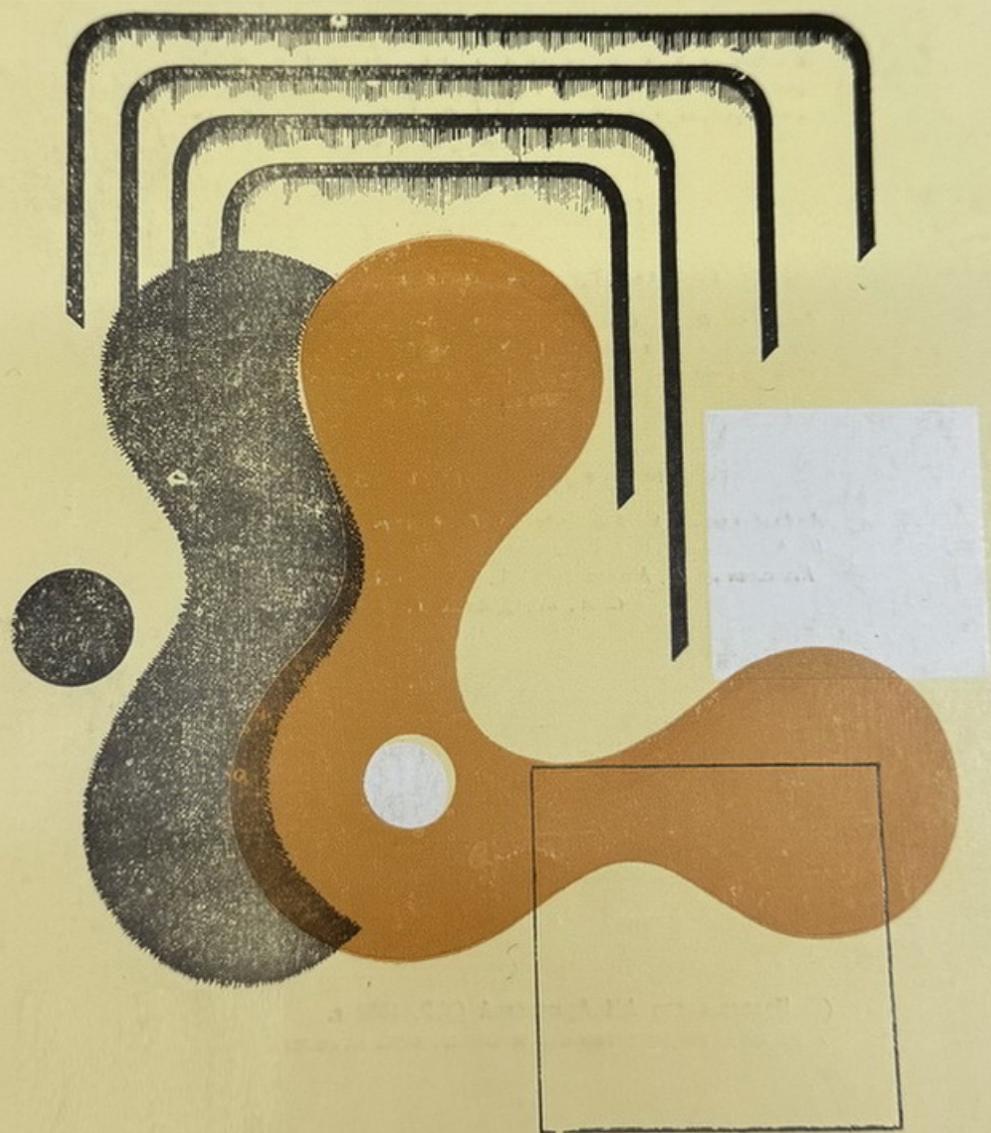


ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿԱՆ
ԵՎ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԲՈՑՎՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԵՍ

ЖУРНАЛ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ



Издается с 1961 г.
6 номеров в год
(на русском языке)

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՒՆԳՐԱՑԻ ԿԱԶՄԸ

Ստամբուլյան Ռ. Պ. (պատ. խմբագիր), Ալեքսանյան Յու. Թ., Աղաջանով Ի. Գ.,
Ափոյան Վ. Թ., Բաղդյան Գ. Հ., Բակլավաջյան Հ. Գ., Գևորգյան Է. Մ.,
Խաչատրյան Ս. Հ., Հակոբյան Վ. Պ. (խմբագրի տեղակալ), Հարությունյան Ռ. Հ.,
Նազարով Լ. Հ., Շուրուբյան Կ. Գ., Օհանյան Է. Ա. (պատ. քարտուղար)

ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԽՈՐՀՐԴԻ ԿԱԶՄԸ

Ավդալբեկյան Ս. Ք., Աղամյան Կ. Գ., Ազատյան Վ. Գ., Ալավերդյան Ա. Գ.,
Ամատունի Վ. Գ., Ասավաճատրյան Վ. Ա., Գաբրիելյան Է. Ս., Մամիկոնյան Ռ. Ս.,
Միխայելյան Ա. Լ., Միրզոյան Ս. Հ., Մխիթարյան Վ. Գ., Ֆանարջյան Վ. Վ.

СОСТАВ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Стамболчян Р. П. (отв. редактор), Агаджанян И. Г., Алексанян Ю. Т.,
Акопян В. П. (зам. редактора), Апоян В. Т., Арутюнян Р. А., Бадалян
Г. О., Баклаваджян О. Г., Геворкян Э. М., Назаров Л. У., Оганян Э. А.
(отв. секретарь), Хачатрян С. А., Шукурян К. Г.

СОСТАВ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Авдалбекян С. Х., Адамян К. Г., Азатян В. Г., Аллавердян А. Г., Ама-
туни В. Г., Аствацатрян В. А., Габриелян Э. С., Мамиконян Р. С., Ми-
каелян А. Л., Мирзоян С. А., Мхитарян В. Г., Фанарджян В. В.

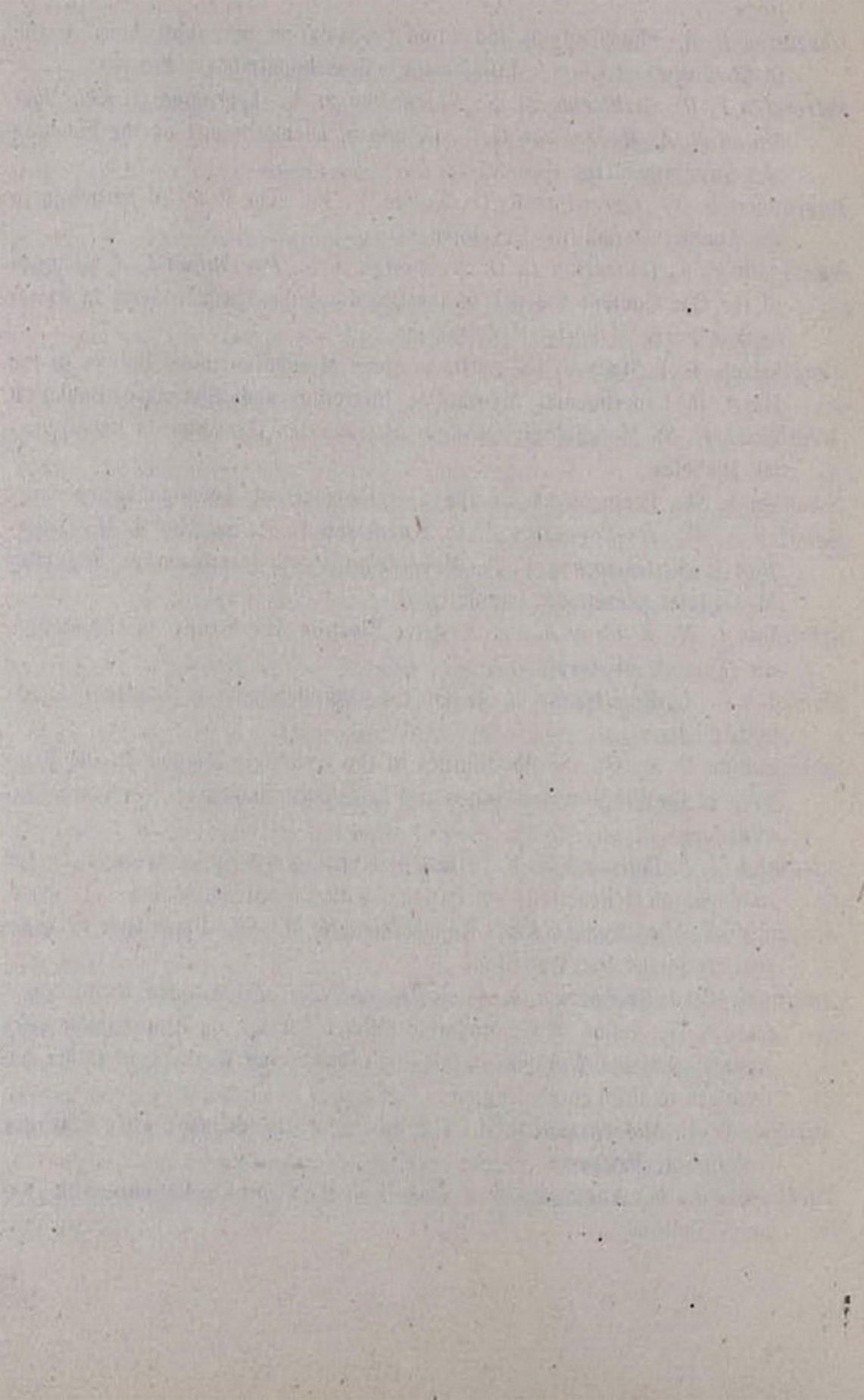
Վիրաբյան Ռ. Տ., Գևորգյան Վ. Ա., Մուրադյան Ա. Ռ., Վարդանյան Ա. Ս., Մովսիսյան Գ. Ս. Սուր սրտային անբավարարության և ընդհանուր անզգայացման արդյունավետության գնահատումը արյան թթվածնի տեղափոխման ֆունկցիայից ելնելով	313
Հովհաննեսյան Լ. Ս., Գրիգորյան Ե. Խ., Բաղդամյան Ի. Գ., Էդիսյան Լ. Բ., Մեյրաբյան Ռ. Մ., Մարտիրոսյան Շ. Գ., Գրիգորյան Տ. Զ. Հիպերտոնիկ հիվանդությանը տառապող հիվանդների մոտ սրտի ֆունկցիոնալ վիճակի որոշումը հեմոդինամիկայի կենտրոնական տիպերով ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ	318
Լալայան Շ. Ա., Բաղդամյան Ի. Գ., Հաբուրյանյան Է. Ա. Նեյրոցիրկուլյատոր դիստոնիայի հիպերտոնիկ ձևով տառապող հիվանդների մոտ ֆիզիկական աշխատանքի վնասումը	321
Քարամով Կ. Ս., Բագդյան Ժ. Ա. Ձախ սրտախորշի գերածի արագությունների լրացուցիչ չափանիշների ուսումնասիրման շուրջ	325
Հաբուրյանյան Վ. Մ., Մինասյան Հ. Ա., Հաբուրյանյան Ռ. Վ. Ստամոքսի և 12-մատնյա ազու խոցային հիվանդության տարբերակված դեղատրամումը	329
Ջվերչյանցուկսկի Յ. Ա., Սիմոնյան Մ. Ա., Վալեշտեյն Ս. Գ., Բուլգակով Ս. Ա., Դուրկա Վ. Ի. Հակաօքսիդանտային անբավարարությունը գաստրո-դոստոլնալ խոցերով հիվանդների մոտ	333
Լազիևով Ա. Ս., Թումանյան Մ. Հ. Լյարդի առաջնային բիլիար ցիրոզի ժամանակ Դ-պենիցիլլամինի ազդեցության մեխանիզմը	338
Գրիգորյան Բ. Ա., Դրամիսյան Յ. Ս. Սուր պանկրեատիտի և պանկրեատոզան պերիտոնիտի բուժման ժամանակակից սկզբունքները	343
Խարչուրյան Ա. Գ., Շախոյան Խ. Զ. Շաքարախտի ժամանակ կալիումի պերմանգանատի 0,1%-ոց լուծույթի դիտոնոմոնիտրաֆորիզի կիրառումը Թարախարորոգային հիվանդությունների բուժման համար	347
Նաբիմանով Մ. Զ., Պաղասյան Ե. Շ., Լառնցյան Ս. Ս. Ամառունի Վ. Գ. Բրոնխիալ ասթմայի իմունոստատարանության մետաբոլիկ պայմանավորվածության հարցի մասին	352
Բառսեյան Ռ. Հ. Սուր թոքաբորբերի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները վաղ հասակի երեխաների մոտ՝ կախված էթիոլոգիական ֆակտորից	358
Փարթավա Ե. Ս., Շահբազյան Ի. Ե., Զարեցկայա Յու. Մ., Ուլիբիևա Օ. Վ., Վոլյովա Ռ. Յու. HLA-անտիգենները երկրորդային ամիլոիդոզով պատանեական ուսմատիզ արթրիտով հիվանդների մոտ	362
Տեր-Անդրյան Կ. Գ., Դալյան Գ. Գ., Զանվյան Ա. Գ. Պսիկիստոզ ձվաբանի համախտանշանի ախտորոշման շուրջ	366
Սիմոնյան Ռ. Վ. Salmonella typhimurium-ի հեմոլիտիկ ակտիվությունը	372
Մարգարյան Ս. Հ., Սեկյան Է. Ս., Մարգարյան Է. Ա. Արևելահայկալիստիկային ֆոնդի փոփոխությունները գլխուղեղային հյուսվածքում սղեղի մազիտորալ անոթների խցանման և մոնոամինների ներմուծման պայմաններում	375
Մխիթարյան Լ. Վ., Աղաջանով Մ. Ի., Մխիթարյան Վ. Գ. Կրեբսի ցիկլի ֆունկցիոնալ վիճակը՝ լիպիդների գերօքսիդացման պայմաններում	379
Գրիգորյան Մ. Ռ. Պսիխոֆոնոլիզար լեյկոցիտների կալցիոմալիան խոցովակների ուսումնասիրումը՝ նրանց խթանման պայմաններում	385
Ղաբիրյան Ջ. Վ., Դանիելյան Ի. Ս., Բարսյան Յու. Ս., Գալստյան Գ. Գ., Զաֆարյան Ռ. Ա., Ղաբիրյանյան Բ. Տ. Նուկլեինային թթուների պատրաստուկների ազդեցությունը ուռուցքային ԴՆԹ-ի վրա	390
Կուրբիլին Վ. Յ., Մազուրեց Ա. Յ., Ջյուրա Մ. Վ. Փորձարարական կարգիմոխոպիթիայի ժամանակ նյութափոխանակման շտկման համար նոր հայրենական կոնֆերմենտային դեղամիջոց՝ կորամադիզը	395
Գևորգյան Ջ. Ս., Հակոբյան Կ. Հ., Մաճակյան Ի. Լ., Առաքատյան Է. Զ. Ելուղավորված ամինաթթուները և նրանց ամինատրանսֆերազը փորձարարական ուսու պանկրեատիտի ժամանակ	400
Դուլիևան Լ. Ս. Որակապես տարբեր սննդային ռացիոնների ազդեցությունը լիպիդային գերօքսիդացման և E վիտամինի քանակական մակարդակների վրա մոլիբդենային խրոնիկական թունավորման պայմաններում	407

СО Д Е Р Ж А Н И Е

<i>Виравян Р. Т., Геворкян В. А., Мурадян А. Р., Вартамян А. С., Мовсесян Г. А.</i> Состояние кислородтранспортной функции крови в оценке эффективности общей анестезии и развития острой сердечной недостаточности	313
<i>Оганесян Л. С., Григорян Н. Х., Баграмян И. Г., Эдилян Л. Б., Мейтарджян Р. М., Мартиросян Ш. Г., Григорян Т. З.</i> Определение функционального состояния сердца больных гипертонической болезнью по центральным типам гемодинамики при физической нагрузке	318
<i>Лалаян Ш. А., Баграмян И. Г., Арутюнян Э. А.</i> Влияние психологического статуса на физическую работоспособность больных нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа	321
<i>Карамов К. С., Базиян Ж. А.</i> К изучению дополнительных скоростных параметров гипертрофии левого желудочка	325
<i>Арутюнян В. М., Минясян Г. А., Арутюнян Р. В.</i> Дифференцированная фармакотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	329
<i>Зверихановский Ф. А., Симонян М. А., Вайнштейн С. Г., Булгаков С. А., Дудко В. И.</i> Антиоксидантная недостаточность у больных с гастродуоденальными язвами	333
<i>Логоинов А. С., Туманян М. А.</i> Механизм действия D-пенициллина при первичном билирном циррозе печени	328
<i>Григорян Р. А., Драмлян Ф. С.</i> Современные принципы лечения острого панкреатита и панкреатогенного перитонита	343
<i>Хуршудян А. Г., Шахоян Х. З.</i> Применение дидинамозлектрофореза 0,1% раствора калия перманганата в лечении гнойно-воспалительных заболеваний при сахарном диабете	347
<i>Нариманов М. З., Погосян Е. Ш., Лорецян С. Ш., Амагунни В. Г.</i> О метаболической обусловленности иммунопатологии при бронхиальной астме	352
<i>Барсегян Р. Г.</i> Особенности клинического течения острых пневмоний у детей раннего возраста в зависимости от этиологического фактора	358
<i>Жолובה Е. С., Шахбазян И. Е., Зарецкая Ю. М., Улыбина О. В., Войлокова Р. Я.</i> HLA-антигены у больных с ювенильным ревматоидным артритом с вторичным амилоидозом	362
<i>Тер-Акопова К. Г., Долян Г. Г., Джанвелян А. Г.</i> К диагностике синдрома поликистозных яичников	366
<i>Симонян Р. В.</i> Гемолитическая активность <i>Salmonella Typhimurium</i>	372
<i>Мирзоян С. А., Секоян Э. С., Маркарян Э. А.</i> Изменения адениннуклеотидного фонда мозговой ткани в условиях окклюзии магистральных сосудов мозга и введения моноаминов	375
<i>Мхитарян Л. В., Агаджанов М. И., Мхитарян В. Г.</i> Функциональное состояние цикла Кребса в условиях избыточной липидной пероксидации	379
<i>Григорян М. Р.</i> Исследование кальциевых каналов полиморфноядерных лейкоцитов при их активации	385
<i>Гарибян Д. В., Даниелян И. С., Бабалян Ю. С., Галстян Г. Г., Захарян Р. А., Гарибджанян Б. Т.</i> Влияние воздействия препаратов, нуклеиновых кислот на опухолевую ДНК	390
<i>Кубышкин В. Ф., Мазурец А. Ф., Дзюба М. В.</i> Новый отечественный коферментный препарат кобамамид как средство метаболической коррекции при экспериментальной кардиомиопатии	395
<i>Геворкян Д. А., Акопян К. А., Саакян И. Л., Арустамян Э. З.</i> Разветвленные аминокислоты и их аминотрансфераза при экспериментальном остром панкреатите	400
<i>Долянян Л. С.</i> Влияние качественно различных рационов на уровень перекисного окисления липидов и содержание витамина Е в условиях хронической молибденовой интоксикации	407

CONTENTS

<i>Virabian R. T., Gevorkian V. A., Mouradian A. R., Vartanian A. S., Mousesian G. A.</i> The State of Oxygen Transporting Function of the Blood in Evaluation of the General Anesthesia Effectivity and Development of Acute Cardiac Insufficiency	313
<i>Hovanesian L. S., Grigorian N. Kh., Baghranian I. G., Ediltan L. B., Meytarjian R. M., Martirosian Sh. G., Grigorian T. Z.</i> Determination of the Cardiac Functional State in Patients with Hypertensive Disease by the Central Types of Hemodynamics in Physical Load	318
<i>Lalayan Sh. A., Baghranian I. G., Haroutyunian E. A.</i> The Influence of Psychological Status on Physical Capacity in Patients with Hypertensive Type of Neurocirculatory Dystonia	321
<i>Karamov K. S., Baztayan Zh. A.</i> On the Study of Additional Rate Parameters of the Left Ventricular Hypertrophy	325
<i>Haroutyunian V. M., Minassian H. A., Haroutyunian R. V.</i> Differentiated Pharmacotherapy in Gastric and Duodenal Ulcers	329
<i>Zverzhkhanovskii F. A., Simontan M. A., Vainstein S. G., Bulgakov S. A., Dudko V. I.</i> Antioxidant Insufficiency in Patients with Gastro-Duodenal Ulcers	328
<i>Loginov A. S., Toumanian M. A.</i> The Mechanism of the Effect of D-Penicillamine in Initial Biliary Cirrhosis	328
<i>Grigorian R. A., Dramlian F. S.</i> The Modern Principles of Acute Pancreatitis and Pancreatogenic Peritonitis Treatment	343
<i>Khurshudian A. G., Shakhoyan Kh. Z.</i> The Application of Diadynamoelectrophoresis of 0,1% Solution of Potassium Permanganate in Treatment of Pyoinflammatory Diseases in Diabetes Mellitus	347
<i>Narimanov M. Z., Poghosian Ye. Sh., Loretsian S. Sh., Amatouni V. G.</i> On Metabolic Dependence of Immunopathology in Bronchial Asthma	352
<i>Barseghian R. G.</i> Peculiarities of the Clinical Course of Acute Pneumonias in Children of Early Age, Dependent on the Etiologic Factors	358
<i>Zholobova Ye. S., Shahbazian I. Ye., Zaretskaya Yu. M., Ulybina O. V., Volokova R. Ya.</i> HLA—Antigenes in Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis with Secondary Amyloidosis	362
<i>Ter-Akopova K. G., Dotyan G. G., Djanvelian A. G.</i> On the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome	366
<i>Simonian R. V.</i> Hemolytic Activity of <i>Salmonella Typhimurium</i>	372
<i>Mirzoyan S. A., Sekoyan E. S., Markarian E. A.</i> Changes of Adenine Nucleotide Fund in the Brain Tissue in Conditions of the Brain Magistral Vessels Occlusion and Monomines Injection	375
<i>Mkhitarian L. V., Aghadjanov M. I., Mkhitarian V. ti.</i> The Functional State of Krebs' Cycle in Condition of Superfluous Lipids Peroxidation	379
<i>Grigorian M. R.</i> Study of Calcic Canals of Polymorphonuclear Leukocytes in Their Activation	390
<i>Gharibian D. V., Dantellian I. S., Babayan Yu. S., Galstian H. G., Zakharian R. A., Garthjanian B. T.</i> Influence of Nucleic Acid Parameters on Tumor DNA	390
<i>Kubyshekin V. F., Mazurets A. F., Dzuba M. V.</i> The New Native Cofermment Preparation Cobamamid for the Metabolic Correction of Experimental Cardiomyopathy	395
<i>Gevorkian D. A., Hakopian K. A., Sahakian I. L., Aroustamian E. Z.</i> The Branched Amino Acids and their Aminotransferase in Experimental Acute Pancreatitis	400
<i>Dolinyan L. S.</i> The Influence of Qualitively Different Rations on the Level of Lipids Peroxide Oxidation and Vitamin E Content in Conditions of Chronic Molybden Intoxication	407



УДК 616.12:612.23

Р. Т. ВИРАБЯՆ, В. А. ГЕВОРԿՅԱՆ, А. Р. МУРАԿՅԱՆ, А. С. ВАРТАՆՅԱՆ,
Г. А. МОВСЕСՅԱՆ

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ И РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Проведено изучение кислородтранспортной функции крови (КТФК) у больных митральным стенозом в условиях операционного стресса при различных видах анестезии. Показано улучшение показателей КТФК у больных, оперированных в условиях кетамин-фентаниловой анестезии.

Адекватное обеспечение органов и тканей энергией в условиях операционного стресса является одной из главных задач общей анестезии. Поскольку измерить потребность организма больного в энергии невозможно, об адекватности ее доставки судят лишь на основании косвенных признаков, отражающих характер и степень метаболических сдвигов и кислородный бюджет организма. Интегральным показателем, отражающим доставку кислорода органам и тканям, является транспорт кислорода (TO_2). Особую значимость этот показатель приобретает у кардиохирургических больных в условиях операционного стресса, так как осложнения, сопровождающиеся нарушением кислородного баланса, у этой категории больных являются определяющими [1, 6, 7, 11, 14].

В связи с вышеизложенным задачей наших исследований явилось изучение состояния КТФК с целью оценки общей анестезии и развития острой сердечной недостаточности (ОСН).

Обследовано 245 больных митральным стенозом IV—V стадии по А. Н. Бакулеву. В зависимости от метода анестезии и сложности операционного периода 27 больных оперированы в условиях морфинно-закисной анестезии, 52—кетамин-фентаниловой, 12—нейролептанальгезии (НЛА); из 45 больных с ОСН 36 больных оперированы в условиях НЛА, 1—морфинно-закисной, 1—кетамин-фентаниловой, 7—фентанил-фторотановой анестезии. Премедикацию проводили транквилизаторами, анальгетиками, холинолитиками и антигистаминными препаратами.

Индукцию при морфинно-закисной анестезии осуществляли внутривенным введением седуксена (20—40 мг), тест-дозы тубарина (0,5 мл), морфина (1—2 мг/кг), деполяризирующих релаксантов (1,5—2,0 мг/кг). Анестезию поддерживали капельным введением морфина 10—15 капель в 1 минуту (2 мг/кг) с закисью азота с кислородом (2:1).

Вводный наркоз при НЛА осуществляли внутривенным введением дроперидола (0,1—0,25 мг/кг), фентанила (0,002—0,0003 мг/кг) с закисью азота с кислородом 2 : 1. Поддерживали анестезию дробным введением фентанила 1—2 мл (0,05—0,1 мг) и дроперидола 1—2 мл (2,5—5 мг).

Кетамин-фентаниловую анестезию осуществляли внутривенным введением седуксена (10—20 мг), тест-дозы тубарина (0,5 мл), кетамин (2 мг/кг), фентанила (0,003 мг/кг) и деполаризующих релаксантов (1,5—2,0 мг/кг). Поддерживали анестезию внутривенным фракционным введением кетамина 1,5 мг/кг, фентанила 0,003 мг/кг.

Показатели кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови определяли анализатором АВЗ-2 фирмы «Radiometer» (Дания). Пробы артериальной крови получали из капилляра согретого пальца и пункционно из правого желудочка.

Сердечный индекс (СИ) до операции определяли радиокардиографически с применением альбумина, меченного йодом-131, во время операции—флуорометрически флуорометром РКЭ-2.

Э Т А П Ы

Исследуемые показатели	I				Морф.
	Морф.	К.-ф	НЛА	ОСН	
СИ, л/мин/м ²	2,28±0,02	2,17±0,13	2,2±0,3	2,2±0,01	2,25±0,07
Нв, %	14,52±0,2	14, 2±0,14	14,0±0,2	14,8±0,4	13, 7±0,2
СаО ₂ , мл/100 мл	17,56±1,9	17, 0±2,4	17,3±1,8	17,9±2,0	18, 3±1,4
СвО ₂ , мл/100 мл	13, 0±1,6	12, 7±1,8	11,9±2,0	13,5±1,2	12, 5±0,3
АВРО ₂ , мл/100 мл	4,53±0,3	4,45±0,2	5,3±0,3	4,5±0,3	5, 7±0,2
ТО ₂ , мл/мин/м ²	404,3±14,8	368,9±12,4	380,6±9,4	400,6±10,5*	415,8±10,3
ПО ₂ , мл/мин/м ²	103,5±9,8	98,9±8,6	116,6±7,5	99,8±9,3	130,8±7,8*
РаО ₂ , мм рт. ст.	81,5±4,4	77,1±3,9	86 ±2,5	80,3±2,4	104±3,7*
НваО ₂ , %	89,3±3,8	88 ±2,3	90,7±2,1	89, ±3,1	97,5±1,2
РвО ₂ , мм рт. ст.	36,6±1,7	35,7±1,2	34,3±1,2	37 ±1,2	36,8±1,2
НввО ₂ , %	66,2±1,8	64,8±2,3	62,2±2,4	67,3±3,7	66,6±1,4

Примечание. *—достоверность различий по сравнению с исходом.

Рассчитывали следующие показатели КТФК: концентрацию кислорода в артериальной крови $CaO_2 = 1,34 \times Hb \times Hb_aO_2 + [0,0031 \times P_aO_2]$;

концентрацию кислорода в венозной крови $C_vO_2 = 1,34 \times Hb \times Hb_vO_2 + [0,0081 \times P_vO_2]$; артериовенозную разницу по кислороду $AVRO_2 = CaO_2 - C_vO_2$; потребление кислорода $PO_2 = AVRO_2 \times СИ \times 10$; транспорт кислорода $TO_2 = CaO_2 \times СИ \times 10$.

Исследования проведены в 3 этапа: исход, до и после коррекции порока.

Результаты исследований представлены в таблице. Отсутствие достоверных различий между изучаемыми показателями на I этапе исследования у всех больных свидетельствовало о приблизительно одинаковом состоянии центральной гемодинамики и кислородного баланса.

Данные клинического осмотра также не выявили существенных различий. У всех больных на I этапе исследования отмечалось снижение СИ, TO_2 , PO_2 , артериальная и венозная гипоксемия.

В условиях операционного стресса (II этап) отмечено: увеличение СИ на 9,2% у больных, оперированных в условиях кетамин-фентаниловой анестезии, уменьшение этого показателя на 5% у больных при НЛА и на 22% у больных с ранними признаками ОСН, оперированных в условиях различных вариантов общей анестезии. Увеличение СИ при кетамин-фентаниловой анестезии объясняется его стимулирующим действием на сердечно-сосудистую систему [5, 8, 16, 17, 19, 21]. Снижение СИ при НЛА объясняется депрессией гемодинамики и симпатико-адреналовой системы [3, 4, 18, 20]. Благодаря применению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у всех больных, кроме больных с ОСН, отмечается достоверное увеличение P_aO_2 . Увеличение этого показателя у больных с морфинно-закисной анестезией, кетамин-фентаниловой и НЛА определило и увеличение Hb_aO_2 и $ABPO_2$. Увеличение $ABPO_2$ —компенсаторная реакция организма, отражающая способность

И С С Л Е Д О В А Н И Я

II			III			
К.-ф.	НЛА	ОСН	Морф.	К.-ф.	НЛА	ОСН
2,37±0,2	2,09±0,4	1,7±0,01	2,25±0,02	2,4±0,19	1,9±0,01	1,71±0,2
13, 2±0,4	13, 3±0,2	13,6±0,3	13,2±0,2	13,0±0,2	113,0±0,23	13,5±0,2
18, 4±1,8	17, 5±1,3	16,6±1,4	17,7±1,5	17,65±2,3	17,7±1,8	14,9±2,6
12, 1±1,4	11, 1±2,1	11,7±1,3	12,2±1,8	12,0±1,2	10,9±1,6	11,8±1,8
6, 2±0,4	6, 6±0,8	4,8±0,3	5,6±0,3	5,7±0,4	6,5±0,5	3,3±0,7
443, 2±13	373, 5±12,3	287,4±13,5*	403,5±16,0	428,5±9,5	336,9±9,12*	56,8±9*
147, 5±9,3*	139,7±11,2*	83,5±2,9*	125,9±6,1*	139,1±8,0*	124,7±7,7*4	56,4±9,5*
125, 9±2,3*	114,3±3,7*	88,5±2,9	116,3±2,4*	138,0±0,13*	118,4±2,8*	70,2±3,1*
98, 4±4,2	97, 2±2,4	93,5±3,1	96,8±3,2	98,8±3,1	97,2±1,7	82,3±3,7
37, 4±1,2	34, 5±1,1	35,2±1,2	38,2±1,3	38,0±1,5	34,0±1,4	35,2±1,9
67, 5±1,2	62, 2±1,7	64 ±2,3	68,6±2,7	68,5±2,1	62,2±1,2	66,8±5,2

клеток увеличивать экстракцию кислорода из крови в условиях кислородного голодания [2, 12].

Достоверно увеличиваются показатели TO_2 у больных, оперированных в условиях кетамин-фентаниловой анестезии, наблюдается тенденция к увеличению этого показателя у больных при коррекции порока в условиях морфинно-закисной анестезии и тенденция к уменьшению этого показателя у больных, оперированных в условиях НЛА. PO_2 достоверно увеличивается у всех больных, оперированных при различных вариантах общей анестезии, у больных же с ОСН достоверно уменьшается как TO_2 , так и PO_2 .

На III этапе исследования по сравнению со II не отмечено достоверных различий между изучаемыми показателями. Однако у всех

больных с ОСН несмотря на ИВЛ усугубляется артериальная гипоксемия при относительно неизменных показателях венозной крови. Причину артериальной гипоксемии мы, как и другие авторы [1, 15], связываем с нарушением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану вследствие ее отека, изменением соотношения между вентиляцией и кровообращением в системе малого круга кровообращения, увеличением шунтирования крови в легких.

Исследования показали, что КТФК у тяжелого контингента больных митральным стенозом нарушена. Усугубление гипоксии на этапах хирургического вмешательства независимо от вида анестезии приводит к развитию ОСН. Исходные низкие показатели P_aO_2 , P_vO_2 объясняются несоответствием между количеством доставляемого к органам и тканям O_2 и повышенной потребностью в нем, а также нарушением вентиляторно-перфузионных соотношений в легких [6]. Доказательством повышенной потребности в кислороде служит значительное достоверное увеличение PO_2 при всех видах наркоза. Основной причиной повышенной потребности в O_2 является кислородная задолженность вследствие дефицита доставки в исход, определяемая у всех исследуемых больных.

Известно, что лимитирующим звеном в системе доставки O_2 является система кровообращения [10, 11, 13, 22]. Срыв гемодинамической компенсации с переходом в гиподинамический режим кровообращения резко нарушает КТФК, возникают труднокорректируемая гипоксия и ухудшение результатов хирургического лечения. Это отчетливо проявляется у больных с ОСН, фактически находящихся в состоянии кардиогенного шока, характеризующегося снижением СИ. У этой группы во время операции отмечается достоверное снижение TO_2 и PO_2 . У 42 больных ОСН купирована, у 3 наступила декомпенсированная ОСН с летальным исходом (6,66%).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о нарушении КТФК у тяжелобольных митральным стенозом. Наслоение гипоксии приводит к развитию ОСН. Нарушение КТФК у больных митральным стенозом является фактором высокой степени риска в определении оперативного вмешательства. При выборе метода анестезии у тяжелого контингента больных митральным стенозом предпочтение должно быть отдано кетамин-фентаниловой анестезии и желательно воздержаться от НЛА.

Ереванский филиал
ВНЦХ

Поступила 28/IX 1987 г.

