-термическому поражению, после выполнения ими стандартных нагрузок.

Материал и методика

Опыты поставлены на 110 белых беспородных крысах весом 150—180 *г*. Доза облучения—600 *р*. Для вызывания ожогов был применен контактный метод с регистрацией степени прогрева ткани. Крысы декапитировались и исследовались через 3, 6 часов и в 1, 3 и 7-е сутки после КРП. Стандартные нагрузки проводили в тредбане, в котором крысы бегали по 20 *мин* перед каждым опытом.

Из показателей углеводного обмена нами определялся уровень пировиноградной кислоты методом Хауджена и Фридена, молочной кислоты по Бюхнеру (гидрохиноновый метод) и глюкозы в крови чешским набором Био-ла-тест (ортотолуидиновый метод). Определяли также уровень гликогена в скелетной мышце методом Рашелла и Тейлора (метод определения гликогена в малых кожных выборках). Для контроля за течением лучевой болезни и постожогового периода производили подсчет лейкоцитов в периферической крови и следили за выживаемостью животных.

Результаты исследования

Все исследуемые животные были разделены на три группы. В первую группу вошли интактные животные, которые исследовались в те же сроки, что и опытные. Данные этих исследований (таблица) служили исходным фоном для последующих серий. Как видно из таблицы, показатели углеводного обмена у интактных животных находились в пределах нормы.

Таблица

Изменение исследуемых показателей у крыс, подвергнутых КРП, после стандартных нагрузок

Показатели / Сроки		Глюкоза в мг%	Пировиногр. к-та в мг%	Молочная к-та в мг%	Лейкоциты в 1 мм	Гликоген в γ
		M±m, P	M±m, P	M±m, P	M±m, P	M±m, P
Интактные	30	103,9±3,52	2,4±0,12	29,6±2,13	10700±973	221±23,6
Тредбанизация	30	117±3,5 P<0,05	2,77±0,1 P<0,05	35,5±2,5 P>0,05	9115±667 P>0,05	372,5±48,7 P<0,01
КРП + тредбанизация						
3 часа	10	86±4,3 P<0,01	3,51±0,16 P<0,001	48±4 P<0,01	9200±530 P>0,05	142,5±15,76 P<0,001
6 часов	10	49,6±3,6 P<0,001	4,43±0,16 P<0,001	29,9±1 P<0,05	14000±860 P<0,001	172,5±13,5 P<0,001
1 сутки	10	48±1,2 P<0,001	3,7±0,1 P<0,001	40±1.48 P>0,05	5,500±490 P<0,001	280±10,8 P>0,05
3 сутки	10	57,6±2.8 P<0,001	3,41±0,2 P<0,001	32±1,26 P>0,05	2600±246 P<0,001	193±13,5 P<0,001
7 сутки	10	78±1,37 P<0,001	4,14±0,18 P<0,001	29,1±1,16 P<0,05	4700±240 P<0,001	132,5±8,1 P<0,001

Во вторую группу вошли животные, которые подвергались 20-минутной пробежке в тредбане. Эта серия явилась контролем для опытной группы животных. Из таблицы видно, что у контрольных животных

сразу после нагрузки отмечалась тенденция к повышению содержания исследуемых показателей в крови, в ряде случаев имевшая достоверный характер. Это повышение закономерно и кратковременно, ибо в состоянии покоя содержание этих показателей возвращается к норме. Иная картина отмечается в третьей группе животных, подвергнутых КРП. Известно, что при выполнении стандартных нагрузок необходимы большие затраты кислорода, нехватка которого приводит к тому, что запасы энергии пополняются за счет анаэробного окисления углеводов—гликолиза [10]. У крыс, подвергнутых КРП, отмечается нарушение со стороны анаэробного гликолиза. В мышцах уменьшается количество гликогена, особенно резкое падение которого по сравнению с интактными животными и контролем отмечается через 3 часа и на 7-е сутки. При этом количество выбрасываемой в кровь глюкозы также уменьшается. И действительно, уже через 6 часов после КРП мы наблюдали выраженное уменьшение содержания глюкозы, продолжающееся до 7-х суток, тогда как после стандартной нагрузки мы имели достоверное повышение содержания глюкозы в крови и гликогена в мышцах. Доказательством нарушения гликолиза при КРП является и тот факт, что в крови накапливаются недоокисленные продукты——молочная и пировиноградная кислоты. Как видно из таблицы, отмечается достоверное повышение этих показателей как по сравнению с нормой, так и по сравнению с контролем.

Однако стандартные нагрузки не повлияли на содержание количества лейкоцитов в периферической крови. Их изменения носили тот же характер, как и при исследовании животных, подвергнутых только КРП, а именно: в ранние сроки—лейкоцитоз, в последующем—глубокая лейкопения.

Таким образом, основываясь на вышеизложенном, можно заключить, что комбинированное радиационно-термическое поражение вызывает явное нарушение анаэробного гликолиза, выражающееся в снижении количества глюкозы в крови и гликогена в мышцах, а также в появлении в крови недоокисленных продуктов распада, что позволяет говорить о снижении работоспособности организма.

Сектор радиобиологии
МЗ АрмССР

Поступила 28/X 1977 г.

Ս. Ռ. ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ, Վ. Գ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Դ Ի. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

ԱՇԽԱՏԱՆՔԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՏԱՏԱՆՈՒՄՆԵՐԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ ՍՈՎՈՐԱԿԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՌԱԴԻԱՑԻՈՆ ԱԽՏԱՀԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ռադիացիոն և ջերմային ախտահարումների զուգորդված ազդեցության պայմաններում ածխաջրատային փոխանակության ցուցանիշներով ուսումնասիրվել է առնետների աշխատունակությունը։

Պարզվել է, որ ի տարբերություն ստուգիչ խմբի կենդանիների, որոնք ստացել են միայն սովորական ծանրաբեռնվածություն, համակցված ազդեցությունների դեպքում առնետների աշխատունակությունը զգալիորեն նվազում է։

S. R. TOKHIAN, V. G. MKRTCHIAN, D. I. HAKOPIAN

THE CHANGES OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN ALBINORATS IN CARRYING-OUT STANDART WORK IN CONDITIONS OF COMBINED RADIATION INJURY

In conditions of combined radiation injury the authors have studied the working capacity of rats by parameters of carbohydrate metabolism. It has been observed obvious drop of working capacity of the animals after the fulfilment of the standard work.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арьев Г. Я.* Ожоги и отморожения. М., 1971.
2. *Зеньков А. К.* Мат. научн. конф. по проблеме «Ожоги». Л., 1967.
3. *Зубовский Г. А.* Всесоюзн. научн. конф. по комбинированным радиоционным поражениям. М., 1958.
4. *Казаков М. Г., Казаков Ю. М.* Здравоохранение. Кишинев, 1973, 5, стр. 31.
5. *Лемус В. Б., Давыдов В. В.* Нервные механизмы и кортикостероиды при ожогах. Л., 1974.
6. *Лешкевич Л. Г.* Укр. биохим. журн., 1954, XXVI, 3, стр. 53.
7. *Мишарев О. С.* Вопр. радиобиологии. М., 1969.
8. *Яковлев Н. Н., Краснова А. Ф.* Физиол. журн. СССР, 1962, XIVIII, 10, стр. 81.
9. *Яковлев Н. Н., Коробков А. В., Янанис С. В.* Физиологические и биохимические основы теории и методики спортивной тренировки. М., 1960.
10. *Hettinger Th., Müller E.* Inf. Ks. J. Angev. Physiol.. 16, 184, 1957.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.37—002:615.3

Б. Е. БАГРАТУНИ

СЕРОТОНИН В КРОВИ И ТКАНЯХ СОБАК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Показана роль серотонинэргических структур в динамике экспериментального панкреатита у собак. Проведенное биохимическое определение серотонина в крови и тканях (мозг, миокард, печень и 12-перстная кишка) свидетельствует о мобилизации нейрогормона в тканях мозга (наряду с тканями миокарда и печени), что говорит о нарушении тонуса коры мозга и регулирующем влиянии гипоталамуса в формировании компенсаторно-приспособительных реакций.

В сложной цепи нейрогуморальных взаимоотношений различных органов и систем, складывающихся в процессе регуляции функций организма, существенная роль принадлежит эндогенным биологически активным веществам.

В свете имеющихся данных о значении серотонина в гастроэнтерологии [1—5, 7, 9, 11, 17] представляет интерес участие этого амина в генезе воспаления в поджелудочной железе.

Методика

Опыты поставлены на 20 беспородных собаках-самцах весом 12—18 *кг*. Экспериментальный панкреатит воспроизводился перевязкой протока поджелудочной железы в сочетании с холодовым фактором (орошение хлорэтилом по методу Саггаго в модификации В. А. Малхасяна, П. С. Симаворяна [6]). Содержание серотонина в крови и тканях (гипоталамус, кора лобных долей, миокард, печень и 12-перстная кишка) определялось у 5 интактных и 15 оперированных собак. Забор крови для исследований производился из бедренной вены на 1, 3, 7, 14 и 28—30-е сутки заболевания. Серотонин в крови и тканях определялся флюорометрическим методом по С. Юденфренду [8].

Результаты и обсуждение

Содержание серотонина в крови интактных собак колебалось в небольших пределах, в среднем 0,34—0,008 *мкг/мл*. В гипоталамусе средняя концентрация серотонина—0,37±0,004, в миокарде и печени—

0,5±0,09 и 0,5±0,014 *мкг/г* соответственно, в кишечнике—4±0,013 *мкг/г*. Приведенные данные согласуются с данными литературы [10, 13, 14, 18].

Как показали исследования, развитие экспериментального панкреатита сопровождалось закономерными изменениями в содержании серотонина в крови собак.

Уже в первый день заболевания отмечалось резкое падение уровня серотонина в крови до 0,154±0,014 *мкг/мл*. В дальнейшем снижение уровня серотонина шло параллельно нарастанию тяжести клинической картины—на 3 и 7-е сутки содержание серотонина составляло 0,116±±0,01 и 0,09±0,01 *мкг/мл* соответственно.

Отмеченное динамическое снижение уровня серотонина в крови в первую неделю развития болезни можно объяснить, вероятно, несколькими факторами: угнетением серотонинэргических структур, уменьшением объема циркулирующей крови (при этом необходимо учесть, что почти весь серотонин сосредоточен в тромбоцитах), уменьшением адсорбционной способности тромбоцитов, а также усиленной инактивацией серотонина тромбоцитами.

В дальнейшем содержание серотонина в крови повышалось, составляя 0,136±0,007 и 0,20±0,007 *мкг/мл* на 14- и 28-е сутки соответственно. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что содержание серотонина крови, понижаясь в первую неделю заболевания и достигая своего минимума на 7-е сутки, имеет тенденцию к восстановлению в последующие сроки исследования, не достигая, однако, исходных значений. Наши данные коррелируют с клиническими результатами работ [9], указывающими на снижение количества серотонина у больных панкреатитом в остром периоде болезни почти в два раза по сравнению с контролем и восстановление его уровня через 2—3 недели.

Для получения более четкого представления о роли серотонина в генезе панкреатита было исследовано содержание его у интактных собак и в некоторых тканях через 28 суток со дня заболевания (таблица).

Исследования показали, что в контрольной группе животных серотонин концентрируется больше в тканях кишечника, который и является основным продуцентом серотонина.

Развившийся воспалительный процесс в поджелудочной железе сопровождается довольно выраженной тканевой реакцией.

Характер выявленных сдвигов во всех тканях был однонаправленным за исключением реакции со стороны энтерохромаффинной системы 12-перстной кишки, где уровень серотонина через месяц со дня заболевания снизился почти в 10 раз по сравнению с исходным содержанием. К тому же реакция со стороны тканей мозга была однозначна—концентрация амина превышала исходный уровень более чем в три раза.

В настоящее время установлено, что местом образования серотонина является энтерохромаффинная система клеток кишечника. Кроме того, в литературе имеются указания на возможность образования

этого амина в центральной нервной системе [15, 18]. Это дает основание полагать, что и основные изменения в тканевых реакциях должны происходить именно в тканях мозга и кишечника.

Полученные данные о распределении серотонина в структурах центральной нервной системы при экспериментальном панкреатите свидетельствуют о возможном участии его в гипоталамической регуляции адаптивных функций организма. Накопление серотонина в тканях мозга—явление настораживающее вследствие того, что серотонин обладает свойством повреждать миелин и глию.

Что же касается содержания серотонина в ткани миокарда в этот период, то следует отметить, что в наших экспериментах отмечалась тенденция к его увеличению от 0,5±0,09 в норме до 0,64±0,03 *мкг/г*.

Таблица

Содержание серотонина в тканях (*мкг/г*) при экспериментальном панкреатите

Ткань	Интактные животные	Через 28 суток со дня заболевания
Гипоталамус	0,37±0,004	1,39±0,10, P<0,001
Кора лобных долей	0,30±0,007	0,93±0,11. P<0,001
Миокард	0,50±0,09	0,63±0,04, P<0,01
Печень	0,52±0,014	0,64±0,03, 0,01 P<0,02
12-перстная кишка	4,0±0,013	0,53±0,06, P<0,001

Сопоставление полученных данных, характеризующих количественное содержание серотонина в крови и ткани сердечной мышцы, дает основание к предположению, что воспалительный процесс в поджелудочной железе в исследуемый срок характеризуется не только возбуждением серотонинреактивных, серотонинэргических структур, повышением адсорбции серотонина тромбоцитами, но наряду с этим увеличением потребления серотонина тканями.

Наибольшая реакция в процессе воспаления отмечалась со стороны энтерохромаффинной системы кишечника, где снижение содержания серотонина достигало 0,53±0,06 при фоновом значении его 4,00±0,013 *мкг/г*. Такое резкое десятикратное снижение уровня серотонина позволяет говорить о сильном истощении серотонинпродуцирующей системы и, вероятно, о блокировании одной или двух энзиматических систем (карбоксилазы и гидроксилазы), участвующих в биосинтезе серотонина, или же в результате усиленной его утилизации.

В наших ранних работах [1] был определен удельный вес стресс—реакции на эфирный наркоз и оперативное вмешательство, значение которых неумолимо в процессе интеграции степени выраженности воспалительного процесса поджелудочной железы. Было показано, что операционная травма и эфирный наркоз в первые трое суток заболевания

являются более значительными стрессорами по сравнению с воспалительным процессом железы.

Итак, все вышесказанное дает основание высказать предположение о том, что сдвиги в содержании серотонина в крови и тканях экспериментальных животных играют определенную роль в патогенезе нарушений при панкреатитах.

Армянский НИИ общей гигиены
и профзаболеваний им. Н. Б. Акопяна

Поступила 7/VI 1978 г.

Բ. Ե. ԲԱԳՐԱՏՈՒՆԻ

ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԸ ՇՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ԵՎ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ՄԵՋ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Աշխատանքում ցույց է տրված սերոտոնինէրգիկ կառուցվածքների դերը դինամիկայում փորձարարական պանկրեատիտների ժամանակ շների մոտ։ Կատարված է սերոտոնինի բիոքիմիական որոշում արյան, ուղեղի հյուսվածքներում (հիպոթալամուսի և ճակատային բլթերի կեղևում), սրտամկանում, լյարդում և 12-մատնյա աղում։ Հյուսվածքների սերոտոնինային բնութագրումը ցուցադրում է ուղեղի հյուսվածքներում (լյարդի և սրտամկանի հյուսվածքների շարքում) նեյրոհորմոնի մոբիլիզացիան, որը վկայում է ուղեղի կեղևի տոնուսի և հիպոթալամուսի կարգավորող ազդեցության խանգարման մասին՝ կարգավորող-հարմարողական ռեակցիաների ձևավորման մեջ։

B. E. BAGRATOUNI

DISTRIBUTION OF SEROTONIN IN BLOOD AND SOME TISSUES IN DOGS IN EXPERIMENTAL PANCREATITIS

The role of serotoninergic structure in the dynamics of the experimental pancreatitis. The biochemical definition of serotonin is conducted in the blood and brain tissues, myocardium, liver and intestine duotdenum.

The character of distribution of serotonin in tissues demonstrates he mobilization of neurohormons in the brain tissues, which is connected with the change of the tensity of the brain cortex and the role of the hypothalamus in realisation of the compensatory reactions.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Багратуни Б. Е., Тингилян А. В., Манукян С. А.* Ж. эксп. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1975, 3, стр. 23.
2. *Блюгер А. Ф., Райцис А. Б.* Клинич. мед., 1972, 2, стр. 10.
3. *Визир А. Д., Сулима Т. А.* Клинич. мед., 1972, 2, стр. 92.
4. *Лебедев А. П.* Клинич. мед., 1970, 7, стр. 144.

5. *Лебедева Р. П., Лебедев Н. Н.* Бюлл. экспер. биол, 1972, 2, стр. 20.
6. *Малхасян В. А., Симаворян П. С.* Ж. эксп. хир. и анест., 1972, 3, стр. 30.
7. *Меньшиков В. В.* и др. Терап. архив, 1968, 2, 11, стр. 11.
8. *Юденфренд С.* Флуоресцентный метод в биологии и медицине. М., 1965.
9. *Юозайтис Ю., Вашкялис В.* Мат. респ. научн. конф. тер. Лит. ССР по вопр. этиол., патол. клин. и леч. забол. пищевар. системы. Рига, 1968.
10. *Amin A.* J. Physiol., 1954, 126, 596.
11. *Black J. W.* et al. J. Physiol. (London), 1958, 141, 27.
12. *Born A.* Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 62.
13. *Collies H., Chesher J.* Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 186.
14. *Erspamer V.* Compar. Endocrinol., 1963, 2, Acad. Press, 19, 9.
15. *Gaddum G., Glarman N.* Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 88.
16. *Paasonen M. K.* Biochem. Pharmacol., 1961, 8, 301.
17. *Schmid E.* et al. Klin. Wschr. 1962, Bd., 40, 908.
18. *Udenfriend S.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 1957, 120, 255.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.342—007.2—089

И. А. ОСЕПЯН, Л. А. ГЕВОРКЯН, В. П. АЙВАЗЯН

МЕГАДУОДЕНУМ И ЕГО ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Рассматриваются вопросы клиники и оперативного лечения артерио-мезентериальной непроходимости двенадцатиперстной кишки. Операцией выбора считается наложение дуоденоеюноанастомоза между начальным отделом тощей кишки и нижней горизонтальной ветвью двенадцатиперстной кишки.

Megaduodenum (мегадуоденум)—редкая патология двенадцатиперстной кишки, возникающая в результате нарушения дуоденальной проходимости. Причины возникновения мегадуоденума подразделяются на врожденные и приобретенные. Довольно редкой причиной врожденного мегадуоденума является аганглиоз ауэрбаховского сплетения в стенке двенадцатиперстной кишки. По своему патогенезу этот порок похож на порок развития при болезни Гиршпрунга.

К приобретенным причинам возникновения дуоденальной непроходимости относятся рубцовые изменения в зоне связки Трейца, тотальные рубцовые перидуодениты, натяжение брыжейки тонких кишок, высокий мезентериальный лимфаденит. Явления непроходимости двенадцатиперстной кишки могут возникать также при ранениях с повреждением брыжейки тонких кишок и забрюшинного пространства, при выраженном лордозе, грыжах поясничного отдела позвоночника [1, 3, 4, 9].

Одной из редких причин возникновения хронической частичной непроходимости двенадцатиперстной кишки на почве ее сдавления является артерио-мезентериальная непроходимость. Ствол верхней брыжеечной артерии, взяв свое начало от аорты на уровне поджелудочной железы и выйдя из-под нижнего края последней вместе с сопутствующими брыжеечными венами, проходит по передней поверхности нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, пересекая ее сверху вниз и влево под углом 45° [3]. Различают рассыпную и магистральную формы деления артерии.

Наиболее располагающим вариантом к возникновению дуоденально-мезентериальной непроходимости считается тот, когда основной ствол верхней брыжеечной артерии проходит впереди малоподвижной нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки под углом меньше 45°, когда он плотно спаян с кишечной стенкой и делится под нижним краем последней. Сдавление двенадцатиперстной кишки верхними брыжеечны-

ми сосудами постепенно ведет к нарастанию застоя в кишке, ее дилатации выше места сдавления и возникновению частичной, а иногда и полной непроходимости кишечника на соответствующем уровне.

Клиническая картина мегадуоденума проявляется уже в раннем детском возрасте, реже—в молодом и зрелом возрасте. Большая роль в возникновении артерио-мезентериальной непроходимости в зрелом возрасте придается присоединению высокого мезентериального лимфаденита [1, 2]. Описаны случаи возникновения непроходимости двенадцатиперстной кишки, вызванные сдавлением ее верхними брыжеечными сосудами при длительном лежании на спине, в частности при скелетном вытяжении [7, 9].

При хронической артерио-мезентериальной непроходимости в результате застоя, затруднения эвакуации пищи, повышения давления в двенадцатиперстной кишке соответственно нарушается функция желудка, печени, поджелудочной железы. В клинической картине превалируют признаки дуоденостаза. В результате застоя пищевых масс в двенадцатиперстной кишке возникают воспалительные явления и изъязвления слизистой, кровотечения в кишечник, явления дуоденита и перидуоденита. В запущенных случаях может развиться кахексия. Кроме диспептических расстройств, имеют место явления застоя в билиарной системе и поджелудочной железе. Гипертензия в дуоденуме может привести к возникновению панкреатита, механической желтухи, позже—к явлениям холангита с соответствующей клинической картиной. Нередко у больных, страдающих хронической артерио-мезентериальной непроходимостью двенадцатиперстной кишки, возникают нарушения со стороны нервной системы—депрессивное состояние, головные боли, мнительность, бессонница и др.

Лечение мегадуоденума может быть консервативным и оперативным. Консервативное лечение эффективно в начальной стадии заболевания и заключается в витаминотерапии, противовоспалительной терапии, лечебном зондировании двенадцатиперстной кишки с промываниями, физиотерапии, санаторно-курортном лечении.

Оперативная коррекция артерио-мезентериальной непроходимости двенадцатиперстной кишки заключается в восстановлении проходимости кишечной трубки. Были предложены различные методы оперативного лечения мегадуоденума. Операция Major—рассечение связки Трейца—является палиативной и не дает желаемых результатов, операция Робинсона—резекция восходящей части двенадцатиперстной кишки и зоны перехода дуоденума в тощую кишку с последующим восстановлением кишки конец в конец впереди мезентериальных сосудов—технически трудна и опасна возможными осложнениями. Теми же недостатками обладает и операция Strong—низведение конечного отдела двенадцатиперстной кишки. Е. В. Смирнов [4] рекомендует производить резекцию на выключение двенадцатиперстной кишки. Недостатком этой операции мы считаем травматичность и то, что при этом виде вмешательства не-

проходимость двенадцатиперстной кишки фактически остается и мега-дуоденум не ликвидируется. Не оправдывает себя также резекция желудка по Бильрот II и гастроеюностомия [7, 8]. Операцией выбора следует считать дуоденоеюноанастомоз. В последнее время Я. Д. Витебским [1] предложен и выполняется поперечный антиперистальтический дуоденоеюноанастомоз, который, на наш взгляд, не имеет больших преимуществ перед антиперистальтическим дуоденоеюноанастомозом бок в бок.

В клиниках кафедры госпитальной хирургии Ереванского медицинского института по поводу артерио-мезентериальной непроходимости двенадцатиперстной кишки было оперировано четыре человека. Возраст больных от 16 до 42 лет, из них трое мужчин и одна женщина.

С целью иллюстрации приведем выписку из истории болезни двух наших больных.

Больной П., 33 лет (история болезни № 294/185), поступил в клинику 22/I 1975 г. с диагнозом: острый холецистит? При поступлении поставлен диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Жалобы на боль в эпигастральной области и в правом подреберье, тошноту, чувство вздутия и тяжести в верхней половине живота, общую слабость, бессонницу. Боль начинается через 1—2 часа после приема пищи. Считает себя больным около 6—7 лет, в анамнезе неоднократно отмечается дегтеобразный стул. Лечился по поводу инфекционного гепатита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Больной правильного телосложения, пониженного питания, кожа и видимые слизистые с желтушным оттенком. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем патологии не выявлено. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот овальной формы, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации брюшная стенка мягкая, при глубокой отмечается болезненность в правом подреберье и эпигастральной области. Край печени выступает на два пальца из-под края реберной дуги.

Общий анализ крови от 23/1: Нв 68 ед., sp. 4100000, л. 6000, п. 1%, с. 64%, э. 7%, лимф. 23%, мон. 4%, СОЭ 11 *мм* в час. Биохимический анализ крови: остаточный азот 40 *мг* %, холестерин 210 *мг* %, билирубин 1,56 *мг* %, сахар 111 *мг* %, общий белок 7,91 *мг* %, амилаза 2,75 *мг* %, протромбиновый индекс 120%, протромбиновое время 24, реакция Ван-ден Берга непрямая. Общий анализ мочи в пределах нормы, диастаза в моче 16 ед. Реакция на скрытую кровь в кале отрицательная. В желудочном соке общая кислотность от 6 до 32, свободная соляная кислота от 8 до 18.

При рентгенологическом исследовании пищевод в норме. Желудок больших размеров, складки слизистой не изменены, эвакуация бария из желудка затруднена. Луковица двенадцатиперстной кишки относительно больших размеров, опорожняется с трудом и не полностью. После частичного опорожнения тень луковицы в виде трапеции с «оттяжками», луковица подвижна. Через 24 часа бариевая масса заполняет толстый кишечник, червеобразный отросток не заполняется.

При холецистографии (от 28/I) тень желчного пузыря в форме капли размером 4/8—10 *см*, располагается на уровне $L_{1\ 3}$ справа, структура тени гомогенная.

У больного нарастали явления механической желтухи. 6/II билирубин в крови 12,48 *мг* %, реакция Ван-ден Берга прямая, замедленная. Реакция на желчные пигменты в моче положительная.

Клинический диагноз: желчнокаменная болезнь, механическая желтуха, дивертикул двенадцатиперстной кишки.

12/II 1975 г. под общим обезболиванием произведена верхняя срединная лапаротомия. При ревизии выяснилось: печень несколько увеличена, имеются застойные явления. Желчный пузырь увеличен, напряжен, плотно-эластической консистенции, при надавливании медленно опорожняется, конкрементов не содержит. Интраоперационная холангиография патологии не выявила. Желудок резко увеличен, атоничен. Двенадцатиперстная кишка, начиная с пилорического отдела, резко расширена, напряжена, местами достигает 10 *см* в диаметре, стенки последней истончены. Причина дуоденальной непроходимости заключается в сдавлении терминального отдела двенадцатиперстной кишки верхними брыжеечными сосудами, пересекающими ее под острым углом (магистральная форма деления) и плотно спаянными с кишечной стенкой. Операционный диагноз: хроническая артерио-мезентериальная непроходимость двенадцатиперстной кишки, мегадуоденум. Оперативная коррекция заключалась в наложении обходного позадиободочного дуоденоеюноанастомоза с дополнительным межпетельным анастомозом по Брауну. Операционная рана зашита наглухо. Послеоперационное течение гладкое.

Осмотрен через три года. Чувствует себя хорошо, явления, связанные с мегадуоденумом, прошли (механическая желтуха, диспептические расстройства и др.), работает.

Больная С., 42 лет (история болезни № 359/127), поступила в клинику 22/I 1977 г. с диагнозом: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Жалобы при поступлении на боль и чувство тяжести в эпигастральной области, тошноту, бессонницу. Боль начинается через 2—3 часа после приема пищи. Считает себя больной около семи лет. Лечилась амбулаторно по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. В анамнезе отмечает дегтеобразный стул. Сезонности в течении заболевания не выявлено. За последние годы потеряла в весе около 15 *кг*.

Больная среднего роста, правильного телосложения, пониженного питания. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Пульс 78 уд. в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 140/95 *мм* рт. ст. Тоны сердца чистые, ритмичные. Дыхание везикулярное, перкуторно-яснолегочный звук. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот овальной формы, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации брюшная стенка мягкая, безболезненная. При глубокой пальпации отмечается болезненность в эпигастральной области, там же отмечается шум «плеска». Печень и селезенка не пальпируются.

Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. Реакция на скрытую кровь в кале положительная. В желудочном соке общая кислотность от 10 до 40, свободная соляная кислота от 0 до 15.

При рентгенологическом исследовании пищевод не изменен. Желудок имеет форму удлиненного крючка, хорошо смещаем. Складки слизистой не изменены, перистальтика неглубокая, вялая. Эвакуация бария затруднена, медленная. Луковица двенадцатиперстной кишки расширена, деформирована, пальпация под экраном этой области болезненна. Через 24 часа в желудке и двенадцатиперстной кишке остатки бариевой массы. Толстый кишечник равномерно контрастируется, патологии не выявлено.

Клинический диагноз: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, стеноз привратника.