Ռ. Տ. ՎԻՐԱՔՅԱՆ, Վ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Ռ. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,
Ա. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Գ. Ա. ՄՈՎՍԻՍՅԱՆ

ՍՈՒՐ ՄՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԸՆԻՀԱՆՈՒՐ ԱՆԶԳԱՅԱՑՄԱՆ
ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ԱՐՅԱՆ ԹԹՎԱՄԵՆԻ
ՏԵՂԱՓՈՆՄԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻՍՅՈՒՆԻ ԵՆՆԵՆՈՎ

Արլան թթվածնի տեղափոխման ֆունկցիան (ԱԹՏՖ) ուսումնասիրվել է 245 միտրալ սթենոզով հիվանդների մոտ: Յուլյ է տրված, որ վիրահատ-

տական ստրեսի պայմաններում ընդհանուր անզգայացման տարբեր մեթոդների կիրառման ժամանակ միտրալ սթենոզով հիվանդների ծանր կոնտինգենտի մոտ ԱՔՏՅ-ն իրարից սկզբունքորեն չի տարբերվում:

Ի դեպ պարզվել է, որ SO_2 -ի և PO_2 -ի ամենաբարենպաստ ցուցանիշները ստացվում են կետամին-ֆենտանիլային անզգայացման ժամանակ: Հայտնաբերված է նաև, որ հիպոթեիայի խորացումը վիրահատության տարբեր փուլերում հանգեցնում է սուր սրտային անբավարարության:

R. T. VIRABIAN, V. A. GEVORKIAN, A. R. MOURADIAN, A. S. VARTANIAN,
G. A. MOVSESIAN

THE STATE OF OXYGEN TRANSPORTING FUNCTION OF THE BLOOD IN EVALUATION OF THE GENERAL ANESTHESIA EFFECTIVITY AND DEVELOPMENT OF ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY

In patients with mitral stenosis the oxygen transporting function of the blood has been investigated. It is shown that in these indices in conditions of the operational stress there are no essential differences in different methods of anesthesia.

But the most favourable indices have been observed in ketamine-phentanal anesthesia.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аббакумов В. В., Дементьева И. И. Анестезиол и реаниматол., 1984, 5, с. 36.
2. Буланова О. Н., Золотокрылина Е. С. и др. В кн.: Основы реаниматологии. Ташкент, 1977, с. 100.
3. Вирабян Р. Т., Мурадян А. Р. и др. Кровообращение, 1982, 6, с. 29.
4. Вирабян Р. Т., Овсепян М. Л. и др. Кровообращение, 1985, 3, с. 48.
5. Дамир Е. А., Шаронова Е. С. Экспер. хир. и анестезиол., 1974, 1, с. 59.
6. Еременко А. А., Дементьева И. И. Анестезиол. и реаниматол., 1986, 4, с. 26.
7. Еременко А. А., Михайлов Ю. М. Анестезиол. и реаниматол., 1984, 5, с. 33.
8. Женило В. М., Овсянников В. Г. Анестезиол., 1984, 6, с. 9.
9. Зверев В. В. Анестезиол. и реаниматол., 1986, 1, с. 4.
10. Карпман В. Л., Найденова Р. А. и др. Физиология человека, 1978, 4, 3, с. 456.
11. Николаенко Е. М. Анестезиол. и реаниматол., 1986, 1, с. 26.
12. Рябов Р. А. Критические состояния в хирургии. М., 1979.
13. Шик Л. Л. В кн.: Кислородный режим организма и его регулирование. Киев, 1966, с. 103.
14. Шимкевич И. А., Харнас С. Ш. и др. Анестезиол. и реаниматол., 1986, 6, с. 19.
15. Шустер Х. П., Шенборн Х., Лауэрх. Шок. М., 1981.
16. Adams H. R., Parker J. L., Mathen B. P. J. Pharmacol., 1977, 201, 1, 171.
17. Allaria B., Manzoni G. et al. Acta Anaest. Hal., 1976, 27, 6, 852.
18. Britsmar B., Bergemoald L. et al. Acta anaesthesia Scand., 1977, 21, 2, 106.
19. Jonstone M. Anaesthesia, 1976, 31, 7, 873.
20. Lin W. S., Bidroal A. V. et al. Anaest. Analg., 1976, 55, 2, 168.
21. Singbarti G., Landgrehr D., Neuhaus R. Frant Anaesthesia, 1975, 10, 6, 335.
22. Taylor M. G. Ann. Rev. Physiol., 1973, 35, 87.

Л. С. ОГАНЕСЯН, Н. Х. ГРИГОРЯН, И. Г. БАГРАМЯН, Л. Б. ЭДИЛЯН,
Р. М. МЕИТАРДЖЯН, Ш. Г. МАРТИРОСЯН, 1. З. ГРИГОРЯН

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПО ЦЕНТРАЛЬНЫМ ТИПАМ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Изучена реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку путем сопоставления изменений центральной и периферической гемодинамики с основными параметрами физической переносимости при велоэргометрическом исследовании. Установлено, что трансформация типов центральной гемодинамики под влиянием физической нагрузки отражает уровень сократимости миокарда и состояние резервных адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на большое количество работ, освещающих ответную реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, многие физиологические механизмы, участвующие в стрессовом состоянии, до настоящего времени остаются недостаточно освещенными. Разноречивость мнений исследователей в интерпретации показателей адаптационной способности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке объясняется как неоднородностью гемодинамических механизмов развития гипертонической болезни (ГБ), так и особенностями состояния нейрогуморальной системы. С целью более глубокого анализа пусковых механизмов синдрома дезадаптации изучена реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку сопоставлением данных основных параметров физической переносимости со сдвигами периферической и центральной гемодинамики: изменением показателей систолического и диастолического артериального давления, ударного и сердечного индексов (УИ и СИ) и общего периферического сопротивления (ОПСС).

Велоэргометрическая (ВЭМ) проба проводилась по унифицированным критериям ВОЗ. Обследован 121 больной ГБ. Возраст больных в среднем составлял $43,5 \pm 1,7$ лет. Пограничная форма ГБ (ПАГ) выявлена у 52 (I группа), умеренная—у 22 (II группа), мягкая—у 29 (III группа), выраженная и тяжелая формы—у 23 больных (IV группа). В качестве контрольной группы обследованы 50 здоровых нетренированных лиц, средний возраст которых составил $40,4 \pm 1,2$ лет. Отсутствие характерных жалоб и данных электрокардиографии у всех больных в момент обследования позволило исключить ишемическую болезнь сердца. В состоянии покоя выявлены различные типы циркуляции центральной гемодинамики. В I и II группах больных преобладал гиперкинетический (68,9%), в III и IV—гипокинетический тип кровообращения (61%). Анализ наших данных показал, что исходные гемодинамические типы кровообращения после ВЭМ нестабильны и могут трансформироваться в другой тип. Это объясняется состоянием сократительной функции миокарда и степенью мобилизации его резервных возможностей в процессе адаптации. При ПАГ исходный гиперкинетиче-

ческий тип кровообращения сохраняется и после физической нагрузки. Последнее выражается электрокардиографически—гиперфункцией левого желудочка, значительным приростом значения «двойного произведения» ($300,0 \pm 8,0$), увеличением коэффициента расходования резервов миокарда, УИ и СИ ($33 \pm 1,7$ и $101,3 \pm 4,3\%$), снижением ОПСС ($22,5 \pm 0,9\%$). Из 52 больных ПАГ усиление исходного гиперкинетического типа кровообращения наблюдалось у 40, у 8 из 15 больных исходный эукинетический тип кровообращения в покое перешел в гиперкинетический тип. Такую трансформацию гемодинамического типа кровообращения по гиперкинетическому типу у больных ПАГ, по-видимому, можно объяснить усилением влияния симпатoadренальной системы, присущей данной форме ГБ [2,7—11]. У 5 больных исходный гипокинетический тип кровообращения сохранился после нагрузки (табл. 1).

Таблица 1
Трансформация гемодинамических типов кровообращения при ВЭМ нагрузке у больных с различными формами ГБ

Группы	Число больных	Гемодинамический тип циркуляции					
		эукинетический		гиперкинетический		гипокинетический	
		покой	после покоя	покой	после покоя	покой	после покоя
I	52	15	7	32	40	5	5
II	29	21	15	8	8	1	6
III	22	10	1	5	9	7	12
IV	23	3	—	6	3	14	20

Как следует из табл. 1, с переходом от мягкой к выраженной форме ГБ растет количество больных с исходным гипокинетическим типом кровообращения. Последнее подтверждается значительным уменьшением УИ и СИ по сравнению с исходным уровнем ($20,5 \pm 0,9\%$), повышением ОПСС ($74,8 \pm 25\%$). Систолическое артериальное давление особым изменениям не подвергается, однако увеличивается диастолическое давление ($42,0 \pm 1,3\%$), ограничивается прирост «двойного произведения» ($142,0 \pm 20,5$).

Одновременно наблюдается прямо пропорциональная зависимость между снижением уровня толерантности к физической нагрузке и гемодинамическими типами кровообращения (табл. 2).

Величины пороговой мощности нагрузки всех групп больных достоверно отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Прямо пропорциональная зависимость между характером гемодинамического типа кровообращения и уровнем толерантности сердца дает косвенное представление о снижении сократительной функции сердца в целом.

Полученные нами данные подтверждают результаты работ ряда исследователей [1,3—6], доказавших, что наиболее неблагоприятным

режимом работы при физической нагрузке у больных ГБ является гипокINETический вариант кровообращения. Для пограничной и мягкой форм ГБ характерно преобладание гиперкинетического типа реакции,

Таблица 2

Зависимость толерантности к физической нагрузке от гемодинамического типа кровообращения больных ГБ

Группы	Толерантность к физической нагрузке гемодинамический тип кровообращения			
	эукинетический	гиперкинетический	гипокINETический	
I	960,0±40,2 P<0,01	930,0±41,5 P<0,001	780,0±56,5 P<0,001	
II	816,7±54,0 P<0,01	850,0±40,5 P<0,01	580,5±22,4 P<0,001	
III	780,0±57,5 P<0,001	600,0±95,7 P<0,01	325,0±65,9 P<0,01	
VI	340,0±54,2 P<0,01	325,0±22,4 P<0,001	290,0±24,6 P<0,01	
Контрольная	1760,0±250,5 P<0,001	1650,0±113,7 P<0,001	1367,0±98,6 P<0,001	
Достоверность различий между средними значениями обследуемых групп	I и II	P<0,01	P<0,05	P<0,001
	I и III	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	I и IV	P<0,001	P<0,001	P<0,001
	II и III	P<0,05	P<0,001	P<0,001
	II и IV	P<0,01	P<0,001	P<0,05
	III и IV	P<0,001	P<0,001	P<0,05

что указывает на более широкие резервные возможности сердца и преобладание симпатoadренальной регуляции работы сердца. Стабильное сохранение эукинетического типа гемодинамики в покое и во время нагрузки указывает на удовлетворительное функциональное состояние и сохранение баланса между стимуляцией симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

НИИ кардиологии
им. Л. А. Оганесяна

Поступила 22/XII 1987 г.

Լ. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԵՍՅԱՆ, Ն. Խ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ի. Գ. ԲԱՂՎԱՄՅԱՆ, Լ. Բ. ԷԴԻՆՅԱՆ,
Ռ. Մ. ՄԵՅՔԱՐՉՅԱՆ, Շ. Գ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Տ. Զ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴԵՐԻ ՄՈՏ ՄՐՏԻ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԿ ՎԻՃԱԿԻ ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ
ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՏԻՊԵՐՈՎ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ
ՄԱՆՐԱԲԵՌՆՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հիպերտոնիկ հիվանդության զարգացման տարբեր շրջաններում կատարված վերլուծությունների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ փոփոխվում են արյան կենտրոնական շրջանառության հլքային տիպերը, որոնք բնութագրում են սրտամկանի կծկողական ունակությունը և սրտի պահեստային կոմպենսատոր հնարավորությունները:

DETERMINATION OF THE CARDIAC FUNCTIONAL STATE IN
PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE BY THE CENTRAL TYPES
OF HEMODYNAMICS IN PHYSICAL LOAD

Investigation of the cardiovascular system reaction on physical load by comparing the changes of central and peripheral hemodynamics with the main derivatives of parameters of physical tolerance of the patients with hypertension was carried out.

It was established that transformation of the initial hemodynamic circulation types during veloergometry is conditioned by the myocardium contractility level and its reverse potentialities.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голощапов О. А. Кардиология, 1955, 6, с. 50.
2. Гундаров И. А., Константинов Е. Н. и др. Тер. архив, 1982, 12, с. 34.
3. Джумагулова А. С. Кардиология, 1985, 6, с. 46.
4. Довгялло О. Г., Рибкина М. С. Кардиология, 1985, II, с. 40.
5. Фуркало Н. К., Заноздра Н. С. Кардиология, 1986, 3, с. 60.
6. Цикулин А. Е. Кардиология, 1985, 6, с. 43.
7. Чебырев Е. Е., Покалев Г. М. и др. Клин. мед., 1986, 2, с. 85.
8. Шхвацбая И. К., Устинова С. Е. и др. Кардиол., 1986, 1, с. 44.
9. Goldstein D. Hypertension, 1983, 5, 86.
10. Julius S. Hypertension ad. J. Genest et al. New York, 1977.
1. Kaplan N. N. Clinical Hypertension. Baltimore, 1982.
2. The 1984 Report of the Joint National Comitee on Detection of High Blood Presur. Arch. Inter. Med., 1984, 144, 1045.

УДК 616.12—008.331.1

Ш. А. ЛАЛАЯН, И. Г. БАГРАМЯН, Э. А. АРУТЮНЯН

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ФИЗИЧЕСКУЮ
РАБОТОСПОСОБНОСТЬ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ДИСТОНИЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО ТИПА

У больных нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа обнаружена тесная взаимосвязь между выраженностью изменений профиля и структуры личности, снижением уровня толерантности к физической нагрузке и вегетативной дисрегуляцией адаптационного процесса сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время различные механизмы этиопатогенеза нейроциркуляторной дистонии гипертонического типа (НЦДГ), а также особенности психосоматических проявлений при этом заболевании достаточно изучены [1, 2, 4—6,8].

Целью настоящего исследования явилось выявление изменений уровня толерантности к физической нагрузке и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при нарушении психологического статуса больных НЦДГ.

Проведено комплексное психологическое исследование для выявления изменений профиля личности по тесту СМОЛ [2] и структуры личности по тесту 16-PF [9] у 54 больных НЦДГ и 30 здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $35,3 \pm 0,9$ лет).

С целью верификации тяжести НЦДГ, установленной по данным вышеуказанных психодиагностических методов исследования, использовали результаты нагрузочной пробы на велоэргометре. Велоэргометрическая проба (ВЭМ) проводилась по дифференцированным критериям ВОЗ (1971), дополненным ВКНЦ АМН СССР.

При оценке функциональных возможностей сердца учитывались следующие параметры физической переносимости: частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АДс и АДд), миокардиальное потребление кислорода (ДП), показатель эффективности работы сердца (N/r) [3], величина метаболической единицы (МЕ), коэффициент расходования резервов миокарда (КР) [7], пороговая мощность нагрузки (ПМН, кгм/мин), общий объем выполненной работы (А, кгм).

Полученные данные статистически обработаны на вычислительной машине микро-ЭВМ Искра-226 по подсистеме, разработанной лабораторией медицинской кибернетики Института кардиологии МЗ АрмССР.

Сравнительное сопоставление результатов теста СМОЛ с данными физической работоспособности больных НЦДГ показало, что между степенью изменения профиля личности и уровнем толерантности к физической нагрузке имеется прямо пропорциональная зависимость. Психогенный механизм, лимитирующий уровень физической работоспособности, подтверждается тесной корреляционной взаимосвязью между повышением общего уровня усредненного профиля личности и величиной ПМН (табл. 1).

Таблица 1
Оценка коэффициента корреляции между величиной усредненного общего уровня профиля личности и достигнутой ПМН у больных НЦДГ

Степень тяжести НЦДГ	Общий усредненный уровень профиля личности	ПМН, кгм/мин	Коэффициент корреляции (r)
I	$50,86 \pm 1,75$ $P < 0,001$	$935,18 \pm 75,4$ $P < 0,001$	0,56 $P < 0,05$
II	$55,29 \pm 1,89$ $P < 0,001$	$760,71 \pm 59,3$ $P < 0,001$	0,68 $P < 0,001$
III	$63,84 \pm 2,5$ $P < 0,001$	$672,22 \pm 46,5$ $P < 0,001$	0,82 $P < 0,001$
Контрольная группа	$56,83 \pm 1,3$ $P < 0,001$	$1760,0 \pm 250,0$ $P < 0,001$	0,80 $P < 0,001$

О тесной взаимосвязи психического и физического статуса у больных НЦДГ свидетельствуют различные режимы работы сердца, которые отражаются в типах гемодинамического обеспечения нагрузки, выявленных при ВЭМ (табл. 2).

Таблица 2

Изменение основных параметров физической переносимости у больных НЦДГ при ВЭМ в зависимости от степени нарушения психологического статуса

Параметры физической переносимости	Обследуемые группы				Достоверность разницы сред значений, P		
	контрольная	степень изменений психологического статуса			I и II	I и III	II и III
		I	II	III			
% прироста ЧСС	125,0± 20,1 P<0,001	38,32± 0,98 P<0,001	89,06± 15,1 P<0,001	107,57± 20,3 P<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
% прироста АДс, мм рт. ст.	65,0± 16,1 P<0,001	39,17± 0,93 P<0,001	36,5± 0,9 P<0,001	37,24± 0,9 P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
% прироста АДд, мм рт. ст.	25,0± 0,12 P<0,001	30,85± 0,72 P<0,001	40,35± 0,11 P<0,05	45,16± 1,3 P<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
% прироста ДП, усл. ед.	236,9± 43,5 P<0,001	168,86± 25,8 P<0,001	160,88± 22,1 P<0,05	143,27± 19,71 P<0,05	>0,05	<0,001	>0,05
КР, усл. ед.	1,9±0,1 P<0,05	2,48± 0,07 P<0,05	3,49± 0,08 P<0,05	4,23± 0,09 P<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
МЕ, усл. ед.	8,2±0,65 P<0,001	8,75± 0,52 P<0,05	8,44± 0,51 P<0,05	5,53± 0,4 P<0,001	>0,05	<0,05	<0,05
N/g, усл. ед.	7,8±0,61 P<0,05	4,65± 0,092 P<0,05	4,22± 0,87 P<0,05	3,80± 0,9 P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ПМН, кгм/мин	1760,0± 250 P<0,001	935,18± 75,4 P<0,001	760,71± 54,3 P<0,001	672,18± 46,5 P<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
A, кгм	970,0± 350,3 P<0,001	3430,38± 323,7 P<0,05	3265,31± 245,8 P<0,05	2298,75± 126,7 P<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При II и, в частности, III степени тяжести, при которых нарушение психологического статуса в состоянии мышечного покоя характеризуется повышенной тревожностью и внутренней напряженностью, страхом за свое здоровье, эти ощущения во время нагрузочной пробы на велоэргометре еще более усугубляются. Больные испытывают страх перед ВЭМ. Такая психоэмоциональная перенапряженность ведет к повышению симпатической стимуляции, способствуя более выраженному учащению сердечных сокращений неадекватно мощности нагрузки. Это подтверждается тесной корреляционной взаимосвязью между I и 7-й шкалами и приростом ЧСС (соответственно при II степени тяжести НЦДГ $r=0,58$, $P<0,05$ и $r=0,78$, $P<0,001$; при III степени тяжести НЦДГ $r=0,62$, $P<0,01$ и $r=0,81$, $P<0,001$). При II и III степени тяжести НЦДГ была обнаружена обратная корреляция между величинами ПМН и приростом ЧСС ($r=-0,59$, $P<0,01$ и соответственно $r=-0,76$, $P<0,001$).

Нами не было выявлено достоверной разницы между средними значениями прироста среднего артериального давления, но наблюдалось менее выраженное повышение прироста АДс у больных с II и III

степенью тяжести НЦДГ. По-видимому, это можно объяснить близкими значениями 9-й шкалы СМОЛ на профиле личности у больных указанных групп. По приросту АДд отмечалось закономерное увеличение этого показателя с нарастанием тяжести течения НЦДГ. Прирост АДд тесно коррелировал со 2-й шкалой СМОЛ и фактором Q_4 по тесту 16-РФ. При I степени тяжести НЦДГ отсутствовала корреляция, при II степени наблюдалась умеренная положительная корреляция между 2-й шкалой и приростом АДд ($r=0,57$, $P<0,05$), фактором Q_4 и АДд ($r=0,567$, $P<0,05$), при III степени $r=0,615$, $P<0,01$ и $0,674$, $P<0,001$. Следовательно, при ВЭМ на степень повышения АДд значительное влияние оказывает выраженность состояния депрессии—тревоги и высокого внутреннего напряжения, что еще раз подтверждает психогенный механизм развития НЦДГ.

Таким образом, сравнительный анализ основных показателей физической переносимости у больных с различной степенью тяжести НЦДГ показал, что выраженность нарушения психологического статуса значительно влияет на физическую работоспособность. Следовательно, при лечении больных и выборе методов коррекции нарушенного психологического статуса необходимо проявлять дифференцированный подход с учетом психологической градации тяжести течения НЦДГ.

Институт кардиологии им.
Л. А. Оганесяна

Поступила 22/XII 1987 г.

Շ. Ա. ԼԱԿՅԱՆ, Ի. Գ. ԲԱԳՐԱՄՅԱՆ, Է. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ՆԵՅՐՈՑԻՐԿՈՒՄՅԱՏՈՐ ԳԻՍՏՈՆԻԱՅԻ ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԿ ՁԵՎՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ
ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՄՈՏ ՖԻԶԻԿԱԿԱՆ ԱՇԽԱՏՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒՄԸ
ՀՈԳԵԿԱՆ ՍՏԱՏՈՒՄԻ ՏԱՐԲԵՐ ՎԻՃԱԿՆԵՐՈՒՄ

Հայտնաբերված է, որ նեյրոցիրկուլատոր դիստոնիայի հիպերտոնիկ ձևով տառապող հիվանդների ֆիզիկական աշխատունակության մակարդակը պայմանավորված է նրանց հոգեկան վիճակի խանգարման տարբեր արտահայտվածությամբ: Ֆիզիկական աշխատունակությունը սահմանափակվում է հատկապես դեպրեսիայի, փսիխասթենիայի, հոգեկան ներքին լարվածության գործոնների առկայությամբ:

Sh. A. LALAYAN, I. G. BAGHRAMIAN, E. A. HAROUTYUIAN
THE INFLUENCE OF THE PSYCHOLOGICAL STATUS ON PHYSICAL
CAPACITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE TYPE OF
NEUROCIRCULATORY DYSTONIA

A close correlation between the changes of psychological status and the degree of the physical tolerance as well as the adaptive abilities of the cardiovascular system has been found out in patients with hypertensive type of neurocirculatory dystonia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В. С., Цикулин А. Е. Кардиология, 1986, 7, с. 105.
2. Зайцев В. П. В кн.: Функциональные психогенные нарушения в клинике внутренних болезней. М., 1980, с. 57.
3. Задюченко В. С. Автореф. докт. дис. М., 1983.
4. Морозов А. Н., Кончикова И. Л. Бюл. ВКНЦ АМН СССР, 1984, 2, с. 67.
5. Цикулин А. Е. Тер. архив, 1984, 12, с. 58.
6. Цикулин А. Е., Зиньковский А. К. Тер. архив, 1986, 11, с. 22.
7. Чуринов В. Д. Кардиология, 1976, 2, с. 91.
8. Шхвацабая И. К., Юренев А. Н., Айвазян Т. А. Кардиология, 1982, 6, с. 98.
9. Gattel R. E. Handbook of Modern Personality Theory. Chicago, 1971.

УДК 616.65—007.61

К. С. КАРАМОВ, Ж. А. БАЗИЯН

К ИЗУЧЕНИЮ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ СКОРОСТНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Изучались скоростные показатели деполяризации желудочков у здоровых лиц и у больных с гипертрофией левого желудочка. Полученные данные позволяют более четко выявить различные изменения скоростных параметров у больных ИБС и ГБ, что имеет большое практическое значение при диагностике и лечении данных патологий.

Известно, что электрокардиографическое исследование успешно используется при распознавании гипертрофии левого желудочка [2, 5]. Вместе с тем гипертрофия не всегда сопровождается характерными изменениями электрокардиограммы (ЭКГ). Для повышения диагностических [1, 6, 7, 8] возможностей ЭКГ требуется разработка новых принципов и вариантов регистрации электрической активности сердца и расширение количественного и качественного анализа специфических показателей. В этом плане немаловажное значение имеет применение метода дифференцирования сигнала электрической активности сердца, что является предметом данного сообщения.

Нами обследованы 80 больных гипертонической болезнью, преимущественно IIБ стадии, и 50 больных ишемической болезнью сердца (у последних по клинико-рентгенологическим данным не определялась гипертрофия левого желудочка). Возраст больных колебался от 45 до 80 лет. Для контроля были отобраны 100 здоровых людей в возрасте от 20 до 30 лет. У всех больных и здоровых записывалась ЭКГ в трех корригированных ортогональных отведениях и синхронно с ней в тех же отведениях—дифференциальная ЭКГ (ДЭКГ), которая получалась с помощью разработанного технического усовершенствования с регистрацией производной всех зубцов ЭКГ, что достигалось благодаря встроенному в схему электрокардиографа дифференцирующему устройству с активным элементом—операционным усилителем с глубокой отрицательной обратной связью. ДЭКГ записывалась на втором канале двухканального электрокардиографа и синхронно с ней на первом канале—общепринятая ЭКГ. На экране X—V пишущего прибора при одновременном воздействии двух отклоняющих сил одного

и того же отведения ДЭКГ и ЭКГ мы получали график зависимости скорости формирования зубцов ЭКГ от их амплитуды (кривые ГСА—график скорости от амплитуды) по ранее описанной нами методике [3, 4].

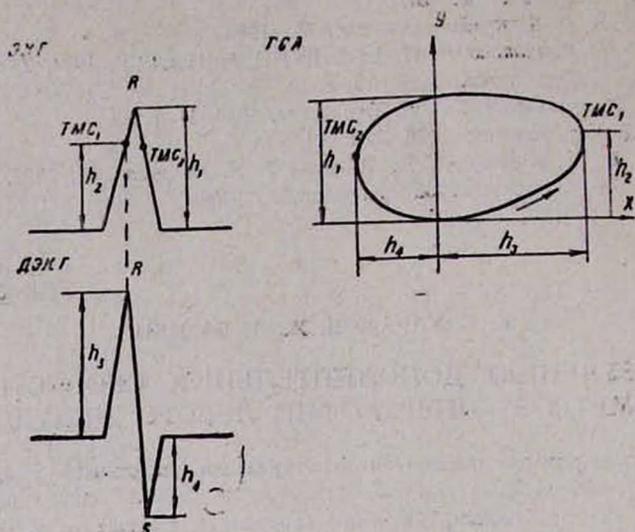


Рис. Методика определения скоростных показателей деполяризации желудочков

На ДЭКГ (рис.) мы определяли: 1) коэффициент отношений амплитуды (h_2) точки максимальной скорости (соответствует вершине R на ДЭКГ)—TMC восходящего колена зубца R ЭКГ до изолинии к амплитуде (h_1) зубца R ($\frac{h_2}{h_1}$) и 2) коэффициент отношений амплитуд последующей и первой фаз двухфазного отклонения деполяризации желудочков ДЭКГ ($\frac{h_4}{h_3}$).

По кривым ГСА (рис.) мы аналогично определяли: 1) коэффициент отношений расстояний от TMC восходящей части (наиболее удаленная точка от ординаты) петли QRS до оси абсцисс (h_2) к расстоянию от точки пересечения петли QRS с осью ординат до оси абсцисс ($h_1 - \frac{h_2}{h_1}$) и 2) коэффициент отношений расстояний TMC центростремительной части петли QRS до оси ординат (h_4) к расстоянию TMC центробежной части петли QRS до оси ординат ($h_3 - \frac{h_4}{h_3}$).

Если на общепринятой ЭКГ при гипертрофии левого желудочка увеличивается амплитуда зубцов комплекса QRS, то на ДЭКГ и кривой ГСА существенно изменяются скоростные параметры, определяемые с помощью изучаемых нами коэффициентов отношений. Результаты, полученные при определении этих коэффициентов у здоровых и больных с гипертрофией левого желудочка, представлены в табл. 1, из данных которой следует, что у больных с гипертрофией левого желу-

дочка отмечается достоверное увеличение $\frac{h_2}{h_1}$, что имеет место во всех изучаемых отведениях. Одновременно с увеличением скоростных показателей отмечалось увеличение амплитуды основного зубца деполаризации желудочков, преимущественно влево, вниз, назад.

Таблица 1
Соотношение скоростных показателей деполаризации желудочков по ДЭКГ у здоровых лиц и у больных с гипертрофией левого желудочка, $M \pm m$

Исследуемые группы	Показатели	Отведения		
		X	Y	Z
Здоровые	$\frac{h_2}{h_1}$	$0,68 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,02$
	$\frac{h_4}{h_3}$	$0,72 \pm 0,12$	$0,74 \pm 0,11$	$0,77 \pm 0,09$
	$\frac{h_2}{h_1}$	$0,92 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,03$
Больные P		$< 0,001$	$< 0,02$	$< 0,01$
	$\frac{h_4}{h_3}$	$0,75 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,09$
P		$> 0,2$	$> 0,2$	$> 0,5$

Показатель $\frac{h_4}{h_3}$ несущественно ($p > 0,2$) увеличивался. Наши исследования показали, что этот коэффициент увеличивается прогрессивно снижению сократительных свойств сердечной мышцы.

Как видно из табл. 2, у больных с гипертрофией левого желудочка также и по данным кривой ГСА отмечается достоверное увеличение скоростных показателей ($\frac{h_2}{h_1}$) во всех изучаемых отведениях. Оценка каждого случая показала, что увеличение скоростного показателя сопровождается увеличением амплитуды в каждом из изучаемых отведений, которое больше наблюдалось в направлении влево.

Наши данные показали, что в каждом из изучаемых отведений отмечалось увеличение продолжительности интервала от начала деполаризации до проекции ТМС на изолинию (в среднем на $0,02$ сек).

Изучение скоростных показателей по различным кривым выявило их закономерное увеличение в зависимости от гипертрофии левого желудочка. Было убедительно показано, что чем сильнее была выражена гипертрофия левого желудочка, тем больше увеличивался коэффициент $\frac{h_2}{h_1}$. Его увеличение, как показали наши данные, связано с увеличением расстояния от ТМС центробежной части петли QRS до оси абсцисс, что обусловлено приближением ТМС к максимальному отклонению от горизонтальной линии при анализе комплекса деполаризации желудочков.

Соотношение скоростных показателей деполаризации желудочков по ГСА у здоровых лиц и у больных с гипертрофией левого желудочка

Исследуемые группы	Показатели	Отведения		
		X	Y	Z
Здоровые	$\frac{h}{n} \frac{2}{1}$	$0,78 \pm 0,08$	$0,75 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,04$
	$\frac{h}{h} \frac{4}{3}$	$0,46 \pm 0,14$	$0,48 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,09$
Больные	$\frac{h}{h} \frac{2}{1}$	$0,96 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,08$
	P	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,02$
P	$\frac{h}{h} \frac{4}{3}$	$0,58 \pm 0,06$	$0,64 \pm 0,1$	$0,72 \pm 0,09$
	P	$> 0,5$	$> 0,2$	$> 0,2$

Таким образом, полученные данные позволяют более четко выявлять различные изменения скоростных параметров у больных ишемической и гипертонической болезнью сердца, что имеет большое практическое значение при диагностике и лечении данных патологий.

НИИ клинической и экспериментальной хирургии МЗ АЗ ССР

Поступила 12 VI 1987 г.

Կ. Ս. ԶԱՐԱՄՈՎ, Փ. Ա. ԲԱԶԻՅԱՆ

ԶԱՆՍ ՍՐՏԱՆՈՐՇԻ ԳԵՐԱՃԻ ԱՐԱԳՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԼՐԱՑՈՒՅԻՉ
ԶԱՓԱՆԻՇՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ ՇՈՒՐՉ

էլեկտրական ազդանշանի տարբերակման (դիֆերենցիալ էլեկտրասրտագրության և ամպլիտուդի արագության գրաֆիկի կորագծի) մեթոդի օգնությամբ հիպերտոնիայով տառապող 80 և իշեմիկ հիվանդությամբ տառապող 50 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է սրտախորշերի ապարեն-նացման ժամանակաշրջանում պոտենցիալների տարբերության փոփոխման արագությունը: Պարզվել են ձախ սրտախորշի հիպերտրոֆիայի համար բնորոշ ամպլիտուդների և արագությունների մի շարք հարաբերակցություններ:

K. S. KARAMOV, Zh. A. BAZIYAN

ON THE STUDY OF ADDITIONAL RATE PARAMETERS OF THE
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

In healthy persons and patients with the left ventricular hypertrophy the rate indices of the ventricular depolarization have been studied. The data obtained allow to reveal more efficiently different changes in the rate parameters in patients with IHD and HD, which is very important in diagnosis of these pathologies.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобер С., Домбровская В., Домбровский А. Практическая электрокардиография. Варшава, 1974.
2. Вечёрский Г. А., Баранов Л. Г., Лисютин В. Г. Справочник по клинической электрокардиографии. Минск, 1985.
3. Карамов К. С., Базиян Ж. А. Кровообращение, 1981, 5, с. 18.
4. Карамов К. С., Базиян Ж. А. Кардиол., 1982, 9, с. 100.
5. Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. М., 1983.
6. Стамболцян Р. П. В кн.: Проблемы современной электрокардиологии. Ереван, 1976, с. 70.
7. Askenazi J., Freedman W. B., Cohn P. F. et al. Circulation, 1976, 54:Supplement 11:11-125.
8. Gottwik M. G., Parisi A. F., Askenazi J., McCaughan D. The American Journal of Cardiology, 1978, 1, 9.

УДК 616.34:615.7

В. М. АРУТЮНЯН, Г. А. МИНАСЯН, Р. В. АРУТЮНЯН

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Рассмотрены проблемы дифференцированной фармакотерапии язвенной болезни. Показано значение учета локализации и величины язвы, клинических особенностей заболевания, состояния моторной и секреторной функций желудка и двенадцатиперстной кишки, психического статуса пациента, индивидуальной чувствительности к фармакологическим средствам, возраста и пола больных и т. п. Даны практические рекомендации по дифференцированному назначению противоязвенных средств.