2/II 1977 г. больная оперирована под общим обезболиванием. Произведена верхняя срединная лапаротомия. Ревизия установила: печень не увеличена, желудок больших размеров, пилорический жом свободно пропускает два пальца. Двенадцатиперстная кишка резко расширена, стенки истончены. Причина мегадуоденума заключается в сдавлении нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки верхними брыжеечными сосудами, пересекающими ее под острым углом и плотно спаянными кишечной стенкой. Язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке нет. Интраоперационный диагноз: хроническая артериомезентериальная непроходимость двенадцатиперстной кишки, мегадуоденум. Для коррекции мегадуоденума наложен антиперистальтический дуоденоеюноанастомоз между начальным отделом тощей кишки и нижней горизонтальной

ветвью двенадцатиперстной кишки. Операционная рана зашита наглухо. Послеоперационное течение гладкое.

Осмотрена через год. Жалоб не предъявляет, прибавила в весе 10 *кг*, все явления, связанные с дуоденальной непроходимостью, прошли, работает. При контрольной рентгенографии, произведенной через год после операции (22/III 1978 г.), пищевод не изменен. Желудок нормальных размеров, хорошо смещаем. Складки слизистой не изменены, перистальтика глубокая, живая. Эвакуация бария своевременная. Луковица двенадцатиперстной кишки нормальных размеров, при пальпации безболезненная. Область анастомоза хорошо проходима. Опорожнение двенадцатиперстной кишки своевременное, полное. Через 24 часа остатков баритовой массы в желудке и двенадцатиперстной кишке нет. Толстый кишечник контрастируется равномерно, червеобразный отросток не заполнен.

Как видно из приведенных выше примеров, дооперационная диагностика артериомезентериальной непроходимости нередко представляет определенные трудности. У трех наших больных в клинической картине заболевания, протекавшей на фоне механической желтухи, превалировали данные, говорящие о нарушении проходимости в области сфинктера Одди, а у одной больной картина заболевания напоминала таковую, встречающуюся при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. У всех больных диагноз артериомезентериальной непроходимости был поставлен интраоперационно, и было выполнено наложение обходного дуоденоеюноанастомоза.

Таким образом, при дифференциальной диагностике хронической дуоденальной непроходимости необходимо помнить о возможности наличия мегадуоденума на почве сдавления дистального отдела двенадцатиперстной кишки верхними брыжеечными сосудами. Метод наложения обходного дуоденоеюноанастомоза прост, ликвидирует гипертензию и полностью восстанавливает проходимость кишечной трубки.

Кафедра госпитальной хирургии
Ереванского медицинского института,
Ереванская железнодорожная
клиническая больница

Поступила 16/VI 1978 г.

Ի. Ա. ՀՈՍԵՓՅԱՆ, Լ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Վ. Պ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

ՄԵԳԱԴՈՒՈՂԵՆՈՒՄՆ ՈՒ ՆՐԱ ՎԻՐԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Հոդվածում ուսումնասիրվում են տասներկումատնյա աղու արտերիոմեզենտերիալ անանցանելիության ախտածնության, կլինիկայի և վիրաբուժական բուժման հարցերը։

Երևանի պետական բժշկական ինստիտուտի հոսպիտալ վիրաբուժության ամբիոնի կլինիկաներում վերջին հինգ տարվա ընթացքում վիրահատվել են չորս հիվանդ, որոնց մոտ տասներկումատնյա աղու արտերիոմեզենտերիալ անանցանելիությունը ախտորոշվել է վիրահատման ժամանակ և դրվել շրջանցող դուոդենոյեյունոանաստոմոզը։ Ներկայացվում են նաև այս հիվանդության պատմությունները։

MEGADUODENUM AND ITS SURGICAL TREATMENT

The problems of the clinical picture and surgical treatment of arterio-mesenteric ileus of the duodenum are discussed in the article. The operation suggested is the application of duodenjejunostomy between the initial section of the jejunum and the lower horizontal branch of the duodenum.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Витебский Я. Д., Лисовская С. Н.* Хирургия, 1977, 12, стр. 22. Вестник хирургии и пограничных областей, 1929, 18, т. 53, стр. 97.
2. *Орлов И. И.* Дуоденальные стазы. Ташкент, 1937.
3. *Русанов Г. А.* Хирургическая анатомия живота. Л., 1972.
4. *Смирнов Е. В.* Цит. по А. А. Шалимову [6].
5. *Фанарджян В. А.* Рентгенодиагностика заболеваний двенадцатиперстной кишки. Ереван, 1936.
6. *Шалимов А. А., Савенко В. Ф.* Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. Киев, 1972.
7. *Almgren B.* Acta orthopaedica Scandinavica, 1977, 48, 1, 25.
8. *Anderson W. G., Vivit R., Kirsh J.* et all. American J. of Surgery, 1973, 125 687—689.
9. *Fritzsche P.* Zbl. Chir., 1974, 99, 8, 244.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.351—007.253:[616.9:576.8

С. М. ГРИГОРЯН, Л. Д. ЖУРУЛИ, Л. У. НАЗАРОВ, Э. Б. АКОПЯН, Н. К. ЧОБАНЯН

К ХАРАКТЕРИСТИКЕ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ ПАРАПРОКТИТОВ

Исследована микрофлора гноя и операционного материала при парапроктитах. На большом материале освещен вопрос возможной этиологической роли микроорганизмов в развитии указанной патологии, что имеет важное значение для глубокого понимания патогенеза парапроктитов и их лечения.

Парапроктиты составляют примерно 30—40% всех заболеваний прямой кишки. Вместе с тем роль бактериальной флоры в развитии указанной патологии изучена недостаточно. Основные публикации последних лет [5, 12, 21—23], затрагивающие вопросы бактериологии парапроктитов, в основном посвящены исследованию микрофлоры послеоперационных ран прямой кишки и промежности. Между тем немаловажное значение имеет и выяснение этиологической специфики парапроктитов, т. е. установление микробных видов—возможных возбудителей заболевания.

У 106 больных с острым и хроническим парапроктитами нами произведено бактериологическое исследование гноя до и после оперативного вмешательства, а у 55 из них дополнительно и операционного материала, иссеченного во время радикальных операций по поводу свищей прямой кишки. При острых парапроктитах материал брали во время вскрытия околопрямокишечного гнойника, а при свищах прямой кишки—из наружного отверстия фистулы. В послеоперационном периоде микрофлора раневого отделяемого изучалась в динамике от 3 до 7 раз с числом отобранных проб 409. Каждую пробу исследовали на предмет обнаружения бактерий кишечной и кокковой группы, кандид, а также у 20 штаммов золотистых стафилококков—на фаготип. В целом было произведено 1760 анализов.

Посев тампонов производили на жидкие и твердые среды: среду Эндо, кровяной агар, сахарный агар, солевой агар, сахарный бульон. Из сахарного бульона в тот же день через 2—3 часа газоном засевали чашки с МПА для определения антибиотикочувствительности смешанной микрофлоры. Все посевы инкубировали при 37° до следующего дня. Выросшие колонии микроскопировали, выделяли чистые культуры и идентифицировали общепринятыми методами.

Исследования, проводимые нами по изучению стафилококков, несколько отличались от рекомендуемых инструкциями. В этой связи при-

водим краткое их описание: из подозрительных колоний, выросших на чашках, готовили мазки и, если морфология микробов была характерной, колонии в виде бляшек пересевали на желточно-солевой агар. Через сутки определяли наличие фермента лецитиназы или лецито-вителлазы. Из макроколоний ставили реакцию плазмокоагуляции, каталазную пробу, пересевали на среду с глицерином, маннитом и глюкозой (выращивание на последних двух средах проводили в анаэробных условиях), а также на кровяной агар. На третий день учитывали и при надобности определяли продукцию лизоцима, фибринолизина, а также аэробное расщепление маннита. У золотистых стафилококков определяли чувствительность к антибиотикам и фаготип.

Принадлежность культур к виду Staphylococcus epidermidis устанавливали по следующим свойствам: отрицательной реакции плазмокоагуляции, аэробной ферментации глицерина, положительной каталазной пробе, почти полному отсутствию прочих тестов патогенности (в виде исключения—положительная гемолитическая способность или продукция лизоцима и фибринолизина) и аэробному расщеплению маннита.

Кишечные палочки, помимо исследования биохимических свойств на среде Олькеницкого, проверяли на гемолитическую активность и серовар. У лактозоотрицательных, лактозоположительных и уреазоположительных бактерий проверялась оксидазная активность, подвижность и газообразование при 22°, а также расщепление мочевины (на среде Преуса), малоната натрия, желатины, фенилаланина и лизина. В отдельных случаях ставились и другие дополнительные тесты.

Выявление протея проводилось по роению, биохимической активности в коротком ряду Гисса, разложению фенилаланина, орнитина, желатины, мальтозы и характеру роста на среде П-2. Идентификацию стрептококков и энтерококков проводили по морфологии, тестам Шермена, росту на средах ДИФ-3, ДИФ-4, реакции на каталазу, гемолитической активности и анаэробному расщеплению глицерина. Синегнойную палочку диагностировали по морфологии, продукции пигмента, наличию уреазы, оксидазы, желатиназы, щелочению лакмусового молока, отсутствию H_2S и индола. Кандиды идентифицировали по морфологии, характеру роста на среде Сабуро.

В результате проведенной работы у больных было высеяно 829 микробных культур в виде 94 монокультур и 312 ассоциаций, среди которых патогенных видов было 146 штаммов. Только в 3 пробах операционного материала микробного роста не было. Следовательно, практически все исследованные пробы содержали микрофлору одного или нескольких видов.

К монокультурам в основном относились кишечные палочки, высеянные в 51 случае. Остальные монокультуры распределялись следующим образом: 6—золотистого стафилококка, 10—эпидермального стафилококка, 14—протеев, 5—кандид, 3—энтерококка, 4—анаэробной

клостридии и 1—клебсиеллы. Что касается ассоциаций, то они были составлены двумя, тремя, реже четырьмя микробными видами. Отмечены наиболее частые сочетания: кишечная палочка и эпидермальный стафилококк в 104 случаях; золотистый стафилококк и кишечная палочка в 27; кишечная палочка, кандиды и эпидермальный стафилококк в 34; кишечная палочка и энтерококк в 16 случаях и т. д.

В имеющихся публикациях указывается, что при острых парапроктитах смешанная микрофлора обнаруживается более чем у 2/3 больных [19], а возбудителями гнойного воспаления ран после операций на прямой кишке в 90% случаев являются микробные ассоциации (по [20]). В наших наблюдениях монокультуры встречались приблизительно в 1/4 проб. Однако больных, у которых во всех анализах обнаруживались монокультуры, было всего четверо, что составляет 3,9%. Вышеприведенные литературные данные о соотношении высеваемости монокультур и ассоциаций, видимо, являются результатом однократных исследований материала у больного, чем и объясняется расхождение литературных и наших данных. Для данной патологии характерным является динамическое изменение числа высеваемых микробных видов из патологического материала, смена монокультур на ассоциации, и наоборот.

Мы разделяем точку зрения ряда авторов [1, 3, 4, 9—11, 14, 15, 18, 19] о том, что самым частым участником микробных ассоциаций при парапроктитах является кишечная палочка. Из 829 выделенных культур 342 приходились на разновидности кишечной палочки. В основном это были полноценные в ферментативном отношении штаммы—250, к гемолизирующим кишечным палочкам относились 66 штаммов, и 15 не расщепляли лактозу. Серотипирование кишечной палочки проводилось комплексной ОВ-сывороткой, включающей серотипы 055, 026, 0111, 018, 025, 044, 075, 0114, 019, 0125, 0126, 0127, 0128, 086, 145, 020, «9» (038), «408» и моновалентной—0124. Энтеропатогенные серовары не были обнаружены ни в одной пробе.

По частоте высеваемости на втором месте были так называемые «непатогенные стафилококки» [1], или Staphylococcus epidermidis, число которых составило 189 штаммов. Следующими были культуры кандид (99 штаммов), которые были отнесены к виду Candida albicans. На чашках они обычно давали умеренный рост, и даже в случаях выделения из материала только данного вида микроорганизмов ни разу не выявилось обильного высевания.

Из исследованного материала было выделено 77 штаммов золотистых стафилококков. Они обладали разными оттенками золотистого пигмента, давали положительную реакцию плазмокоагуляции, 60 штаммов продуцировали лецитиназу и 72 штамма обладали гемолитической активностью.

К роду Streptococcus относились 60 штаммов, из которых 46 были энтерококки и 14—гемолитические стрептококки. Все культуры имели ха-

рактерную морфологию, были каталазоотрицательными и не разлагали глицерин.

Культуры протеев обнаружены в 44 случаях, из них в 19—вульгарного и в 25—мирабильного протея. Диагностика штаммов, обладающих специфическим запахом и способностью к роению, не представляла трудностей. Родовую и видовую принадлежность определяли такими признаками, как разложение мальтозы, маннита и орнитина. Использовалась также среда П-2 [6], на которой в подавляющем большинстве случаев получены совпадающие результаты по ферментации мальтозы и образованию сероводорода.

Из других энтеробактерий обнаружены 7 штаммов шигелл, 5—клебсиелл, 3—цитробактера, 2—гафния и 1 штамм энтеробактера. Из прочих микроорганизмов в 2 пробах обнаружены Alcaligenes faecalis и в трех—синегнойная палочка. Иногда в материале содержались грамположительные палочки и кокки, которых не удавалось идентифицировать.

По специальному назначению проводились исследования на анаэробную флору. Так, у одного больного в 4 пробах были обнаружены клостридии—грамположительные неподвижные палочки с центрально расположенной спорой, дающие на молоке «штормовую реакцию», а на агаре Цейсслера—умеренный гемолиз.

При проведении работы особое внимание уделялось бактериологическим исследованиям операционного материала. В иссеченных свищах и окружающих тканях у 12 из 55 больных содержались патогенные микроорганизмы, причем в 4 случаях по 2 вида—золотистые стафилококки с шигеллами и золотистые стафилококки с гемолитическими стрептококками. Следует отметить, что у 7 больных микрофлора операционного материала и дооперационных проб была представлена идентичными патогенными штаммами, а у 16 больных—идентичной ассоциацией—кишечная палочка и эпидермальный стафилококк. Подобные факты учитывались при решении вопроса об этиологии заболевания.

Таким образом, было установлено, что в микрофлоре парапроктитов главенствующее место занимает кишечная палочка, а из патогенных видов—золотистый стафилококк, лишь в отдельных случаях обнаруживается гемолитический стрептококк и шигеллы. Микробный пейзаж парапроктитов характеризуется различными микробными ассоциациями, составленными из патогенных, условно-патогенных и непатогенных микробных видов. Монокультуры высеваются в 4 раза реже ассоциаций.

При бактериологическом исследовании послеоперационного раневого отделяемого в динамике наблюдались количественные и качественные изменения ассоциаций. Сравнительный анализ количеств микробных видов в до- и послеоперационном материале показал, что состав их или был почти стабильным, или же изменялся в одном случае в сторону снижения обильно инфицированных дооперационных проб, и в другом—в сторону повышения числа культур в послеоперационном периоде.

Первый вариант изменения микрофлоры может быть объяснен эффективностью проведенного лечения—радикальным очищением очага поражения, соблюдением правил асептики и антисептики в послеоперационном периоде. Второй вариант является скорее результатом нового экзо- или эндогенного инфицирования раны. Повышение числа микробных ассоциантов в послеоперационном периоде может быть объяснено нерациональной антибактериальной терапией, понижением иммунобиологического статуса больного и в результате инфицированием ран госпитальными штаммами. Представляло интерес выяснить, за счет каких именно видов микробов и в какие сроки менялась обсемененность ран. Эти данные были необходимы для установления этиологии заболевания.

Мы полностью согласны с авторами, указывающими на то, что не всегда микроорганизмы, обсеменяющие рану, вызывают инфекционно-воспалительный процесс [6, 8, 13, 16, 17, 20]. Поэтому высев монокультур или ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов только в одном анализе еще не основание для признания их роли в возникновении гнойно-воспалительного процесса. Когда же ассоциация постоянно повторяется в разном материале, то в каждом отдельном случае изыскиваются дополнительные возможности для подтверждения ее этиологического значения с использованием клинических, а иногда и патоморфологических данных.

Изучение высеваемости патогенных микроорганизмов (золотистый стафилококк, гемолитический стрептококк, шигеллы, анаэробная палочка и протей) показало, что у 13 больных постоянно выделялся один и тот же патогенный штамм; в отдельных анализах патогенные виды обнаруживались у 58 больных (54, 7%).

Если у больных постоянно регистрировался определенный патогенный вид, то имелись все основания считать его этиологическим фактором заболевания. В тех случаях, когда идентичные патогенные виды обнаруживались до операции и в отдельных послеоперационных пробах, то им также приписывалась этиологическая значимость.

Появление патогенных микроорганизмов в ране после операций правильнее расценивать как новое заражение, особенно в тех случаях, когда операционный материал не содержал таковых. По-видимому, когда дело касается микроорганизмов, обладающих высокими адаптационными к внешней среде способностями, таких, как золотистый стафилококк и вульгарный протей, то наиболее вероятным следует считать экзогенный путь инфицирования. Обнаружение в раневом отделяемом таких микроорганизмов, как шигеллы, мирабильный протей, в какой-то степени и гемолитический стрептококк, скорее является следствием эндогенного заражения. Высказанное предположение сугубо ориентировочно, в отдельных случаях возможны и иные ситуации. Для доказательства экзогенного пути инфицирования раны необходимы сведения о циркуляции в обстановке стационара «госпитальных» штаммов стафилококков, разновидностей протеев, синегнойной палочки и др. Подобные обследо-

вания проводятся с применением метода фаготипирования или других методов внутривидовой дифференциации микроорганизмов.

Обобщая результаты проведенной работы по выяснению этиологических агентов парапроктитов, можно заключить, что возбудителями парапроктитов могут быть такие патогенные микроорганизмы, как золотистый стафилококк, протей и изредка гемолитический стрептококк, а также шигеллы, высеваемые в основном в ассоциациях с условно-патогенными и непатогенными микроорганизмами. В отдельных случаях роль возбудителей парапроктитов выполняли ассоциации условно-патогенных и непатогенных микроорганизмов.

Кафедра микробиологии и эпидемиологии,
проктологии ГИДУВа

Поступила 22/V 1978 г.

Ս. Մ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Լ. Դ. ԺՈՒՐՈՒԼԻ, Լ. Հ. ՆԱԶԱՐՈՎ,
Է. Բ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Ն. Կ. ՉՈՐԱՆՅԱՆ

ՊԱՐԱՊՐՈԿՏԻՏՆԵՐԻ ՄԻԿՐՈՖԼՈՐԱՅԻ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ուսումնասիրված է թարախի և վիրահատական նյութերի միկրոֆլորան պարապրոկտիտների ժամանակ։

Ընդամենը կատարված է նյութերի 409 նմուշների 1760 քննություն։ Անջատված են մանրէնային կուլտուրաներ, որոնցից ախտածին տեսակներին պատկանում են 146 շտամներ։

Վերքերի արտադրության միկրոֆլորայի դինամիկ հետազոտությունները, վիրահատական նյութերի մանրէնային սերմացման աստիճանի հաշվառման հետ մեկտեղ հանգեցնում են այն եզրակացության, որ պարապրոկտիտների ժամանակ որպես էթիոլոգիական ֆակտորներ հանդես են գալիս ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը, պրոտեուսը, հազվադեպ՝ հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկը ու շիգելները, անջատված հիմնավորապես զուգորդություններում պայմանական ախտածին և ոչ ախտածին մանրէների հետաձգային դեպքերում պարապրոկտիտների հարուցիչների դերում հանդես են գալիս պայմանական ախտածին մանրէների զուգորդությունները, մասնավորապես էպիդերմալ ստաֆիլոկոկն ու սպիֆային ցոպիկը։

S. M. GRIGORIAN, L. D. ZHOURULI, L. H. NAZAROV, E. B. HAKOPIAN,
N. K. CHOBANIAN

ON THE CHARACTERISTICS OF THE MICROFLORA OF PARAPROCTITIS

It has been studied the microflora of the pus and the operative material in paraproctitis. The authors discuss the problem of possible etiologic role of microorganisms in development of this pathology, which is of great significance for the pathogenesis and treatment of paraproctitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акатов А. К.* ЖМЭИ, 1977, 7, стр. 3.
2. *Аминев А. М.* Руководство по проктологии, т. 3. Куйбышев, 1973.
3. *Боброва А. Г.* Автореферат дисс. канд. М., 1959.
4. *Богуславский Л. С., Дульцев Ю. В., Саламов К. Н.* Хирургия, 1977, 8, стр. 78.
5. *Боршом Ю. Ю., Цветов Е. Л.* Хирургия, 1977, 8, стр. 99.
6. *Вишневский А. А., Костюченок, Б. М., Маршак А. М.* Мед. реф. журнал, 1974, IV, 1, стр. 1.
7. *Калина Г. П., Комарова Л. Т.* ЖМЭИ, 1975, 12, стр. 54.
8. *Камаев М. Ф.* Инфицированная рана и ее лечение. М., 1970.
9. *Когон А. И.* Автореферат дисс. докт. Харьков, 1961.
10. *Комахидзе М. Э., Долидзе Н. Г., Турманидзе Н. Л., Турашвили О. И.* Матер. первой конференции проктологов Грузии. Тбилиси, 1977, стр. 71.
11. *Мандзюк В. Д.* Автореферат дисс. канд. Львов, 1971.
12. *Мартынова Т. И., Дульцев Ю. В.* О болезнях прямой и ободочной кишок. Сборник научных трудов, 7. М., 1975, стр. 33.
13. *Меньшиков Д. Д., Максимов Ю. М., Янискер Г. Я., Егорова Л. П.* ЖМЭИ, 1976, 5, стр. 139.
14. *Назаров Л. У.* Свищи прямой кишки. М., 1966.
15. *Назимов З. Н.* Мед. журнал Узбекистана, 1974, 4, стр. 52.
16. *Панченко А. Г.* Клиническая хирургия, 1972, 7, стр. 79.
17. *Плоткина Н. С.* Хирургия, 1975, 11, стр. 141.
18. *Рыжих А. Н.* Хирургия прямой кишки. М., 1956.
19. *Ситковский Н. Б., Плотников А. Н., Западинская А. И.* Хирургия, 1974, 2, стр. 103.
20. *Стручков В. И., Григорян А. В., Гостищев В. К.* Гнойная хирургия. М., 1975.
21. *Федоров В. Д.* Хирургия, 1975, 12, стр. 44.
22. *Федоров В. Д., Ривкин В. Л., Гуреева Х. Ф., Мартынова Т. И.* Хирургия, 1975, 4, стр. 136.
23. *Федоров В. Д., Мартынова Т. И., Дульцев Ю. В., Богуславский Л. С.* Хирургия, 1976, 7, стр. 102.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էксպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616—057:613.63

Г. А. НАРГИЗЯН, В. Ю. КОГАН, А. В. ГРИГОРЯН, Р. А. ФРАНГУЛЯН, А. К. ДАШТОЯН, Т. А. ОГАНЕСЯН, М. А. АИРАПЕТЯН, Л. Т. ОГАНЕСЯН

К ВОПРОСУ О ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В МОЛИБДЕНОВОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

Приводятся результаты обследования рабочих молибденовых производств республики. Отмечена большая частота артериальной гипертонии, артромиалгии, расстройств вегетативной нервной системы и кожных заболеваний у рабочих, подвергающихся воздействию молибдена.

Одной из ведущих отраслей народного хозяйства республики является горнорудная промышленность, в которой важное место занимает производство молибдена. Между тем влияние последнего как производственного фактора мало изучено. В литературе имеются разноречивые данные о влиянии молибдена, в частности на пуриновый обмен. Некоторыми авторами [1, 2] приводятся данные о большей распространенности эндемической подагры в так называемых «молибденовых биогеохимических провинциях». Описаны отдельные случаи пневмокониоза от пыли, содержащей молибден [3]. Отмечена также большая частота расстройств вегетативной нервной системы у лиц, подвергающихся воздействию молибдена и его соединений [4, 5].

В течение 1976—1977 гг. нами обследованы работники медно-молибденовых комбинатов республики (Каджаранского и Агаракского), а также Кироваканского завода высокотемпературных нагревателей, где широко применяется молибден, всего 878 человек. Рабочие указанных предприятий подвергаются воздействию множества производственных факторов (молибден и его соединения, медь и другие металлы, флотореагенты, кварцсодержащая пыль; шум, вибрация, неблагоприятный микроклимат).

Для сравнительной оценки влияния молибдена и его соединений, а также других вреднодействующих производственных факторов обследованный контингент разделен на 5 групп. В первую группу (57) вошли рабочие сушильных отделений медно-молибденовых комбинатов, а также нагревательного и спекального цехов завода высокотемпературных нагревателей, которые подвергаются воздействию чистого молибдена и его окислов. Вторую группу (27) составили рабочие, имеющие контакт с пылью молибденовой руды, в третью (204) включены рабочие флота-

ционных фабрик, подвергающиеся воздействию в основном флотореагентов (ксантогенатов), сероуглерода. Четвертую группу (193) составили работники карьера и дробильного отделения, подвергающиеся воздействию производственной пыли, вибрации, шума, неблагоприятного микроклимата. Пятую группу составили 117 рабочих медно-молибденовых комбинатов, практически не имеющих контакта с производственными вредностями, которые, однако, являясь жителями так называемой «молибденовой провинции», так же, как и рабочие первых четырех групп, могли подвергаться воздействию молибдена алиментарным путем. Эта группа одновременно служила контролем.

У обследованного контингента изучалось состояние внутренних органов, нервной системы, кожи и ее придатков, ЛОР органов. Полученные данные по отдельным группам представлены в таблице (в абсолют-

Таблица

Группа	Число обследованных	Артериальная гипертония	Артромиалгии	Хронический бронхит	Хронический гепатит	Мочекаменная болезнь	Функциональные расстройства нервной системы	Нарушения вегетативной нервной системы	Заболевания периферической нервной системы	Дерматит	Экзема
I	57	14,0% 8	12,2% 7	—	1,7% 1	—	3,5% 2	17,5% 10	5,2% 3	5,2% 3	5,2% 3
II	27	11,1% 3	18,5% 5	—	—	3,7% 1	3,7% 1	7,4% 2	7,4% 2	3,7% 1	3,7% 1
III	204	10,3% 21	10,3% 21	1,0% 2	—	1,0% 2	5,8% 12	3,9% 8	7,3% 15	2,6% 5	2,0% 4
IV	193	9,8% 19	9,8% 19	3,1% 6	—	3,1% 6	5,1% 10	2,0% 4	10,2% 20	1,0% 2	1,6% 3
V	117	3,4% 4	3,4% 4	3,4% 4	—	—	2,5% 3	3,4% 4	6,8% 8	1,7% 2	2,5% 3

ных цифрах и процентах). При составлении таблицы нами учитывались сравнительно часто встречающиеся заболевания и болезни, в возникновении которых, по литературным данным, определенную роль играет молибден.

Как видно из таблицы, артромиалгии встречаются сравнительно чаще у рабочих I и II групп. Аналогичная картина наблюдается в распределении артериальной гипертонии и расстройств вегетативной нервной системы с преобладанием ее симпатического отдела. Выявленные в I группе отклонения при сопоставлении с V группой (контрольной) статистически достоверны (обработка по X^2—критерию).

Следует отметить, что, хотя в патогенезе артериальной гипертонии играет роль множество факторов, однако, на наш взгляд, можно отме-

тить определенную корреляцию между частотой гипертонии и нарушением функционального состояния вегетативной нервной системы. Из таблицы видно также, что кожные заболевания в виде дерматита и экземы встречаются чаще у рабочих, имеющих непосредственный контакт с молибденом. Хронический бронхит, в возникновении которого, несомненно, большую роль играет пылевой фактор значительно чаще встречается у рабочих IV группы (карьер, дробильное отделение). Заболевания периферической нервной системы также в большем проценте случаев отмечены у рабочих IV группы, что может быть обусловлено влиянием неблагоприятных микроклиматических условий. Явления кохлеарного неврита отмечены только у рабочих карьера (10 случаев), что находится в прямой связи с высоким уровнем производственного шума. Функциональные расстройства нервной системы несколько чаще встречались у рабочих III группы, что может быть связано с неблагоприятным влиянием ксантогенатов.

Что касается распределения мочекаменной болезни, то, как видно из таблицы, мы не наблюдали более или менее отчетливой закономерности по группам. Отмеченный нами один случай хронического гепатита не дает оснований для суждения о поражении печени под влиянием молибдена.

Резюмируя полученные даные, можно отметить тенденцию к большей частоте артромиалгий, артериальной гипертонии, расстройств вегетативной нервной системы и кожных заболеваний в виде дерматита и экземы у рабочих, имеющих производственный контакт с молибденом и его соединениями.

НИИ общей гигиены и профзаболеваний
МЗ Арм. ССР

Поступила 14/IX 1978 г.