В настоящее время существует два различных подхода к лечению язвенной болезни. В нашей стране принято проводить комплексное противоязвенное лечение [1, 2], традиционно включающее совместное применение антацидов, холинолитиков, репаратантов, транквилизаторов, витаминов и других препаратов. За рубежом, наоборот, предпочтение отдается монотерапии каким-либо из современных высокоэффективных противоязвенных средств (локстидин, омепразол, доксепин, синтетические простагландины E_1 и E_2), обеспечивающих за месячный курс лечения язвозаживление у 72—95% больных [5, 6, 8]. В то же время рутинное применение комплексного противоязвенного лечения обеспечивает за месяц лечения полное рубцевание язвы лишь у 35—50% пациентов [1]. В связи с этим возникает вопрос, насколько можно повысить эффективность комплексного противоязвенного лечения путем дифференцированного назначения лекарственных средств?

Нами обследовано 80 больных (56 мужчин, 24 женщины) с язвой желудка (12) и двенадцатиперстной кишки (68 человек) в возрасте 17—58 лет и длительностью заболевания от 1 до 8 лет, которые были распределены на две равные группы по принципу случайного отбора: I группа получала обычное комплексное противоязвенное лечение, включающее антациды, антихолинергические, транквилизаторы, репаратанты и т. п., II группа—аналогичное лечение, но с дифференциро-

ванным подбором назначаемых лекарственных средств. Всем больным был назначен стол № 1, 1а и 1б, рекомендовано воздержаться от курения и приема алкоголя.

При проведении дифференцированной фармакотерапии язвенной болезни учитывалось следующее: 1. Локализация и величина язвы, ее особенности, осложнения; 2. Клинические особенности заболевания; 3. Состояние моторной и секреторной функции желудка и ДПК; 4. Психический статус пациента; 5. Сопутствующие заболевания; 6. Лечение, проведенное при предыдущих рецидивах язвы; 7. Индивидуальная чувствительность к фармакологическим средствам; 8. Совместимость препаратов; 9. Возраст и пол.

Подбор препаратов в значительной мере был обусловлен локализацией и, в меньшей мере, величиной язвы. При кардиальных, субкардиальных язвах и язвах тела желудка назначались репаративные, вяжущие, стимулирующие и препятствующие регургитации средства, а при пилороантральных и дуоденальных язвах—антациды и блокаторы желудочной секреции. Применение антихолинергических средств при желудочных язвах ограничивалось; они не назначались также при стенозе привратника и луковицы ДПК, а также при склонности язв к кровотечению. При дуоденальных язвах с осторожностью назначались репаративы типа оксиферррискорбона, солкосерила, ДОКСА из-за опасности образования грубых рубцовых изменений, способных нарушить проходимость двенадцатиперстной кишки. В ряде случаев при больших желудочных язвах, низкой кислотности и наличии в желудке обильной бактериальной флоры в комплексное лечение был включен метронидазол.

При наличии у больных гипотонии и пилоркинезии желудка и ДПК не назначались атропин, платифиллин, пиренцепин и миотропные спазмолитики, поскольку предполагалось, что они могут усугубить эти нарушения. В этих случаях использовались сульпирид, метоклопрамид, а в некоторых случаях и холинергические средства—эзерин, прозерин, галантамин. При применении последних повышение желудочной кислотности корректировалось антацидами и блокаторами секреции. Холинолитики назначались при высокой кислотности и повышенных двигательной и тонической функциях желудка.

При назначении транквилизаторов учитывалось, что эта группа лекарств, «снимая» тревогу и внутреннюю напряженность, способна значительно усугубить наблюдаемую у большинства больных явную или нивелированную депрессивную симптоматику. При наличии депрессии с высокой внутренней напряженностью и тревогой назначались такие антидепрессанты седативного действия, как тримипрамин, доксепин, амитриптилин, если же депрессия сопровождалась понижением активности, использовались антидепрессанты стимулирующего типа, в частности, имипрамин, пиразидол, нуредаль.

При дифференцированном назначении противоязвенного лечения строго учитывались имеющиеся сопутствующие заболевания. Так, при наличии у больного с язвенной болезнью синдрома «застойного желчного пузыря», гипотонически-гипокинетической формы дискинезии желч-

ных путей или атонических запоров не назначались холинолитики, селективные блокаторы M_1 -холинорецепторов и транквилизаторы. При сопутствующих язвенной болезни гепатите и нефрите с большой осторожностью использовался циметидин, а при артериальной гипертензии и нефролитиазе не применялись антациды из опасений, что они могут привести к гипертоническим кризам из-за задержки в организме натрия и воды и обострению мочекаменной болезни из-за выпадения в осадок кальциевых и магниевых солей вследствие подъема рН мочи. При сопутствующем хроническом панкреатите в лечение добавлялись контрикал, гордокс, а с целью заместительной терапии—фестал, дигестал, панзинорм и др. Больным с язвенной болезнью, страдающим заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с осторожностью назначались препараты солодки—ликвиритон, карбеноксолон.

При дифференцированном назначении препарата его эффективность может существенно понизиться. Исходя из этого избегали назначения препаратов, ранее использованных для купирования рецидивов язвенной болезни. Особое внимание было обращено на то обстоятельство, что по отношению к любому препарату из общей популяции больных можно выделить различные по чувствительности группы пациентов. Например, по данным литературы, к холинолитикам практически нечувствительны или малочувствительны 30—35% больных [3, 7], а аналогичный показатель для блокаторов M_1 -холинорецепторов и антагонистов H_2 -гистаминорецепторов составляет примерно 30 и 25% соответственно [4, 9]. Поскольку это вносит в процесс лечения элемент непредсказуемости, при дифференцированном лечении использовали принцип фармакологического скрининга назначения препаратов. Так, если в течение первых 2—5 дней препарат не влиял на имеющиеся симптомы, то он заменялся другим средством. При этом руководствовались также таблицами совместимости лекарственных средств, в частности, не назначались одновременно: антихолинергические средства с антидепрессантами, димедролом, папаверином; антациды— с атропином, папаверином; учитывалось также, что антациды затрудняют всасывание многих применяемых совместно с ними лекарств, а белковая пища уменьшает эффективность антацидов.

Серьезное внимание уделялось возрасту и полу пациентов. Так, назначение холинолитиков ограничивалось у пожилых больных из-за опасности повышения внутриглазного давления или спровоцирования задержки мочи при гипертрофии простаты. Молодым лицам с осторожностью назначались сульпирид и метоклопрамид из-за их склонности к появлению экстрапирамидных расстройств, а также из-за способности этих препаратов вызывать гиперпролактинемия, приводящую к нарушению менструального цикла у женщин и снижению либидо и потенции у мужчин. В то же время эти средства широко назначались пожилым женщинам в менопаузе из-за их способности корригировать климактерические нарушения.

По истечении месяца от начала лечения больным была проведена повторная эндоскопия (таблица).

Эндоскопическая характеристика язвы у больных язвенной болезнью через месяц от начала лечения

Группа больных	Число больных	Рубцевание язвы		P
		налицо	отсутствует	
I	40	15	25	<0,05
II	40	24	16	

При дифференцированном назначении противоязвенного лечения повышалась эффективность лечения, в частности, достоверно возрастало число зарубцевавшихся язв (с 37,5 до 57,5%, $p < 0,05$). Оценка и сопоставление скорости устранения клинической симптоматики показали, что при дифференцированном назначении лечения сроки устранения болевого синдрома уменьшались с $5,7 \pm 0,9$ до $3,4 \pm 0,7$, изжоги — с $4,8 \pm 0,6$ до $3,4 \pm 0,4$, тошноты и рвоты — с $4,2 \pm 0,5$ до $3,0 - 0,3$ дня (различия во всех случаях достоверны, $p < 0,05$). При анализе побочных эффектов лекарственной терапии было установлено, что при дифференцированном назначении медикаментов не только на 40% уменьшается частота побочных реакций, но и значительно уменьшается их тяжесть. Существенно и то обстоятельство, что при дифференцированной терапии на 15—23% уменьшается стоимость лечения.

Таким образом, проведение дифференцированного комплексного противоязвенного лечения существенно повышает его эффективность, достоверно сокращает сроки наступления клинико-эндоскопической ремиссии заболевания, уменьшает частоту и тяжесть побочных эффектов, снижает стоимость лечения.

Кафедра внутренних болезней № 1
Ереванского медицинского института

Поступила 8/X 1987 г.

Վ. Մ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Հ. Ա. ՄԻՆԱՍՅԱՆ, Ռ. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ
ՍՏԱՄՈՔՍԻ ԵՎ 12-ՄԱՏՆՅԱ ԱՂՈՒ ԽՈՑԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ
ՏԱՐԲԵՐԱԿՎԱԾ ԴԵՂԱԲՈՒԺՈՒՄԸ

Համեմատված է հակախոցային բուժման արդյունավետությունը դեղամիջոցների տարբերակված և սովորական նշանակման ժամանակ:

Նշված է խոցի մեծություն, լոկալիզացիայի, հիվանդության կլինիկական առանձնահատկությունների, ստամոքսի և 12-մատնյա աղու մոտոր և սեկրետոր ֆունկցիայի, հիվանդի հոգեկան ստատուսի, տարիքի, սեռի նշանակությունը:

Յույց է տրված, որ տարբերակիչ բուժումը զգալի բարձրացնում է բուժման արդյունավետությունը, կրճատում բուժման արժեքը, բարձրացնում անվտանգությունը:

V. M. HAROUTYUNIAN, H. A. MINASSIAN, R. V. HAROUTYUNIAN
DIFFERENTIATED PHARMACOTHERAPY IN GASTRIC AND
DUODENAL ULCERS

The problems of differentiated pharmacotherapy of ulcerous disease are observed. It is shown the significance of estimation of the localization and size of the ulcer, clinical peculiarities of the disease, the state of motor and secretory functions of the stomach and duodenum, psychic status of the patient, age and sex etc. The practical recommendations for the differentiated prescriptions of antilulcerous drugs are given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Григорьев П. Я., Харьковский Н. Н., Ельцова Г. Б. и др. Тер. арх., 1983, 9, с. 107.
2. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А. Клин. мед., 1987, 1, с. 24.
3. Axon A. T. R. Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 17.
4. Bader J. P. J. Pharm. Clin., 1985, 1, 115.
5. Bianchi P. G., Petrillo M. Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, 47.
6. Debas H. T., Mulholland M. W. Amer. J. Surg., 1986, 151, 422.
7. Di Mario F., Battaglia G. Clin. Trials J., 1984, 258.
- . Natan E. J. Pharm. Clin., 1985, 1, 5.

УДК 616.33—072.1 : 616.2

Ф. А. ЗВЕРШХАНОВСКИЙ, М. А. СИМОНЯН, С. Г. ВАЙНШТЕЙН,
С. А. БУЛГАКОВ, В. И. ДУДКО

АНТИОКСИДАНТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ
С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

У больных с гастродуоденальными язвами изучены содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показатели антиоксидантной системы. У всех обследованных отмечались активация ПОЛ, а также снижение содержания в крови антиоксидантов. Рекомендуется использование антиоксидантов в лечении гастродуоденальных язв.

Н. М. Эмануэлю принадлежит гипотеза о важной роли свободных радикалов в развитии различных патологических процессов [14]. Данные последних лет свидетельствуют о накоплении при патологии желудка «активных» форм кислорода вследствие повреждения митохондриальных структур и нарушения использования кислорода в цепи тканевого дыхания [12]. В частности, при язвах желудка в периульцерозной зоне увеличивается содержание восстановленных форм цитохромов, нарушается доставка и потребление кислорода клетками слизистой оболочки [13], возникает (как результат избытка доноров электронов восстановленных переносчиков) активация свободнорадикальных процессов. Образовавшиеся свободные радикалы вступают в реакции с ненасыщенными жирно-кислотными остатками фосфолипидов мембран, что при недостаточной активности антиоксидантной системы приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ, в свою очередь, потенцирует язвообразование в гастродуоденальной слизистой

[1]. Заметим также, что инициация свободнорадикальных процессов приводит к снижению внутриклеточного содержания цАМФ [16], играющего роль вторичного «мессенджера» в функции главных и париетальных клеток желудка [11].

Поиск веществ, ограничивающих процессы свободнорадикального окисления и тем самым защищающих покровно-эпителиальный пласт слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, а также нормализующих содержание цАМФ в клетке, является перспективным направлением в контроле секреторной функции желудка [3]. В связи с этим нами проведено исследование содержания продуктов ПОЛ, цАМФ и цГМФ в крови больных язвенной болезнью (в зависимости от локализации язвы и состояния кислотовыделения в желудке). В эксперименте на крысах изучено влияние ферментного антиоксиданта Cu/Zn -супероксиддисмутазы (СОД) как вероятного гастродуоденального мукозопротектора и препарата, модулирующего секреторную функцию желудка.

Обследовано 16 здоровых лиц (9 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 48 лет) и 72 больных язвенной болезнью (43 мужчины и 29 женщин в возрасте от 24 до 56 лет) с длительностью заболевания от 6 до 14 лет. У 33 из них была язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и у 38 — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯДК). Диагноз заболевания верифицирован при рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях, а также при микроскопическом изучении как биоптатов (у всех больных), так и препаратов язвы и периульцерозной зоны (у тех больных с гастральной локализацией язвы, которым выполнялась резекция желудка). Кислотовыделительная функция желудка оценивалась при стимуляции секреции максимальной дозой гистамина. Среди больных ЯБЖ сохраненное кислотовыделение (более 16 ммоль/час) было у 15 больных, пониженное (менее 10 ммоль/час) — у 18. У всех больных ЯДК отмечено сохраненное или повышенное (более 25 ммоль/час) кислотовыделение. В крови больных, взятой натощак через 12 часов после последнего приема пищи, определяли содержание продуктов ПОЛ: малонового диальдегида (МДА) и диеновой конъюгации высших жирных кислот (ДК) аскорбат- и НАДФ·Н-зависимого ПОЛ по накоплению ДК после 1, 10 и 30 мин инкубации при 37°C, а также показатели антиоксидантной системы (АОС): восстановленный (GSH) и окисленный (GSSG) глутатион [15], токоферол и ретинол [10], аскорбиновую (АК), дегидроаскорбиновую (ДАК) и дикетогулоновую (ДКГК) кислоты [9]. Циклические нуклеотиды — цАМФ и цГМФ — определяли радиоиммунологическим методом с использованием в качестве антикоагулянта и блокатора фосфодиэстеразы 0,5 М динатриевой соли ЭДТА·2H₂O (мол. м 372,25) [10].

Экспериментальная часть исследования выполнена на 22 белых крысах-самцах с массой тела 180—200 г. 12 животным внутрибрюшинно вводили СОД в дозе 1 мг/кг массы тела. Через 30 мин после введения СОД животным под внутрибрюшинным барбитуровым наркозом (100 мг/кг) производили лапаротомию, выделяли желудок, вскрывали его по большой кривизне и в железистой части определяли пристеноч-

ный рН (ПрН) [4]. Затем животных умерщвляли декапитацией. Отсепарованную слизистую оболочку желудка сразу же помещали в фарфоровый тигель и заливали жидким азотом. Для определения цАМФ и цГМФ использовали 10% гомогенат слизистой оболочки желудка в забуференном физиологическом растворе. В качестве контроля определяли ПрН и исследовали содержание циклических нуклеотидов в слизистой оболочке желудка у 10 интактных животных.

Как следует из представленных данных (табл. 1, 2), при ЯБЖ с сохраненной кислотовыделительной функцией, как и при ЯДК, наблюдается активация ПОЛ, в большей степени за счет неферментативного (аскорбат-зависимого) звена. Эти изменения возникали на фоне снижения содержания антиоксидантов (восстановленного глутатиона, аскорбата, токоферола). Уровень цАМФ у этих больных достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом выраженного различия между обеими группами больных по большинству показателей ПОЛ и содержанию циклических нуклеотидов не обнаружено.

Несколько иные данные получены у больных ЯБЖ с пониженным кислотовыделением. Уровень свободнорадикальных процессов у этих больных также повышен, но в большей степени за счет ферментативного (НАДФ·Н-зависимого) ПОЛ. Однако изменения в антирадикальном звене АОС, играющем важную роль в системе ингибирования ПОЛ в железистом эпителии и в эритроцитах [2], не отличаются от таковых у предыдущих групп больных. По сравнению с больными ЯБЖ с сохраненной секреторной функцией и ЯДК активность цАМФ у этих лиц ниже, но существенно не превышает норму.

Определение ПрН в желудке крыс, получавших СОД, показало снижение этого показателя до $3,51 \pm 0,24$ (против $4,27 \pm 0,10$ в контроле; $p < 0,01$). Введение СОД сопровождалось повышением содержания цАМФ в слизистой оболочке желудка (890 ± 76 по сравнению с интактными крысами— 662 ± 39 *пмоль/г* ткани; $p < 0,002$) и снижением цГМФ (210 ± 27 *пмоль/г* ткани у интактных животных; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных ЯБЖ и ЯДК обнаружена выраженная активация ПОЛ, что, как уже упоминалось, может иметь значение в повреждении покровно-эпителиального пласта слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Это предопределяет включение в комплексное лечение больных язвенной болезнью антиоксидантных средств, что оказывает благоприятное действие на заживление язв [5]. Выраженное повышение у больных ЯБЖ с пониженной кислотовыделительной функцией именно ферментативного звена ПОЛ может свидетельствовать о повреждении митохондриальных структур и нарушении использования кислорода в редокс-цепи. Предполагают, что митохондрии париетальных клеток могут работать как в режиме генерации АТФ, так и в режиме продукции H^+ [6]. В последнем случае митохондрии в результате реакций свободного окисления, сопряженных, в частности, с переносом Ca^{2+} , выбрасывают в среду протон [7]. При этом в париетальных клетках желудка осуществляется ряд последовательных или интегративных взаимодействий цАМФ и Ca^{2+} в метаболическом контроле

Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в крови больных язвенной болезнью ($\bar{x} \pm t$)

Группа обследуемых	Показатели ПОЛ, ммоль/л							
	МДА	ДК	аскорбатзависимое			НАДФ. Н-зависимое		
			1 мин	10 мин	30 мин	1 мин	10 мин	30 мин
Здоровые (16)	2,68±0,28	17,40±1,56	15,32±0,31	17,56±0,13	16,12±0,23	13,31±0,19	14,98±0,26	13,97±0,15
Больные ЯБЖ с сохраненным кислотовыделением (15)	4,34±1 0,29	23,78±1 0,96	16,89±1,4 0,51	19,95±1 0,73	17,81±1 0,39	13,83±3 0,39	16,68±1,3 0,46	15,75±1 0,81
Больные ЯБЖ с пониженным кислотовыделением (18)	4,52±1 0,15	23,13±1 1,72	16,48±1,4 0,28	19,58±1 0,36	18,13±1 0,34	14,93±1,3,4 0,27	18,38±1,3,4 0,37	16,79±1 0,89
Больные ЯДК (38)	4,65±1 0,31	24,04±1 2,23	18,86± 0,51	21,46±1 0,62	17,48±1 0,46	13,69±3 0,37	16,41±3 0,27	15,55±1 0,74

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках—число больных. 1, 2, 3, 4—достоверное различие с соответствующей группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы и содержание циклических нуклеотидов в крови больных язвенной болезнью ($\bar{x} \pm t$)

Группа обследуемых	Показатели АОС							Циклические нуклеотиды	
	ГSH, мкмоль/л	ГССГ, мкмоль/л	АК, ммоль/л	ДАК, ммоль/л	ФКГК, ммоль/л	Тскоферол, мкмоль/л	Ретинол, мкмоль/л	цАМФ, пмоль/л	цГМФ, пмоль/л
Здоровые (16)	2,78±0,18	0,51±0,04	17,56±0,46	8,89±0,55	5,58±0,21	4,85±0,31	1,10±0,09	17,70±0,92	4,60±0,36
Больные ЯБЖ с сохраненным кислотовыделением (15)	1,58±1 0,19	0,95±1,1 0,07	13,30±1 0,47	6,91±1,4 0,31	7,28±1 0,41	3,43±1 0,12	1,06± 0,10	24,3± 2,03	4,20±0,29
Больные ЯБЖ с пониженным кислотовыделением (18)	1,84±1 0,05	1,18±1 0,07	14,31± 0,81	8,70±2 0,71	8,04±1 0,68	3,45±1 0,19	0,84±1,4 0,07	18,30±2,4 0,71	4,70±0,37
Больные ЯДК (38)	1,68±1 0,17	1,12±1 0,09	13,86±1 0,74	8,86±2,3 0,85	8,36±1 0,72	3,81±1 0,27	1,15±3 0,10	25,8±1,3 1,55	4,40±0,32

секреции кислоты [11]. Результаты экспериментальных исследований, показавших стимулирующую роль СОД на секрецию кислоты (возможно, путем повышения содержания цАМФ), не противоречат возможности терапевтического использования СОД, т. к., по данным наших исследований на собаках*, одновременно повышается выработка гликозаминогликанов—общепризнанных мукозопротекторов в отношении пептического фактора.

Тернопольский медицинский
институт,
Институт биохимии АН АрмССР

Поступила 18/IX 1987 г.

* Положительное решение ВНИИГПЭ по заявке «Способ исследования секреторной функции желудка» № 4031054/28 (031500) от 28, 05. 87.

Յ. Ա. ԶՎԵՐՇԽԱՆՈՎՍԿԻ, Մ. Ա. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ս. Գ. ՎԱՅՆՇՏԵՅՆ,
Ս. Ա. ԲՈՒԼԳԱԿՈՎ, Վ. Ի. ԴՈՒԴԿՈ

ՀԱԿՍՕՔՍԻԿԱՆՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԱՍՏՐՈ-ԴՈՒՈՂԵՆԱԼ ԽՈՑԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՄՈՏ

Տասներկուամսյա աղիքի խոց ունեցող հիվանդների, ինչպես նաև պահպանված թթվաարտադրությանը ստամոքսի խոց ունեցող հիվանդների մոտ նկատվել է թաղանթների ճարպերի գերօքսիդացման պրոցեսների խթանում ոչ ֆերմենտային ուղիով և ֆերմենտայինով՝ պակաս թթվաարտադրության դեպքում:

Ցույց է տրվել, որ հակաօքսիդանտների մակարդակը նվազում է հետադոսված բոլոր խմբերի հիվանդների արյան մեջ:

Ստացված տվյալները հավանական են դարձնում հակաօքսիդանտների (մասնավորապես Cu, Zn-սուպերօքսիդիզիսմուտազի) օգտագործումը գաստրոդուոդենալ խոցերով հիվանդների բուժման համար:

F. A. ZVERSHKHANOVSKY, M. A. SIMONIAN, S. G. VAINSTEIN, C. A. BULGAKOV
V. I. DUDKO

ANTIOXIDANT INSUFFICIENCY OF PATIENTS WITH GASTRO-DUODENAL ULCERS

Patients with gastric ulcer (PGU) with survived acid secretion and with ulcer disease of the Intestine-duodenum (UDI) have increase of lipid peroxidation, mainly by non-enzymatic way and by enzymatic—in case of the PGU, in the conditions of acid secretion decrease.

In all groups of patients the decrease of antioxidant content in blood was established. The results obtained consumed the possibility of application of antioxidants (in particular Cu, Zn-superoxidedismutase) for the treatment of patients with gastrodoudenal ulcers.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вайнштейн С. Г., Звершхановский Ф. А., Гривенко Г. П. Тер. архив, 1984, 2, с. 26.

2. Воскресенский О. Н. Итоги науки и техники. ВНИТИ. Общие проблемы биологии, 1986, 5, с. 163.
3. Дорофеев Г. И., Сонина С. И., Луфт В. М. и др. Врач. дело, 1984, 2, с. 86.
4. Елецкий Ю. К., Цибулевский А. Ю., Зиматкин С. М. и др. Вестн. АМН СССР, 1985, 7, с. 61.
5. Зверихановский Ф. А., Басистюк И. И., Шкорбот В. В. Рук. деп. в ВНИИМИ МЗ СССР, № 11535—86, МРЖ, раздел XVII, 1986, 9, с. 29.
6. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка. Л., 1981.
7. Ивашкин В. Т., Дорофеев Г. И. Клин. мед., 1976, 54, с. 94.
8. Сучкова С. Н. Лаб. дело, 1986, 5, с. 279.
9. Федуров В. В., Епштейн М. М. Укр. биохим. журнал, 1974, 3, с. 403.
10. Черняускене Р. Ч., Вашковичене З. З., Грибаускас Г. С. Лаб. дело, 1984, 6, с. 362.
11. Шубникова Е. А., Коротко Г. Ф. Секрция желез. М., 1986.
12. Щедрунов В. В., Оникиенко С. В., Смирнов Е. В. и др. Клин. мед., 1985, 8, с. 19.
13. Щедрунов В. В., Оникиенко С. В. Врач. дело, 1983, 2, с. 9.
14. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П. ДАН СССР, 1958, 121, с. 141.
15. Ellman G. Z. Arch. Biochem., 1959, 82, 7J.
16. Novogradsky A., Ravid A., Rubln A. et al. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1982, 79, 1171.

УДК 616.36—004 : 615.779.932

А. С. ЛОГИНОВ, М. А. ТУМАНЯН

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ D-ПЕНИЦИЛЛАМИНА ПРИ ПЕРВИЧНОМ БИЛИАРНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Изучены результаты лечения больных первичным билиарным циррозом печени D-пеницилламином с учетом иммунокорригирующего, антифиброзного и медьэлиминирующего действий препарата. Показано, что основными в механизме лечебного действия препарата при первичном билиарном циррозе печени являются его восстанавливающий эффект на функциональное состояние иммунной системы и регуляция фибриллогенеза, что свидетельствует о целесообразности применения D-пеницилламина при лечении больных начальными стадиями первичного билиарного цирроза печени как патогенетического средства.

В последнее десятилетие для лечения больных первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) стал широко применяться D-пеницилламин (ДПА)—производное бензилпенициллина. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что препарат обладает иммунорегулирующим и медьэлиминирующим действием, тормозит синтез коллагена [3, 7, 16] и, следовательно, может воздействовать на ряд звеньев патогенеза ПБЦ. Между тем отсутствуют четкие представления о конкретных механизмах терапевтического действия ДПА при ПБЦ.

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности лечения ДПА больных ПБЦ с учетом иммунокорригирующего, антифиброзного и медьэлиминирующего действий препарата.

Под наблюдением находились 48 больных ПБЦ в возрасте от 31 до 60 лет (все женщины). В зависимости от клинико-морфологических данных все наблюдавшиеся были разделены на две группы: I группу (16 человек) составили больные с начальной стадией заболевания—хроническим холестатическим гепатитом (ХХГ), II группу—32 больных со сформировавшимся ПБЦ. ДПА назначали в возрастающей дозировке: лече-

ние начинали со 150 мг в сутки с еженедельным повышением дозы на 150 мг до суточной терапевтической дозы 600 мг, которую больные получали в стационаре в течение 6—8 недель. При хорошей переносимости и положительном эффекте лечение больных продолжалось в амбулаторных условиях в поддерживающей дозе 150—300 мг в сутки в сроки до 6 месяцев. Все больные одновременно получали витамин В₆. Контрольная группа состояла из 11 практически здоровых людей.

Для оценки эффективности ДПА у наблюдавшихся больных наряду с общеклиническими и лабораторными данными, в динамике изучали ряд показателей гуморального и клеточного иммунитета: уровень иммуноглобулинов (ИГ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), комплемента и титра антимитохондриальных антител (АМА) в сыворотке крови, состояние фагоцитарной функции и миграционной активности (МЛ) лейкоцитов, число Е-розеткообразующих лимфоцитов (Е-РОК) в крови, метаболизма соединительной ткани (уровень мочевой экскреции оксипролина (ОП) и гликозаминогликанов (ГАГ) и обмена меди (содержание меди в сыворотке крови и суточной экскреции меди с мочой, концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови).

Как показали исследования, эффект терапии ДПА проявлялся уже к концу пребывания больных в стационаре, т. е. через 6—8 недель лечения, и отчетливо нарастал к 4—6 месяцам терапии. Однако эффективность лечения была неравноценна у наблюдавшихся больных первой и второй групп. Так, у большинства больных с ХХГ уже к 6—8-й неделе терапии ДПА уменьшались интенсивность кожного зуда и желтухи, слабость, тогда как при далеко зашедших стадиях ПБЦ эти показатели зачастую не менялись к концу 6-го месяца терапии. Такая же картина наблюдалась и со стороны ряда биохимических показателей холестаза: при ХХГ лечение ДПА приводило к более выраженному снижению активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, уровня билирубина в сыворотке крови по сравнению с больными с поздними стадиями ПБЦ. Причем отчетливая динамика отмечалась со стороны повышенных показателей активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, которые к концу терапии снизились на 75 и 50% соответственно от исходных величин. Уровень билирубина в крови уменьшался в среднем на 25—30% от первоначального, содержание холестерина в крови практически не менялось.

В настоящее время установлено ведущее значение иммунных реакций в механизмах развития ПБЦ, что позволило ряду исследователей определить его как аутоиммунное заболевание [6, 8]. В этой связи определенный интерес представило изучение влияния ДПА на состояние гуморального и клеточного иммунитета у больных ПБЦ. Исследование основных классов сывороточных ИГ показало, что к концу лечения отмечается снижение их уровня, однако существенно снижался только ИГ М (рис. 1). Под действием ДПА снижалось также содержание ЦИК, соответственно нарастала гемолитическая активность комплемента (СН₅₀) в сыворотке крови (рис. 2). У ряда больных ДПА приводил к уменьшению титра АМА в сыворотке крови, причем этот

показатель зависел от длительности терапии: так, к исходу 4-го месяца терапии у 9 больных АМА определялись в более низких титрах (1:40—1:80) по сравнению с исходными (1:160—1:320), тогда как 4—6 недель лечения не влияли на содержание АМА. Наблюдалось также улучшение фагоцитарной и миграционной активности лейкоцитов: повышались фагоцитарное число и индекс, показатель завершенности фагоцитоза, происходила нормализация МЛ (таблица). Восстанавливающее действие ДПА проявлялось также в реакции спонтанного розеткообразования (Е-РОК): розеткообразующая активность лимфоцитов на фоне лечения возрастала с $25,1 \pm 3,2$ до $34,2 \pm 2,8$ при норме $52,5 \pm 4,7\%$.

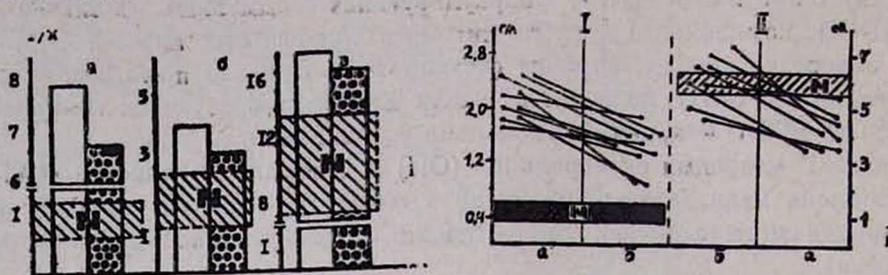


Рис. 1. Изменение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови больных ПБЦ при лечении ДПА. а—IgM, б—IgA, в—IgG. Светлые столбики—до лечения, столбики с точками—после лечения.

Рис. 2. Изменение содержания ЦИК (I) и гемолитической активности комплемента (II) в сыворотке крови больных ПБЦ при лечении ДПА. а—до лечения, б—после лечения.

Таблица
Динамика показателей фагоцитарной и миграционной активности лейкоцитов у больных ПБЦ на фоне лечения ДПА ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=11)	Больные ПБЦ (n=16)		P
		до лечения	после лечения	
Фагоцитарное число (%)	60 ± 10	$36,2 \pm 4,1$	$41,3 \pm 3,7$	$< 0,05$
Фагоцитарный индекс (б/кл)	$10 \pm 2,1$	$6,5 \pm 0,7$	$7,4 \pm 1,2$	$> 0,05$
Показатель завершен. фагоцитоза	большее 1	$0,84 \pm 0,1$	$0,85 \pm 0,3$	$> 0,1$
МЛ (усл.ед.)	$12,0 \pm 1,1$	$6,35 \pm 2,3$	$12,3 \pm 1,6$	$< 0,01$

Примечание. P—достоверность различий между значениями до и после лечения.

С целью изучения действия ДПА на процессы печеночного фиброгенеза у больных ПБЦ проводилось исследование экскреции с мочой специфического индикатора коллагена—ОП, а также экскреции с мочой ГАГ, которые являются главной составной частью протеогликанов, образующих основное вещество соединительной ткани [12]. ДПА приводил к снижению суточной экскреции ОП с $14,2 \pm 0,9$ до $9,3 \pm 0,71$ mg/cut (при норме $10,8 \pm 0,46$) и среднего уровня экскреции ГАГ с мочой с $54,3 \pm 9,2$ до $38,5 \pm 5,4$ mg/g креатинина (при норме $22,4 \pm 2,16$). Следует отметить, что у большинства больных со сформиро-

вавшимися ПБЦ ДПА существенно не влиял на показатели метаболизма соединительной ткани, тогда как при начальной стадии заболевания препарат значительно уменьшал уровень экскреции ОП и ГАГ с мочой.

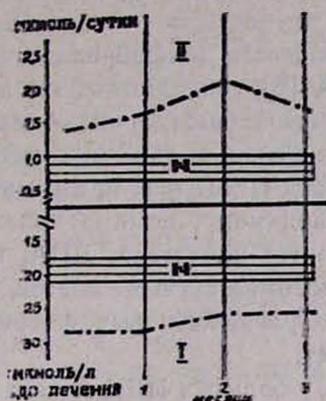


Рис. 3. Динамика содержания меди в сыворотке крови (I) и суточной экскреции меди с мочой (II) у больных ПБЦ в различные сроки лечения ДПА.

Изучение медьэлиминирующего эффекта ДПА показало, что у больных ПБЦ в первые месяцы лечения повышается экскреция меди с мочой, однако к 4—6-му месяцам терапии выведение меди с мочой уменьшается и доходит почти до исходного уровня (рис. 3). Уровень меди в крови, повышенный у больных ПБЦ, к исходу 6-го месяца лечения умеренно понижался, не доходя до нормальных величин. В меньшей степени ДПА действовал на содержание церулоплазмينا в крови больных ПБЦ: у большинства наблюдавшихся уровень церулоплазмينا был значительно повышен ($63,8 \pm 15,3$ при норме $38,8 \pm 7,9$ ед.) и на фоне лечения существенно не менялся ($60,1 \pm 17,4$ ед.).