Գ. Ա. ՆԱՐԳԻԶՅԱՆ, Վ. Յ. ԿՈԳԱՆ, Ա. Վ. ԴՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ռ. Ա. ՖՐԱՆԳՈՒԼՅԱՆ,
Ա. Ք. ԴԱՇՏՈՅԱՆ, Տ. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Մ. Ա. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Լ. Թ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ՄՈԼԻԲԴԵՆԻ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ՊՐՈՖԵՍԻՈՆԱԼ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅԻ ՀԱՐՑԻ ՇՈՒՐՋ

Բերված են մոլիբդենի արտադրության մեջ աշխատող 878 բանվորների հետազոտության արդյունքները։ Մոլիբդենի ազդեցությանը ենթարկվող բանվորների մոտ հայտնաբերված են զարկերակային հիպերտոնիայի, հոդամկանացավի, վեգետատիվ նյարդային համակարգի խանգարումների և մաշկային հիվանդությունների համեմատաբար բարձր հաճախականություն։

G. A. NARGIZIAN, V. U. KOGAN, A. V. GRIGORIAN, R. A. FRANGULIAN, A. K. DASHTOYAN, T. A. HOVHANESSIAN, M. A. HAYRAPETIAN, L. T. HOVHANESSIAN

ON THE PROBLEM OF PROFESSIONAL PATHOLOGY IN MOLIBDENUM PRODUCTION

The results of observation of the workers of molibdenum production have revealed great frequency of arterial hypertension, arthromyalgia, disturbances of vegetative nervous system and dermal diseases in them.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян О. А.* Материалы III науч. конференции по вопросам гигиены труда и профпатологии в хим. и горнорудной промышленности. Ереван 1968, стр. 226.
2. *Ковальский В. В., Яровая Г. А.* Тезисы докладов IV Всесоюзного совещания по микроэлементам. Киев, 1962, стр. 315.
3. *Могилевская О. Я.* Молибден. Токсикология редких металлов (под ред. З. И. Израэльсона). М., 1963, стр. 26.
4. *Ревазов А. Г.* Канд. дисс. Орджоникидзе, 1963.
5. *Чилингарян А. Г.* Автореферат канд. дисс. Ереван, 1966.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բժշկ. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.12+616.322—002.2—06:616.15

С. А. ИСААКЯН, Н. Г. МЕЛИКЯН, И. Т. МИНАСАРЯН,
С. П. АЛАДЖЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЛИМФОЦИТОВ МИНДАЛИН ПРИ ТОНЗИЛЛОГЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СЕРДЦА

Изучался цитохимический состав лимфоцитов в отпечатках срезов миндалин при тонзиллогенных поражениях сердца. Проведена сравнительная оценка сдвигов лимфоцитов и выявлена определенная взаимосвязь полученных изменений от вида поражения сердца. Оценка полученных данных может быть использована как диагностическое подспорье и для определения эффективности соответствующей терапии.

В настоящее время общеизвестна патогенетическая связь хронического тонзиллита с заболеваниями сердца. На возможность возникновения тонзиллогенных кардиопатий впервые обратил внимание Б. А. Егоров [1]. Дальнейшие работы клинико-экспериментального характера полностью подтвердили патогенетическую роль тонзиллогенной инфекции в нарушении иммунного гомеостаза организма. Более того, исследования последних лет показали, что миндалины являются иммунокомпетентным органом, в котором, помимо очага микробной сенсибилизации, возникает иммунологический конфликт, благоприятствующий поражению миокарда, эндокарда и клапанов сердца.

Поскольку в доступной литературе мы не встретили работ по сравнительному анализу цитоморфологических сдвигов в отпечатках срезов миндалин больных с различными формами тонзиллогенных поражений сердца, мы задались целью изучить этот вопрос.

Больные были распределены по рабочей классификации, предложенной Г. С. Мармалевской [2, 3]. Обследованные (107 больных) были разделены на 4 группы: I группа с функциональной кардиопатией—37 человек, II—больные с дистрофией миокарда—26, III—112 больных с тонзиллогенным миокардитом и IV группа—больные с первичным ревмокардитом (ревматизм с высокой активностью)—32 больных.

Ввиду того, что картина периферической крови при описанных состояниях трех первых групп не выявила существенных различий, мы сочли необходимым изучить цитоморфологические показатели миндалин. С этой целью определялось соотношение фолликул- и синус-лимфоцитов, содержание гликогена и кислой фосфатазы (КФ) в лимфоцитах срезов миндалин при различных поражениях сердечно-сосудистой системы.

Для определения соотношения фолликул- и синус-лимфоцитов препараты окрашивались по Паппенгейму, кислая фосфатаза определялась по методу Гомори, гликоген—по Шабадашу.

В качестве контрольных были взяты результаты, полученные при исследовании больных с простой формой хронического тонзиллита (фол./л.—75±0,6, син./л.—25±1,2%; КФ—0,99±0,04 ед.; гликоген—1,15±0,05 ед).

В первую группу вошли больные с тонзиллогенной нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу. Для данной группы характерны разнообразные ярко выраженные субъективные жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы (боль в области сердца, сердцебиение, одышка, перебои в работе сердца, артралгия, миалгия) и нервной системы (головная боль, общая слабость, повышенная раздражительность, потливость, неустойчивое состояние со склонностью к гипохондрии при почти полном отсутствии объективных симптомов поражения сердца). Развитию этой патологии сердца предшествует длительный хронический тонзиллит с частыми обострениями и тяжелым течением. Заболевание сердца развивается постепенно, медленно прогрессирует, вызывая выраженную дистрофию миокарда. Изучение патоморфологических сдвигов в отпечатках срезов миндалин у больных этой группы показало, что содержание фолликул-лимфоцитов составило 77,21±0,670, синус-лимфоцитов—22,79±0,67%. Активность КФ и содержание гликогена в лимфоцитах не отличалось от нормы и равнялось 0,92±0,03 и 1,04±0,06 ед.

Во вторую группу вошли больные с тонзиллогенной дистрофией миокарда. Характерно для этой группы, что наряду с субъективными данными выявляется и ряд объективных симптомов, свидетельствующих о поражении сердца. Течение хронического тонзиллита длительнее и тяжелее, чем у больных с тонзиллогенной нейроциркуляторной дистонией по кардиальному типу. При исследовании отпечатков срезов миндалин здесь так же, как и у больных первой группы, не было выявлено отклонений от нормы в изучаемых показателях. Содержание фолликул-лимфоцитов было 77,83±1,52%, синус-лимфоцитов—22,17±1,52%, КФ и гликоген—в пределах нормы: 0,9±0,02, 1,16±0,06 ед.

Третью группу составили больные с тонзиллогенным (инфекционно-аллергическим) миокардитом. Это воспалительное заболевание сердечной мышцы, которое протекает с явными признаками поражения миокарда без вовлечения в патологический процесс эндо- и перикарда сердца. Предшествующий тонзиллит имеет длительное и тяжелое течение. Начало заболевания сердца подострое и отчетливо связано с обострением хронического тонзиллита. У больных этой группы мы не обнаружили сдвигов в отпечатках срезов миндалин по содержанию изучаемых показателей. Фолликул-лимфоциты составляли 78,26±4,09, синус-лимфоциты—21,74±4,09%. Активность КФ и гликогена была в пределах нормы—0,93±0,06, 1,13±0,04 ед. соответственно.

Нами изучены отпечатки срезов миндалин также у 32 больных с первичным ревмокардитом (четвертая группа больных) с высокой степенью активности процесса с целью сопоставления этих показателей с данными, полученными у больных с тонзиллогенным поражением сердца. Наряду с субъективными жалобами у больных этой группы отмечалась ярко выраженная клиническая картина поражения сердца. Исследование изучаемых показателей в отпечатках срезов миндалин показало достоверные изменения. Содержание фолликул-лимфоцитов снизилось до 59,31±3,33%, в то время как число синус-лимфоцитов повысилось до 40,63±3,33%. Активность КФ и содержание гликогена в лимфоцитах также были высокими—1,18±0,04 и 1,35±0,05 ед. соответственно.

Таким образом, изучение препаратов срезов миндалин показало, что в трех первых группах в отпечатках миндалин не было выявлено существенных различий, в то время как у больных IV группы содержание синус-лимфоцитов повышалось при соответственном снижении числа фолликул-лимфоцитов. Одновременно наблюдалось повышение активности кислой фосфатазы и гликогена в лимфоцитах, что позволяет нам использовать изучение этих тестов как дополнительный критерий при дифференциальной диагностике ревматизма с высокой активностью, с одной стороны, и тонзиллогенными поражениями сердца, с другой.

НИИ кардиологии им. Л. А. Оганесяна

Поступила 9/III 1979 г.

Ս. Ա. ԻՍԱՀԱԿՅԱՆ, Ն. Գ. ՄՆԼԻՔՅԱՆ, Ի. Տ. ՄԻԱՆՍԱՐՅԱՆ, Ս. Պ. ՀԱԼԱՋՅԱՆ

ՆՇԱԴԵՂՁԵՐԻ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ ՍՐՏԻ ՏՈՆԶԻԼՈԳԵՆ ԱԽՏԱՀԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդություններով (առաջնային ռևմոկարդիտ, տոնզիլոգեն միոկարդիտ, սրտամկանի դիստրոֆիա և ֆունկցիոնալ կարդիոպաթիա) 107 հիվանդների մոտ կատարված է լիմֆոցիտների ցիտոքիմիական, ֆոլիկուլ- և սինուս-լիմֆոցիտների և նշիկների տափաճքներում թթվային ֆոսֆատազայի և գլիկոգենի ակտիվությունը։

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ նշիկների տափաճքներում միայն առաջնային ռևմոկարդիտով հիվանդների մոտ սինուս-լիմֆոցիտների քանակը բարձրանում է, համապատասխանաբար իջնում է ֆոլիկուլ-լիմֆոցիտների քանակը։ Միաժամանակ բարձրանում է թթվային ֆոսֆատազայի և գլիկոգենի քանակությունը լիմֆոցիտների մեջ, որը թույլ է տալիս վերոհիշյալ հետազոտությունը օգտագործել որպես լրացուցիչ տեստ բարձր ակտիվության ռևմատիզմի և սրտի տոնզիլոգեն ախտահարման տարբերակիչ ախտորոշման համար։

COMPERATIVE EVALUATION OF THE FUNCTIONAL PROPERTIES OF TONSIL LYMPHOCYTES IN TONSILLOGENIC CARDIAC AFFECTIONS

The cytochemical composition of lymphocytes in the prints of tonsil sections has been studied. It has been conducted comperative evaluation of the shifts of lymphocytes and has been revealed a definite interconnection between the changes observed and the type of the cardiac affection.

The estimation of the data obtained may be used as a diagnostical base for detarmination of the efficiency of the conducted therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Егоров Б. А.* Клинич. мед., 1928, 14 (89), стр. 855.
2. *Мармалевская Г. С.* Вопр. ревматизма, 1974, 1, стр. 39.
3. *Мармалевская Г. С.* В кн.: Неревматические тонзиллогенные заболевания сердца. М., 1978, стр. 192.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀՄ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 616.155.392

А. С. ПОГОСЯН, Э. Н. ЕЛИЯН, З. Х. ПАРТЕВ, М. А. СТЕПАНЯН, Л. Б. МУРАДЯН, Р. А. БАБАЯН

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ТРОМБОЦИТОПОЭЗА И ТРОМБОПОЭТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ ЛЕЙКОЗА

У больных с различными формами лейкоза изучались количество тромбоцитов, ретракция кровяного сгустка, III тромбоцитарный фактор, мегакариоцитограмма, тромбоцитограмма, тромбоцитопоэтическая активность сыворотки крови. Разбор материала позволил выявить значительные сдвиги тромбоцитопоэза преимущественно у больных острым лейкозом и бластным кризом хронического миелолейкоза.

Изучение функциональных сдвигов тромбоцитопоэза при различных формах лейкоза представляет как теоретический, так и практический интерес, ибо клиническое течение этого заболевания часто осложняется проявлением геморрагического диатеза, патогенез которого до настоящего времени окончательно не решен. В частности, очень небольшое место в имеющейся информации занимают данные, относящиеся к функциональному состоянию эндогенно-гуморального регулятора тромбоцитопоэза—тромбоцитопоэтинов—в механизмах возникновения геморрагического диатеза. А между тем работами различных ученых убедительно показано, что тромбоцитопоэтины осуществляют не только важную роль в физиологической регуляции процессов тромбоцитопоэза [2, 3, 5, 8—10], но претерпевают определенные изменения при патологических состояниях [1, 3, 4, 7].

Ознакомившись с вышеизложенными литературными данными, мы поставили перед собой задачу провести изучение звеньев тромбоцитопоэза при лейкозах.

С этой целью нами проведены исследования у 49 больных с различными формами лейкозов. Под наблюдением находились 15 больных острым лейкозом, 22—хроническим миелолейкозом и 12 больных хроническим лимфолейкозом. Все больные при поступлении в клинику имели развернутую картину заболевания, подтвержденную как клинически, так и морфологически.

Группу больных острым лейкозом составляли 8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 18 до 62 лет с длительностью заболевания от 1 до

6 месяцев. У четырех больных вариант острого лейкоза установить не удалось. 6 больных имели недифференцированный вариант, двое миелобластный, а трое лимфобластный вариант острого лейкоза.

Подавляющее большинство больных, девять из пятнадцати, имели выраженную анемию порядка 30—50 ед. У 11 больных было выявлено понижение количества тромбоцитов, которое колебалось в пределах единичные—100 000. Ретракция кровяного сгустка была изменена у четырех больных. Геморрагические проявления типа кожных геморрагий отмечены у 5 больных, а у 3—кровотечение из десен, носа. Одна больная поступила с кровоизлиянием в склеру глаза. Другой больной на 12-й день заболевания имел кровоизлияние в мозг, от чего и наступила смерть. У всех больных исследовалась коагулограмма и III тромбоцитарный фактор. 10 больных, поступивших с геморрагиями, имели резкое понижение III тромбоцитарного фактора, который составлял 15″—20″ (при норме 35″—42″). У 3 больных III тромбоцитарный фактор был в пределах нормы и у 1 больной несколько выше нормы—50″, геморрагических проявлений и понижения количества тромбоцитов больные не имели.

Исследование мегакариоцитограммы проводилось у 12 больных. Порциальную мегакариоцитограмму удалось вывести только у 2 больных при просмотре 7—10 препаратов. У остальных 10 больных ограничились морфологическим описанием встречающихся мегакариоцитов. Полученные данные позволили выявить деструктивно-дегенеративные изменения, уменьшение количества зрелых форм, увеличение инвалютивных форм мегакариоцитов, уменьшение количества мегакариоцитов в стадии отшнуровки.