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что под влиянием ДПА у больных ПБЦ происходит регрессия клинических и лабораторных показателей холестаза, особенно при начальных стадиях заболевания. Иммунорегулирующий эффект ДПА проявляется в снижении у больных уровня сывороточных ИГ и ЦИК, АМА, повышении комплементарной активности сыворотки крови, улучшении фагоцитарной, миграционной и розеткообразующей активности лейкоцитов. По-видимому, восстановление функциональных свойств иммунокомпетентных клеток у больных ПБЦ лечением ДПА является основным в механизме иммунокорректирующего действия препарата. Индукция супрессорной активности Т-лимфоцитов способствует уменьшению продукции ИГ, усиливает элиминацию ЦИК, подавляет синтез аутоантител [11, 15]. Кроме того, удалению большого количества ЦИК способствует улучшение функции фагоцитов [2]. Снижение содержания ИГ М и количества ЦИК может привести к активации Т-супрессоров и повышению уровня общего комплемента [13, 17]. Снижение

количества ЦИК и активация комплемента, в свою очередь, могут способствовать дальнейшей нормализации функциональных свойств фагоцитов [9]. Следовательно, ДПА оказывает регулирующее воздействие на ряд компонентов гуморального и клеточного иммунитета у больных ПБЦ, что позволяет говорить о его иммуномодулирующем эффекте.

Об уменьшении процессов неофибриллогенеза в печени больных ПБЦ при лечении ДПА [5] свидетельствуют и полученные данные о снижении экскреции с мочой биохимических маркеров коллагена—ОП и ГАГ [10]. Причем наиболее выраженное действие препарат оказывает при начальной стадии ПБЦ, т. е. при наличии в печени «незрелого» коллагена [4]. По-видимому, помимо непосредственного тормозящего действия на биосинтез коллагена, ДПА, повышая фагоцитирующую способность иммунокомпетентных клеток, способствует усиленному захвату внеклеточно расположенных фибрилл незрелого коллагена макрофагами [5, 14].

В меньшей степени у больных ПБЦ проявляется медьэлиминирующее действие ДПА, о чем свидетельствует умеренное снижение гиперкупремии и преходящее увеличение мочевой экскреции меди. Это, вероятно, обусловлено тем, что при ПБЦ медь, накапливающаяся в лизосомах гепатоцитов, находится в комплексе с белками [1], тогда как медьэлиминирующий эффект ДПА проявляется только в отношении свободной меди.

Резюмируя изложенное, можно сказать что эффективность ДПА у больных ПБЦ обусловлена, в первую очередь, его антифиброзным и иммунокорректирующим действием и в меньшей степени медьэлиминирующим эффектом. Широкий спектр восстанавливающего действия препарата на нарушенные иммунные механизмы и регулирующий эффект на процессы метаболизма соединительной ткани свидетельствуют о целесообразности включения ДПА в арсенал медикаментозной терапии ПБЦ, особенно при начальных стадиях заболевания, как патогенетического средства.

ЦНИИ гастроэнтерологии

Поступила 29/VI 1987 г.

У. У. 109104, У. 2. ՔՈՒՄԱՆԱՆ

ԼՅԱՐԴԻ ԱՌԱՋԱՆՅԻՆ ԲԻԼԻՍՐ ՑԻՐՈՋԻ ԺԱՄԱՆԱԿ Դ.ՊԵՆԻՑԻԱԿԱՄԻՆԻ ԱՋԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱՆԻՋՄԸ

Հետազոտված է լյարդի առաջնակի բիլիար ցիրոզով (ԱՐՑ) 47 հիվանդների բուժման արդյունքները Դ-պենիցիլլամինով (ԴՊԱ), որը ունի իմունակարգավորող, հակաֆիբրոզ և պրոնեֆրոզիտիկ ազդեցություններ: Ցույց է տրված, որ ԱՐՑ-ի ժամանակ ԴՊԱ-ի հիմնական բուժական ազդեցության մեխանիզմը հանդիսանում է նրա իմուն համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի վերականգնող ազդեցությունը և ֆիբրոզների կարգավորումը, որը վկայում է ԴՊԱ-ի օգտագործումը բուժման նպատակով ԱՐՑ-ով հիվանդների սկզբնական շրջաններում որպես պաթոգենետիկ միջոց:

THE MECHANISM OF THE EFFECT OF D-PENICILLAMINE IN INITIAL BILIARY CIRRHOSIS

The results of treatment of patients with initial biliary cirrhosis with D-penicillamine has been studied, accounting the immunocorrigating, anti-fibrous and copper-eliminating effects of the preparation. It is shown that the main element of the therapeutic effect of D-penicillamine in this pathology is its reduction effect on the functional state of the immune system and regulation of fibrillogenase, which testifies its effectiveness in the treatment of patients with initial stages of cirrhosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов А. С., Аруин Л. И. Клиническая морфология печени. М., 1985.
2. Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. М., 1986.
3. Мансуров Х. Х., Асфандиярова Н. С., Николаева О. С. и др. Тер. арх., 1987, 2, с. 114.
4. Николаев А. В., Тугаринова В. Н., Золотницкая Р. П. и др. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1981, 3, с. 290.
5. Прошина Л. Я., Кузнецова Т. П. Патол. физиол. и эксперим. тер., 1983, 2, с. 55.
6. Bernau D. Gastroenterol. Clin. Biol., 1984, 11, 829.
7. Bodenheimer H. C., Charland C., Thayer W. R. e. a. Gastroenterology, 1985, 88, 2, 412.
8. Culp K. S., Fleming C. R., Duffy J. e. a. Mayo Clin. Proc., 1982, 57, 5-6, 356.
9. Dierich M. P., Schulz Th. Haematologia, 1984, 17, 1, 3.
10. Gressner A. M., Vasel A. In: Mechanisms of Hepatic injury and death (Eds. D. Keppler, H. Popper, L. Bianchi, W. Reutter. Lancaster, 1983, 129.
11. Kikumoto S., Fukui K., Yoshioka K., Murakami H. Gastroenterol. Jpn., 1986, 21, 1, 23.
12. Lujja S., Barraste H. J. Exp. Pathol., 1983, 23, 173.
13. Nydegger U. E. Presse Med., 1983, 12, 41, 2551.
14. Pott G., Gerlach U. Enzyme (Basel), 1980, 25, 6, 394.
15. Rocklin R. E., Maxwell N. R., Thistle L., Kaplan M. M. Clin. Immunol. Immunopathol., 1986, 38, 1, 22.
16. Salaspuro M. R., Pikkariainen S., Sipponen P. e. a. Gut., 1981, 22, 11, 901.
17. Theofilopoulos A. N., Dixon F. J. Amer. J. Pathol., 1982, 108, 321.

УДК 616.37-002.1-08

Р. А. ГРИГОРЯН, Ф. С. ДРАМПЯН

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПАНКРЕАТОГЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Освещены вопросы современного состояния проблемы лечения острого панкреатита и панкреатогенного перитонита. Приведена тактика лечения деструктивного панкреатита. Показано, что ранняя диагностика и своевременное консервативное лечение значительно улучшают результаты и дают возможность в подавляющем большинстве случаев избежать операционного вмешательства.

Лечение острого панкреатита продолжает оставаться актуальной проблемой, поскольку число больных острым деструктивным панкреатитом неуклонно растет [1, 10]. Отсутствие общепринятой тактики па-

тогенетической терапии отрицательно сказывается на исходе лечения, обуславливая высокую летальность.

Под нашим наблюдением находились 60 больных острым панкреатитом, из них у 20 была острая простая, а у остальных деструктивная формы панкреатита. Все больные поступили в клинику с выраженной клинической картиной заболевания в состоянии тяжелой интоксикации. У большинства отмечались глубокие нарушения периферической и центральной гемодинамики, а часть больных была в состоянии коллапса. Диагноз заболевания был поставлен на основании общеклинических, лабораторных и сонографических исследований.

Учитывая современные представления о патогенезе острого панкреатита, при лечении мы исходили из следующих принципов: купирование болевого синдрома и ликвидация застоя в билиарно-панкреатических протоках, инактивация протеолитических ферментов во всех средах, удаление ферментов и токсинов из организма, подавление воспалительной реакции в поджелудочной железе, коррекция гемодинамических и метаболических нарушений, борьба с осложнениями и нарушением функций жизненно важных органов.

Снятие спазма и гипертензии желчных путей осуществлялось спазмолитиками, нитроглицерином, новокаином. Больным, находившимся в состоянии коллапса, нитроглицерин не вводился. Снятием спазма устранялось попадание желчи в панкреатические протоки. Новокаин, являясь хорошим спазмолитиком, ингибирует калликреин. Рекомендуется также применение антигистаминных препаратов и противовоспалительных средств. Непосредственно после поступления больного проводились противошоковые мероприятия: новокаиновая блокада, обезболивающие средства. Последующие лечебные мероприятия направлены на создание условий полного функционального покоя поджелудочной железы: прекращение приема пищи на 4—5 дней, жидкости—на 2—3 дня; постоянное удаление желудочного содержимого назогастральным зондом, применение ваголитических средств и локальная гипотермия (2—3 раза в сутки). С целью снятия спазма и ликвидации непроходимости в области большого дуоденального соска и восстановления свободного панкреатического оттока в двенадцатиперстную кишку, помимо спазмолитиков, применялись вагосимпатическая, паранефральная блокады, которые, снимая болевой синдром, улучшают микроциркуляцию, имеющую большое значение в патогенезе острого панкреатита [3, 9].

Основные усилия при лечении острого панкреатита направлялись на подавление и даже прекращение выработки ферментов путем применения ингибиторов протеаз. Ингибиторы ферментов, уменьшая энзимную токсемию, купируют аутодигестивные процессы и предотвращают высвобождение кининов. Лечение ингибиторами необходимо начинать как можно раньше, так как процесс самопереваривания поджелудочной железы протекает очень быстро. Для поддержания высокой концентрации ингибиторов в крови вводились максимальные дозы капельной инфузией, причем основное количество ингибиторов должно вводиться в первые сутки заболевания [5, 7, 13].

Хотя в этиопатогенезе острого панкреатита инфекция не играет решающей роли, тем не менее при вовлечении в процесс желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков с целью предупреждения развития гнойно-септических осложнений с первых же дней заболевания мы назначали антибиотики широкого спектра действия.

Перспективным методом является лапароскопическое дренирование брюшной полости с внутрибрюшинным введением ингибиторов [3, 9, 10].

В комплекс терапии острого панкреатита были включены также пиримидиновые производные. Наряду с ингибиторами эти препараты оказывают и иммуносупрессивное действие. В последнее время в клинической практике стали применять и протанин-цинк-глюкагон, который угнетает базальную секрецию желез и снижает синтез ферментов. Применением этого препарата достигается прекращение процесса самоактивации клеток и купирование процесса аутолиза панкреатической ткани. В особо тяжелых случаях рекомендуется применение фторурацила или фторафура [5].

Для выведения из организма токсических агентов в неотложном порядке применялся внутривенный форсированный диурез. После водной нагрузки вводились мочегонные препараты. Дезинтоксикация организма может достигаться также путем применения перитонеального диализа, особенно у больных с тяжелыми органическими поражениями почек, протекающими с декомпенсацией функциональной способности.

При наличии гипотонии перед введением спазмолитиков назначались симпатомиметики и гормоны надпочечников. Рекомендуется вводить также аминокислотную смесь, что особенно необходимо при затянувшихся некротических формах панкреатита в фазе секвестрации и нагноения. При тяжелых формах панкреатита во избежание развития сердечной недостаточности и отека легких регулируется темп введения жидкости. Показателем оптимальности темпа инфузионной терапии служит часовой диурез.

При наличии выраженных гемодинамических нарушений применялись гормональные препараты [6], но не более 3—4 дней, так как длительное применение их может способствовать секвестрации некротических очагов. Для устранения расстройства микроциркуляции применяли реополиглюкин, реоглюман, неокомпенсан, альбумин, а также гепарин. Эти препараты способствуют ускорению кровотока в микроциркуляторном русле, дезагрегации форменных элементов и улучшению транскапиллярного русла [8].

Учитывая, что при остром панкреатите снижение объема циркулирующей крови обусловлено главным образом дефицитом плазмы [4, 9], больным вводили альбумин и плазму крови. Дефицит жидкости восполнялся внутривенным вливанием 10% раствора глюкозы и электролитных растворов. Показано введение витаминов группы В и аскорбиновой кислоты, инсулина, глюкозы, сердечных гликозидов, анаболических. Электролитный обмен регулировался ионосодержащими растворами.

На наш взгляд, лечение острого панкреатита должно начинаться с форсированного проведения консервативных мероприятий. А при развитии колликвационного некроза, гнойно-гнилостной инфекции, секвестрации поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки решающее значение имеет своевременная операция, проводимая с целью удаления гноя секвестров и полноценного дренирования гнойно-некротических очагов. Следует отметить, что общепринятая лечебная тактика, предусматривающая при наличии перитонеальных явлений обязательную лапаротомию, в настоящее время пересматривается. Хирургическое вмешательство при остром деструктивном панкреатите показано при нарастании симптомов разлитого перитонита, нагноительных процессах в малой сальниковой сумке, забрюшинной клетчатке, при ригидности мышц передней брюшной стенки, повышении температуры до 38°C, а также при признаках непроходимости кишечника, нарастании лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, наличии острого холецистопанкреатита с деструкцией желчного пузыря и прогрессированием угрожающего жизни коллапса [9, 10, 14]. Важным моментом в лечении больных с деструктивным панкреатитом является полноценная предоперационная подготовка, направленная на ликвидацию сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, снижение интоксикации и нормализацию гомеостаза.

Наш опыт показывает, что раннее распознавание острого панкреатита, своевременно начатое полноценное и дифференцированное лечение позволяют в подавляющем большинстве случаев избежать хирургического вмешательства в периоде ферментной токсемии—самом опасном, с точки зрения оперативного риска.

Кафедры общей хирургии и
пропедевтики внутренних болезней
Ереванского медицинского института

Поступила 22/VII 1987 г.

Բ. Ա. ԳՐԻԳՐԻԱՆ, Ֆ. Ս. ԴՐԱՄՓԻԱՆ

**ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԵՎ ՊԱՆԿՐԵԱՏՈԳԵՆ ՊԵՐԻՏՈՆԻՏԻ
ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՍԿՋՐՈՒՆՔՆԵՐԸ**

Լուսաբանված են սուր պանկրեատիտի բուժման ժամանակակից հաս-
ցերը՝ հիմնվելով այդ պաթոլոգիայով տառապող 60 հիվանդների կլինի-
կական դիտարկումներ վրա: Բերված են նաև տեղեկություններ սուր
դեստրուկտիվ պանկրեատիտի բուժական տակտիկայի վերաբերյալ:
Մեր փորձը ցույց է տալիս, որ սուր պանկրեատիտի ժամանակին ախտորո-
շումը, վաղ սկսած լիարժեք կոնսերվատիվ բուժումը զգալիորեն բարելա-
վում է բուժման արդյունքները և հնարավորություն տալիս ճնշող մեծամաս-
նության դեպքերում խուսափելու վիրահատական միջամտությունից:

R. A. GRIGORIAN, F. S. DRAMPIAN

**THE MODERN PRINCIPLES OF ACUTE PANCREATITIS AND
PANCREATOGENIC PERITONITIS TREATMENT**

The problems of the contemporary principles of treatment of acute
pancreatitis and pancreatogenic peritonitis are discussed in the paper.

The data about the tactics in treatment of destructive pancreatitis are given. It is shown that the timely diagnosis and conservative complex treatment improve significantly the results and allow in most cases to avoid the surgical intervention.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобрис И. В. Хирургия, 1977, 3, с. 77.
2. Буромская Г. А. Хирургия, 1979, 4, с. 16.
3. Веретенников А. Л. Автореф. канд. дис. Одесса, 1971.
4. Гилевич Ю. С., Форсиков А. О. В кн.: Тез. V Всесоюз. съезда хирургов. Свердловск, 1978, с. 84.
5. Долгат Д. М. Вестн. хир., 1979, 6, с. 58.
6. Кочнев О. С. Автореф. докт. дис. Казань, 1971.
7. Лащевкер В. М. Острые панкреатиты. Киев, 1978.
8. Лыткин М. И. и Тулупов А. Н. Вестн. хир., 1984, 4, с. 9.
9. Маят В. С., Нестеренко Ю. А. и др. Вестн. хир., 1980, 10, с. 13.
10. Савельев В. С. В кн.: Тез. V Всесоюз. съезда хир. Свердловск, 1978, с. 66.
11. Филин В. И. В кн.: Тез. докл. и сообщ. XXXI Всесоюз. съезда хирургов. Ташкент, 1986, с. 49.
12. Исаак Вестн. хир., 1980, 8, с. 63.
13. Шалимов А. А. Острый панкреатит. Киев, 1981.
14. Шапошников Ю. Г. Хирургия, 1982, 2, с. 58.

УДК 616.633.66—002

А. Г. ХУРШУДЯН, Х. З. ШАХОЯН

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАДИНАМОЭЛЕКТРОФОРЕЗА 0,1% РАСТВОРА КАЛИЯ ПЕРМАНГАНАТА В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Местное применение диадинамических токов в сочетании с 0,1% раствором калия перманганата в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета приводит к сокращению сроков очищения ран от гнойно-некротических масс, появления грануляций и эпителизации, а также сроков лечения.

На сегодняшний день проблема лечения гнойно-воспалительных заболеваний при сахарном диабете приобрела чрезвычайную актуальность. Это обусловлено, в первую очередь, неуклонным ростом числа больных данной патологией и трудностями лечения.

На фоне нарастающей частоты и опасности хирургической инфекции при сахарном диабете послеоперационная летальность сохраняется на достаточно высоком уровне—4—22% [1, 2]. Поэтому вопрос выработки строгих принципов лечения, основанных на учете патофизиологических особенностей как сахарного диабета, так и гнойной хирургической инфекции в их взаимосвязи, приобретает первостепенное значение.

За последние годы широкое признание в лечении гнойных ран получили диадинамические токи в сочетании с различными химическими и биологически активными веществами.

Установлено, что применение диадинамических токов в сочетании с 0,1% раствором калия перманганата в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей ускоряет окислительно-восстановительные процессы, улучшает микроциркуляцию в ранах и тем самым стимулирует регенеративные процессы в них [3, 4].

Для экспериментального обоснования целесообразности применения диадинамических токов с 0,1% раствором калия перманганата в лечении гнойных ран мягких тканей при сахарном диабете нами проведены исследования на 120 белых крысах-самцах массой 190 ± 20 г с аллоксановым сахарным диабетом и моделированной гнойной раной в межлопаточной области площадью 400 мм^2 . С 3-го дня после нанесения раны проводилось лечение (60 крыс). Контроль составили 60 животных.

В результате лечения гнойных ран указанным способом очищение ран от гнойно-некротических масс наступало на $12,2 \pm 0,18$ день, а в контрольной серии—на $19,8 \pm 0,44$ день. Средние сроки заживления гнойных ран наступали на $23,7 \pm 0,20$ день, средний процент суточного уменьшения площади раны составлял 4,2%, тогда как в контрольной серии заживление гнойных ран наступало на $39,6 \pm 0,53$ день, а средний процент суточного уменьшения площади ран составил всего лишь 2,5 (таблица).

При цитологическом исследовании в основной серии опытов была отмечена строгая последовательность смены клеточных элементов, их морфологическая сохранность, активное нарастание и быстрое созревание элементов репарации, что характерно для нормально протекающего раневого процесса.

Морфологическое изучение ран у животных экспериментальной и контрольной групп выявило существенные различия и особенности в динамике заживления в зависимости от способа лечения.

В условиях экспериментального аллоксанового диабета (контроль) регенеративные процессы в ранах замедлялись, а экссудативные и альтеративные усиливались. Это проявлялось в интенсификации отека и нейтрофильной инфильтрации, дистрофии клеток во все сроки наблюдения. А к концу второй недели происходила вторичная деструкция грануляционной ткани в связи с микротромбозом сосудов, что еще больше замедляло заживление ран.

Все эти причины вели к торможению контракции, вставочного роста и эпителизации. В то же время лечение гнойных ран у животных с аллоксановым диабетом диадинамическими токами в сочетании с 0,1% раствором калия перманганата ускоряло заживление гнойных ран, что послужило основанием для применения указанного метода лечения в клинической практике.

Нами проводилось также лечение 250 больных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в сочетании с сахарным диабетом (мужчин—95, женщин—155, возраст большинства больных был старше 60 лет). При этом у 60 больных был диагностирован диабет легкой формы, у 158—средней тяжести, у 32—тяжелой формы. Давность заболевания составила от нескольких месяцев до

Динамика сокращения размеров плоскостных гнойных ран у крыс с аллоксановым диабетом в зависимости от метода лечения и сроки их полного заживления ($M \pm m$)

Метод лечения	Колич. животных	Исходная площадь раны, мм ²	П л о щ а д ь р а н ы (мм ²)					Очищение	Заживление	Средний процент суточного уменьшения раны
			10-й день	15-й день	20-й день	25-й день	30-й день			
Дидинамофорез 0,1% раствора калия перманганата	60	400	289,7 \pm 9,68	132,0 \pm 6,79	39,8 \pm 1,72	0	0	12,2 \pm 0,18	23,7 \pm 0,20	4,2
Контроль	60	400	375,2 \pm 4,1	305,5 \pm 2,92	241,9 \pm 4,6	192,3 \pm 3,6	123,4 \pm 4,22	19,8 \pm 0,44	39,6 \pm 0,53	2,5

Примечание. Для всех серий и сроков исследования $P < 0,001$.

30 лет, у большинства больных—5—8 лет. У 45 [18%] из них сахарный диабет был выявлен впервые. Острые гнойно-воспалительные заболевания, потребовавшие оперативного вмешательства, распределялись: абсцессы, флегмоны—у 110 больных, карбункулы, абсцедирующие фурункулы—у 45, панариции, флегмоны кисти и стопы—у 60, прочие (гидраденит, гнойный лимфаденит, параоссальная флегмона, парапроктит, нагноившаяся киста копчика)—у 35 больных. Контрольную группу составили 100 больных с аналогичной патологией, у которых местное лечение гнойных ран проводилось средствами физической антисептики (10% раствором натрия хлорида до очищения их от гнойно-некротических масс, а затем мазевыми повязками).

По нашим данным, при лечении гнойно-воспалительных заболеваний у больных наблюдается падение уровня сахара в крови. Поэтому при подготовке больных к операции мы не добивались у них нормогликемии и аглюкозурии и считали оптимальной гипергликемию в пределах 10,0—11,0 ммоль/л и глюкозурию около 1%.

Во всех случаях операция заключалась в широком вскрытии и дренировании гнойника с удалением гнойных карманов и затеков. Операции по возможности проводились под внутренним тиопенталовым наркозом, который давал возможность полноценно, безболезненно вскрывать и производить ревизию гнойного очага.

В послеоперационном периоде начиная со следующего дня проводилось местное лечение послеоперационных гнойных ран с использованием диадинамических токов в сочетании с 0,1% раствором калия перманганата с помощью аппаратов «СНИМ-1» и «Тонус-2» с применением пластинчатых свинцовых электродов со стерильными прокладками. Электроды размерами 100—150 см² накладывались на расстоянии 3—5 см от краев раны и фиксировались резиновыми поясками или мешками с песком. Прокладки электродов предварительно смачивались 0,1% раствором калия перманганата. Применялся ток короткими периодами при общей продолжительности 10—12 минут с изменением полярности. Сила тока регулировалась по ощущению вибрации под электродами. Курс лечения составлял 12—15 ежедневных процедур.

Для проведения диадинамоэлектрофореза 0,1% раствора калия перманганата для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кисти и стопы применялись камерные диадинамические ванны по следующей методике. После туалета раны пораженную конечность погружали в стеклянную ванну с 0,1% раствором калия перманганата при температуре 38—40°C, затем на рану дополнительно воздействовали диадинамическими токами (короткими периодами) в течение 10—15 минут при силе тока 5—12 мА, причем отрицательный электрод погружался в раствор, а положительный—резиновым бинтом прикреплялся к пораженной конечности выше раны на 10—15 см. Курс лечения составлял 12—15 ежедневных процедур.

Было обнаружено, что у всех больных при лечении вышеуказанным методом ускоряется фаза гидратации и отмечается ранний переход в фазу дегидратации. Отмечается также быстрое уменьшение и исчезновение воспалительных явлений, очищение ран от гнойно-некроти-

ческих масс, раннее появление грануляций и эпителизации по сравнению с контрольной группой больных, у которых лечение проводилось средствами физической антисептики. Спустя 3—4 дня от начала лечения исчезали боли, отек, гиперемия кожи вокруг раны. Температура тела нормализовалась к 5—6-му дню. Средняя длительность фазы очищения раны от девитализированных тканей и начало появления грануляций составили 6—8 дней. Средние сроки пребывания больных в стационаре составили 25—27 дней.

Раннее очищение ран от гнойно-некротических масс и появление хороших грануляций позволило в кратчайший срок произвести пластические операции для закрытия раневого дефекта. Соответственно этому удалось снизить в 1,65 раза средний показатель койко-дней, по сравнению с контрольной группой больных.

Таким образом, можно утверждать, что разработанный метод диадинамоэлектрофореза 0,1% раствора калия перманганата в лечении гнойно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне сахарного диабета, содействует быстрейшему подавлению инфекции и интоксикации, ускорению нормализации обменных процессов, ацидоза, сокращению фазы гидратации, значительной активизации регенераторных процессов, тем самым способствуя улучшению результатов лечения этого тяжелого контингента больных.

Кафедра хирургии Ереванского
ГИУВ

Поступила 07. 07. 1987 г.

Ա. Գ. ԽՈՒՐՇՈՒԴՅԱՆ, Խ. Չ. ՇԱԽՈՅԱՆ

ՇԱՔԱՐԱԽՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԱԼԻՈՒՄԻ ՊԵՐՄԱՆԳԱՆԱՏԻ 0,1%-ՈՅ ԼՈՒՍՈՒՅԹԻ
ԻՆՎԻՆԼԱՄՈՒԼԵԿՏՐՈՒԿՏԻՎ ՆԵՐՈՒՄԸ ԲԱՐԱԽԱՆԿՈՒՄՔԱՅԻՆ
ՉԻՎԱՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԱՄԱՐ

Կալիումի պերմանգանատի 0,1%-ոց լուծույթի դիադինամոէլեկտրաֆորեզի տեղական օգտագործումը շաքարախտով հիվանդների մոտ թարախաբորբային հիվանդությունների կոմպլեքսային բուժման ժամանակ արագացնում է վերքերի մաքրվելը թարախանկրոտիկ զանգվածներից: Գրանուլյացիան և էպիթելիզացիան երևան են գալիս 1,65 անգամ ավելի շուտ, քան ֆիզիկական հակասեպտիկ միջոցների (10%-ոց նատրիումի քլորիդի լուծույթ, տարբեր քսուկային վիրակապեր) օգտագործման դեպքում:

A. G. KHURSHUDIAN, Kh. Z. SHAKHOYAN

THE APPLICATION OF DIADYNAMOELECTROPHORESIS WITH 0,1%
SOLUTION OF POTASSIUM PERMANGANATE IN TREATMENT OF
PYO-INFLAMMATORY DISEASES IN DIABETES MELLITUS

It is revealed that the diadynamoelectrophoresis with 0,1% solution of potassium permanganate in combined application improves microcirculation, peroxidation-reduction processes and necrolysis in treatment of pyo-inflammatory diseases in diabetes mellitus. The local hypoxia and acidosis

decrease, the local immune reactions and antiseptic effect of the preparation become stronger.

Due to this effect the wound's healing terms reduce and the time of the patient's stay at the hospital shortens.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян А. В., Оганесян С. С. Гнойные заболевания и гангрена конечностей при сахарном диабете. Ереван, 1979.
2. Соколовский В. Д. Лечение хирургических болезней у лиц, страдающих сахарным диабетом. М., 1968.
3. Шеметило И. Г., Воробьев М. Г. Современные методы электро- и светолечения. М., 1980.
4. Гусейнов Я. М. Дис. канд. М., 1982.

УДК 616.248—097

М. З. НАРИМАНОВ, П. Ш. ПОГОСЯН, С. Ш. ЛОРЕЦЯН, В. Г. АМАТУНИ

О МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

У больных бронхиальной астмой и хроническим астматическим бронхитом выявлены определенные изменения в концентрации сывороточных иммуноглобулинов, функциональной активности лимфоцитов и системе перекисное окисление липидов—антиокислительная активность. Установлена определенная связь между рядом изменений в системах иммунитета и перекисного окисления липидов при различных формах бронхиальной астмы.

Структура и функция системы иммунитета, как и других сложных саморегулирующихся систем, поддерживающих гомеостаз организма, во многом обусловлены метаболизмом клеточных белков и липидов. Изменениями в белково-липидных комплексах мембран лимфоцитов определяются нарушения их рецепторной функции в отношении внеклеточных агентов, активизирующих или подавляющих жизнедеятельность клетки [9]. В свою очередь, структура и функция мембранных липидов, их метаболизм и обновление находятся под контролем свободно-радикальных процессов окисления, выполняющих важную физиологическую функцию [4]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ), постоянно протекающее в мембранах клеток организма, поддерживается в физиологических пределах эндогенными антиоксидантами, определяющими в совокупности антиокислительную активность (АОА) [3].

В наших предыдущих работах [1] было показано усиление ПОЛ в мембранах эритроцитов и снижение АОА крови (α -токоферол, ферменты СОД, каталаза, пероксидаза) при бронхиальной астме (БА) и хроническом астматическом бронхите (ХАБ), степень которых зависела от тяжести течения заболевания и фазы патологического процесса. Было также показано, что состояние системы ПОЛ—АОА, определяемое по коэффициентам K_1 (α -токоферол/ПОЛ) и K_2 (СОД/ПОЛ \times 100) [2], точнее, чем ПОЛ, характеризует тяжесть течения и фазу заболевания.

В настоящей работе изучена взаимосвязь между отклонениями в системе ПОЛ—АОА, количественными изменениями сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и функциональной активностью лимфоцитов в патогенезе атопической и инфекционно-зависимой БА и ХАБ.

Обследовано 148 больных БА и ХАБ в возрасте от 20 до 60 лет. Все больные были разделены на группы по форме и тяжести заболевания: атопическая БА легкого течения (АБА₁) диагностирована у 15, инфекционно-зависимая форма заболевания легкого течения (ИЗБА₁) — у 20, средней тяжести (ИЗБА₂) — у 34 и тяжелая (ИЗБА₃) — у 24 обследованных. Все больные обследованы дважды: при поступлении в клинику (фаза обострения заболевания) и после курса лечения (фаза полной или неполной ремиссии); 16 больных ИЗБА обследованы на высоте приступа удушья, 18 — во время астматического состояния. Уровень ПОЛ определялся в мембранах эритроцитов по тесту с тнобарбитуровой кислотой в НАДФН-зависимой системе [4]. Концентрация α -токоферола в крови определялась по методу Duggan [12]. Для определения степени компенсированности системы ПОЛ—АОА нами рассчитывался коэффициент К (α -токоферол/ПОЛ). Количественное изучение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G проведено методом радиальной иммунодиффузии [13], а функциональная активность лимфоцитов оценена в реакции бластной трансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА) [10]. Результаты сопоставлялись с данными обследования контрольной группы (15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет).

Определение функциональной активности лимфоцитов (табл. 1) показало ее существенное снижение при обострении БА и ХАБ. Несмотря на некоторое повышение после курса лечения она оставалась достоверно ниже контрольных величин. Уровень РБТЛ при ХАБ соответствовал функциональной активности лимфоцитов при АБА₁ и ИЗБА₁. Степень снижения РБТЛ при ИЗБА зависела от тяжести течения заболевания. Обратные изменения обнаружены при изучении ПОЛ: при обострении БА и ХАБ уровень ПОЛ в мембранах эритроцитов выше, чем в ремиссии, причем степень усиления ПОЛ при ИЗБА зависела от тяжести течения заболевания. Концентрация α -токоферола претерпевала изменения, обратные по отношению к ПОЛ и близкие к РБТЛ. Еще большим оказалось соответствие изменений РБТЛ и К. Величина К при АБА₁ оказалась достоверно выше, чем при ИЗБА₁, что указывает на относительно большую компенсированность в системе ПОЛ—АОА при обострении АБА. Однонаправленность изменений РБТЛ и К и их зависимость от тяжести течения и фазы БА послужила основанием для проведения корреляционного анализа между ними. Достоверная прямая корреляция между РБТЛ и К в фазе обострения установлена только при ИЗБА ($r = +0,62$, $P < 0,05$). Полученные данные указывают на возможность токсического влияния продуктов ПОЛ на лимфоциты, что выражается в снижении их функциональной активности. При этом высокая степень корреляции между РБТЛ и К при ИЗБА и ее отсутствие при АБА ($r = +0,21$, $P = 0,1$) сви-

Система ПОЛ—АОА и функциональная активность лимфоцитов по РВТЛ к ФГА у больных БА и ХАБ

Таблица 1

Форма заболевания	п	РВТЛ с ФГА, %		ПОЛ, Нм МДА/мг белка		К (α-токоферол/ПОЛ)	
		обострение	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение	ремиссия
ХАБ	16	51,0±2,34*	59,9±0,61*	6,71±0,18*	6,65±0,15**	0,24±0,01*	0,36±0,02**
АБА ₁	15	53,7±1,62*	60,8±1,05*	4,81±0,21*	4,17±0,01**	0,37±0,03*	0,43±0,01**
ИЗБА ₁	20	51,7±1,04*	59,7±0,77**	7,23±0,42*	6,49±0,46*	0,30±0,02*	0,34±0,03*
ИЗБА ₂	34	49,2±1,75*	52,0±1,33*	9,29±0,89*	7,24±0,35*	0,24±0,01*	0,29±0,02***
ИЗБА ₃	24	44,7±1,17*	44,4±1,16*	11,67±0,23*	8,53±0,46**	0,15±0,05*	0,23±0,01*
Приступ	16	42,9±1,14*		12,14±0,94*		0,16±0,07*	
Астматическое состояние	18	40,8±1,24*		14,21±0,28*		0,12±0,06*	
Контроль	20	75,9±1,22		3,92±0,22		0,56±0,04	

Примечание. Здесь и в табл. 2 *—различие с контролем достоверно, **—различие между обострением и ремиссией достоверно.