Тромбоцитограмма выводилась у 4 больных с количеством тромбоцитов на периферии 30000—100000. Оказалось, что у всех больных имеют место резкие морфологические изменения тромбоцитов, большое количество разрушенных пластинок, пластинок причудливой формы, вакуолизация гиаломера, приводившие к нарушениям в тромбоцитарной формуле, что выражалось в резком уменьшении количества зрелых кровяных пластинок.

У больных с резко пониженным количеством тромбоцитов (единичные) тромбоцитограмму вывести не удалось, но при морфологическом описании было отмечено резкое понижение зрелых форм тромбоцитов за счет увеличения дегенеративных форм.

Так, например, количество юных у 2-х больных при норме 1,34—3,5% снижено до 0,75—1,2%, количество зрелых при норме 96,02—98,75% доходило до 35,6—45,25%. Количество дегенеративных форм доходило до 40,16%, увеличивалось также количество форм раздражения до 16%. У всех больных определялась тромбопоэтическая активность сыворотки крови по методу Schueman (по [1]) введением сыворотки крови больных внутрибрюшинно мышам весом 18—20 *г* в дозе 0,2 *мл* на 10 *г* веса.

До исследования сыворотки крови больных нами обследовались 20 доноров (контрольная группа). Во всех случаях мы имели в контрольной группе повышение тромбопоэтической активности.

Каждый экземпляр сыворотки крови больных исследовали на 5—7 животных. Полученные данные позволили выявить понижение тромбопоэтической активности сыворотки крови у всех больных острым лейкозом в период развернутой картины заболевания.

Полученные данные обследования больных группы острым лейкозом говорят о глубоких качественных и количественных изменениях тромбоцитов, о патологическом сдвиге в мегакариоцитарной формуле, об изменениях некоторых факторов коагулограммы и понижении тромбопоэтической активности сыворотки крови больных.

Группу больных хроническим миелолейкозом составили 22 больных, из них 14 женщин и 8 мужчин в возрасте 26—72 лет. Длительность заболевания от 4 месяцев до 7 лет. Трое больных имели начальную стадию заболевания, 7 больных поступили на лечение в тяжелом состоянии с бластным кризом.

В зависимости от стадии заболевания выражались клинические и гематологические признаки .Понижение количества гемоглобина было отмечено у 10 больных, поступивших в клинику в тяжелом состоянии. У одного селезенка и печень не пальпировались. У двух больных пальпировался край печени и селезенки, у всех остальных 19 больных селезенка была увеличена от 3 *см* до уровня входа в малый таз. Печень увеличена у 10 больных от 2 до 7 *см*. Геморрагические проявления были отмечены у 4 больных, которые поступили на стационарное лечение с бластным кризом, и выражались кожными проявлениями. В одном случае имело место кишечное кровотечение с последующим кровоизлиянием в мозг, от чего больная скончалась.

Исследование III тромбоцитарного фактора выявило понижение до 20″—30″ у больных с бластным кризом. У остальных больных III тромбоцитарный фактор колебался в пределах нормы. Количество тромбоцитов было резко понижено у 3 больных с бластным кризом. У 7 больных отмечалось понижение количества тромбоцитов порядка 60000—120000. У всех остальных больных количество тромбоцитов было в пределах нормы. Время кровотечения было удлинено у 6 больных и колебалось в пределах 6—1% *мин* (по Дуке). Время свертывания крови (по Мас-Магро) было удлинено у 3 больных в пределах 10—15 *мин*. Ретракция кровяного сгустка была изменена у 4 больных, из коих 3 поступили с бластным кризом.

При изучении морфологии тромбоцитов мы наблюдали резко выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, наличие голубых пластинок, повышение количества юных клеток. Последнее наблюдалось больше у больных с длительным течением заболевания.

У больных с бластным кризом, где количество тромбоцитов было резко понижено, вывести тромбоцитограмму и мегакариоцитограмму не

удалось. Подсчет и морфологическое описание мегакариоцитов позволили выявить деструктивные дегенеративные процессы, понижение количества зрелых мегакариоцитов. У 10 больных была выведена мегакариоцитограмма, позволившая отметить сдвиг в сторону увеличения базофильных мегакариоцитов. Мегакариоциты в стадии отшнуровки встречались мало.

Изучение данных тромбопоэтической активности сыворотки крови выявило следующее: у двух больных с начальной стадией заболевания было отмечено некоторое повышение тромбопоэтической активности сыворотки крови, у 6 больных с развернутой стадией заболевания незначительное понижение. Исследование тромбопоэтической активности у больных с бластным кризом позволило выявить идентичную острому лейкозу картину—резкое понижение тромбопоэтической активности.

Группу больных с хроническим лимфолейкозом составили 12 больных, из них 5 женщин и 7 мужчин в возрасте 40—75 лет. Длительность заболевания от 2—6 лет. Все больные при поступлении имели развернутую клиническую картину заболевания. У всех больных были увеличены лимфоузлы размером от фасоли до крупного ореха. У четырех больных печень была увеличена от 2 до 5 *см*, селезенка—от 3 *см* до уровня пупка. У 6 больных пальпировался край печени и селезенки. Геморрагических проявлений у больных не отмечалось. Количество тромбоцитов колебалось от 120000 до 200000. Время кровотечения и ретракция кровяного сгустка были в пределах нормы. Мегакариоцитограмма выводилась у 5 больных, отмечались анизоцитоз, пойкилоцитоз, незначительное понижение зрелых мегакариоцитов. Тромбоцитограмма выявила понижение зрелых тромбоцитов почти у всех больных за счет повышения количества старых тромбоцитов. У двух больных было выявлено увеличение вакуолизированных клеток.

У 4 больных из 12 при исследовании тромбопоэтической активности сыворотки крови было выявлено некоторое повышение активности сыворотки крови. У 2 больных тромбопоэтическая активность была несколько понижена, а у всех остальных больных она не изменялась. III тромбоцитарный фактор был исследован у 7 больных и находился в пределах нормы.

Обобщение полученных данных при обследовании больных трех групп и сравнение результатов говорит о преимущественном нарушении некоторых звеньев тромбоцитопоэза у больных острым лейкозом, хроническим миелолейкозом (бластный криз). Нарушения выражались количественным понижением тромбоцитов, качественным изменением мегакариоцитов, тромбоцитов, а также понижением тромбопоэтической активности сыворотки крови больных.

НИИ гематологии и переливания
крови им. Р. О. Еоляна

Поступила 28/VIII 1978 г.

Ա. Ս. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Է. Ն. ՅՈՒՅԱՆ, Զ. Խ. ՊԱՐՏԵՎ, Մ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Լ. Բ. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Ռ. Ա. ԲԱԲԱՅԱՆ

ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՈՊՈԵԶԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՇԻՃՈՒԿԻ ԹՐՈՄԲՈՊՈԵՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐԸ ԼԵՅԿՈԶԻ ՈՐՈՇ ՁԵՎԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հեղինակները 49 լեյկոզի տարբեր ձևերի հիվանդների մոտ ուսումնասիրել են թրոմբոցիտների քանակը, արյան ռետրակցիան թրոմբոցիտներում, 3-րդ ֆակտորը, մեգակարիոցիտոգրամման, թրոմբոցիտոգրամման, արյան շիճուկի թրոմբոպոետիկ ակտիվությունը։

Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ նշված ցուցանիշների կողմից առավել դպալի փոփոխություններ են լինում սուր լեյկոզների և խրոնիկ միելոզների բլաստային կրիզի ժամանակ։

A. S. POGHOSIAN, E. N. ELYAN, Z. KH. PARTEV, M. A. STEPANIAN,
L. B. MOURADIAN, R. A. BABAYAN

COMPERATIVE DATA OF THROMBOCYTOPOESIS AND THROMBOPOIETIC ACTIVITY OF THE BLOOD SERUM IN SOME FORMS OF LEUKOSIS

It has been studied the quantity of thrombocytes in the clot of blood, the III thrombocytic factor, megakaryocytogram, thrombocytogram and thrombopoietic activity of the blood serum. The results obtained allow to reveal significant changes of thrombopoiesis, mainly in patients with acute leukosis and with blastic crisis of chronic mieloleukosis.

ЛИТЕРАТУРА

1 *Баранов А. Е.* Проблемы гематологии и переливания крови, 1966, 11, стр. 15.
2. *Баранов А. Е., Юргутис Р. П.* Проблемы гематологии и переливания крови, 1973, 1, стр. 55.
3. *Батикян И. Г., Арутюнян Р. А.* Биол. журнал Армении, 1972, т. XXV, 1, стр. 68.
4. *Зозиашвили Н. Я., Воробьев О. Я.* Сборник трудов НИИ гематологии и переливания крови им. акад. Мухадзе, т. XIV, Тбилиси, 1974, стр. 29.
5. *Маркосян А. А., Грачева А. И.* Физиологический журнал СССР, 1966, 9, стр. 52.
6. *Одесская Т. А.* Проблемы гематологии и переливания крови, 1972, 7, стр. 47.
7. *Рудаков И. А.* Лабор. дело, 1970, 3, стр. 134.
8. *Steinberg.* Act. haematol., 1965, 6, стр. 33.
9. *Wicola P.* Hemostasi, 1963, 3, стр. 1.
10. *Спао Е.* ВНИИМИ. Экспер. информация, 1972, 1, стр. 10.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 618.3—008.6:616.15

В. М. НЕРСИСЯН, Л. П. АКОПЯН

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ ПРИ ТОКСИКОЗАХ БЕРЕМЕННЫХ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С целью разработки и внедрения в практику родовспомогательных учреждений некоторых изосерологических методов, позволяющих выявить нарушения иммунологических связей организмов матери и плода при токсикозе беременных, исследовалась кровь 942 лиц.

Для профилактики и своевременной диагностики токсикозов беременных необходимо усилить работу по комплексному изосерологическому контролю беременных.

В решении проблемы антенатальной охраны плода, включающей профилактику неонатальной патологии, большое значение имеет своевременное распознавание поздних токсикозов беременных [1, 2, 4, 5]. Среди различных форм акушерской патологии токсикозам беременных уделяется особое внимание, т. к. они являются основной причиной неблагоприятных исходов беременности (материнская смертность, мертворождаемость, перинатальная детская смертность) и отрицательно отражаются на состоянии новорожденного и дальнейшем физическом развитии детей [6, 8, 14, 15].

Несмотря на большое число работ, посвященных этиологии и патогенезу поздних токсикозов беременных, многие вопросы этой проблемы изучены недостаточно, особенно с точки зрения их иммунологической характеристики [3, 7, 9, 10, 11, 12, 13].

Настоящая работа предусматривает разработку и внедрение в практику родовспомогательных учреждений изосерологических методов, позволяющих выявить нарушения иммунологических связей организмов матери и плода при токсикозах беременных с целью своевременного оказания лечебно-профилактической помощи.

Была исследована кровь 942 лиц, из них 461—женщины, 110—мужья обследованных женщин и 371—новорожденные. В зависимости от формы и степени тяжести заболевания больные токсикозом распределялись следующим образом: рвота беременных—у 92, отек беременных—33, нефропатия I степени—47, II степени—43, III степени—14, эклампсия—у 4 женщин. Контрольную группу составили 178 женщин с нормально протекающей беременностью и 50 здоровых женщин детородного возра-

ста, не имевших беременностей, гемотрансфузий и аллотрансплантаций. У женщин с токсикозом беременных родились 193 новорожденных, а у женщин с неосложненной беременностью—178.

При выявлении частоты несовместимых сочетаний крови матери и ребенка по системам АВО и резус оказалось, что при токсикозах беременных в 34,2±3,4% дети родились от гетероспецифической беременности по системе АВО, а в 29,1±3,2%—от резус-несовместимой беременности. Между тем при неосложненной беременности гетероспецифическая беременность по системе АВО составила 23,6±3,1, а по системе резус—10,7±2,3%. Разница статистически достоверна ($P<0,05<0,001$). Полученные данные говорят о том, что у женщин с токсикозом беременных несовместимые сочетания крови матери и ребенка по системам АВО и резус встречаются чаще, чем у лиц с неосложненной беременностью.

Иммунизация к антигенам системы АВО при токсикозах наблюдалась в 10,7±3,9%, а при неосложненной беременности—в 2,3±2,3% случаях. При токсикозах беременных в 35,7±6,3% случаях выявлена иммунизация к антигенам системы резус, в то время как при неосложненной беременности она не была выявлена ни у одной из обследованных лиц.

Исследования титров естественных «α» и «β» изогемагглютининов показали повышение этих показателей при токсикозах беременных. Так, титр «α» изоантител при токсикозе колебался в пределах от 1:32 до 1:2048, а «β»—от 1:8 до 1:1024, в то время как у женщин с неосложненной беременностью—«α»—1:8—1:512, а «β»—1:4—1:128. Однако считаем нужным отметить, что титр изогемагглютининов был заметно снижен (1:16—1:32) при наиболее тяжелых формах токсикоза (нефропатия III степени, эклампсия).

Нами установлено увеличение частоты выявления фетальных эритроцитов при токсикозе беременных более чем в 2 раза по сравнению с неосложненной беременностью (74,8 и 33,3% соответственно). Полученные данные свидетельствуют о значительном повышении проницаемости плацентарного барьера, что может способствовать усиленному переходу эритроцитов плода в кровоток матери и иммунизации организма последней. Необходимо отметить, что частота выявления фетальных эритроцитов находилась в зависимости от числа беременностей в анамнезе, срока настоящей беременности и тяжести токсикоза. Чаще всего фетальные эритроциты были обнаружены в III триместре и после родов (96,3 и 100% соответственно, тогда как в I триместре они были выявлены в 51,1, а во II—в 57,1% случаев). У женщин с ранним токсикозом фетальные эритроциты были выявлены в 39,5, с поздним—89,3% случаев.

Учитывая, что поздний токсикоз чаще наступает при несовместимости матери и плода по антигенам системы резус, важное значение имеет дородовая резус-дифференцировка крови развивающегося плода.

Полученные результаты исследований показали, что с увеличением срока беременности и тяжести заболевания повышается проницае-

мость плаценты, выход фетальных эритроцитов усиливается, реакция бывает четче выраженной. Следовательно, у резус-отрицательных женщин с поздним токсикозом резус-антиген плода определяется более четко и на более ранней стадии развития плода, чем у резус-отрицательных женщин с неосложненной беременностью.