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G (г/л) в сыворотке крови больных БА и ХАБ

Форма заболевания	п	Обострение			Ремиссия		
		IgA	IgM	IgG	IgA	IgM	IgG
ХАБ	18	1,69±0,18*	1,59±0,23	12,21±1,12	1,72±0,21*	1,63±0,21	12,51±1,08
АБА ₁	15	1,56±0,43*	1,54±0,18	16,50±1,64	1,93±0,31**	1,58±0,16	15,82±1,56
ИЗБА ₁	20	1,66±0,20*	1,76±0,25	13,30±1,98	1,91±0,19**	1,72±0,17	13,83±2,01
ИЗБА ₂	34	1,72±0,16*	1,63±0,19	13,81±0,52	1,84±0,14*	1,70±0,24	12,67±0,72
ИЗБА ₃	24	1,51±0,14*	2,08±0,22	10,24±0,48	1,82±0,16*	2,05±0,18	10,28±0,64
Приступ	16	1,58±0,18*	1,88±0,24	11,7±1,42			
Астматическое состояние	18	1,42±0,23*	1,66±0,18	10,18±0,96*			
Контроль	20	2,83±0,15	1,61±0,12	14,63±0,24			

детельствуют о том, что это влияние заметнее при ИЗБА, для которой в межприступном периоде характерна более выраженная декомпенсация системы ПОЛ—АОА.

Заслуживает внимания также анализ количественной динамики показателей К и РБТЛ, выраженной в % снижения при обострении по сравнению с контролем и в приросте после курса лечения относительно уровня при обострении. Снижение РБТЛ при БА относительно нормы оказалось тем большим, чем тяжелее протекало заболевание. Та же динамика изменений, только более выраженная, имела место в отношении К. После курса лечения отмечалось увеличение изучаемых показателей, причем прирост РБТЛ при ИЗБА средней тяжести и тяжелого течения существенно отставал от прироста К. При этом даже заметное увеличение уровня К после курса лечения при ИЗБА не обеспечивало его нормализации.

Таким образом, величина К при обострении БА и после курса лечения претерпевает более существенные, чем РБТЛ, изменения. Большая изменчивость К, в особенности при тяжелом течении заболевания, по-видимому, обусловлена тем, что нарушения в системе ПОЛ—АОА более адекватно отражают активность воспалительного процесса и тяжесть клинико-функционального состояния больного, чем отклонения в РБТЛ. Описанная неравномерность изменений К и РБТЛ может быть обусловлена также особенностями действия кортикостероидных препаратов, применяемых обычно при обострении ИЗБА_{2,3}, которые оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие наряду с выраженным противоаллергическим и иммунодепрессивным эффектом, отражающимся в подавлении функциональной активности лимфоцитов.

При обострении БА наблюдаются количественные изменения сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, механизмы которых до настоящего времени до конца не расшифрованы (табл. 2). Достоверное уменьшение IgA при обострении БА и ХАБ и прямая зависимость его от тяжести течения БА отражают снижение антибактериальной и противовирусной резистентности больных. При обострении ИЗБА получена прямая корреляция между IgA и К ($r = +0,68$, $P < 0,05$), указывающая на сопряженность дефицита IgA с нарушениями в системе ПОЛ—АОА в патогенезе БА, что может быть результатом иммунодепрессивного действия продуктов ПОЛ. При обострении АБА достоверная корреляция между К и IgA отсутствовала, что объясняется существенным отличием патогенетических механизмов АБА и ИЗБА и свидетельствует в пользу большей значимости изменений в системе ПОЛ—АОА и ее сопряженности с дефицитом IgA (гуморальным компонентом вторичной иммунологической недостаточности в развитии ИЗБА).

Известно, что наличие в крови определенного уровня антител, относящихся к IgG, препятствует формированию комплекса аллерген—IgE на мембранах тучных клеток и базофилов, инициирующего патохимическую стадию реакций гиперчувствительности немедленного типа [5]. У больных АБА в фазе обострения заболевания в межприступном периоде имело место увеличение концентрации сывороточных IgG,

что можно объяснить компенсаторной реакцией гуморального иммунитета, направленной на купирование ГНТ в иммунологической стадии развития заболевания. Снижение концентрации сывороточных IgG установлено нами при обострении ИЗБА и ХАБ и находится в прямой зависимости от тяжести течения ИЗБА. Последнее свидетельствует о возможной связи снижения IgG с инфекционным воспалением (коэффициент корреляции между IgG и К равнялся $+0,42$, $P > 0,05$). При АБА корреляция между уровнем IgG и К полностью отсутствовала ($r = -0,15$, $P > 0,1$).

Существенных сдвигов в концентрации сывороточных IgG при БА и ХАБ в работах большинства исследователей не выявлено [6, 10]. Заслуживает внимания работа Виггелл и соавт. [11], в которой показано повышенное сродство антител, относящихся к IgM, к антигену из легочной ткани. Эта закономерность выявлена при экспериментальном силикозе, во время которого имеет место активация аутоаллергических процессов. По данным Е. Ф. Чернушенко и Л. С. Когосовой [10], максимальные титры противолегочных антител обнаруживаются при тяжелом течении БА. Существенное увеличение концентрации IgM в крови зафиксировано нами при обострении ИЗБА. Увеличение концентрации IgM и значительное усиление ПОЛ при ИЗБА ($r = +0,48$, $P > 0,05$) может быть обусловлено включением аутоиммунных механизмов повреждения, одним из которых может быть усиление ПОЛ в органе, пораженном патологическим процессом, и накопление в нем свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием, что чревато изменением антигенной структуры клеток органа [7, 8].

Уровень ПОЛ в мембранах эритроцитов во время приступов удушья на 7,4% превышал уровень межприступного периода. На этом фоне имело место уменьшение концентрации α -токоферола на 9,5%. Наряду с этим во время приступа астмы имело место снижение РБТЛ с ФГА (на 6,8% по сравнению с межприступным периодом) при весьма индивидуальных колебаниях в концентрации IgA, IgM, IgG. В астматическом состоянии наступает значительное углубление декомпенсации в системе ПОЛ—АОА при наиболее выраженном снижении функциональной активности лимфоцитов и концентрации IgA и IgG. Последнее подтверждает значение усиления свободнорадикальных процессов окисления мембранных липидов в измененной иммунологической реактивности при БА, возникновении астматических приступов и астматического состояния.

Полученные данные подтверждают наличие связи между усилением ПОЛ в организме больных БА, истощением у них антиоксидентной активности и развитием вторичной иммунологической недостаточности. Связь эта, возможно, обусловлена токсическим воздействием продуктов ПОЛ на органы иммунитета, возникновением дефицита α -токоферола, нарушением иммунных механизмов, сдерживающих активность эндогенных и экзогенных факторов, инициирующих ПОЛ в различных органах и системах организма и, тем самым, формированием порочного круга, замыкающего ряд иммунологических и метаболических механизмов патогенеза БА. Выявленные различия в характере иммунологических нарушений в связи со сдвигами, происходящи-

ми в системе ПОЛ—АОА, указывают на возможность того, что одним из условий трансформации АБА в заболевание с инфекционно-зависимым течением является углубление нарушения компенсации в системе ПОЛ—АОА, сопровождающееся свободнорадикальным повреждением клеток и развитием иммунодефицита в системе органов дыхания. Приведенные данные вновь подчеркивают необходимость в антиоксидантной терапии больных БА, в особенности при угрозе развития астматического состояния или возникновении его.

Кафедра внутренних болезней ПСС факультетов
Ереванского медицинского института

Поступила 14/XII 1987 г.

Մ. Զ. ՆԱՐԻՄԱՆՈՎ, Ե. Շ. ՊՈԳՈՍՅԱՆ, Ս. Շ. ԼՈՐԵՏՅԱՆ, Վ. Գ. ԱՄԱՏՈՒՆԻ
ԲՐՈՆԽԻՏԻԱԿԱՆ ԱՍԹՄԱՅԻ ԻՄՈՒՆԱՍԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՏԱԲՈԼԻԿ
ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՀԱՐՑԻ ՄԱՍԻՆ

Բրոնխիալ ասթմայով և խրոնիկական ասթմատիկ բրոնխիտով 148 հիվանդների հետազոտումը հայտնաբերել է շիճուկային իմունազոբուլինների կոնցենտրացիայի, լիմֆոցիտների ֆունկցիոնալ ակտիվության և ճարպերի գերօքսիդացման ու հակաօքսիդանտային ակտիվության որոշակի փոփոխություններ:

Ուսումնասիրված ցուցանիշների կորելյացիոն վերլուծությունը որոշակի կապ է հայտնաբերել ճարպերի գերօքսիդացման և հակաօքսիդանտային պաշտպանության համակարգի որոշ փոփոխությունների ու իմունիտետի միջև՝ բրոնխիալ ասթմայի տարբեր ձևերի ժամանակ:

Ենթադրվում է բրոնխիալ ասթմայի ախտաբանության մեջ որոշ իմունախտաբանական մեխանիզմների պայմանավորվածությունը՝ ճարպերի գերօքսիդացման հակաօքսիդանտային պաշտպանության համակարգում որոշակի խանգարումներով:

M. Z. NARIMANOV, Ye. Sh. POGHOSSIAN, S. Sh. LORETSIAN, V. G. AMATOUNI

ON METABOLIC DEPENDENCE OF IMMUNOPATHOLOGY IN BRONCHIAL ASTHMA

In patients with bronchial asthma and chronic asthmatic bronchitis definite changes in the concentration of serum immunoglobulins, functional activity of lymphocytes and in the system of lipids peroxide oxidation are revealed. A certain interaction is established between a number of changes in immune system and lipids peroxide oxidation in different forms of bronchial asthma.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амадуни В. Г., Карагезян К. Г., Сафарян М. Д. Тер. арх., 1980, 3, с. 96.
2. Амадуни В. Г., Сафарян М. Д. Тер. арх., 1984, 8, с. 81.
3. Бурлакова Е. Б., Алексеенко А. В. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., 1975.
4. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
5. Гуштин И. С. Немедленная аллергия клетки. М., 1976.

6. Иммунологические механизмы заболеваний легких (под ред. М. М. Авербаха). М., 1981.
7. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М., 1985.
8. Маянский Н. Д., Маянский А. Д. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск, 1983.
9. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Михайлова А. А. Контроль и регуляция иммунного ответа. М., 1981.
10. Чернушенко Е. Ф., Когосова Л. С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. Киев, 1981.
11. Burrell R., Flanstry, DeNeep D. Am. Resp. Dis., 1974, 109, 106.
12. Duggan D. D. Arch. Biochem., 1959, 84, 116.
13. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. E. Immunochemistry, 1963, 2, 233.

УДК 616.24—002.1—053.2

Р. Г. БАРСЕГЯН

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА

Изучены особенности наиболее часто встречающихся синдромов при тяжелых формах пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от этиологического фактора. Установлено, что наиболее тяжелые, угрожающие жизни синдромы и затяжное течение были отмечены при осложненных формах пневмонии вирусно-бактериальной этиологии. Показаны пути проведения своевременной интенсивной терапии.

В настоящее время подавляющее большинство (70% и более) острых пневмоний у детей раннего возраста развивается на фоне острых респираторных вирусных инфекций [1, 2]. Клинические особенности пневмонии у больных в известной степени определяются своеобразием тех острых респираторных вирусных инфекций, на фоне которых они возникают [3]. На первичные вирусные поражения легких нередко наслаивается вторичная бактериальная инфекция, подтверждаемая нарастанием титра противостафилококковых антител в сыворотке крови в динамике заболевания [4, 5]. При тяжелых формах пневмонии может возникнуть ряд синдромов, угрожающих жизни детей и влияющих на течение заболевания.

В настоящей работе мы выделили наиболее часто встречающиеся синдромы при острой пневмонии у детей раннего возраста в зависимости от этиологического фактора. На клинической базе Республиканского пульмонологического центра были обследованы 600 детей в возрасте от 8 дней до 3 лет, страдающих тяжелой, осложненной формой пневмонии. Диагноз пневмонии основывался на тщательном клиническом обследовании и был подтвержден рентгенологически. Для выяснения этиологии пневмонии пользовались методами иммунофлюоресценции и серологических реакций. Для ранней и дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций исследовали мазки из носоглотки с помощью иммунофлюоресценции по прямому методу Кунса. Приготовление, окраска и исследование препаратов проводилось по

общепринятой методике Н. Н. Жилиной [2] с использованием люминесцентного микроскопа МЛ-2.

Параллельно были исследованы парные сыворотки крови в серологических реакциях: реакция связывания комплемента с аденовирусным антигеном, реакция задержки гемагглютинации с гриппозными антигенами А₂ и В, парагриппозными антигенами I, II, III типов. Определялись также антистрептолизин-О, стрептококковая антигалауронидаза и антистафилолизин.

Как следует из данных таблицы, нейротоксикоз чаще и в более тяжелой форме наблюдали в группе детей с гриппом А₂ и у детей со смешанной вирусной инфекцией. При аденовирусных пневмониях заболевание протекало на фоне ярко выраженных катаральных явлений и сопровождалось заметной дыхательной недостаточностью. Несколько реже был отмечен нейротоксический синдром при гриппе В, парагриппе и РС-инфекции. Следует отметить, что нейротоксикоз наблюдался у всех больных при сочетании вирусной инфекции с бактериальной.

Кардиореспираторный синдром был обнаружен при гриппе А₂, при РС-вирусной инфекции и при смешанной вирусной инфекции, чаще этот синдром встречался при сочетании вирусной инфекции с бактериальной. Так, при сочетании вируса А₂ с бактериальной инфекцией кардиореспираторный синдром наблюдали в 2, 5, а при РС-вирусной и смешанной вирусной инфекции в 2 раза чаще (таблица).

При осложненной форме пневмонии гриппозной А₂ этиологии наблюдалось расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно выраженное при сочетании с бактериальной инфекцией. Диспептический синдром выявлен у больных гриппом В, при чисто аденовирусной и при сочетании аденовирусной инфекции с бактериальной. Реже наблюдался этот синдром при парагриппозной и РС-вирусной инфекциях и несколько чаще—при сочетании этих вирусов с бактериальной инфекцией. Следует отметить, что у большинства детей диспептические явления развивались в первые дни заболевания. Стул был жидкий, непереваренный, с небольшим количеством слизи, частотой 5—8 раз в сутки. Лабораторными исследованиями кала были выявлены патологические примеси: слизь, лейкоциты 3—4 в поле зрения. Кишечный синдром длился 2—6 дней. Вероятно, эти нарушения были вызваны непосредственным воздействием вирусов на желудочно-кишечный тракт и явились одним из проявлений гриппозной А₂ и аденовирусной инфекции у детей раннего возраста.

При пневмонии гриппозной А₂ этиологии у 45 обследованных детей были обнаружены изменения в моче: белок от 0,033 до 0,169%, измененные эритроциты (6—8) и лейкоциты (6—20) в поле зрения—у 12 больных, следы белка, эритроциты (2—4) и лейкоциты (3—5 в поле зрения)—у 33 детей. Примерно такие же изменения в моче были отмечены, но несколько реже, и при других вирусах. Причем в период реконвалесценции все изменения исчезали. Вероятно, эти сдвиги были связаны с небольшим раздражением мочевыводящих путей и повышенной проницаемостью почек, обусловленной воздействием изученных вирусов. При осложненных формах вирусно-бактериальной этиологии из-

Особенности клиники и течения пневмонии в зависимости от этиологического фактора

Этиология	Нейротоксикоз		Кардиореспираторный		Диспептический		Мочевой		Гепатоланальный		Затяжное течение		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Грипп А2	В	78	60,5	22	17,0	41	31,8	45	34,9	37	28,7	11	8,5
	ВБ	71	100,0	31	43,1	34	47,9	29	40,9	52	73,4	60	84,5
Грипп В	В	11	44,0	—	—	6	24,0	4	16,0	3	12,0	3	12,0
	ВБ	16	80,0	3	15,0	5	25,0	5	25,0	7	35,0	12	60,0
Аденовирусы	В	46	52,8	—	—	28	32,2	19	21,8	61	38,6	60	37,2
	ВБ	37	100,0	4	10,8	17	45,8	13	35,1	20	54,2	28	75,7
Парагрипп	В	29	42,7	3	4,4	11	13,5	18	26,5	23	33,8	18	14,8
	ВБ	30	100,0	2	6,7	6	20,0	11	36,7	13	43,3	22	73,3
РС-вирус	В	19	42,2	7	15,5	7	15,5	11	24,4	32	70,1	5	5,2
	ВБ	15	100,0	5	33,3	6	40,60	75	46,0	15	100,0	15	100,0
Смешанная	В	41	93,2	15	18,9	16	39,0	13	31,7	21	50,5	30	73,9
Вирусная	ВБ	35	100,0	13	37,1	16	46,3	14	40,0	35	100,0	24	80,0

Примечание. В—вирусная, ВБ—вирусно-бактериальная.

менения в моче обнаруживались чаще, причем у большинства больных в период реконвалесценции они нормализовались. Выявление мочевого синдрома на практике вызывает определенные сложности сбора мочи у детей раннего возраста, тем более суточной или трехчасовой. Для раннего выявления этого синдрома при острых пневмониях вирусной и вирусно-бактериальной этиологии следует шире использовать в детских стационарах исследование мочи по Нечипоренко, по Аддису, выявление активных лейкоцитов и т. д.

Заслуживает внимания выделение гепатолиенального синдрома при различных формах пневмонии. При осложненных формах он чаще наблюдается при РС-вирусной, смешанной вирусной, аденовирусной инфекциях, при парагриппе, при гриппе А₂ и гриппе В. При пневмонии вирусно-бактериальной этиологии этот синдром наблюдался чаще и был более устойчивым.

Необходимо отметить, что затяжное течение заболевания при пневмониях чаще обнаруживалось при аденовирусной и смешанной вирусной этиологии. При сочетанной вирусно-бактериальной этиологии затяжное течение наблюдалось у большинства больных.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о необходимости оберегать больных с острыми респираторными заболеваниями, осложненными пневмонией, от бактериального наслоения и, наоборот, при бактериальной пневмонии—от вирусного наслоения. Кроме того, следует диагностировать не только пневмонию, но и острую респираторную инфекцию, на фоне которой она развивалась и, основываясь на характерных клинико-лабораторных и рентгенологических критериях, одновременно выделять ведущий синдром для своевременного проведения интенсивной терапии.

Кафедра педиатрии
Ереванского медицинского
института

Поступила 13/II 1987 г.

Խ. Հ. ՐԱՐՍԵՂՅԱՆ

ՍՈՒՐ ԹՈՔԱՐՈՐԲԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՆՁԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՎԱՂ ՀԱՍԱԿԻ ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՄՈՏ՝ ԿԱԽՎԱՍ ԷԹԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՅԱԿՏՈՐԻՑ

Վաղ հասակի երեխաների մոտ ուսումնասիրված են թոքաբորբերի ծանր ձևերի ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող սինդրոմների առանձնահատկությունները՝ կախված էթիոլոգիական ֆակտորից: Հետազոտությունը ցույց է տվել, որ առավել ծանր, կյանքին սպառնացող սինդրոմները, ինչպես նաև՝ հիվանդության ձգձգվող ընթացքը առավել բնորոշ են վիրուս-բակտերիալ էթիոլոգիայի թոքաբորբերի բարդացած ձևերին:

Հիմնվելով բնորոշ կլինիկա-լաբորատոր և ուսումնասիրված սինդրոմների վրա անհրաժեշտ է ախտորոշել ոչ միայն թոքաբորբը, այլև սուր ռեսպիրատոր վիրուսային ինֆեկցիան, որի ֆոնի վրա այն զարգացել է, միաժամանակ առանձնացնելով հիմնական սինդրոմը՝ ինտենսիվ բուժումը ճիշտ և ժամանակին կազմակերպելու համար:

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF ACUTE
PNEUMONIAS IN CHILDREN OF EARLY AGE, DEPENDENT ON
THE ETIOLOGIC FACTORS

It is established that the most serious, threatening for the life syndromes and prolonged course have been observed in complicated forms of pneumonia of viral-bacterial etiology. The ways of conduction of the timely intensive therapy are recommended.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Домбровская Ю. Ф. Вестн. АМН СССР, 1978, 1, с. 25.
2. Жилина Н. Н. Дис. канд. М., 1966.
3. Иванов Н. Р. В кн.: Мат. VIII симпозиума педиатров социалистических стран по проблемам пульмонологии. М., 1981, с. 28.
4. Таточенко В. К., Рачинский С. В. В кн.: Мат. Всес. конф: Профилактика, диагностика и лечение острых пневмоний у детей. М., 1978, с. 3.
5. Таточенко В. К. Острые заболевания органов дыхания у детей. М., 1981.
6. Чешик С. Г. Педиатрия, 1980, 1, с. 31.

УДК 616.72—002

Е. С. ЖОЛОВА, И. Е. ШАХБАЗЯН, Ю. М. ЗАРЕЦКАЯ,
О. В. УЛЫБИНА, Р. Я. ВОЙЛОКОВА

HLA-АНТИГЕНЫ У БОЛЬНЫХ С ЮВЕНИЛЬНЫМ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ВТОРИЧНЫМ
АМИЛОИДОЗОМ

Проведен поиск иммуногенетических маркеров развития вторичного амилоидоза у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Выявлена ассоциация антигенов гистосовместимости HLA—A10, B5, DR3 с развитием амилоидоза у данных больных.

Один из наиболее тяжелых исходов ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА)—формирование вторичного амилоидоза (А) приводит к необратимым изменениям внутренних органов и является наиболее частой причиной смерти больных ЮРА. Частота развития вторичного амилоидоза при ЮРА варьирует, по данным различных авторов, от 9,7 до 18,4% [6, 13].

Прогнозирование течения ЮРА, в том числе возможности развития вторичного амилоидоза, в настоящее время основано преимущественно на динамическом наблюдении за клинико-лабораторными проявлениями заболевания [4]. Проводится активный поиск генетических маркеров ревматических болезней, позволяющих не только выявлять лица, предрасположенные к развитию определенного заболевания, но и прогнозировать его течение и исход. Особое значение в этом поиске приобрели антигены гистосовместимости (HLA), тесно связанные с регуляцией иммунного ответа и, возможно, непосредственно включенные в патогенез заболевания. Но среди научных публикаций, посвященных

этиопатогенезу ревматических заболеваний (РЗ), только ограниченное число работ содержит данные иммуногенетического обследования больных вторичным амилоидозом на фоне РЗ [3, 12, 15].

Нами обследовано 12 детей русской национальности с вторичным амилоидозом, развившимся на фоне ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА+А). Диагноз ЮРА ставился на основании критериев АРА и модификации, принятой ревматологами социалистических стран. Диагноз амилоидоза во всех случаях подтвержден морфологически (исследованием биоптата слизистой прямой кишки). Все 12 больных были с суставно-висцеральной формой ЮРА (3—с вариантом Стилла, 7—с аллергосептическим вариантом, 2—с отдельными висцеритами).

Иммуногенетическое обследование включало определение антигенов гистосовместимости HLA—A, B, DR сублокусов методом комплимент-зависимой цитотоксичности на выделенных лимфоцитах периферической крови с использованием микротехники, предложенной Теракаки (по [2]). Контролем служили результаты проведенного нами иммуногенетического обследования 98 детей с ЮРА, типированным по A, B, DR сублокусам, а также ранее проведенное популяционное иммуногенетическое обследование 350 доноров. Для выявления достоверности связи HLA-антигенов с развитием вторичного амилоидоза среди больных с ЮРА вычислялся критерий Пирсона (χ^2) и критерий относительного риска (RR) [2].

Проведенный анализ преморбидного фона не выявил значительных различий между группами больных ЮРА+А и ЮРА по ряду особенностей течения антенатального и раннего периодов жизни, частоте интеркуррентных заболеваний и наличию хронических очагов инфекции, особенностям аллергической реактивности и предполагаемому провоцирующему фактору. Не было также отличий в наследственной предрасположенности к РЗ в семьях у родственников I степени родства. В то же время определялись значительные различия в социальных и материально-бытовых условиях жизни: в группе ЮРА+А 7 детей из 12 (58,3%) были из неполных, малообеспеченных семей с плохими жилищными условиями, в то время как среди 98 больных с ЮРА только 20% детей жили в аналогичных условиях.

Клинические проявления заболевания зависели от формы, варианта ЮРА. Амилоидное поражение почек наблюдалось у всех больных: у 7 детей (58,3%) в протеинурической стадии, 3 детей (25%) были с нефротическим синдромом и у 2 (16,7%) развилась хроническая почечная недостаточность с нефротическим синдромом. Стадия поражения почек зависела от длительности и активности ревматоидного процесса. Помимо почечных изменений, наиболее частыми экстраартикулярными проявлениями были гепатолиенальный синдром у 10 больных, у 2—изолированное увеличение печени, кардит—у 11, пневмонит—у 2 и сыпь аллергического характера—у 3 больных. Генерализованный суставной синдром отмечен у 3, полиартрит—у 6 и пауциартрит—у 3 больных. Средняя длительность заболевания составляла 3,9 лет. Развитие амилоидоза выявлялось в среднем на 2—3-й год заболевания.

У всех больных ЮРА имел быстро прогрессирующий характер, сопровождался высокой гуморальной и иммунологической активностью.

Данные иммуногенетического обследования приведены в таблице.

Частота некоторых HLA-антигенов у больных вторичным амилоидозом на фоне ЮРА и у больных ЮРА

HIA	ЮРА+А	ЮРА	Контроль
	п=12 (10)	п=98 (65)	п=350 (225)
AI	33,3*	22,6*	19,1
A10	41,7**	18,0	11,4
B5	33,3**	15,3	16,0
B8	25,0	15,3	13,1
B35	25,0	16,0	16,0
B 27	16,7	28,6*	10,9
B 40	25,0	26,0*	14,0
B 7	—	24,5	20,6
DR3	50,0*	29,2	26,2
DR5	40,0	51,0*	25,8

Примечание. *—достоверно выше, чем в группе ЮДА, *—достоверно выше, чем в контроле, —достоверно ниже, чем в группе ЮРА (в скобках число типированных по DR).

У больных с вторичным амилоидозом, как и с ЮРА, отмечалось достоверное повышение частоты AI (33,3%) по сравнению с контролем (19,1%). Частота ряда антигенов гистосовместимости в этой группе оказалась достоверно выше, чем в группе ЮРА: B5 встречался у 33,3% больных (в группе ЮРА—15,3%, в контроле 16,0%) ($\chi^2=2,5$, $p<0,05$; RR-2,6); A10—у 41,7% больных при частоте 18,0% в группе ЮРА ($\chi^2=3,7$; $p<0,05$; RR-3,3) и популяционном уровне 11,4% ($\chi^2=9,8$; $p<0,002$; RR-5,6); DR3 отмечен у 50,0% больных против 26,2% в контроле ($\chi^2=2,73$, $p<0,05$; RR-2,73) и 29,2% в группе ЮРА (различие с группой ЮРА+А статистически недостоверно). В то же время достоверные ассоциации HLA—B27, B40, DR5 с развитием ЮРА в целом в группе больных с вторичным амилоидозом выявлены не были. HLA—B7 не встретился ни у одного больного. Повышение частоты B35 и B8 не было статистически достоверным.

Таким образом, неоднократно определяемая [5, 9, 10] связь HLA—B27 и DR5 с развитием ЮРА, подтвержденная нами в группе ЮРА, у больных с вторичным амилоидозом не обнаружена. Это противоречит данным Pasternak и Wafiq [12, 15], которыми установлено повышение частоты B27 у больных с развитием амилоидоза на фоне РЗ, в том числе и при ЮРА. Но, как и в нашем исследовании, группы типированных больных были малочисленны (до 12 человек), что, видимо, требует дальнейшего накопления сведений об иммуногенетических особенностях вторичного амилоидоза.

Достоверное повышение частоты HLA—B5 согласуется с данными обследования больных с вторичным амилоидозом [3]. Выявленная нами ассоциация DR3 с развитием вторичного амилоидоза при ЮРА в

известной нам литературе не встречалась, хотя многочисленными исследованиями была подтверждена связь HLA—DR3 с тяжелым, «системным» вариантом течения РА [7, 11]. Неоднократно отмечалась ассоциация В8 и DR3 с развитием токсического поражения почек препаратами золота и Д-пеницилламина [8, 11, 14]. В настоящее время на основании многочисленных иммуногенетических исследований предложена гипотеза ассоциации гаплотипа А1-В8-DR3 с высокой (патологически повышенной) иммунологической реактивностью к различным антигенам, возможно, за счет перекрестных реакций; выявлено, что В8-DR3 связан с дисбалансом иммунорегуляторных клеток, лежащих в основе аутоиммунных реакций и аллергий [1, 2].

Неудовлетворительные материально-бытовые условия, достоверно чаще выявляемые при развитии вторичного амилоидоза у больных ЮРА, могут иметь самостоятельное значение как средовой фактор предрасположенности к развитию вторичного амилоидоза; возможно также влияние сниженного эмоционального тонуса детей, растущих в неблагополучных семьях, а также отсутствие должного внимания к комплексному регулярному лечению в этих условиях.

Выявленная ассоциация HLA—A10, В5, DR3 может иметь некоторое прогностическое значение как фактор предрасположенности к развитию вторичного амилоидоза.

Дальнейшее иммуногенетическое изучение больных с вторичным амилоидозом поможет не только выделить маркеры этого грозного осложнения РЗ, но и в теоретическом плане позволит уточнить функции и значение HLA-антигенов, их роль в иммунных механизмах и в патогенезе заболевания.

И Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова,
НИИ трансплантологии и искусственных органов

Поступила 26/І 1988 г.

Ե. Ս. ԺՈՂՈՐՈՎԱ, Ի. Ե. ՇԱՀՐԱԶՅԱՆ, ՅՈՒ. Մ. ԶԱՐԵԿՅԱՆ,
Օ. Վ. ՍՈՒՐԲԵՆԱ, Ռ. ՅԱ. ՎՈՅԼՈՎՈՎԱ

HLA-ԱՆՏԻԳԵՆՆԵՐԸ ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԱՄԻԼՈԻԴՈԶՈՎ ՊԱՏԱՆԵԱԿԱՆ ՌԵՎՄԱՏՈՒԴ ԱՐԹՐԻՏՈՎ ՀԻՎԱՆԿՆԵՐԻ ՄՈՏ

Անց է կացվել երկրորդային ամիլոիդոզի զարգացման HLA-համապարզի իմունադենետիկ մարկերների որոնում պատանեկական ունևատորի արթրիտով (ՊՌԱ) հիվանդ երեխաների մոտ՝ առանց երկրորդային ամիլոիդոզի ՊՌԱ հիվանդ երեխաների և առողջ դոնորների խմբերի համեմատությամբ: Հայտնաբերված են HLA-A10, B5, DR3 հյուսվածահամատեղելիության անտիգենների հավաստի ասոցիացիաներ այդ հիվանդների մոտ երկրորդային ամիլոիդոզի զարգացման ընթացքում: Հաստատված է, որ երկրորդային ամիլոիդոզի զարգացումը ՊՌԱ հիվանդ երեխաների մոտ պայմանավորված է սոցիալ-տնտեսական և կենցաղային պայմաններով:

HLA—ANTIGENS IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH SECONDARY AMYLOIDOSIS

The search of immunogenetic markers of the secondary amyloidosis development in children with juvenile rheumatoid arthritis has been carried out. The association of antigens of histocompatibility HLA—A10, B5, DR 3 in the development of amyloidosis has been revealed in such patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П. Иммунол., 1985, 3, с. 5.
2. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика. М., 1983.
3. Мухин Н. А. Автореф. дис. докт. М., 1981.
4. Улыбина О. В. Дис. канд. М., 1982.
5. Шахбазян Н. Е., Жолобова Е. С., Зарецкая Ю. М., Войлокова Р. Я. Распределение антигенов гистосовместимости у больных ЮРА. Мат. республ. научно-практ. конф. Лит. ССР, ч. II. Вильнюс, 1985, с. 101.
6. Яковлева А. А., Брызгунов Н. П. Педиатрия, 1971, 6, с. 81.
7. Яковлева Д. Б., Беневоленская Л. В., Орлов-Морозов А. В., Кашина Н. М. Тер. арх., 1985, 8, с. 80.
8. Ford P. M. J. of Rheumatology, 1984, 11, 3, 259.
9. Forre F., Dobloug H. et al. Arthritis and Rheumatism, 1983, 26, 1, 35.
10. Morling N., Hellesen G., Jacobsen J. et al. Tissue Antigens, 1981, 17, 4, 433.
11. Panayi G. S., Wolley P. H., Griffin J. In: Trends in Inflammation research. Basel., 1980, 66.
12. Pa sternak A., Tilikoinen A., Koskimies S. In: Amyloid and amyloidosis, Amsterdam, 1980, 200.
13. Rostropowicz-Demisiwicz, Berkou E. II. ARXV Congress International. De Rheumatologie, June, 1981, Paris (с. 4), № 0711—0718.
14. Thumb N., Scherak O., Mayr W. P., Smollen G. S. Abstract XVI, Intern. Congress of Rheumatology. Sidney-Australia, 1985.
15. Wafin P., Wegelius O., Falk H., Koskimies A. In: Amyloid and amyloidosis, Amsterdam, 1980, 205.

УДК 616.61—006.373.4—08

К. Г. ТЕР-АКОПОВА, Г. Г. ДОЛЯН, А. Г. ДЖАНВЕЛЯН

К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Ультразвуковой мониторинг женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, позволил установить, что наиболее информативными эхографическими показателями при данном синдроме являются объем, площадь поверхности, индекс окружности, а также фолликулярный индекс яичника.

Выявлена определенная зависимость между размерами органа, характером фолликулогенеза, величиной ЛГ/ФСГ коэффициента, концентрацией тестостерона и прогестерона в плазме крови. Варьанты фолликулогенеза целесообразно учитывать при назначении адекватной гормонотерапии.

В последние годы большое внимание уделяется вопросам диагностики и лечения поликистоза яичников [1, 2, 5, 7, 12]. Трудность диффе-

рениальной диагностики, разноречивость данных объективной оценки синдрома поликистозных яичников (СПЯ) делают необходимым поиск новых диагностических критериев. Одним из современных методов диагностики этой патологии является ультразвуковое сканирование.

По данным ряда авторов [8, 9, 11], эхографическими признаками поликистозных яичников является двустороннее увеличение яичников и появление в строме жидкостных включений диаметром 0,3—0,8 см. Однако имеются сообщения о нормальных размерах яичников при данной патологии [6]. Существует также мнение, что наличие множественных жидкостных структур не всегда является несомненным признаком синдрома поликистозных яичников, а может быть следствием различных патологических процессов [3, 4, 10].

В литературе по изучению СПЯ мы не встретили данных о характере фолликулярного развития при различных клинических вариантах синдрома, хотя это, несомненно, может играть существенную роль для проведения адекватной гормональной терапии.

Разноречивость литературных данных и необходимость уточнения ультразвуковых критериев СПЯ явились предпосылками для наших исследований.

Эхографически были обследованы 50 бесплодных женщин с диагнозом СПЯ, поставленным в результате комплекса клиничко-лабораторных исследований, включающих клиническое обследование, тесты функциональной диагностики яичников, рентгенографию черепа, гормональные исследования, проведение нагрузочных проб, лапароскопию, биохимические исследования крови.

Средний возраст больных колебался в пределах $26,7 \pm 0,6$ лет. Регулярные менструальные циклы отмечены лишь у 5 пациенток, у остальных констатировалась олигоменорея с продолжительностью цикла 36—50 дней. Идентичность полученных данных позволила нам объединить всех обследованных независимо от длительности менструального цикла.

Эхографическое исследование проводилось по принятой методике наполненного мочевого пузыря на аппаратах «Диасонограф-НЕ 4200», работающем в режиме «серой шкалы» и «Ташиба-САЛ 50» — в реальном масштабе времени с использованием датчика 2,25—3,0 МГц при глубине зондирования 300 мм.

Для обеспечения полной эхографической характеристики нами проводились измерения матки и яичников в трех проекциях (длина, переднезадний размер, ширина); определялись объем, площадь поверхности, индекс окружности яичников, а также фолликулярный индекс.

Объем яичника рассчитывали по формуле для вращающегося эллипса $\frac{\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{переднезадний размер}}{2}$ (см³).

Площадь поверхности определяли по формуле:

$\frac{\pi}{4} \times \text{диаметр максимальный} \times \text{диаметр минимальный}$ (см²).

Для характеристики формы органа нами применено определение индекса округности: $\frac{\text{диаметр минимальный}}{\text{диаметр максимальный}} \times 100$.

Фолликулярный индекс рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{количество жидкостных структур (0,3—0,7 см)}}{\text{площадь поверхности}}$$

Ультразвуковой мониторинг проводили начиная с 7—9-го дня менструального цикла, частота исследований подбиралась индивидуально в зависимости от динамики структурных изменений в органе.

Параллельно с эхографией проводился динамический контроль гормонального профиля радиоиммунным методом с определением в крови ФСГ, ЛГ, тестостерона (Т), эстрадиола (Э), прогестерона (Пр). Последний определялся в позднюю лютеиновую фазу при регулярном менструальном цикле и за 10—12 дней до предполагаемой менструации при олигоменорее.

Данные, полученные нами при анализе эхографических и гормональных показателей обследованных больных и представленные в таблице, свидетельствуют о наличии статистически достоверных различий во всех эхографических показателях: более чем в два раза определено увеличение объема яичников, фолликулярного индекса, значительно превышали величины контрольных показатели площадь поверхности и индекс округности яичника.

Несмотря на отсутствие достоверных статистических различий в концентрациях ФСГ и эстрадиола, наиболее показательным является увеличение концентрации ЛГ, тестостерона, прогестерона. Значительное увеличение ЛГ/ФСГ коэффициента указывает на связь гормональных и структурных показателей.

Эхографический мониторинг в течение менструальных циклов позволил нам выделить в обследованной группе 5 подгрупп в зависимости от характера изменений фолликулярного аппарата. Так, у 3 пациенток (I подгруппа) выявлены овуляторные циклы, однако наблюдался более медленный рост доминантного фолликула по сравнению с контрольной группой, достигающего $1,76 \pm 0,1$ см перед овуляцией. В 8 менструальных циклах (II подгруппа) нами выявлен рост доминантного фолликула до $1,3 \pm 0,08$ см, в котором в дальнейшем эхографически обнаруживалось появление плотных структур, свидетельствующих о лютеинизации без овуляции. В названных группах выявлялся рост сопряженных фолликулов, не достигающих зрелости.

Следующие две подгруппы характеризовались большим количеством жидкостных структур, о чем свидетельствует высокий фолликулярный индекс. При большой схожести данных подгрупп по эхографическим показателям мы считали целесообразным их раздельное изучение, т. к. в III подгруппе нами были прослежены динамические изменения с увеличением количества фолликулов в течение цикла, о чем свидетельствовало достоверное увеличение объема яичников в середине цикла, в то время как в IV подгруппе объем яичников в течение цикла достоверно не изменялся.

Эхографические и гормональные показатели синдрома поликистозных яичников

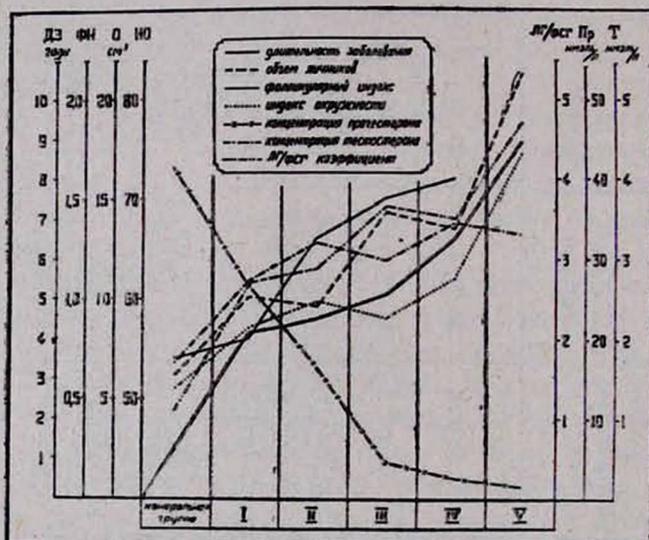
Группа	Контрольная группа	СПЯ (вся обследованная группа)	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа	IV подгруппа	V подгруппа
Количество обследований	15	50	3	8	19	15	5
Возраст	28,9±1,1	26,7±0,6	27,3±1,4	25,8±1,5	27,4±0,0	27,3±0,9	23,8±1,8
Длительность заболевания	—	5,7±0,3	4,3±1,0	4,5±1,2	5,2±0,4	6,5±0,2**	8,8±0,9**
Объем яичника, см ³	6,2±0,2	13,7±1,1*	10,1±1,4*	9,6±1,4*	14,2±0,09**	13,5±1,1*	21,1±5,7**
Площадь поверхности, см ²	3,7±0,1	7,1±0,4*	5,9±0,1*	5,2±0,5*	7,5±0,4**	7,1±0,5*	9,3±1,9*
Индекс окружности	51,0±3,1	61,1±1,5*	57,0±5,5	59,3±2,6*	58,0±1,8*	61,1±3,9*	75,4±6,5*
Фолликулярный индекс	0,7±0,05	1,4±0,05*	0,8±0,07*	1,3±0,07**	1,5±0,06**	1,6±0,07**	—
Диаметр фолликула, см	2,1±0,2	—	1,76±0,1*	1,3±0,02*	—	—	—
ФСГ мЕ/л	3,7±0,7	4,8±0,5	2,4±0,7	5,7±1,1	4,7±1,1	4,6±0,9	5,7±0,8
ЛГ мЕ/л	3,8±0,5	15,6±1,6*	6,9±1,8	14,4±2,7**	15,9±3,3*	13,6±1,6*	27,0±6,0**
ЛГ,ФСГ	1,1±0,09	3,4±0,3*	2,7±0,4*	2,9±0,4*	3,6±0,2*	3,5±0,8*	4,7±0,5*
T—нмоль/л	1,7±0,2	3,2±0,2*	3,1±0,1*	3,2±0,3*	2,9±0,3*	3,4±0,4*	3,3±1,2*
Э—нмоль/л	273,9±42,7	286,1±24,3	286,7±48,6	387,0±55,6	413,4±49,3	268,2±14,0	292,0±56,0
Пр—нмоль/л	41,9±3,9	8,3±1,49*	27,0±2,4*	16,5±1,7*	4,8±0,6**	2,5±0,5**	1,5±0,5*

Примечание. *—достоверность по сравнению с контрольной группой, **—достоверность по сравнению с предыдущей подгруппой.

У подгруппа по эхографическим параметрам значительно отличалась от перечисленных. Так, объем, площадь поверхности яичника превышали эти показатели контрольной группы более чем в 3 раза. Индекс округлости, характеризующий более округлую форму органа, также значительно выше у этих больных. Необходимо отметить, что в данной группе нами не вычислялся фолликулярный индекс, ибо яичники представляли собой эхо-плотные образования. Это может быть объяснено тем, что яичники, сходные по экзогенности с маткой, имеют меньшие по размерам фолликулы, ввиду чего многочисленные внутренние поверхности скорее увеличивают, чем уменьшают плотность яичников.

Как видно из представленных данных, наиболее информативными эхографическими показателями для диагностики СПЯ являются объем яичников, фолликулярный индекс, индекс округлости, а гормональными—концентрация ЛГ, тестостерона, ЛГ/ФСГ коэффициент.

Целесообразность выделения указанных подгрупп обусловлена необходимостью выбора адекватной гормонотерапии в каждом отдельном случае. Не исключено, что единый подход к лечению различных подгрупп СПЯ является причиной отсутствия эффекта в ряде случаев.



С нашей точки зрения, выделенные подгруппы СПЯ являются не отдельными формами, а лишь стадиями развития заболевания, что подтверждается достоверным увеличением фолликулярного индекса, объема, индекса округлости яичников, концентрации ЛГ, тестостерона и достоверным уменьшением прогестерона, коррелирующими с длительностью заболевания (рис.)

Таким образом, эхографические параметры поликистозных яичников—величины объема, площади поверхности, индекса округлости, фолликулярного индекса яичников могут быть определены как комплекс эхографических критериев СПЯ. Однако для большей достоверности эхографические показатели целесообразно сопоставлять с гор-

мональными: концентрацией ЛГ, тестостерона, величиной ЛГ/ФСГ коэффициента.

При назначении гормональной терапии при СПЯ следует также учитывать выделенные подгруппы фолликулогенеза.

НИИ акушерства и гинекологии
им. Н. К. Крупской

Поступила 29/IX 1987 г.

Կ. Գ. ՏԵՐ-ԱԿՈՊՈՎԱ, Գ. Գ. ԴՈԼՅԱՆ, Ա. Գ. ԶՆԱՎԵԼՅԱՆ

ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՋ ՉՎԱՐԱՆԻ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՇՈՒՐՁ

Գերձայնային սոնոգրաֆիայի մեթոդով հետազոտվել են շրբեր կանայք՝ պոլիկիստոզ ձվարանի դիագնոզով: Հետազոտությունը կատարվել է Dia-sonograph-NE -4200 ապարատով, որն աշխատում է «գորշ սանդղակի» ռեժիմով:

Հայտնաբերվել է ձվարանի ծավալի, մակերեսի, շրջագծի, ինչպես նաև ֆոլիկուլյար ցուցանիշների զգալի մեծացում: Նշված չափանիշների համալիրը կարող է ընդունվել իբրև պոլիկիստոզի արձագանքագրային չափանիշ: Տվյալ ախտաբանության դեպքում գերձայնային դինամիկ ուսումնասիրու-թյունը հայտնաբերվել է ֆոլիկուլոգենեզի 5 տարատեսակ, որն անհրաժեշտ է հաշվի առնել համապատասխան հորմոնալ բուժման նշանակման ժամանակ:

Պոլիկիստոզ ձվարանի սինդրոմի ժամանակ բացահայտվել է արձա-գանքագրային բնութագրման ուղղակի կախվածություն հիվանդության եր-կարատեսությունից, LH/FSH կոմպլեքսից, արյան պլազմայի տեստոստերոնի և պրոգեստերոնի խտությունից:

K. G. TER—AKOPOVA, G. G. DOLYAN, A. G. DJANVELIAN

ON THE DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The ultrasonic monitoring of women, suffering with polycystic ovary syndrome allowed to establish, that the most informative echographic indices in this case are the volume, surface area, the circumference index, as well as the follicular index of the ovary.

The definite dependence is found out between the sizes of the organ, character of folliculogenesis, the quantity of LG/FSG coefficient and tes-tosterone and progesterone content in the blood plasma. The variants of folliculogenesis must be taken into consideration in prescribing the adequate hormonal therapy.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ельцов-Стрелков В. И., Орлова В. Г., Грозовская Л. В. Акуш. и гинекол., 1985, 2, с. 11.
2. Крымская М. Л. Акуш. и гинекол., 1980, 9 с. 53.
3. Adams J., Polson D. W., Abduwahid N. Lancet, 1985, 2, 70, 1375.
4. Franks S., Adams I., Mason H. Clin. Obstet. Gynecol., 1985, 12, 3, 605.
5. Ginsberg J., Havard C. W. Brit. Med. J., 1976, 2, 737.
6. Hann L. E., Hall D. A., Mc. Ardle C. R. Radiology, 1984, 150, 531.
7. Lomeo A. M., Giambersio A. M. Minerva ginecol., 1986, 38, 7—8, 575.
8. Parisi L., Tramonte M., Casciano S., Zusti A., J. Clin. Ultrasound, 1982, 10, 167

9. Sample W. F., Litpe B. M., Gyepes M. T. Radiology. 1977, 125, 477.
10. Swakson M., Somerbrei E. E., Caopesberg P. L. J. Clin. Ultrasound, 1981, 9, 219
11. Venturoli S., Paradisi R. Arch. Gynecol., 1983, 234, 2, 87.
12. Yen SSC. Clin. Endocrinol., 1980, 12, 177.

УДК 616.155.14—08

Р. В. СИМОНЯН

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ SALMONELLA TYPHIMURIUM

Изучена гемолитическая активность штаммов *Salmonella typhimurium*, выделенных из испражнений, слизи носа и зева детей с диагнозом: сальмонеллез. Показано, что применение новой питательной среды повышает выявление гемолитической активности *S. typhimurium*.

Проблема патогенности микроорганизмов является одной из актуальных в современной микробиологии. Одним из первых факторов патогенности, на который было обращено внимание исследователей, явилась способность бактерий продуцировать гемолизины. Еще в 1928 г. была определена гемолитическая активность у эшерихий, выделенных при диарейных заболеваниях у детей. Проведенные рядом авторов исследования выявили определенную корреляцию между наличием у штамма гемолитической активности и его патогенностью [3]. По данным литературы, гемолитически активные эшерихии значительно чаще выделяются от больных кишечными расстройствами, чем от здоровых [2].

Продукция гемолизина найдена не только у эшерихий, но и у других видов энтеробактерий [2]. Данные литературы по гемолитической активности сальмонелл неоднозначны. Показано, что гемолитическая активность сальмонелл высоко стабильна и резко выражена [7], однако ее проявление зависит от видовой принадлежности эритроцитов, их индивидуальных особенностей. Более того, показана неоднородность популяции людей по признаку уязвимости эритроцитов гемолизинами сальмонелл [5, 7].

Рядом авторов изучена гемолитическая активность сальмонелл групп А, В, С, Д, Е к эритроцитам 10 биологических видов (мышей, кур, кроликов, морских свинок, овец, людей и т. д.). С этой целью использовался 3% кровяной агар, на который засеивались «пятнами» 5-часовые бульонные культуры сальмонелл. Наблюдение за ними показало, что чувствительными к гемолизинам всех испытанных штаммов были эритроциты морских свинок, кроликов, мышей. У людей же примерно в 82,9—84% случаев отмечалась устойчивость сальмонелл к гемолизинам [6, 8]. По данным С. Н. Румянцева с соавт. [6], у лиц, переболевших брюшным тифом и другими сальмонеллезами, чаще обнаруживаются гемолизируемые эритроциты, что объясняется более высокой восприимчивостью людей с чувствительными эритроцитами к сальмонеллезной инфекции. В то же время Л. Б. Борисов [1] указывает, что сальмонеллы могут быстро утрачивать гемолитическую способность при пересевах. По данным же Н. М. Юдицкой с соавт. [9],

ни один из изученных штаммов сальмонелл, выделенных из испражнений, слизи зева и носа, не обладал гемолитической активностью.

Целью настоящего исследования являлось изучение проявления гемолитической активности как одного из факторов патогенности микроорганизмов у штаммов *S. typhimurium*, выделенных из организма больных детей, проб воздуха, смывов с предметов окружающей их больничной обстановки. Наряду с этим проводилось сравнительное изучение проявления гемолитической активности штаммов *S. typhimurium* на кровяном мясопептонном агаре с использованием 5% взвеси бараньих эритроцитов, на мясопептонном агаре с 5% цитратной кровью человека II группы, а также на «питательной среде для определения гемолитической активности кишечных бактерий», в состав которой входят: аминокептид, эритроцитарный кислотный гидролизат, глюкоза, агар-агар и 5% цитратная кровь человека.

Материал и методы

Изучена гемолитическая активность 322 штаммов *S. typhimurium*, в том числе: 112 штаммов, выделенных из испражнений, 46—слизи носа, 141—слизи зева, 6—из проб воздуха больничных палат, 4—отделяемого при выдохе, 11—смывов с предметов обихода больных 2-трупного материала.

Посев суточной агаровой культуры штамма осуществлялся на секторы чашек с соответствующей средой. На одной чашке Петри определялась гемолитическая активность 7—8 штаммов сальмонелл. Посевы инкубировались в термостате при 37°C в течение 18—20 часов. Результат учитывался по наличию или отсутствию зоны гемолиза вокруг засеянной культуры сальмонелл.

Результаты и обсуждение

Было установлено, что штаммы сальмонелл на мясопептонном агаре с 5% взвесью бараньих эритроцитов не обладали гемолитической активностью, а у тех же штаммов на мясопептонном агаре с 5% цитратной кровью человека II (A) группы отмечалась низкая частота проявления этой активности ($2,4 \pm 0,9\%$). Применение «питательной среды для определения гемолитической активности кишечных бактерий» с 5% цитратной кровью человека выявило наличие гемолитической активности у $52,8 \pm 2,8\%$ исследованных штаммов.

Полученные результаты показывают, что для получения оптимальных результатов определение способности к продукции гемолизинов у сальмонелл целесообразнее проводить на «питательной среде для определения гемолитической активности кишечных бактерий» с добавлением 5% цитратной крови человека.

Нас интересовал вопрос о гемолитической активности штаммов сальмонелл различного происхождения—выделенных из испражнений, слизи носа, слизи зева больных. Оказалось, что $68,7 \pm 4,4\%$ культур, выделенных из испражнений, $80,4 \pm 5,8\%$ —из слизи носа, $46,8 \pm 4,2\%$ —из слизи зева, продуцировали гемолизины. Штаммы, имевшие гемоли-

тическую активность, были выявлены также в пробах воздуха и смывах с предметов обихода сальмонеллезных больных.

У 23 больных изучена гемолитическая активность штаммов различного происхождения, выделенных, например, из испражнений и слизи зева, испражнений, слизи носа и слизи зева и т. д. одних и тех же лиц. Анализ полученных данных показал, что у 20 больных наблюдалось соответствие гемолитической активности штаммов различного происхождения, причем у 13 штаммы сальмонелл обладали гемолитической активностью, у 7 результат был отрицательным.

Таким образом, достаточно высокий уровень проявления гемолитической активности *Salmonella typhimurium*, выделенных из различных материалов в условиях инфекционного стационара, свидетельствует о значении указанного свойства сальмонелл в развитии инфекционного процесса.

НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А. Б. Алексяня

Поступила 27/IV 1987 г.

Բ. Վ. ՍԻՄՈՆԻԱՆ

SALMONELLA TYPHIMURIUM-Ի ՀԵՄՈԼԻՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ուսումնասիրվել է սալմոնելոզ դիագնոզով հիվանդ երեխաների կղանքից, բթի և կոկորդի լորձից անջատված *Salmonella typhimurium*-ի շտամների հեմոլիտիկ ակտիվությունը: Ցույց է տրված, որ նոր սննդային միջավայրի օգտագործումը բարձրացնում է *Salmonella typhimurium*-ի հեմոլիտիկ ակտիվության հայտնաբերումը:

R. V. SIMONIAN

HEMOLYTIC ACTIVITY OF SALMONELLA TYPHIMURIUM

In children with diagnosed salmonellosis the hemolytic activity of *Salmonella typhimurium*, discharged from the excrements, nasal and fauces mucus, has been investigated. It is shown that the application of the new nutrient allows to determine the hemolytic activity of *S. typhimurium* more efficiently.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Борисов Л. Б. В кн.: Энтеропатогенные кишечные палочки и их фаги. Л., 1976, с. 134.
2. Кудлай Д. Г. Внехромосомные факторы наследственности бактерий и их значение в инфекционной патологии. М., 1977.
3. Кудлай Д. Г., Баланин Н. В., Рахимов А. Х., Борунова С. Ф. Мат. межинститутской конф.: Внехромосомные факторы наследственности у бактерий. М., 1969, с. 10.
4. Мнацаканов С. Т., Коцинян М. Е., Лиходед В. Г. и др. Методические рекомендации по определению гемолитической активности кишечных бактерий. Ереван, 1982.
5. Перкус Л. В., Першин Б. Б., Бобракова Л. В. и др. В сб. трудов: Диагностические препараты и методы лаборатор. диагностики заболеваний, вызываемых энтеробактериями. М., 1977, с. 231.
6. Румянцев С. Н., Бобракова Л. В., Перкус Л. В. Генетика, 1978, 11, с. 2037.

7. Румянцев С. Н., Перкус Л. В. ЖМЭИ, 1972, 11, с. 69.
8. Румянцев С. Н., Перкус Л. В., Бобракова Л. В. Тезисы докл. конф.: Использование лабораторных животных в разработке, производстве и контроле биологических медицинских препаратов. М., 1976, с. 230.
9. Юдицкая Н. М., Савченко Т. А., Литинский Ю. И., Головинова М. А. ЖМЭИ, 1984, 4, с. 37.

УДК 616.133.33

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. СЕКОЯН, Э. А. МАРКАРЯН

ИЗМЕНЕНИЯ АДЕНИННУКЛЕОТИДНОГО ФОНДА МОЗГОВОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ОККЛЮЗИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ МОЗГА И ВВЕДЕНИЯ МОНОАМИНОВ

Показаны определенная чувствительность эндогенных аденинсодержащих соединений и количественные сдвиги в условиях воздействия моноаминов, сложная перестройка адениннуклеотидного фонда в условиях развивающегося спазма сосудов и циркуляторной гипоксии, ведущая к распаду адениновых макроэргических фосфатов, сдвигам в содержании АМФ, накоплению ц-АМФ, аденозина и аденина.

Исходя из позиций нейрохимической концепции о способности низкомолекулярных соединений, образующихся в мозге, участвовать в регуляции мозгового кровообращения [3], а также данных последних лет, свидетельствующих о внутрисинаптической функции эндогенных аденинсодержащих соединений [15], были продолжены исследования по изучению роли адениновых нуклеотидов (АН) и нуклеозидов (Н) в регуляции мозгового кровообращения.

Обнаружение системы пуриновых рецепторов в нейромедиаторных синапсах [11], а также изучение механизмов участия эндогенных адениновых соединений в процессах нейротрансмиссии позволяют рассматривать АН и Н в качестве модуляторов внутрисинаптических процессов [13].

В работе предпринята попытка проследить за реакцией адениннуклеотидной системы при циркуляторной гипоксии (ЦГ) и в условиях воздействия адренергических влияний на головной мозг.

Материал и методы

Эксперименты проводились на беспородных белых крысах. Содержание АН и Н в гомогенатах мозговой ткани определяли методом хроматографического разделения их на пластинах силуфол УФ-254 с последующим сканированием хроматограмм сканирующим устройством флуоресцентного спектрофотометра МР-2А фирмы «Hitachi» (Япония) [2]. После декапитации головной мозг выделяли и гомогенизировали

в холодных условиях при добавлении раствора перхлорной кислоты, белки осаждали центрифугированием 1500 об/мин, 2°C, 15 мин. Для разделения АН использовали систему диоксан—аммиак—вода, для Н—бутанол—ацетон—аммиак. В качестве стандартных препаратов были использованы: аденозин-5-трифосфорная кислота динатриевая соль (Sigma), аденозин-5-дифосфорная кислота динатриевая соль (Reanal), аденозин-5-монофосфорная кислота натриевая соль (Reanal), аденозин (Sigma), аденин (Sigma), аденозин-3,5-циклофосфорная кислота натриевая соль (Reanal).

Результаты и обсуждение

Через 30 мин после односторонней полной перевязки сонной артерии в мозговой ткани наблюдались сдвиги в содержании АН, ц-АМФ и Н по сравнению с интактными животными. Уменьшение количества высокоэнергетических нуклеотидных соединений—АТФ на 6,8%, АДФ

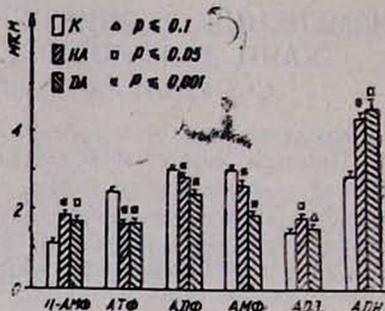
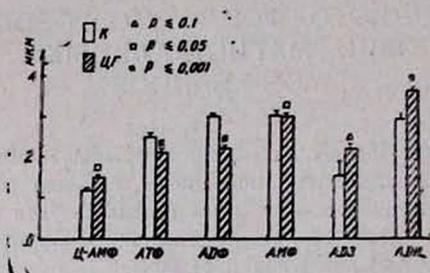


Рис. 1. Количественные сдвиги эндогенных АН и Н в мозговой ткани в условиях циркуляторной гипоксии. Латентный период 30 минут.

Рис. 2. Количественные сдвиги АН и Н в мозговой ткани при в/в введении НА и ДА в дозе 50 мкг/кг.

на 19,8% свидетельствует на нарушении процессов окислительного и субстратного фосфорилирования, обусловленного определенным дефицитом кислорода и субстратов окисления в условиях ЦГ (рис. 1). Наблюдаемое при этом увеличение содержания ц-АМФ на 23,4% обусловлено понижением активности фосфодиэстеразы при ишемии мозга, а не активацией аденилатциклазы [6] и может быть направлено на регуляцию нарушенного мозгового кровообращения благодаря вазодилаторному действию ц-АМФ [7]. Относительно постоянное количество АМФ может быть объяснено как повторной утилизацией, так и дефосфорилированием ее 5-нуклеотидазой, активность которой в мозговой ткани обычно повышается в условиях дефицита АТФ [1].

В условиях ЦГ мы наблюдали также увеличение содержания аденозина в мозговой ткани на 61,4%, источниками которого в пуриновом обмене могут служить АМФ, АТФ и ц-АМФ. Это увеличение, очевидно, является существенным звеном в комплексе механизмов, направленных на регуляцию нарушенного мозгового кровообращения, поскольку аденозин, возбуждая A_2 -рецепторы, активирует аденилатциклазу, стимулирует образование ц-АМФ в пресинаптических мембранах [18] и через нее регулирует освобождение транмиттеров, вы-

полняя функции нейромодулятора. Аденозин является регулятором мозгового кровообращения, действуя как посредник между постсинаптической поверхностью и пресинаптическим окончанием [14]. Местная аппликация аденозина в мозге вызывает расширение пилальных сосудов [9]. Кроме того, в условиях дефицита АТФ и включения запасных путей синтеза пуриновых нуклеотидов значительно возрастает активность аденозинкиназы [8], непосредственно фосфорилирующей аденозин в мозговой ткани, что показано рядом авторов в экспериментах с использованием меченого ^{14}C аденозина [10].

Наблюдающееся увеличение содержания аденина на 27,4% в мозговой ткани в условиях ЦГ может быть следствием активации аденинрибозилтрансферазы и направлено, с одной стороны, на ресинтез АТФ [5], с другой—на включение аденина в процессы дыхания, учитывая электронно-донорные свойства аденина и способность его к взаимодействию с никотинамидом в структуре НАД, изоаллоксазиновой частью в молекуле ФАД и пиррольными кольцами гема в цитохроме С [4], а также развивающийся при гипоксии мозга феномен «гипоксического парадокса» [17].

В серии экспериментов с внутрибрюшинным введением норадреналина НА и дофамина ДА в дозе 50 мкг/кг наблюдалось уменьшение суммы высокоэнергетических нуклеотидных соединений на 18,6% при воздействии НА и на 27,9% при воздействии ДА, что свидетельствует о нарушении процессов окислительного и субстратного фосфорилирования при развивающемся спазме сосудов (рис. 2). Значительное увеличение содержания ц-АМФ в мозговой ткани на 46,9 и 36,1% при введении соответственно НА и ДА, очевидно, можно объяснить, наряду с понижением активности фосфодиэстеразы, активацией также и аденилатциклазы.

Вместе с тем наблюдалось увеличение содержания аденозина на 26,1 и на 30% в условиях воздействия НА и ДА соответственно в сочетании с одновременным увеличением аденина на 60%, что свидетельствует о прямом переходе аденозина в аденин, катализируемом аденинрибозилтрансферазой.

В следующей серии экспериментов была предпринята попытка проследить за реакцией эндогенных адениновых соединений в условиях развивающегося спазма сосудов в сочетании с осмотическим «открытием» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) по методу Rapoport в модификации Пикарда [16]. Наблюдаемое суммарное уменьшение адениновых макроэргов существенно не отличалось от аналогичной картины, развивающейся в головном мозге в условиях воздействия НА и ДА при сохранной целостности ГЭБ. Со стороны ц-АМФ существенного накопления не наблюдалось как под воздействием НА, так и ДА. В отношении аденозина полученные результаты противоречивы, что, видимо можно объяснить поломкой механизмов транспорта аденозина через ГЭБ [12]. При этом содержание аденина было стабильно высоким в условиях воздействия моноаминов как при целостности ГЭБ, так и его прорыва.

Таким образом, выявлена определенная чувствительность эндогенных АН и Н к воздействию моноаминов, установлены количественные сдвиги адениновых соединений при воздействии НА и ДА, обнаружена сложная перестройка в адениннуклеотидной системе в условиях развивающегося спазма сосудов и ЦГ, сопровождающаяся распадом макроэргических аденинфосфорилированных соединений, накоплением ц-АМФ, аденина и аденозина.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 28/XII 1987 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Է. Ս. ՏԵԿՈՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ

ԱԴԻՆԻՆԵՆՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴԱՅԻՆ ՖՈՆԻԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԱՅԻՆ
ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՈՒԹՎ ՈՒՂԵՂԻ ՄԱԳԻՍՏՐԱԿԱԿԱՆ ԽՅԱՆՄԱՆ ԵՎ
ՄՈՆՈԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆԵՐՄՈՒԹՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒԹՎ

Ուսումնասիրված են էնդոգեն ադենին պարունակող նուկլեոտիդների և նուկլեոզիդների զգայունությունը մոնոամինների ներազդման հանդեպ և ցիրկուլյատոր հիպոքսիայի պայմաններում:

Ի հայտ են բերված էնդոգեն ադենին պարունակող միացությունների քանակական տեղաշարժերը նորադրենալինի և դոֆամինի ազդեցության ներքո, ադենինֆոսֆորիլացված մակրոէրգիկ միացությունների տրոհմամբ, ց-ԱՄՖ-ի ադենոզինի և ադենինի կուտակմամբ ուղեկցվող ադենիննուկլեոտիդային համակարգում տեղի ունեցող բարդ վերակառուցումը անոթների զարգացող սպազմի և ցիրկուլյատոր հիպոքսիայի պայմաններում:

S. A. MIRZOYAN, E. S. SEKOYAN, E. A. MARKARIAN

CHANGES OF ADENINE NUCLEOTIDE FUND IN THE BRAIN TISSUE
IN CONDITIONS OF THE BRAIN MAGISTRAL VESSELS
OCCLUSION AND MONOAMINES INJECTION

A definite sensibility of endogenous adenine-containing compounds and quantitative shifts are shown in conditions of monoamines influence.

A complicated reconstruction of adenine nucleotide fund in developing circulatory hypoxia is revealed which results in decay of adenine macroergic phosphates, shifts in AMP content, accumulation of c-AMP, adenosine and adenine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дмитренко Н. П. Укр. биохим. журн., 1981, 1, с. 114.
2. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Укр. биохим. журн., 1982, 54, 4, с. 437.
3. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, с. 5.
4. Скулачев В. П., Козлов И. Л. Протонные аденозинтрифосфатазы. М., 1977.
5. Хватова В. М., Варыпаева И. С., Миронова Г. В. и др. В кн.: Вопр. нейрохимии. Л., 1977, с. 101.

6. Чиквадзе В. Н., Мелитаури Н. Н. В кн.: Ишемия головного мозга. Тбилиси, 1976, с. 37.
7. Adelstein R. S., Hathaway D. P. *Am. J. Cardiol.*, 1979, 44, 5, p. 783.
8. Arch J. R. S., Newsholme E. A. *Essay Biochem.*, 1978, 14, p. 82.
9. Berne R., Belardelli L., Winn H., Rubio R. In: *International Symposium on Protection of Tissues against Hypoxia*. Amsterdam, 1982, p. 105.
10. Berne R. M., Rubio R., Gurnish R. R. *Circulat. Res.*, 1974, 35, p. 252.
11. Burnstock G. *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones*. Eds. R. W. Straub, L. Bolis. New York, 1978, p. 107.
12. Cornford E. M., Oldendorf W. H. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1975, 394, p. 211.
13. Hollins C., Stone T. W. *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, 69, p. 107.
14. Israel M., Lesbats B., Manaranche R. et al. *J. Neurochem.*, 1980, 34, p. 923.
15. Phillis J. W., Wu P. H. *Progr. Neurobiol.*, 1981, 16, p. 187.
16. Rapoport S. I., Hart M., Klatzo I. *Am. J. Physiol.*, 1972, 223, p. 323.
17. Siesjo B. K., Nordstrom C. H., Rehneron S. In: *Tissue hypoxia and ischemia*. Ed M. Reivich, R. Coburn, J. Lahiri et al. New York, 1977, p. 211.
18. Van Calker D., Muller M., Hamprecht B. *J. Neurochem.*, 1979, 33, p. 999.

УДК 612.397.8.015.3 : 577.1

Л. В. МХИТАРЯН, М. И. АГАДЖАНОВ, В. Г. МХИТАРЯН

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИКЛА КРЕБСА В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОЙ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ

Изучена активность некоторых ферментов цикла Кребса, АТФ-азы и содержание АТФ в условиях избыточной липидной пероксидации, а также на фоне введения α -токоферола в гомогенатах и митохондриях головного мозга белых крыс.

Установлены разнонаправленные изменения в активности изученных ферментов с преимущественным их ингибированием, особенно в митохондриях, и снижение содержания АТФ. Введение α -токоферола в определенной степени приводит к коррекции изученных параметров.

Учитывая исключительно важную роль цикла Кребса в жизнедеятельности организма и ссылаясь на литературные данные относительно активности его ферментов в головном мозге, весьма изменчивой под влиянием различных факторов среды [4, 5, 22], была поставлена задача изучить в условиях избыточной липидной пероксидации, вызванной введением хлоропрена и ненасыщенных жирных кислот (НЖК) [1, 8], активность основных ферментов цикла Кребса, а также выявить возможность их коррекции с помощью антиоксиданта α -токоферола (α -ТФ). Предстояло определить активность цитратсинтазы (ЦС), пируват-, α -кетоглутарат- и малатдегидрогеназ (ПДГ, α -КДГ и МДГ), содержание АТФ, активность АТФ-азы.