При изучении частоты выявления антилейкоцитарных и антитромбоцитарных антител оказалось, что поздний токсикоз беременных сопровождается высокой сенсибилизацией к лейкоцитарным и тромбоцитарным антигенам плода. Частота выявления соответствующих антител увеличивается в 2,5 раза по сравнению с физиологической беременностью. Так, лейкоагглютинирующие антитела при токсикозе наблюдались в 20,4%, а при неосложненной беременности—8% случаев. Тромбоцитарная сенсибилизация при токсикозах выявлена в 7,9%, а при неосложненной беременности в 3% случаев. Исследования показали, что тромбоцитарная сенсибилизация так же, как и лейкоцитарная, чаще наблюдается у женщин с поздним токсикозом беременных и находится в зависимости как от исхода и количества предшествующих беременностей, так и от срока беременности. Полученные результаты свидетельствуют об общности антигенного состава лейкоцитов и тромбоцитов.

Нами проведено также комплексное исследование антилейкоцитарных антител (лейкоагглютинирующих полных и неполных, лимфоцитотоксических и лейколизирующих). Результаты наблюдений показали, что процент выявленных антилейкоцитарных антител при комплексном исследовании был вдвое больше (40,9), чем при выявлении лишь лейкоагглютинирующих (20,4). Полученные данные говорят о том, что при поздних токсикозах гораздо целесообразнее проводить комплексное определение разновидностей антилейкоцитарных антител с целью своевременного и максимального выявления сенсибилизированных лиц.

Как эритроцитарная, так и лейкоцитарная и тромбоцитарная сенсибилизации могут явиться причиной посттрансфузионных реакций и осложнений. Учитывая это, у женщин с токсикозом беременных, в крови которых имелись антиэритроцитарные, антилейкоцитарные или антитромбоцитарные антитела, до проведения гемотрансфузий (при необходимости) нами проводился изосерологический подбор соответствующей крови. Ни в одном случае после переливания подобранной крови не наблюдалось посттрансфузионных реакций или осложнений.

На основании полученных результатов исследований считаем, что все женщины с токсикозом беременных должны находиться под диспансерным иммуногематологическим наблюдением с целью своевременного выявления нарушений иммунобиологического равновесия организмов матери и плода и принятия сооответствующей тактики ведения беременности и родов.

На наш взгляд, для улучшения профилактики и своевременной диагностики поздних токсикозов беременных необходимо наряду с проводи-

мыми исследованиями внедрить в практическую работу изосерологических лабораторий родовспомогательных учреждений комплексный метод изучения характера и степени выраженности реакций несовместимости между организмом матери и плода, а именно:

1. Для своевременной диагностики токсикозов беременных и выработки правильной тактики ведения беременности и родов необходимо исследовать АВО и резус-принадлежность крови супружеских пар. Особое внимание следует обратить на пары, не совместимые по антигенам системы АВО и Rh-Hr.

2. Для прогноза течения токсикоза беременных имеет значение определение в динамике титра естественных гемагглютининов «α» и «β». Значительное снижение титра естественных анти-А и анти-В антител может служить неблагоприятным показателем течения заболевания.

3. Антенатальная дифференцировка резус-принадлежности плода женщин с резус-отрицательной кровью имеет большое практическое значение для своевременного выявления иммунологического конфликта между организмом матери и плода и принятия мер, предотвращающих развитие патологии плода.

4. Исследование сенсибилизации к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов плода при позднем токсикозе беременных в динамике даст возможность проводить соответствующее лечение.

5. Во избежание посттрансфузионных реакций и осложнений у женщин с токсикозом беременных необходимо проводить тщательное иммунологическое обследование и при выявлении изосенсибилизации— гемотрансфузии после соответствующего изосерологического подбора крови донора.

6. С целью профилактики и своевременной диагностики токсикозов беременных усилить работу изосерологических лабораторий по изосерологическому контролю беременных и при выявлении сенсибилизации беременных направлять в родовспомогательные учреждения.

НИИ гематологии и переливания крови им.
Р. О. Еоляна

Поступила 25/V 1978 г.

Վ. Մ. ՆԵՐՍԻՍՅԱՆ, Լ. Գ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇ ՔՆՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ՏՈՔՍԻԿՈԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՊՐԱԿՏԻԿ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՐ

Կատարված են մի շարք իմունոլոգիական քննություններ 942 անձանց մոտ, որոնցից 233 եղել են հղիության տոքսիկոզ ունեցող կանայք, 178-ը նորմալ ընթացող հղիություն ունեցող կանայք, 50 կին, որոնք անցյալում չեն հղիացել և չեն ստացել արյան փոխներարկում, 110 քննված կանանց ամուսիններ և 371 նորածիններ։

Կատարվել են հետևյալ իզոշճաբանական քննությունները՝ ABO և Rh-սիստեմի պատկանելիության, այդ սիստեմի հակամարմինների առկայության որոշումը, պտղի էրիթրոցիտների Rh-պատկանելիությունը և նրանց հայտնաբերման հաճախականությունը մոր արյան մեջ, հակալեյկոցիտար և հակաթրոմբոցիտար հակամարմինների առկայությունը։ Մինչ արյան փոխներարկումը իմուն կանանց համար ընտրվել է համատեղելի արյուն։

Ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին իզոշճաբանական լաբորատորիաների լայնացման անհրաժեշտությունը ծննդաբերական հիմնարկներում հղիության տոքսիկոզի պրոֆիլակտիկայի և յուրաժամ ախտորոշման նպատակով։

Հղիության տոքսիկոզ ունեցող կանայք պետք է գտնվեն իմունո-հեմատոլոգիական դիսպանսերի հսկողության տակ, իսկ բոլոր բացահայտված իմուն կանանց անհրաժեշտ է բուժել հիվանդանոցային պայմաններում։

V. M. NERSISSIAN, L. P. HAKOPIAN

SIGNIFICANCE OF SOME IMMUNOLOGIC METHODS OF THE STUDY OF THE BLOOD IN TOXICOSIS OF PREGNANCY FOR THE PRACTICAL PUBLIC HEALTH

For elaboration and adoption of some isoserologic methods, which allow to reveal disturbances of immunologic bonds of the organisms of the mother and fetus in toxicosis of pregnancy it has been observed the blood of 942 persons.

For prophylaxis and opportune treatment of the toxicosis it is necessary to conduct a complex serologic control of the pregnant women.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Барутчев С. К.* Токсикозы беременности. Винница, 1957.
2. *Беккер С. М.* Патология беременности. Л., 1970.
3. *Вербицкий М. Ш., Чен Р. И.* Акуш. и гинек., 1970, II, стр. 9.
4. *Волкова Л. С.* Иммунобиологические взаимоотношения организмов матери и плода. М., 1970.
5. *Грищенко В. И.* Поздний токсикоз беременных. Киев, 1968.
6. *Жученко П. Г.* Автореф. дисс. докт. Л., 1969.
7. *Иванов И. П., Умбрумянц Д. В., Волкова Л. С.* Проблемы современной иммунологии. М., 1972, стр. 245.
8. *Кейлин С. Л.* Труды НГМИ, т. 49. Новосибирск, 1966, стр. 7.
9. *Николаев А. П.* Поздние токсикозы беременных М., 1972.
10. *Петров-Масленков М. А.* Вопр. охр. матер. и детства, 1967, 8, стр. 53.
11. *Умбрумянц Д. В., Балика Ю. Д.* Акуш и гинек., 1969, 6, стр. 25.
12. *Betke K., Kleihauer E.* Zentral. bl. Gynacol., 1960, 5, 241.
13. *Cohen F., Zuelzer W. W., Teruya J.* Amer. J. Obstet. Gynec , 1969, 105, 2, 232.
14. *Доссе Ж.* Иммуногематология (пер. с франц.). М., 1959.
15. *Van Rood J. J., Van Leeuwen A., Rubinstein P.* Textbook of Immunopathology, 1971, 11, 469.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 618.2—079.5

Д. З. ГРИГОРЯН, Г. Г. ОКОЕВ, Р. Г. КАГРАМАНЯН, Ж. С. АРУТЮНЯН

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД В ОЦЕНКЕ ЗРЕЛОСТИ ПЛОДА

Определялось содержание креатинина и мочевины в околоплодных водах, сыворотке материнской и пуповинной крови у рожениц на 39—40-й неделе неосложненной беременности. Определение уровня креатинина и мочевины в амниотической жидкости может служить надежным показателем функционального состояния плода и степени его зрелости, что важно в сомнительных случаях.

В последние годы благодаря внедрению в акушерскую практику биохимических методов исследования околоплодных вод появилась реальная возможность антенатальной диагностики функционального состояния плода, степени его зрелости. Вопрос о значении исследования креатинина и мочевины в амниотической жидкости в литературе остается спорным. Это обусловлено не малочисленностью исследований, а противоречивостью суждений по данному вопросу. По мнению одних авторов [1, 5, 7, 10], уровень креатинина и мочевины в околоплодных водах связан с продукцией их плодом и является показателем его зрелости, в то время как другие [3, 4, 8] считают, что концентрация этих метаболитов не является критерием зрелости плода.

Данная работа имела целью определить содержание креатинина и мочевины в амниотической жидкости и попытаться связать с ним уровень зрелости плода. Изучена также взаимозависимость между содержанием этих веществ в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери и плода.

Обследованию подверглись 102 роженицы с нормальным течением беременности и родов. Возраст исследуемых женщин колебался от 19 до 38 лет, срок беременности—39—40 недель. Все женщины были практически здоровыми, в анамнезе перенесенных острых или хронических воспалительных процессов, а также экстрагенитальных заболеваний не отмечали. Первородящих было 47, повторнородящих—55. У всех исследуемых роды завершились рождением живых доношенных детей, получивших по шкале Апгар оценку 8—10 баллов. Вес новорожденных колебался от 2700 до 4600 г. Кровопотеря в родах не превышала физиологической.

Околоплодные воды для исследования получали путем трансцервикального амниоцентеза в конце первого периода родов, центрифугировали в течение 10 *мин* при 3000 *об./мин* для осаждения клеточных элементов, затем фильтровали. Пробы околоплодных вод, загрязненные мекониумом или кровью, не исследовались. Кровь матери брали из локтевой вены, кровь плода—из вены пуповины сразу после рождения. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов центрифугированием при 1500 об./*мин* в течение 15 минут.

Концентрацию креатинина определяли фотометрически по цветной реакции с пикриновой кислотой, мочевину—на основании реакции с диацетилмоноксимом.

Согласно полученным данным (табл. 1), концентрация креатинина и мочевины в околоплодных водах при сроках беременности 39—40 недель значительно выше, чем в сыворотке крови матери и плода. Уровень исследуемых параметров в материнской и пуповинной крови почти одинаков. Зависимости между концентрацией креатинина и мочевины в амниотической жидкости и в сыворотке крови матери и плода не отмечено.

Таблица 1

Содержание креатинина и мочевины в околоплодных водах, сыворотке крови матери и плода (*мг*%)

Исследуемая среда	Креатинин		Мочевина	
	39 недель	40 недель	39 недель	40 недель
Околоплодные воды	2,51±0,37	2,75±0,42	31,7±2,2	33,8±6,8
Сыворотка крови матери	0,78±0,21 P<0,001	0,88±0,06 P<0,001	23,22±2,5 P<0,01	19,2±4,7 P<0,005
Сыворотка крови плода	0,92±0,28 P<0,001	0,84±0,16 P<0,001	29,8±2,4 P>0,01	20,1±6,2 P<0,005

Наши исследования показали (табл. 2), что существует определенная корреляция между весом плода, содержанием креатинина и мочевины в околоплодных водах. С возрастанием веса плода от 2700 до 4600 *г* наблюдается пропорциональное увеличение уровня креатинина от 2,09 до 2,91 *мг*% и мочевины от 27,0 до 34,62 *мг*%. За время исследования имело место два случая родоразрешения однояйцевой двойней с общим весом близнецов 5000 и 5500 *г*, при которых определен высокий показатель креатинина—3,05 *мг*% и мочевины—35,4 *мг*%. При этом почти не наблюдалось изменения содержания их уровня в сыворотке крови матери и плода по сравнению с другими случаями. Нами не было обнаружено корреляции между концентрацией креатинина и мочевины в околоплодных водах и полом плода, возрастом матери, перво- и повторнобеременностью.

Анализ полученных нами данных показал, что к концу нормально протекающей беременности соотношение между содержанием креати-

нина и мочевины в амниотической жидкости и сывороткой крови матери равно соответственно 3,2:1 и 1,7:1.

Относительно высокая концентрация этих метаболитов в амниотической жидкости, очевидно, связана с экскрецией их почками плода, что возможно только при функциональной зрелости этого органа, увеличением числа функционирующих гломерул и улучшением их фильтрации. Околоплодные воды играют роль питательной среды для плода, который способен заглатывать от 300 до 500 *мл* жидкости в день [9]. Однако

Таблица 2

Содержание креатинина и мочевины в околоплодных водах (*мг* %) в зависимости от веса плода

Вес плода в *г*	Число случаев	Креатинин	Мочевина
2700—2900	12	2,09±0,16	27,0±1,1
3000—3500	53	2,72±0,28 P<0,05	33,41±3,2 P<0,05
3600—4000	26	2,8±0,2 P<0,01	34,0±2,7 P<0,01
4000—4600	11	2,91±0,1 P<0,005	34,62±2,05 P<0,001

креатинин и мочевина являются продуктами выделения и,очевидно, не используются плодом, что также может привести к повышению их уровня. В литературе существует мнение, что повышение содержания креатинина и мочевины является вторичным по отношению к уменьшающемуся объему околоплодных вод к концу беременности.

Надо полагать, что немаловажную роль в повышении концентрации исследуемых веществ в амниотической жидкости играет формирование ферментной системы печени плода, принимающей непосредственное участие в биосинтезе креатинина и мочевины.

Установленная нами корреляция между весом плода и содержанием креатинина и мочевины согласуется с литературными данными [2, 6]. Возможно, с увеличением веса плода, его мышечной массы имеет место образование значительного количества креатина с дальнейшим превращением его в креатинин.

НИИ акушерства и гинекологии
им. Н. К. Крупской

Поступила 6/VI 1978 г.

Ф. З. ДРИЗОРЯН, Ф. Ф. ОКОНЬ, Р. Г. ЧАЛАРМАНЯН, Ж. А. ХАРУТЮНЯН

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ОБМЕН БЕЛКОВЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ПЛОДА

39—40 беременных с помощью 102 катетеризаций и их плацентограмм определяли содержание креатинина и мочевины в околоплодных водах.