Материал и методы

Опыты ставили на белых крысах-самцах массой 150—200 г. Хлоропрен вводили внутривентриально в количестве 600 $\mu\text{моль}$ ежедневно в течение 7, 15 и 30 дней. Из НЖК использовали олеиновую и линоленовую кислоты (ОК, ЛК) с содержанием перекисного кислорода около 200 $\mu\text{моль/g}$ кислоты. Кислоты вводили ежедневно внутривентри-

шинно (350 мкмоль) в течение 1, 7 и 15 дней. Определенной группе животных параллельно с хлоропреном и НЖК в качестве антиоксиданта вводили α -ТФ в количестве 2 мг на 150 г массы. По истечении срока затравки животных декапитуировали, в холодных условиях извлекали головной мозг и из коры готовили 10% гомогенат на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4). Митохондрии выделяли по методу Hogboom [15]. В качестве контроля служили интактные крысы. Белок в пробах определяли по Lowry et al. [16].

Активность ЦС определяли по методу Hatelson et al. [19] и выражали в гомогенатах в мкмоль лимонной кислоты/час/г ткани, а в митохондриях—в мкмоль лимонной кислоты/час/мг белка. Измерения производили на спектрофотометре при длине волны 430 нм. Активность ПДГ, α -КДГ и МДГ определяли по методу Nordman et al. [20] с некоторой модификацией [10] и выражали для гомогенатов в мкг формазана/час/ г ткани, а для митохондрий в мкг формазана/ 20 мин/ мг белка. Измерения производили на спектроколориметре «Спекол» (ГДР) при длине волны 570 нм. Содержание АТФ определяли с помощью энзиматических тестов (ФРГ) и выражали в мг%. Активность АТФ-азы определяли по методу Dubois and Potter [13] с последующим определением неорганического фосфора по Fiske and Subbarow [14] и выражали в мкат Р/15 мин/мг белка.

Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики по системе Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены данные активности изучаемых нами ферментов цикла Кребса в головном мозге у интактных крыс.

Таблица 1
Активность ЦС, ПДГ, α -КДГ и МДГ в головном мозге интактных крыс

Клеточная фракция	Ферменты			
	ЦС	ПДГ	α -КДГ	МДГ
Гомогенат	2,08±0,04	172,06±0,9	60,22±1,22	87,52±0,94
Митохондрии	0,125±0,003	7,68±0,3	5,92±0,3	6,0±0,11

Хлоропреновое отравление приводит к повышению активности ЦС, которое проявляется уже через 7 дней, к 15-му дню достигает своего максимума, превышая контрольный уровень более чем в два раза. К 30-му дню активность фермента резко падает, однако остается выше исходного фона. Аналогичные по форме кривые отображают динамику активности ЦС под влиянием ОК и ЛК, с той лишь разницей, что степень наклона кривой во все сроки затравок менее выражена (рис. 1).

Изучение ПДГ выявило, что хлоропрен и ЛК вызывают односторонние изменения в динамике данного фермента. Что касается вводимой ОК, то как в гомогенатах, так и митохондриях активность ПДГ при этом оказывается пониженной, причем в митохондриях эти изменения выражены сильнее (рис. 2).

α -КДГ также неодинаково реагирует на различные воздействующие факторы. В гомогенатах ОК повышает активность фермента, ЛК

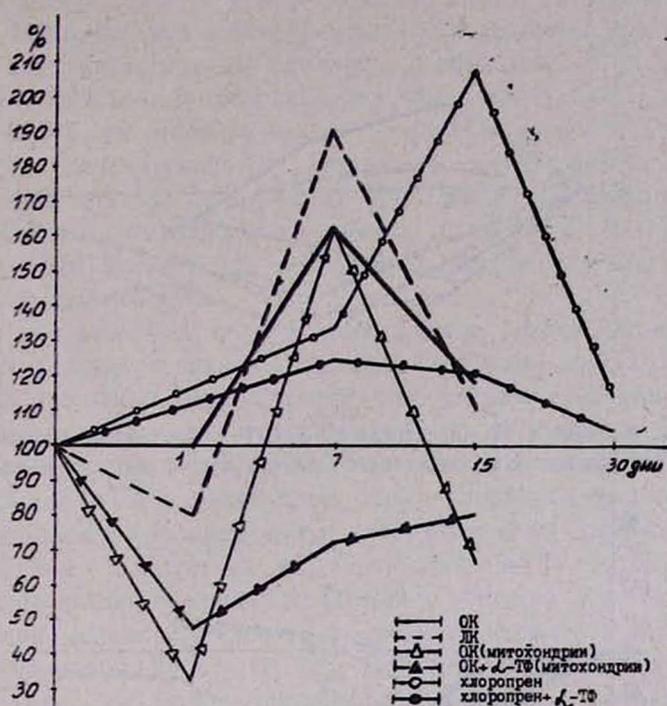


Рис. 1. Влияние α -ТФ на активность ЦС в мозге крыс в условиях избыточной липидной перекисидации.

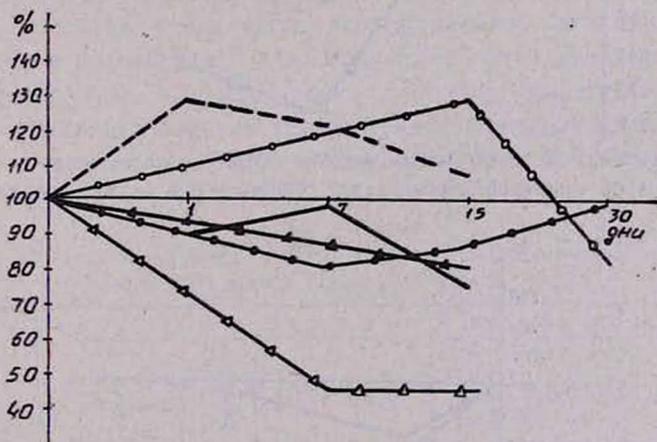


Рис. 2. Влияние α -ТФ на активность ПДГ в мозге крыс в условиях избыточной липидной перекисидации. Обозначения те же, что на рис. 1.

мало влияет, тогда как хлоропрен, а также ОК в митохондриях оказывают тормозящее действие (рис. 3).

Несколько иная картина наблюдается в активности МДГ (рис. 4). Хлоропрен во все сроки исследования сильно подавляет активность фермента. Незначительные изменения отмечены при введении ОК и ЛК

в гомогенатах, хотя ОК в митохондриях приводит к выраженному торможению его активности.

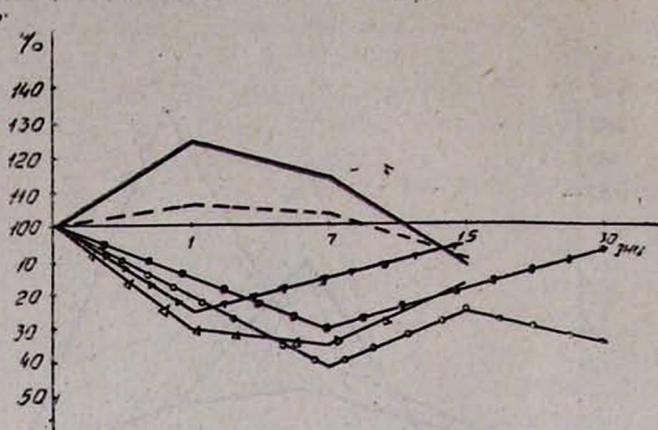


Рис. 3. Влияние α -ТФ на активность α -КДГ в мозге крыс в условиях избыточной липидной пероксидации. Обозначения те же, что и на рис. 1.

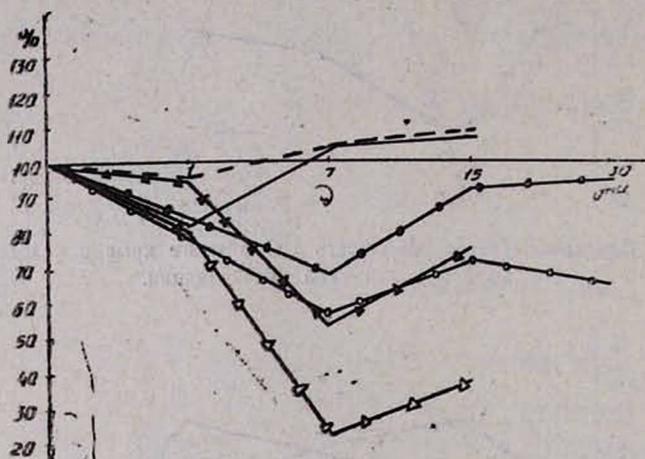


Рис. 4. Влияние α -ТФ на активность МДГ в мозге крыс в условиях избыточной липидной пероксидации. Обозначения те же, что на рис. 1.

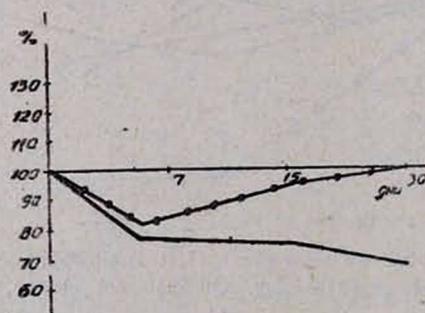


Рис. 5. Влияние α -ТФ на содержание АТФ в мозге крыс при хлоропреновой интоксикации. Обозначения те же, что на рис. 1.

Таким образом, хлоропреновое отравление повышает активность ЦС, ПДГ и подавляет активность МДГ и α -КДГ. В гомогенатах изме-

нения, вызванные ОК и ЛК однотипны, однако в митохондриях действие ОК приводит к сильно выраженному ингибирующему эффекту.

Обращает внимание факт подавления активности НАД-зависимых ферментов—ПДГ, МДГ и α -КДГ в митохондриях в условиях воздействия ОК. Известно, что в основе механизма действия НЖК лежат их перекиси, которые вызывают снижение содержания НАД [23]. Установлено, что избыточная липидная перекисидация приводит к дефициту витамина Е [1], что является одной из причин нарушения биосинтеза гема [18], а следовательно, и активности гемсодержащих ферментов, в том числе и триптофанпирролазы [9]. Последнее приводит к нарушению биосинтеза никотиновой кислоты и ее амида и тем самым к нарушению биосинтеза НАД, ведущему к подавлению активности соответствующих ферментов.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об определенных сдвигах в функциональном состоянии цикла Кребса при избыточной липидной перекисидации, что косвенно свидетельствует о нарушении при этом энергетического обмена в головном мозге.

Эти данные подтверждаются результатами наших исследований по содержанию АТФ в мозге крыс при хлоропреновом отравлении (рис. 5), которое в головном мозге интактных крыс составляет $31,05 \pm \pm 1,3$ мг%. Как следует из рис. 5, уровень АТФ снижается во все сроки исследования в пределах 20—30%. Низкий уровень АТФ установлен при многих состояниях, сопровождающихся повышенной липидной перекисидацией [11, 17, 21]. Нашими предыдущими исследованиями показано, что при хлоропреновом отравлении активность АТФ-азы оказывается угнетенной [7]. Аналогичные данные получены по изучению активности АТФ-азы в митохондриях мозга крыс после введения ОК (табл. 2). Повышение активности фермента в первые сутки, возможно, является всего лишь первоначальной реакцией фермента на токсическое воздействие. В последующие сроки активность фермента достоверно падает. Следовательно, снижение уровня АТФ в условиях нашего эксперимента следует действительно считать следствием подавления его генерации, чем может быть объяснена и преимущественная активация ЦС.

Таблица 2

Изменение активности АТФ-азы в митохондриях головного мозга под влиянием олеиновой кислоты (мкат Р/15 мин/мг белка)

Контрольные крысы	Подопытные крысы					
	через 1 день	% изменений	через 7 дней	% изменений	через 15 дней	% изменений
$0,98 \pm 0,05$ n=7	$1,3 \pm 0,05$	+27	$0,8 \pm 0,028$	-18	$0,69 \pm 0,039$	-36
	P<0,01		P<0,02		P<0,001	

Исходя из данных о возможности коррекции уровня перекисного окисления липидов в организме с помощью антиоксидантов [2, 3, 12],

нами была предпринята попытка применения α -ТФ в условиях нашего эксперимента. Как показали исследования (рис. 1—5), назначение животным α -ТФ во всех случаях способствовало значительному сохранению нормального функционального состояния ферментов цикла Кребса, а следовательно, и энергетического баланса клетки.

Полученные нами данные обосновывают целесообразность и эффективность применения антиоксидантов не только при отравлениях, вызванных различными химическими агентами, но и при всех патологических состояниях, сопровождаемых избыточной липидной пероксидацией.

Кафедра биохимии
Ереванского медицинского
института

Поступила 18/XI 1987 г.

Լ. Վ. ՄԽԻՐԱՐՅԱՆ, Մ. Ի. ԱՂԱԶԱՆՈՎ, Վ. Գ. ՄԽԻՐԱՐՅԱՆ

ԿՐԵԲՍԻ ԳԻԿԼԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԿՎ ԿԻՃԱԿԸ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ
ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ուսումնասիրվել է Կրեբսի ցիկլի մի շարք ֆերմենտների և ԱՏՖ-ազայի ակտիվությունը, ԱՏՖ-ի պարունակությունը սպիտակ առնետների գլխուղեղի հոմոգենատում և միտոքոնդրիումներում, լիպիդների ավելցուկային գերօքսիդացման ֆոնի և α -տոկոֆերոլի ներարկման պայմաններում:

Բացահայտվել են ուսումնասիրված ֆերմենտների ոչ միատեսակ փոփոխություններ, որոնք արտահայտվում են առավելապես նրանց ակտիվության նվազումով, հատկապես միտոքոնդրիումներում և ԱՏՖ-ի քանակի իջեցում:

α -տոկոֆերոլի ներարկումները բերել են վերոհիշյալ ցուցանիշների կանոնավորման:

L. V. MKHITARIAN, M. I. AGHADJANOV, V. G. MKHITARIAN

THE FUNCTIONAL STATE OF KREB'S CYCLE IN CONDITION OF SUPERFLUOUS LIPIDS PEROXIDATION

The activity of several enzymes from Kреб's cycle, ATP-ase and content of ATP in condition of superfluous lipids peroxidation and during the injection of α -tocopherole in the homogenate and mitochondria in the brain of albino rats was studied. There were established not indirectional changes in the activities of the studied enzymes with their preferential inhibition, particularly in mitochondria and a decrease in ATP content.

The injection of α -tocopherole considerably corrected the researched parameters.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А., Мхитарян В. Г. Биол. ж. Армении, 1974, 27, 2, с. 28.
2. Агаджанов М. И. Автореф. докт. дис. Ереван, 1979.
3. Бакалян П. А., Антосян О. А. Ж. экспер. и клин. мед. АН Арм ССР, 1986, 26, 4, с. 332.

4. Гильдиярова Ф. Н., Радомяская В. М., Виноградова Л. Н. Укр. биох. ж., 1982, 54, 1, с. 13.
5. Меерсон Ф. З., Лифшиц Р. И., Павлова В. И. Вopr. мед. химии, 1981, 27, 1, с. 35.
6. Мелик-Агаева Е. А. Автореф. канд. дис. Ереван, 1975.
7. Мхитарян В. Г. Тр. Ермединститута, вып. XI. Ереван, 1960, с. 41.
8. Мхитарян В. Г., Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А. Биол. ж. Армении, 1974, 27, 6, с. 3.
9. Мхитарян В. Г., Межлумян Л. М. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм ССР, 1978, 18, 3, с. 13.
10. Путилина Ф. Е., Ещенко Н. Д. Вестник ЛГУ, 1969, 21, 4, с. 42.
11. Савин А. В. В кн.: Тканевая гипоксия и ее коррекция. Новосибирск, 1981, с. 63.
12. Элерте Д. Л., Майоре А. Е., Горштейн Э. С., Ремберг Л. А. В кн.: Биологич. мембраны и патол. клетки. Рига, 1986, с. 62.
13. Dubois K. P. and Potter V. P. J. Biol. Chem., 1943, 150, 185.
14. Fiske and Subbarow J. Biol. Chem., 1925, 66, 375.
15. Hogeboom G. H. In: Methods in Enzymology, 1955, 1, 17.
16. Lowry O. N., Rosenbrough N. S., Farr A. L., Randall R. T. J. Biol. Chem., 1951, 193, 256.
17. Nacas M. Period biologorum., 1980, 82, 3, 375.
18. Nair P. P. Ann. of the New York Academy of Sciences, 1972, 203, 53.
19. Natelson S., Pincus Y., Lugowoy J. J. Biol. Chem., 1948, 175, 745.
20. Nordman J., Nordman N., Gauchery O. Bull. Soc. Chim. Biol., 1951, 33, 1826.
21. Norwoo William Y., Yugwall Joanne S., Norwood Carol R., Fossel Frck. Amer J. Physiol., 1983, 244, 3, 205.
22. Regunathan S., Sundaresan R. J. Neurochem., 1984, 43, 5, 1346.
23. Weitzel G., Buddecke E., Schneider P. J. Physiolog. Chem., 1961, 323, 3/6, 211.

УДК 612.112:577.156

М. Р. ГРИГОРЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ИХ АКТИВАЦИИ

Исследовали активацию полиморфноядерных лейкоцитов γ -гексахлорциклогексаном, приводящим к синтезу лейкотриена V_4 , методом флуоресцентной оценки концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в лейкоцитах, насыщенных квинном. Показано, что стимуляция лейкоцитов приводит к резкому увеличению поступления Ca^{2+} в клетку. Добавление к клеткам ЭГТА и антагонистов Ca^{2+} не влияет на базальный уровень внутриклеточного Ca^{2+} , но ингибирует прирост концентрации этих ионов под действием стимула.

В настоящее время полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) стали предметом тщательного изучения ввиду раскрытия в них ряда систем, обладающих высокой метаболической активностью и играющих значительную роль не только в физиологии, но и в патологических процессах. Активация ПМЯЛ различными стимуляторами вызывает метаболический взрыв, сопровождающийся бурной генерацией свободных радикалов, выбросом различных физиологически активных веществ, лизосомальных ферментов и т. д. Все эти процессы непосредственно связаны с увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} (Ca^{2+}_{in}). Однако механизмы сдвигов уровня Ca^{2+} в клетке далеко не изучены,

Особенно малочисленны исследования, посвященные механизмам регуляции поступления Ca^{2+} в клетку. Сравнительно недавно было показано, что активация протеинкиназы С приводит к закрытию кальциевых каналов в тромбоцитах [1]. Этот факт был рассмотрен в качестве важного элемента ауторегуляции клеток, связанного с известным феноменом десенситизации рецепторов к различным воздействиям. Однако остается неясным, является ли этот механизм универсальным для процессов регуляции транспорта Ca^{2+} в различных клетках или же присущ только кровяным пластинкам.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния антагонистов Ca^{2+} на его проникновение в клетки лейкоцитов и регуляции активатором протеинкиназы С форболовым эфиром кальциевых каналов ПМЯЛ.

Материал и методы

Выделение ПМЯЛ производилось из свежей цитратстабилизированной крови практически здоровых доноров методом осаждения эритроцитов декстраном Т-500 [3]. Осадок лейкоцитов трижды отмывался в фосфатном буфере (рН 7,4), после чего клетки ресуспендировались в буфере Михаэлиса, приготовленном по прописи Оврена-Коллера и содержащем 1 мМ CaCl_2 . Рабочая суспензия содержала 500 тыс. клеток ПМЯЛ в 1 мл. Подсчет клеток осуществлялся на счетчике частиц «Picoscale» (ВНР).

Для оценки сдвигов концентрации Ca^{2+} был использован флуоресцентный краситель квино, который обладает высоким сродством к Ca^{2+} , а связывание с этими ионами приводит к многократному увеличению квантового выхода хромофора [7, 10]. Насыщение ПМЯЛ квино проводилось путем добавления красителя к суспензии клеток на предпоследнем этапе отмывки в конечной концентрации 20 мкМ и инкубации в течение 30 минут. Затем клетки отмывались от незахваченного индикатора и ресуспендировались в рабочем буфере.

Измерение флуоресценции квино в ПМЯЛ проводилось на компьютеризованном спектрофлуориметре RF-500 «Shimadzu» (Япония) и кюветках с длиной оптического пути 1 см. Для этого 100 мкл суспензии ПМЯЛ добавляли к 2 мл среды инкубации и регистрировали флуоресценцию при длине ее волны 495 нм, возбуждения—340 нм. Ширина щелей возбуждения составляла 5, флуоресценции—10 нм. Все измерения проводились при комнатной температуре. По окончании измерений клетки разрушались в присутствии 1 мМ CaCl_2 дигитонином (50 мкМ), и замерялась интенсивность флуоресценции квино при его насыщении кальцием (F_{\max}). После этого к раствору добавляли MnCl_2 (0,5 мМ), вытесняющий Ca^{2+} из комплекса с красителем, и замерялась флуоресценция квино, не связанного с кальцием (F_{\min}). Расчет концентрации Ca^{2+} в цитоплазме лейкоцитов проводился по формуле:

$$\text{Ca}^{2+} = K_{\text{дис.}} (F - F_{\min}) / (F_{\max} - F),$$

где F —замеренный уровень флуоресценции квино в лейкоцитах, а $K_{\text{дис.}} = 115$ нМ [11].

Стимуляцию ПМЯЛ осуществляли с помощью γ -гексахлорциклогексана (ГХЦГ), индуцирующего резкое повышение метаболической активности клеток, сопровождающееся выбросом свободных радикалов, развитием агрегации и т. д. Известно, что эффект ГХЦГ опосредуется образованием в лейкоцитах одного из основных регуляторов их функционального состояния—лейкотриена B_4 [5]. ГХЦГ растворяли в диметилформамиде и добавляли в пробу до конечной концентрации 200 мкМ.

В работе использованы следующие реактивы: квин «Amersham» (Англия); 4-форбол-12-миристат-13-ацетат, простаглицин, ЭГТА, дилтиазем «Sigma» (США); дигитонин (ФРГ); нифедипин «Gegmed» (ГДР); верапамил «ЛЕК» (Югославия); буфер Михаэлиса (Франция); остальные реактивы—отечественного производства.

Результаты и обсуждение

Как видно на рис. 1а, ГХЦГ вызывает быстрый рост флуоресценции квина в ПМЯЛ, свидетельствующий об увеличении концентрации Ca_{in}^{2+} , причем его эффект на уровень Ca_{in}^{2+} по времени сравним с его воздействием на образование свободных радикалов в клетке [5]. Эти данные соответствуют результатам ряда авторов о повышении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме ПМЯЛ, стимулированных другими агентами, в частности, комплементом или форбилметниониллейцилфенилаланином [4, 8].

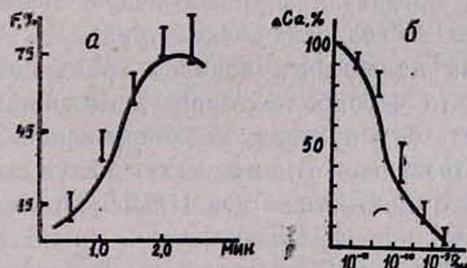


Рис. 1, а. Изменение интенсивности флуоресценции квина в полиморфноядерных лейкоцитах под действием ГХЦГ (200 мкМ). По оси ординат—изменение интенсивности флуоресценции, абсцисс—время. б. Подавление увеличения уровня Ca^{2+} в полиморфноядерных лейкоцитах под действием ФМА. По оси ординат—изменение уровня Ca^{2+} в % от базального уровня, абсцисс—концентрация ФМА.

При введении в инкубационную среду ЭГТА базальный уровень Ca_{in}^{2+} не меняется, но прирост его концентрации под действием ГХЦГ резко понижается, а иногда и полностью исчезает (таблица). Аналогичный эффект оказывают на изменения концентрации Ca_{in}^{2+} и антагонисты—нифедипин, верапамил, дилтиазем. Действие этих препаратов исследовано при изучении изменений концентрации Ca_{in}^{2+} клеток различных тканей. Для клеток гладкой мускулатуры было показано, что в концентрациях 10^{-5} — 10^{-4} М антагонисты блокируют кальциевые каналы [9]. Как видно из таблицы, все эти агенты в 2—3 раза уменьшают прирост уровня Ca_{in}^{2+} под действием ГХЦГ в ПМЯЛ. Но еще

более мощно, чем антагонисты, понижает прирост концентрации Ca_{in}^{2+} под действием ГХЦГ простациклин, который является активатором аденилатциклазы.

Влияние различных агентов на уровень Ca_{in}^{2+} в полиморфноядерных лейкоцитах ($M \pm m$)

Условия эксперимента	Концентрация Ca_{in}^{2+} , нМ
Нестимулированные лейкоциты	83,4 ± 14,2
Лейкоциты, стимулированные ГХЦГ (200 мкМ)	636,4 ± 43,5
Лейкоциты, стимулированные ГХЦГ на фоне:	
Простациклина (5×10^{-9} М)	106,3 ± 12,7
Нифедипина (10^{-4} М)	141,8 ± 18,1
Верапамила (10^{-4} М)	152,2 ± 22,8
Дилтиазема (10^{-4} М)	158,6 ± 17,8
ЭГТА (1 мМ)	91,1 ± 19,7

Таким образом, полученные данные подтверждают феномен резкого увеличения концентрации Ca_{in}^{2+} под действием активирующих ПМЯЛ факторов. При этом влияние на этот процесс ЭГТА и антагонистов Ca^{2+} показывает, что по крайней мере часть Ca^{2+} поступает в клетку при стимуляции извне через раскрывающиеся кальциевые каналы. Последние, поскольку они чувствительны к антагонистам Ca^{2+} , по-видимому, имеют организацию, аналогичную таковой в других клетках (тромбоциты и гладкая мускулатура).

При изучении кальциевых каналов тромбоцитов рядом авторов было показано, что 4-форбол-12-миристан-13-ацетат (ФМА) активирует протеинкиназу С и приводит к блокированию поступления Ca^{2+} в клетку [2, 12]. Проведенное нами исследование показало, что аналогичный эффект ФМА оказывает и в ПМЯЛ, причем в концентрациях, в которых он активирует протеинкиназу С (рис. 16). Таким образом, активация протеинкиназы С является тем фактором, который прекращает поступление Ca^{2+} в ПМЯЛ, обеспечивая закрытие кальциевых каналов. Вместе с аденилатциклазой активаторы протеинкиназы С определяют механизм обратной связи, срабатывание которого может играть важную роль в ауорегуляции лейкоцитов, ограничении степени образования в них свободных радикалов, агрегации и прочих проявлений внутрисосудистой активации, имеющей огромное значение в различных патологических процессах.

Итак, проведенное исследование показало, что активация ПМЯЛ ГХЦГ, одним из действий которого является индукция синтеза лейкотриена B_4 , приводит к увеличению поступления Ca^{2+} в лейкоциты. Это вполне согласуется с представлениями об ионофорных свойствах лейкотриенов [6]. При этом активация, включающая воздействие на протеинкиназу С, приводит к блокаде дальнейшего поступления Ca^{2+} в клетку. Совокупность процессов регуляции кальциевого гомеостаза ПМЯЛ определяет их активацию в условиях нормы и патологии и реактивность клеток к различным воздействиям. Последнее особенно важ-

но для разработки методов коррекции функционального состояния ПМЯЛ в патологии. Очевидно, что воздействие на протеинкиназу С может явиться важным элементом терапевтических мероприятий, требующим, однако, дальнейших исследований.

НИЛ фармакологии мозгового кровообращения ЕрМИ

Поступила 28/XII 1987 г.

Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

ՊՈԼԻՄՈՐՖՈՆՈՒԿԼԵԱՐ ԼԵՅԿՈՑԻՏՆԵՐԻ ԿԱԼՑԻՈՒՄԱԿԱՆ ԽՈՂՈՎԱԿՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ ԽԹԱՆՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Պոլիմորֆոնուկլեար լեյկոցիտների ակտիվացումը γ -հեքսաքլորոցիկլո-հեքսանոլ ուսումնասիրվել է կվինոլ հազեցված լեյկոցիտների ներբջջային կալցիումի քանակը բնորոշող ֆլուորեսցենտային մեթոդով: Ի հայտ է բերված, որ լեյկոցիտների խթանումը զգալիորեն ավելացնում է կալցիում իոնների ներթափանցումը բջջի մեջ:

էԳՏԱ-ի և կալցիումի անտագոնիստների (նիֆեդիպինի, վերապամիլի, դիտիազեմի) ավելացումը բջջներին չփոխելով ներբջջային կալցիում իոնների նախնական քանակները, ընտրողաբար անդրադառնում է վերջիններիս ներթափանցմանը բջջի մեջ խթանման ազդեցության ներքո:

M. R. GRIGORIAN

STUDY OF CALCIC CANALS OF POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES IN THEIR ACTIVATION

By the method of fluorescent estimation of intracellular calcium concentration in leukocytes the activation of polymorphonuclear leukocytes by γ -hexachlorocyclohexane has been studied in leukotrien B₄ synthesis. It is shown that stimulation of leukocytes causes acute increase of Ca²⁺ entering the cell. In adding to the cell EGTA and calcium antagonists, the basal level of Ca²⁺ is not changed, but the inhibiting effect of these preparations on the increase of calcium ions quantity is revealed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авдонин П. А., Алтухова И. П. Биохимия, 1985, 50, 8, с. 1235.
2. Di Virgilio F., Vicentini L., Treves S. Biochem J., 1985, 229, 2, 361.
3. Gabig T. G., Berman S. A., Babior B. M. Blood, 1979, 53, 6, 1133.
4. Gennaro R., Pozzan T., Romeo D. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1984, 81, 5, 1416.
5. Meade C., Harvey J., Boot J. R. Biochem. Pharmacol., 1981, 33, 2, 289.
6. O'Flaherty J. T., Hammett M. J., Shwmake T. B. Biochim. Biophys. Res. Commun., 1981, 103, 2, 552.
7. Rink T., Shmith S., Tsien R. FEBS LETT, 1982, 148, 1, 21.
8. Schell-Frederick E. Cell. Calcium, 1984, 5, 3, 237.
9. Thulestus O. Vasa, 1986, 15, 2, 111.
10. Tsien R. Y. Nature, 1981, 290, 5806, 527.
11. Tsien R. Y., Pozzan T., Rink T. J. J. Cell. Biol., 1982, 94, 2, 325.
12. Vergheze M., Fox K., McPhail L., Snyderman R. J. Biol. Chem., 1985, 260, 11, 5769.

Д. В. ГАРИВЯН, И. С. ДАНИЕЛЯН, Ю. С. БАБАЯН, Г. Г. ГАЛСТЯН,
Р. А. ЗАХАРЯН, Б. Т. ГАРИВДЖАНЫН

ВЛИЯНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ НА ОПУХОЛЕВУЮ ДНК

Проведено сравнительное исследование особенностей первичной и вторичной структуры ДНК опухолей, обработанных при трансплантации препаратами нуклеиновых кислот. Установлено, что под воздействием препаратов РНК структурные характеристики опухолевой ДНК частично восстанавливаются. Определено также содержание циклических нуклеотидов в безбелковых экстрактах опухолевой ткани.

Известно, что особенности злокачественного роста связаны с изменением генетического материала клетки. Пусковым механизмом развития опухолевых заболеваний, по всей вероятности, являются мутации, накопление в клетке повреждений ДНК, нарушение метилирования ДНК, локальные изменения ее конформации. Энзиматическое метилирование цитозиновых остатков ядерной ДНК у животных участвует в регуляции экспрессии генов и клеточной дифференцировке [4, 10].

Одним из специфических признаков действия опухоли на организм является вызываемая ею иммунодепрессия, биохимические механизмы которой до сих пор остаются неясными. Предполагается, что присутствие в опухолях нуклеинового фактора достаточно для подавления основных типов иммунного ответа, причем механизм иммунодепрессивного фактора связан с его конкуренцией с иммунной ДНК или РНК [3].

Можно предположить, что введение в организм опухоленосящих животных препаратов нуклеиновых кислот может изменить биохимию злокачественной клетки, усилить иммунный ответ организма, увеличить чувствительность опухоли к специфической терапии. Эти эффекты могут быть в коррелятивной связи с изменениями в структуре ДНК.

Нами проведено сравнительное исследование особенностей первичной и вторичной структур ДНК опухолей, развившихся из клеток, которые перед трансплантацией обрабатывали препаратами ДНК и РНК.

Материал и методы

Опыты проводились на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 100—110 г. Животные были подразделены на пять групп (по 10 в каждой). Трех подопытным группам трансплантировали опухолевые клетки саркомы-45 (С-45), предварительно суспендированные в физиологическом растворе с препаратами ДНК и двуспиральной РНК (дс РНК). Одновременно крысам вводили препараты нуклеиновых кислот из расчета 2 мг ДНК*, 10 мг РНК** на животное. Контрольной группе трансплантировали только опухолевые клетки. Группе интакт-

* ДНК выделена из печени животных и опухолевой ткани С-45.

** РНК двуспиральная дрожжевая выделена из препарата нуклеината натрия.

ных крыс вводился только физиологический раствор. На 15-е сутки животных забивали декапитацией. Из извлеченных после забоя органов выделяли ДНК.

ДНК выделяли по модифицированному методу Мармура (по [9]) с последующей хлороформной обработкой. Количество белка и РНК в препаратах не превышало 1,5—2%. Гиперхромность для всех препаратов—36—37%. Для определения нуклеотидного состава ДНК, включая 5-метилцитозин (5-МЦ), препараты ДНК высушивали при 105°C, гидролизовали до оснований (99% муравьиная кислота, 175°C, 30 мин). Основания разделяли с помощью двукратной одномерной восходящей хроматографии на бумаге в растворителе бутанол—вода—аммиак (60 : 10:0,1). Разделенные основания определяли спектрофотометрически [5]. Тепловую денатурацию ДНК проводили в буфере 0,01 SSC. Кривые плавления получены на спектрофотометре UNJCAM SP-800 при непрерывном режиме нагрева растворов ДНК со скоростью 0,25 град./мин. Для выяснения особенностей в характере поведения кривых плавления был осуществлен переход к дифференциальным кривым плавления (ДКП) [2].