Ստացված տվյալներից պարզվել է, որ ժամկետային հղիության ժամանակ պտղաջրերում կրեատինինի քանակը հավասար է 2,75 մգ %, իսկ միզանյութինը՝ 33,8 մգ%, որը մոր արյան շիճուկի համանման ցուցանիշների համեմատությամբ ավելի բարձր է, ըստ որում մոր և պտղի արյան շիճուկում քանակական էական տարբերություն չկա։

Պտղի քաշից կախված պտղաջրերում կրեատինինի և միզանյութի միջև դիտվում է կորելացիոն կապ։

Պտղաջրերում կրեատինինի և միզանյութի քանակական որոշումը կարող է կանխորոշիչ ցուցանիշ համարվել պտղի ֆունկցիոնալ վիճակի և հասունության աստիճանի որոշման իմաստով։

D. Z. GRIGORIAN, G. G. OKOYEV, R. G. GHAHRAMANIAN, ZH. U. HAROUTYUNIAN

SOME BIOCHEMICAL INDECES OF AMNIOTIC FLUID FOR ESTIMATION OF THE FETUS MATURITY

It has been determined the content of creatinine and urea in amniotic fluid, blood serum and umbilical blood in women in birth on the 39—40th months of uncomplicated pregnancy..

The determination of creatinine and urea in aminiotic fluid may be a reliable index of the functional state of the fetus and the degree of its maturity.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фефилов А. И.* Акушерство и гинекология, 1973, 4, стр. 26.
2. *Droegemueller N., Jackson C., Macowski E.* American Journ. of Obstetrics and Gynecology, 1970, 106, 525.
3. *Enlander D.* Obstetrics and Gynecology, 1972, 40, 4, 605.
4. *Foulds J. N., Fennock C. A.* The Journ. of Obstetrics and Gynecology of the British. Commonwealth, 1972, 79, 10, 911.
5. *Henneman C. E., Anderson G. V., Tejavej A.* American Journ. of Obstetrics and Gynecology, 1970, 108, 911.
6. *Moore W. M., Mord B. S.* American Journ. of Obstetrics and Gynecology, 1970, 108, 35.
7. *Parmley T., Miller E.* American Journ. of Obstetrics and Gynecology, 1969, 108, 354.
8. *Parlier R., Delecour M., Monnier J. C.* Gynecology et Obstetrics, 1970, 69, 97.
9. *Rose B.* Brux. Med., 1952, 32, 1759.
10. *Segay B., Jonesco S.* Gynecology et Obstetrics, 1970, 69, 353.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XIX, № 5, 1979

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 618.33—084

Э. С. ОВАКИМЯН, М. Р. БУНАТЯН, Ж. М. СОГОМОНЯН

ПРОГНОЗ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЛОДА И ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ С ПОМОЩЬЮ ЭВМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

Учитывая высокую эффективность применения кибернетических систем в клинической практике, сделана попытка создать систему вероятного прогнозирования аномалий развития плода. Прогностическая система основана на наиболее часто встречающихся неблагоприятных сочетаниях факторов.

Одной из важнейших проблем родовспоможения является дальнейшее снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на совершенствование службы родовспоможения, высокий уровень научных исследований и организации акушерской помощи, показатели мертворождаемости и смертности доношенных новорожденных в последние годы снижаются несущественно. Среди причин перинатальной заболеваемости и смертности все большее значение приобретают врожденные пороки развития, удельный вес которых в структуре причин перинатальной смертности несколько возрос в последние годы.

Изучение перинатальной смертности способствовало определению некоторых материнских факторов, оказывающих особо неблагоприятное влияние на исход беременности для плода (факторы высокого риска перинатальной патологии). Факторы риска встречаются у 1/3 всех беременных, при этом 2/3 перинатальных потерь приходится на их долю [2, 4]. По данным разных авторов, группа беременных с факторами высокого риска составляет от 16,9 до 30% [1, 3]. В настоящее время установлено, что уровень перинатальных заболеваний и смертности особенно высок у определенной группы беременных, объединенных в группу высокого риска. Факторы риска сгруппированы в несколько категорий и представлены в виде арбитражной шкалы [1, 3, 4] с дальнейшей разработкой системы их оценки. Наиболее приемлемой оказалась балльная система оценки факторов риска.

На основании анализа историй 526 родов, закончившихся рождением детей с пороками развития, и 2609 родов, закончившихся рождением здоровых детей, нами разработана арбитражная шкала факторов риска беременности, могущих оказать отрицательное влияние на развитие пло-

да в плане аномалий развития. Все выделенные факторы подразделены на 5 групп: 1—социально-биологические, 2—акушерский анамнез, 3—экстрагенитальные заболевания матери, 4—осложнения в течение данной беременности и 5—наследственная отягощенность. Общее число факторов составило 95.

АРБИТРАЖНАЯ ШКАЛА ФАКТОРОВ РИСКА БЕРЕМЕННОСТИ

	Оценка в баллах
I. Социально-биологические	
1. Возраст матери	
до 20 лет	10
20—25 «	5
26—30 «	10
31—35 «	15
36 лет и выше	20
2. Возраст отца	
25—30 лет	5
31—35	10
36 лет и выше	15
3. Род занятий: служащая	5
работа связана с умственным трудом	10
рабочая	10
работа связана с тяжелым физическим трудом	15
в ночную смену	15
работа, связанная с профессиональной вредностью	
у матери	20
у отца	10
4. Вредные привычки	
злоупотребление алкоголем	
мать	20
отец	10
курение—мать	20
наркомания у матери	20
у отца	10
эмоциональные нагрузки	5
психические заболевания в семье	10
II. Акушерский анамнез.	
Паритет—0	5
1—5	10
6 и более	15
Самопроизвольные выкидыши	
1	10
2 и более	20
Аборты 1—2	5
3—5	10
6 и более	15
Преждевременные роды	
1	10

2 и более	15
Рождение маловесных детей (гипотрофиков)	10
Смерть новорожденного	5
По неизвестной причине	20
Мертворождение	
1	10
2 и более	20
Аномалии развития у детей	
1	15
2	20
Психоневрологические нарушения у детей	
у 1	10
у 2 и более	20
Осложненное течение предыдущих родов	
1. Ручное обследование полости матки	5
2. Выскабливание полости матки	5
3. Рубец на матке после операции кесарева сечения	5
После повторной операции	10
Экстрагенитальные заболевания матери.	
Перенесенные инфекционные заболевания:	
хронический тонзиллит	15
паротит у отца	10
другие инфекционные заболевания	10
Сердечно-сосудистые заболевания	
Пороки сердца без нарушения кровообращения	15
С нарушением кровообращения	20
Гипертоническая болезнь	
I стадия	5
II стадия	10
III стадия	10
Гипертоническая болезнь	15
Заболевания почек	
острые	15
хронические	10
Ревматизм—активная фаза	20
неактивная фаза	10
Заболевания печени	
острые	15
хронические	10
Перенесенные полостные операции	5
Операции по поводу заболеваний женских половых органов	10
Хронические специфические инфекции	
бруцеллез	15
токсоплазмоз	20
гонорея	10
сифилис	20
туберкулез	10
Нарушения обмена веществ	
Ожирение I степени	5

II степени	10
III степени	15
Эндокринная патология	
диабет	15
преддиабет	10
Выраженные нарушения функции надпочечников, гипофиза, щитовидной железы	15
Нарушение менструального цикла	5
Начало месячных в возрасте 15 и выше лет	5
Бесплодие в течение 2 лет	10
Более 2 лет	15
Пороки развития матки	15
Анемия: гемоглобин 60—45%	10
45% и ниже	15
АВО изосенсибилизация	10
RH —«—	10
антилейкоцитарная изосенсибилизация	10
Применение контрацептинов	
пероральных	5
внутриматочных	5
IV. Осложнения в течение данной беременности.	
Инфекции, перенесенные в течение беременности	
I триместра	20
II —«—	20
III —«—	10
Ранние токсикозы	10
Явления угрожающего выкидыша	20
Токсикозы второй половины беременности	10
Сочетанный токсикоз	15
V. Наследственная отягощенность	20
Рождение детей с пороками развития в семье (у братьев, сестер, родителей).	
Зачатие в весенне-зимние месяцы	15
Прием медикаментов	20

Оценка степени риска производилась в баллах. Вероятность риска для плода была разделена на 3 степени: низкую, среднюю и высокую. К беременным низкого риска были отнесены женщины с оценкой до 40 баллов, среднего—до 80 и высокого риска—80 баллов и выше. Однако дальнейшее детальное обследование беременных, состояние плода и новорожденного после родов дали нам основание сделать заключение, что простое арифметическое суммирование баллов и выделение на основании этих данных групп риска не всегда себя оправдывает. Так, при сумме баллов 15, 25, 35 имело место рождение детей с пороками развития, а при наличии 60, 80 баллов—рождение здоровых новорожденных. Оказалось, что основным критерием является сочетание наиболее неблагополучных факторов.

Учитывая высокую эффективность применения кибернетических систем в клинической практике, мы попытались создать систему вероятного прогнозирования аномалий развития плода. Нами выделены наиболее часто встречающиеся неблагоприятные сочетания факторов, на основе которых создана прогностическая система.

В общем виде прогностическая система состоит из двух частей: «медицинской памяти» и математического алгоритма логических и вычислительных операций, позволяющих на основе содержащихся в «медицинской памяти» сведений и симптомов, имеющихся у беременной, прогнозировать состояние плода.

Для построения «медицинской памяти» определены состояния, подлежащие прогнозированию, отобраны прогностические симптомы и составлена стандартная карта обследования.

При обработке данных на ЭВМ были подтверждены наши предположения. При проверке случаев с одинаковым количеством баллов, но рождением в одном случае здоровых новорожденных, в другом с аномалиями развития машина выдала совершенно разные данные, соответствующие состоянию плода. При прогнозировании с помощью ЭВМ нами выделены 5 степеней риска: 1—риска нет, 2--риск низкий, 3—риск средний, 4—риск высокий, 5—риск очень высокий.

Прогнозирование надо производить при первом посещении беременной консультации—первый этап прогнозирования; при установлении прогноза «риска нет» прогнозирование можно считать законченным. При низком, среднем и особенно высоком риске беременная в течение беременности (в критические периоды для плода) несколько раз должна быть уложена в отделение патологии беременных, где необходимо в случае наличия экстрагенитальных заболеваний провести квалифицированное лечение, профилактически провести витаминотерапию, интрагастральную оксигенацию, парентеральное питание, в случае необходимости гормоно- и десенсибилизирующую терапию.

По мере накопления опыта можно будет сделать более определенные выводы в отношении возможности продолжения беременности (с учетом дополнительных тестов: трансабдоминального исследования амниотической жидкости, ультразвукового исследования и т. д.), необходимого лечения, выработки индивидуального плана ведения беременных с учетом характера патологии и определения сроков повторной госпитализации.

Кафедры акушерства и гинекологии Ереванского медицинского института и ЭВМ и программирования Ереванского государственного университета

Поступила 3/IV 1978 г.

Է. Ս. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Մ. Ռ. ԲՈՒՆԻԱԹՅԱՆ, Ժ. Մ. ՍՈՂՈՄՈՆՅԱՆ

ՆԵՐԱՐԳԱՆԴԱՅԻՆ ՊՏՂԻ ՎԻՃԱԿԻ ԿԱՆԽԱՏԵՍՈՒՄԸ ԵՎ ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՆԵՐԻ ԱՌԱՋԱՑՄԱՆ ՀԱՎԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷԼԵԿՏՐՈՆ ՀԱՇՎԻՉ ՄԵՔԵՆԱՅԻ ՕԳՆՈՒԹՅԱՄԲ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ի նկատի ունենալով կիբեռնետիկայի օգտագործման բարձր արդյունավետությունը կլինիկական պրակտիկայում մենք փորձեցինք սահմանել պտղի զարգացման անոմալիայի հնարավոր կանխագուշակումը։

Մեր կողմից առանձնացված են առավել հաճախ հանդիպող դեպքերի անբարենպաստ զուգակցումները, որոնց հիման վրա կազմված է կանխագուշակող սիստեմը։ Կանխագուշակող սիստեմը կազմված է երկու մասից՝ բժշկական հիշողություն և տրամաբանական ու հաշվողական օպերացիաների մաթեմատիկական ալգորիթմ, որոնք հնարավորություն են տալիս բժշկական հիշողության տված տեղեկությունների և նախանշանների հիման վրա կանխագուշակել պտղի վիճակը հղի կնոջ մոտ՝ ԷՀՄ-ի օգնությամբ կանխագուշակման ընթացքում մեր կողմից առանձնացված են ռիսկի 5 աստիճան.

1-ին աստիճան ռիսկ չկա,
2-րդ » ռիսկը ցածր է,
3-րդ » ռիսկը միջին է,
4-րդ » ռիսկը բարձր է,
5-րդ » շատ բարձր է։

Կանխագուշակման 1-ին փուլը կատարվում է կոնսուլտացիայում, հղի կնոջ 1-ին այցելության ժամանակ։

Եթե ախտորոշվում է, որ ռիսկ չկա, ապա կանխագուշակումը համարվում է վերջացած։Մնացած դեպքերում անհրաժեշտ է հղի կնոջը հղիության ընթացքում մի քանի անգամ կանխարգելիչ բուժման նպատակով պահեցնել հղինեի ախտաբանության բաժնում։

E. S. HOVAKIMIAN, M. R. BUNIATIAN, ZH. M. SOGHOMONIAN

THE PROGNOSIS OF THE STATE OF THE INTRAUTERINE FETUS AND POSSIBILITY OF EMERGENCE OF CONGENITAL DEFECTS OF DEVELOPMENT BY ECM AND THEIR PROPHYLAXIS

Taking into consideration high efficiency of the use of cybernetic systems in clinical practice the authors have tried to create a system of possible prognostication of developmental anomalies of the fetus. The prognostic system is based on frequently met unfavourable combinations of factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Персианинов Л. С., Кирющенков А. П., Фролова О. Г., Николаева Е. И., Чушкова И. С.* Акуш. и гинекол., 1976, 10, стр. 7.
2. *Aubry R. H., Pennington J. C.* Clin. Obst. Gynec., 1973, 16, 1, 3.
3. *Nesbitt R. E., Aubri R. A.* Anus. J. Obst. Gynec., 1969, 103, 7, 972.
4. *Pecorari D.* Minerva Gynec., 1972, 24, 3, 140.

Технический редактор Л. А. АЗИЗБЕКЯН

ВФ 06072. Изд. 5135. Заказ 1036. Тираж 1025. Сдано в набор 23.08.1979 г.
Подписано к печати 27/XI 1979 г. Печ. л. 7,5 Усл. печ. л. 10,5.
Изд. л. 8,11. Бумага № 1. 70×108¹/₁₆.

Издательство Академии наук Арм. ССР. 375019, Ереван, Барекамутян, 24-г.
Типография Издательства АН Армянской ССР, Ереван, Барекамутян, 24.