Концентрацию циклических нуклеотидов в безбелковых экстрактах опухолевой ткани определяли радиоиммунным методом [12], используя стандартный набор реактивов радиохимического центра «Amersham». Суспензию опухолевой ткани (1 г) инкубировали в присутствии 5 мкг/мл дс РНК при 37°C в течение 40 минут. Реакцию останавливали добавлением 10 мМ ЭДТА. Белки экстрагировали кипячением проб в течение 3—5 минут. Осадок (белки) отделяли центрифугированием при 5000 об./мин. в течение 10 минут. Надосадочную жидкость отбирали, а осадок промывали 2 мл 50 мМ трис-НСl буфером (рН 7,4), содержащим 5 мМ ЭДТА. Концентрацию циклических нуклеотидов определяли в комбинированной надосадочной жидкости.

Результаты и обсуждение

Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что все изученные ДНК относятся к АТ-типу и полностью удовлетворяют правилам Чаргаффа для двутяжевых ДНК. При этом уровень метилирования в ДНК из опухоли выше 1,45 против 1,02 мол% в норме. Вместе с тем в ДНК опухолевой ткани, развившейся после трансплантации опухолевых клеток, предварительно обработанных гомологичной опухолевой ДНК (оп ДНК), содержание 5-МЦ повышено до 1,63 мол%. При этом процент торможения роста опухоли составил 37. В опухолевой ДНК, развившейся после трансплантации предварительно проинкубированных опухолевых клеток с ДНК из печени здоровых животных (нп ДНК), содержание 5-МЦ почти не изменяется (1,45 и 1,42 мол%).

Таким образом, выявлена прямая коррелятивная зависимость между торможением роста опухоли и гиперметилированием ДНК, которая может существенно повысить вероятность энзиматического дезаминирования 5-МЦ и превращения его в тимин [11], что и может служить центром деспирализации ДНК, локального нарушения конформации и функционирования ДНК [7].

Обратная коррелятивная зависимость между степенью метилирования ДНК и ростом опухоли установлена в экспериментах при предварительной обработке опухолевых клеток дрожжевой РНК (процент торможения роста опухоли 24), физиологически активным компонентом которой является двуспиральная РНК [8].

Таблица 1
Степень метилирования и некоторые параметры плавления ДНК

Условия опыта	Источник ДНК	Содержание оснований в ДНК, мол%		Т. пл., °С	ΔT , °С
		5-МЦ	Г+Ц+МЦ		
Норма	печень	$1,02 \pm 0,023$	44,6	$66,5 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2$
Животные с С-45. Инокулят: опухолевые клетки	опухоль	$1,45 \pm 0,015$	44,2	$63,5 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,2$
опухолевые клетки+оп ДНК	"	$1,63 \pm 0,033$	42,1	$63,3 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,2$
опухолевые клетки+нп ДНК	"	$1,42 \pm 0,017$	43,6	$63,9 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,2$
опухолевые клетки+РНК	"				
in vivo	"	$1,27 \pm 0,013$	42,2	$63,2 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,3$
опухолевые клетки+РНК	"				
in vitro	"	$1,19 \pm 0,021$	43,8	$61,7 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,2$

Примечание. Приведенные изменения статистически достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (печень, опухоль).

Кроме того, в ряде работ [1, 2] показано, что при помощи ДКП можно исследовать нарушения во вторичной структуре опухолевых ДНК. В настоящей работе получены кривые плавления и ДКП изучаемых ДНК (рисунок) и определены интервал (ΔT) и температура (Т.

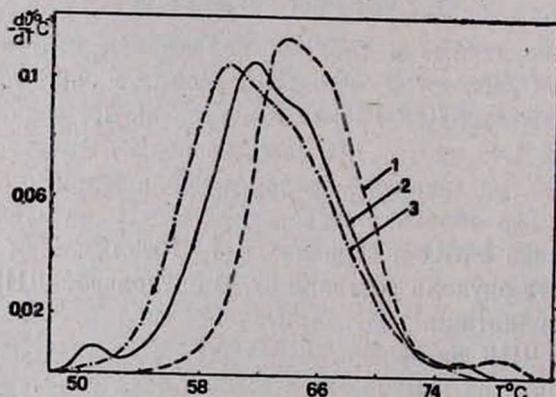


Рис. Дифференциальные кривые плавления ДНК печени здоровых животных (1), опухоли (2), опухоли животных, которым трансплантировали опухолевые клетки, предварительно проинкубированные с дс РНК (3).

пл.) плавления. Как показывают расчеты, вид ДКП ДНК опухоли, обработанной дрожжевой РНК, меньше отличается от ДКП ДНК нормы и гораздо больше от ДНК опухоли, полученной обычным путем транс-

плантации опухолевых клеток. Практически исчезают характерные для опухолевой ДНК протяженные дефектные участки, плавление которых приводит к появлению на ДКП добавочных пиков. Значения ΔT и T пл. приведены в табл. 1.

Таким образом, как показывают значения параметров плавления и вид кривой плавления (рисунок), инкубирование опухолевых клеток с РНК-ой приводит к исчезновению ряда структурных нарушений ДНК опухоли, причем, судя по этим характеристикам, РНК обладает довольно выраженным канцеролитическим эффектом при сравнении с некоторыми антибластомными веществами [1].

Тормозящее действие препаратов РНК, введенных в организм животных, на рост опухоли, метилирование ДНК, изменение ее вторичной структуры, по всей вероятности, можно объяснить участием экзогенных РНК в регуляции процессов трансляция у животных [10]. Они могут выступить в качестве конкурентов в отношении ДНК и РНК, выделяемых опухолевой клеткой [3, 6], и участвовать в иммунном ответе организма через индукцию интерферона.

Вместе с тем представляет определенный интерес выяснение вопроса индукции изменения в соотношении циклических нуклеотидов в опухолевых клетках, проинкубированных с двуспиральной РНК, поскольку известна роль двуспиральной РНК как индуктора цАМФ и интерферона в клетке и роль цАМФ и цГМФ в регуляции процессов размножения и дифференцировки клеток.

Таблица 2

Содержание циклических нуклеотидов в опухоли при действии двуспиральной РНК (пмоль/г ткани)

Время инкубации, мин	цАМФ	цГМФ
Контроль	66,4	54,8
10	98,2	85,7
20	169,7	42,5
40	201,8	19,8

Как видно из табл. 2, за 40 мин инкубации концентрация цАМФ и цГМФ в опухолевой ткани проявляет тенденцию к нормализации, то есть приближается к содержанию циклических нуклеотидов в здоровых тканях, хотя концентрация цГМФ несколько выше его физиологического содержания в тканях, а цАМФ—ниже. Можно отметить также хорошо выраженную тенденцию увеличения отношения цАМФ/цГМФ, одного из существенных показателей для характеристики направленности клеточных процессов [13].

Следовательно, кратковременные изменения концентрационных взаимоотношений цАМФ/цГМФ в опухолевой клетке, вызванные *in vitro*, оказываются достаточными и для того, чтобы вызвать относительно стабильные метаболические сдвиги, тормозящие рост опухоли

в течение изучаемого периода, проявляющиеся, в частности, в изменении метилирования и вторичной структуры ДНК.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Арм ССР,
Институт экспериментальной биологии АН Арм ССР Поступила 30/IX 1987 г.

Ձ. Վ. ՂԱՐԻԲՅԱՆ, Ի. Ս. ԴԱՆԵԼԻԱՆ, ՏՈՒ. Ս. ԲԱԲԱՅԱՆ,
Գ. Գ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Ռ. Ա. ԶԱԲԱՐՅԱՆ, Բ. Տ. ՂԱՐԻԲՅԱՆՅԱՆ

ՆՈՒԿԼԵԻՆԱՅԻՆ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՂՈՐԱՅՔՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԴՆԹ-Ի ՎՐԱ

Կատարված է փոխադրման ժամանակ նուկլեինային թթուների դեղորայքներով մշակված ուռուցքային ԴՆԹ-ի առաջնային և երկրորդային կառուցվածքների առանձնահատկությունների համեմատական ուսումնասիրություն:

Պարզվել է, որ ՌՆԹ-ի դեղորայքների ազդեցության տակ տեղի է ունենում ուռուցքային ԴՆԹ-ի կառուցվածքային բնութագրի մասնակի վերականգնում, որը, հավանաբար, կարելի է բացատրել էուկարիոտների մոտ տրանսլիացիայի պրոցեսի կարգավորման մեջ արտաքինաժին ՌՆԹ-ների մասնակցությամբ և նրանով, որ նրանք կարող են որպես մրցակիցներ հարաբերության մեջ մտնել ուռուցքային բջջի ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի հետ և ինտերֆերոնի ինդուկցիայի միջոցով մասնակցել օրգանիզմի իմունային պատասխանի ձևավորմանը:

Ուռուցքային հյուսվածքի ոչ սպիտակուցային մզվածքներում որոշվել է նաև ցիկլային նուկլեոտիդների քանակությունը: 40 րոպե ակտիվությամբ ՌՆԹ-ի հետ ուռուցքային հյուսվածքի ինկուբացիայի ղեկավարում ՅԱՄՖ-ի և ՑԳՄՖ-ի խտությունը զրոսերում է կանոնավորման տենդենց:

G. V. GARIBIAN, I. S. DANIELIAN, YU. S. BABAYAN, H. G. GALSTIAN,
R. A. ZAKHARIAN, B. T. GARIBJANIAN

INFLUENCE OF NUCLEIC ACID PREPARATIONS ON TUMOR DNA

It has been established, that under the influence of RNA preparations the structural characteristics of tumor DNA are partially restored, which, apparently, may be explained by the participation of exogenous RNA in the regulation of the processes of translation in eucaryots and by the fact that they may compete with tumor cell DNA and RNA be involved in the immune response of the organism through interferon induction.

The content of cyclic nucleotides in the non-proteinic extracts of tumor tissue has also been determined. Upon incubation of the tumour tissue with RNA during 40 minutes the concentrations of cAMP and cGMP exhibit a tendency to normalization.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бабалян Ю. С., Асланян В. М., Ананян Г. В., Гарибян Д. В. Биофизика, 1985, 30, 3, с. 414.
2. Бабалян Ю. С., Вардеванян П. О., Гарибян Д. В. и др. Биофизика, 1984, 2, с. 313.

3. Белохвостов А. С., Войтенков Б. О. Успехи современной биологии, 1983, 95, 2, с. 255.
4. Ванюшин Б. Ф. Успехи биологической химии, 1983, 24, с. 170.
5. Васильев В. К., Гарибян Д. В., Захарян Р. А. и др. ДАН СССР, 1972, 205, 3, с. 721.
6. Винтер В. Г., Аглиуллина Д. Г., Андреева И. Н. Вопр. онкол., 1978, 24, 10, с. 38.
7. Жижина Г. П., Круглякова К. Е., Тодоров И. Н., Эмануэль Н. М. Успехи современной биологии, 1986, 101, 1, с. 3.
8. Захарян Р. А., Месропян Н. П., Мовсесян А. В. и др. Экспер. онкол., 1985, 7, 3, с. 54.
9. Романов Г. А., Кирьянов Г. И., Дворкин В. М., Ванюшин Б. Ф. Биохимия, 1976, 41, 6, с. 1038.
10. Adams R. L. P., Burton R. H. CRC Crit. Rev. Biochem., 1982, 13, 4, p. 349.
11. Sneider T. W. J. Biol. Chem., 1972, 247, 9, p. 2872.
12. Steiner A. L., Pagliara A. S., Chase I. R., Kipnis D. M. J. Biol. Chem., 1972, 247, d. 1114.
13. Zellig C. G., Godberg M. D. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1977, 74, 1052.

УДК 616.127—092.9

В. Ф. КУБЫШКИН, А. Ф. МАЗУРЕЦ, М. В. ДЗЮБА

НОВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ КОФЕРМЕНТНЫЙ ПРЕПАРАТ КОБАМАМИД КАК СРЕДСТВО МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С целью коррекции белково-синтетических процессов в миокарде у животных с экспериментальной кардиомиопатией применялся кобамамидный кофермент. Установлен выраженный анаболический эффект препарата и корригирующее его воздействие на магистральные пути биологического окисления в сердечной мышце.

Важнейшим патогенетическим механизмом некоронарогенного повреждения сердечной мышцы является расстройство белкового и углеводно-энергетического метаболизма [1]. Известен определенный стимулирующий эффект цианокобаламина на синтез сократительных белков миокарда, в первую очередь, актомиозина [4]. Вместе с тем анаболическая направленность природной формы витамина выражена относительно слабо, что не позволяет в большинстве случаев эффективно использовать цианокобаламин с целью коррекции протеосинтеза.

Выбор в качестве средства метаболической терапии полученного отечественной фармацевтической промышленностью коферментного препарата кобамамид (КМ) обусловлен существенными преимуществами последнего по сравнению с нативной формой [12]. Установлено, что кобамамидный кофермент играет в организме роль активной протетической группы биокатализаторов энзимных реакций, результатом которых является образование субстрата энергетического цикла лимонной кислоты—сукцинил-СоА, осуществляет восстановление рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов, принимает участие в других ферментативных регуляторных процессах [5]. Высокая степень сродства к апоферменту обеспечивает оптимизацию скорости ферментатив-

ной реакции, экономию белкового катализатора и, как следствие, быстроту и выраженность метаболического эффекта [13].

В настоящее время КМ используется главным образом в педиатрической практике как анаболическое средство при гипотрофии у новорожденных. Мы не встретили в доступной литературе работ по изучению КМ у кардиологической группы больных, в частности при некоронарогенных поражениях сердечной мышцы.

Целью работы явилось исследование терапевтической эффективности КМ в качестве средства метаболической коррекции при персистирующей катехоламиновой кардиомиопатии в условиях хронического эксперимента на лабораторных животных.

Материал и методы

Исследование было проведено на 30 кроликах-самцах массой 2,5—3 кг, содержащихся в обычных условиях вивария. Путем внутривенного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида (из расчета 0,2 мг/кг) через 10 мин после инъекции 1 мл 20% раствора кофеина бензоата натрия воспроизводилась модель экспериментальной адреналиновой кардиомиопатии (АКМП). Непосредственно после создания АКМП в течение 15 дней ежедневно животным внутривенно вводился КМ из расчета среднетерапевтической дозы 0,02 мг/кг массы. В качестве контроля использована группа из 10 животных с АКМП, не получавших данный лекарственный препарат. Цитохимическое исследование проведено четырехкратно на 22, 36, 50 и 90-й день опыта. Использовались суправитальные цитохимические методики определения дегидрогеназной активности [2, 3] в нашей модификации с введением лейкоконцентрата [8]. Изучена ферментативная активность дегидрогеназ молочной (ЛДГ), янтарной (СДГ) кислот, глюкозо-6-фосфата (Г-6-ФДГ) и глицерофосфата (α -ГФДГ) в нейтрофилах и лимфоцитах периферической крови. После подсчета гранул формазана в 200 клетках (100 лимфоцитах и 100 нейтрофилах) по формуле рассчитывался средний цитохимический коэффициент для каждого вида клеток крови отдельно [11].

Для проведения гистоморфологического и гистоэнзиматического исследований животные были забиты методом воздушной эмболии в сроки от 0,5 до 1 месяца со дня начала опыта (ранний период эксперимента) и 1,5—3 месяца (поздний период). Помимо общепринятых методов, использовались окраски по Селье, по Гейденгайну, ГОФП по Ли, реакции с толуидиновым синим для выявления кислых гликозаминогликанов и с ШИК-реактивом (контроль α -амилазой) для определения гликопротеинов [9]. В серийных криостатных срезах миокарда предсердий и желудочков гистоэнзиматическими методами Гесса, Скарпелли, Пирса исследовалась активность Г-6-ФДГ, α -ГФДГ и ЛДГ; методом Нахласа, Валькера, Зелигмана определялся уровень СДГ [7]. Оценка ферментативной активности ткани миокарда осуществлялась на цитофотомере «ЛОМО» при длине волны $\lambda=553$ нм и диаметре зонда 2 мм.

Статистическая обработка результатов исследований [6] проводилась с помощью программируемой микро-ЭВМ «Электроника БЗ-34».

Результаты и обсуждение

На основании проведенных гистоморфологических и гистохимических исследований миокарда в раннем периоде эксперимента установлено преобладание персистирующих, рецидивирующих альтеративно-экссудативных изменений в сердечной мышце и выраженных в различной степени явлений дистрофии кардиомиоцитов. В позднем периоде превалировали реакции стромальных элементов на фоне морфологических признаков репаративной регенерации в миокарде. Гистоферментативные показатели активности в миокарде животных контрольной группы по данным цитофотометрии составляли: по уровню СДГ в раннем периоде— $14,9 \pm 1,6$, в позднем— $23,8 \pm 0,94$ отн. ед.; ЛДГ—соответственно $17,63 \pm 1,5$ и $23,4 \pm 0,94$ отн. ед.; α -ГФДГ— $9,13 \pm 1,34$ и $14,91 \pm 0,88$ отн. ед.; Г-6-ФДГ— $10,32 \pm 1,91$ и $5,35 \pm 0,84$ отн. ед.

Таблица 1

Влияние кобамамида на ферментативную активность сердца кроликов с АКМП (по данным цитофотометрии, $M \pm m$)

Активность фермента, отн. ед.	Отделы сердца			
	левое предсердие	правое предсердие	левый желудочек	правый желудок
	Ранний период			
С Д Г Р	$27,94 \pm 0,46$ <0,001	$26,1 \pm 1,1$ <0,001	$27,3 \pm 0,81$ <0,001	$26,89 \pm 1,13$ <0,001
Л Д Г Р	$17,81 \pm 0,25$ н/д	$18,84 \pm 0,72$ н/д	$18,1 \pm 0,33$ н/д	$18,15 \pm 0,38$ н/д
α -ГФДГ Р	$18,91 \pm 0,69$ <0,001	$19,77 \pm 1,03$ <0,001	$19,4 \pm 0,88$ <0,001	$20,16 \pm 0,66$ <0,001
Г-6-ФДГ Р	$16,8 \pm 1,2$ <0,01	$17,41 \pm 0,92$ <0,01	$17,7 \pm 0,59$ <0,001	$16,69 \pm 0,79$ <0,001
	Поздний период			
С Д Г Р	$27,19 \pm 0,089$ <0,01	$26,83 \pm 0,49$ <0,01	$27,34 \pm 0,75$ <0,01	$27,28 \pm 0,48$ <0,01
Л Д Г Р	$19,8 \pm 1,39$ н/д	$20,62 \pm 1,24$ н/д	$20,93 \pm 1,45$ н/д	$21,35 \pm 0,49$ н/д
α -ГФДГ Р	$16,9 \pm 0,69$ <0,05	$17,94 \pm 0,6$ <0,05	$18,91 \pm 0,71$ <0,01	$18,32 \pm 0,68$ <0,02
Г-6-ФДГ Р	$4,2 \pm 0,31$ н/д	$3,22 \pm 0,7$ <0,05	$3,39 \pm 0,84$ <0,05	$3,38 \pm 0,52$ <0,02

Примечание. Р—достоверность различия показателей у животных основной и контрольной групп.

Как следует из табл. 1,2, непосредственным результатом применения КМ в раннем периоде эксперимента являлась отчетливая стимуляция основного пути энергоснабжения миокарда—цикла лимонной кислоты (по данным СДГ), в ходе которого осуществляется окислительное фосфорилирование и регенерируется свыше 90% биоэнергетического потенциала мышечной клетки [10]. Выраженный потенцирующий

щий эффект в отношении данного энергетического шунта сохранялся на протяжении всего срока наблюдения, обеспечивая адекватное энергоснабжение протекающих в миокарде метаболических, в первую очередь, пластических процессов. Существенно усиливается в раннем периоде эксперимента функция фосфоглюконатного шунта, с которым связана непосредственная реализация анаболического (белково-синтетического) эффекта КМ. Повышение активности Г-6-ФДГ способствует в этой ситуации ускорению образования рибоз-исходного биоло-

Таблица 2

Динамика дегидрогеназной активности лейкоцитов крови у кроликов с АКМП (M±m)

Сроки эксперимента, сутки	Активность фермента, усл. ед.							
	Г-6-ФДГ		α-ГФДГ		С Д Г		Л Д Г	
	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты	нейтрофилы	лимфоциты
22	1,720 ±0,023	0,952* ±0,115	1,578 ±0,087	0,613 ±0,052	1,142* ±0,088	0,526 ±0,066	1,260 ±0,093	0,704 ±0,064
	1,592 ±0,074	0,639 ±0,068	1,468 ±0,088	0,58 ±0,085	1,728 ±0,084	0,734 ±0,112	1,268 ±0,117	0,53 ±0,092
36	1,730 ±0,041	1,15* ±0,063	1,620 ±0,092	0,622 ±0,091	1,196* ±0,08	0,533 ±0,068	1,343* ±0,068	0,701 ±0,086
	1,569 ±0,083	0,689 ±0,102	1,354 ±0,103	0,525 ±0,074	1,666 ±0,06	0,752 ±0,093	1,114 ±0,084	0,578 ±0,053
50	1,453 ±0,051	0,844 ±0,094	1,465 ±0,09	0,640 ±0,095	1,235* ±0,078	0,469 ±0,097	1,354 ±0,033	0,724 ±0,066
	1,515 ±0,055	0,651 ±0,074	1,457 ±0,172	0,658 ±0,091	1,482 ±0,074	0,648 ±0,073	1,41 ±0,126	0,778 ±0,097
90	1,321 ±0,146	0,608 ±0,079	1,462 ±0,077	0,634 ±0,073	1,153 ±0,062	0,500 ±0,096	1,446 ±0,029	0,743 ±0,064
	1,478 ±0,12	0,62 ±0,057	1,49 ±0,082	0,644 ±0,079	1,314 ±0,087	0,588 ±0,102	1,488 ±0,112	0,785 ±0,107

Примечание. В числителе приведены показатели основной экспериментальной группы, в знаменателе—контрольной; звездочкой отмечены показатели, достоверно отличающиеся от контрольных.

гического материала для синтеза рибонуклеопротеидов. В поздней стадии эксперимента происходит физиологически обоснованное переключение шунта на адекватный потребностям миокарда стабильный функциональный уровень активности. Как видно из приведенных таблиц, обеспечение притока макроэргического субстрата в условиях применения КМ достигается путем сочетанной активации аэробного (цикл лимонной кислоты) и анаэробного (триозофосфатный шунт) путей биологического окисления. Влияние КМ на гликолиз проявляется в меньшей степени, уступая активному стимулирующему воздействию на вышеуказанные окислительно-восстановительные реакции. Вместе с тем на поздних стадиях эксперимента наблюдается достоверная нормализация гликолитических процессов в миокарде, что позволяет говорить о ликвидации в условиях данной экспериментальной модели явлений

энергопластической дезинтеграции и энергетического дефицита по анализируемым показателям дегидрогеназной активности кардиомиоцитов.

Параллельно проведенное в аналогичные сроки цитохимическое исследование подтвердило наличие коррелятивных взаимоотношений между показателями дегидрогеназ лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в условиях проведенного эксперимента. Коэффициент корреляции по уровню Г-6-ФДГ составил $r=0,921$ ($p<0,01$), СДГ— $r=0,599$ ($p<0,01$), α -ГФДГ— $r=0,841$ ($p<0,01$), ЛДГ— $r=0,852$ ($p<0,1$).

При анализе уровня коррелятивных связей параметров дегидрогеназной активности в миокарде и лейкоцитах крови была установлена тесная корреляция компонентов указанной функциональной системы в сроки действия созданной модели АКМП. При этом коэффициент корреляции составил: по значениям Г-6-ФДГ— $r=0,973$ ($p<0,01$), СДГ— $r=0,96$ ($p<0,01$), α -ГФДГ— $r=0,552$ ($p<0,01$), ЛДГ— $r=0,494$ ($p<0,01$).

Таким образом, применение КМ в условиях эксперимента обеспечивает отчетливое корригирующее воздействие на основные направления генерации энергопластического потенциала кардиомиоцита. На фоне выраженного анаболического эффекта путем стимуляции ведущих энергопродуцирующих механизмов (цикл лимонной кислоты, гликолиз, триозофосфатный шунт) регулируется стабильный приток энергии на магистральных путях жизнедеятельности клетки, устраняется энергетический дефицит и дезинтеграция окислительных и биосинтетических процессов. Динамический цитохимический контроль ведущих параметров дегидрогеназной активности позволяет объективизировать течение репаративного процесса, служит средством мониторингового наблюдения за метаболической активностью в миокарде. Результаты проведенных исследований доказывают правомерность терапевтического использования КМ в клинической практике у больных с патологией сердечной мышцы.

Крымский медицинский институт, г. Симферополь

Поступила 26/VI 1987 г.

Վ. Յ. ԿՈՒՐԻՇԿԻՆ, Ա. Յ. ՄԱՋՈՒՐՅԱՆ, Մ. Վ. ԶՅՈՒՐԱՆ

ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԿԱՐԴԻՈՄԻՈՑԻՏՈՊԱԹԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ ԾՏԿՄԱՆ ՀԱՄԱՐ ՆՈՐ ՀԱՅՐԵՆԱԿԱՆ ԿՈՆՖԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑ ԿՈՐԱՄԱՄԻՒ

Անաբոլիկ ադրենոլիցամբ կոնֆերմենտային դեղամիջոց կոբամամիդը կիրառվել է սրտամկանում սպիտակուցասինթետիկ պրոցեսների շտկման նպատակով՝ փորձարարական ադրենալինային կարդիոմիոպաթիայի ժամանակ:

Նկատվել է դեղամիջոցի ադրենոլիցոնը կենսաբանական օքսիդացման ակտիվացումը և անաբոլիցային ուղիների վրա: Հաստատված է սրտամկանի ֆերմենտային սպեկտրի և արյան լեյկոցիտների կորեկցիա, որը թույլ է տալիս մոնիտորի օգնությամբ հետևել մետաբոլիկ տեղաշարժերը սրտամկանում փորձի ժամանակ և հիվանդանոցային պայմաններում:

THE NEW NATIVE CONFERMENT PREPARATION COBAMAMID FOR THE METABOLIC CORRECTION OF EXPERIMENTAL CARDIOMYOPATHY

In application of comabid conferment (cobamamid) in animals with experimental cardiomyopathy it has been established the expressed anabolic effect of the preparation. The corrigating effect of the preparation on the magistral ways of biologic peroxidation in the cardiac muscle has been found out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Астахова Т. А., Кайнова А. С., Мазнева Л. М. и др. Тер. архив, 1983, 2, с. 109.
2. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Спахов А. С. Лаб. дело, 1975, 12, с. 35.
3. Борисова М. А., Овчаренко Н. И., Кайд Ф. М., Шпак С. И. Лаб. дело. 1983, 5, с. 26.
4. Колотилова А. И., Глушанков Е. П. Витамины (химия, биология и физиологическая роль). Л., 1976, с. 123.
5. Коферменты (под ред. В. А. Яковлева). М., 1973.
6. Лакин Г. Ф. Биометрия (учебное пособие для биолог. спец. вузов). М., 1980.
7. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. М., 1962.
8. Поспелова Р. А. Автореф. дис. канд. М., 1967.
9. Хейхоу Ф. Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия (пер. с англ.). М., 1983, с. 77.
10. Хехт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы (пер. с нем.). М., 1975, с. 502.
11. Astaldi Y., Verga L. Acta Haemat., 1957, 17, 129.
12. Barker H. A. Ann. Rev. Biochem., 1972, 41, 55.
13. Hogenkamp H. P. C. Ann. Rev. Biochem., 1968, 37, 225.

УДК 616.37—002.1—08

Д. А. ГЕВОРКЯН, К. А. АКОПЯН, И. Л. СААКЯН, Э. З. АРУСТАМЯН

РАЗВЕТВЛЕННЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ АМИНОТРАСФЕРАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Установлено, что процесс формирования панкреонекроза у крыс сопровождается значительными изменениями в содержании свободных форм лейцина, изолейцина, валина и в активности аминотрасферазы разветвленных аминокислот в ткани поджелудочной железы и в плазме крови. Показано корригирующее влияние тиосульфата натрия на некоторые изучаемые показатели, в частности содержание валина. Обсуждается значение этих изменений в процессах повреждения и восстановления поджелудочной железы.

Разветвленные аминокислоты—лейцин, изолейцин, валин—единственные незаменимые аминокислоты, которые главным образом метаболизируются вне печени [5]. После поступления в организм они в основном используются для синтеза белка или же утилизируются разными путями, являясь: лейцин—кетогенной аминокислотой, валин—глюкогенной, а изолейцин—и кетогенной, и глюкогенной. Различны и выполняемые ими функции в организме [3, 4, 7, 8]. Однако их распад

начинается с общей реакции трансминирования, катализируемой одним ферментом—трансаминазой разветвленных аминокислот, обладающей групповой специфичностью и регулирующей их концентрации в клетке в зависимости от конкретных потребностей в той или другой аминокислоте. Аминотрансфераза разветвленных аминокислот имеет особенно высокую активность в ткани поджелудочной железы, обусловленную, по-видимому, тем, что эти аминокислоты или их метаболиты могут иметь специфическую функцию, связанную, например, с высвобождением инсулина из β -клеток островков Лангерганса [6]. Следовательно, параллельное изучение количественных сдвигов разветвленных аминокислот и активности соответствующих аминотрансфераз в ткани поджелудочной железы и в плазме крови представляет определенный интерес для выяснения их роли в патохимических механизмах повреждения ткани поджелудочной железы, развития острого панкреатита, а также для выявления биохимических механизмов адаптации и компенсации. Изучению данного вопроса посвящена настоящая статья.

Материал и методы

Опыты по определению аминокислот поставлены на 105 белых крысах-самках массой 180—220 г. Острый геморрагический (субтотальный) панкреонекроз вызывали путем охлаждения селезеночного сегмента поджелудочной железы хлорэтилом [2]. Исследуемый материал—плазму крови, перитонеальный выпот (при наличии его) и ткань поджелудочной железы брали у крыс после их декапитации в различные сроки—через 3 и 24 часа после индукции заболевания. Свободные формы лейцина, валина, изолейцина в образцах получены после осаждения белков сульфосалициловой кислотой общепринятым методом. Анализ проведен на автоматическом аминокислотном анализаторе ААА-339.

Опыты по определению активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот поставлены на 35 крысах. Активность лейцин-, валин-, изолейцинаминотрансферазы (ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ) определялась при панкреонекрозе через 24 часа в цитоплазматической фракции клеток поджелудочной железы, в сыворотке крови и перитонеальном выпоте по ранее описанному нами методу [1].

Результаты и обсуждение

В селезеночном (поврежденном) сегменте поджелудочной железы в стадии геморрагического панкреатита (спустя 3 ч.) наблюдается повышение содержания лейцина, валина, изолейцина по сравнению с контролем (в 2,1, 2,2 и 4,4 раза соответственно), а к 24-му часу (стадия паренхимного некроза) их уровень (за исключением изолейцина) снижается, однако остается выше контрольных величин (рис. 1). Более выраженные изменения наблюдаются в дуоденальном (неповрежденном) сегменте поджелудочной железы. Здесь в стадии геморрагического панкреатита содержание лейцина по сравнению с контролем повышено в 3,4, валина—в 3,2, изолейцина—3,7 раза и более, а в ста-

дии паренхимного некроза—в 2,2, 2,4 и 2,4 раза соответственно. В плазме крови содержание изученных аминокислот при панкреонекрозе особых изменений не претерпевает, кроме небольшого повышения количества валина через 3 часа (рис. 2). Однако все три аминокислоты в достаточно высоких количествах появляются в перитонеальном выпоте как в фазе геморрагического панкреатита, так и паренхимного некроза.

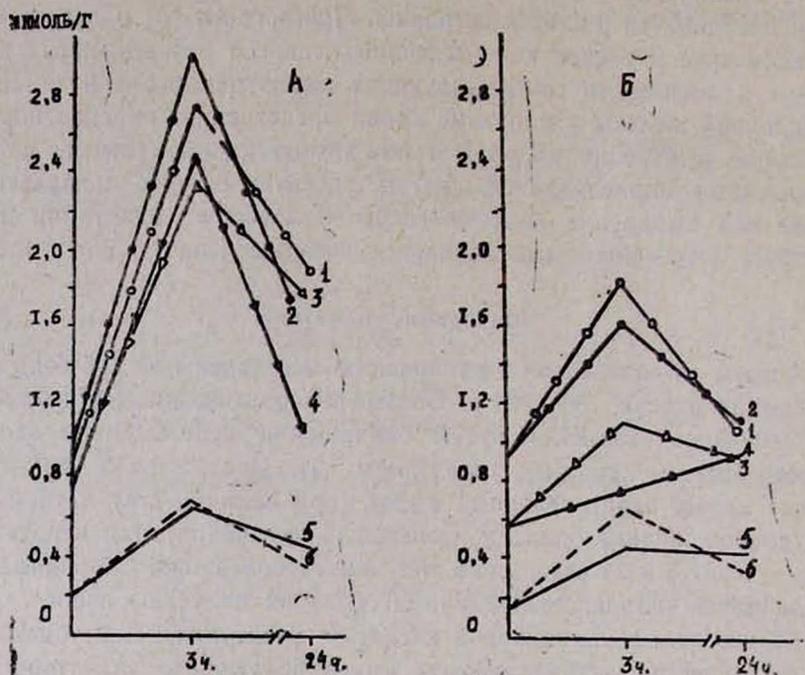


Рис. 1. Содержание лейцина, валина, изолейцина (мкмоль/г сухой ткани) в ткани поджелудочной железы при остром панкреатите и его лечении тиосульфатом натрия. А—в дуоденальном, Б—в селезеночном сегменте. 1—лейцин до лечения, 2—после лечения; 3—валин до лечения, 4—после лечения; 5—изолейцин до лечения, 6—после лечения.

У ложнооперированных крыс в ткани поджелудочной железы спустя 3 часа также наблюдается резкое повышение содержания изученных аминокислот (лейцина—в 2, валина—в 2,2, изолейцина—в 5 раз по сравнению с контрольными животными), которое к 24-му часу нормализуется. Данный факт свидетельствует о том, что изучаемые аминокислоты весьма чувствительны к стрессорным воздействиям и изменения, наблюдаемые при остром экспериментальном панкреатите через 3 ч., являются результатом эфир-лапаротомной стресс-реакции.

Следует отметить, что под влиянием тиосульфата натрия вышеописанные изменения лейцина и изолейцина не подвергаются коррекции, однако препарат оказывает существенное корригирующее влияние на содержание валина в дуоденальном сегменте поджелудочной железы в фазе паренхимного некроза.

Как видно на рис. 3 и 4, аминотрансфераза разветвленных аминокислот в ткани поджелудочной железы у интактных крыс проявляет самую высокую активность в отношении лейцина, затем—изолейцина, наименьшую—валина (отношение ЛАТ:ИЛАТ:ВАТ составляет 10:6:4 в селезеночном и 10:5:4 в дуоденальном сегменте). В сыворотке крови наблюдается обратная картина—фермент проявляет наивысшую активность в отношении валина, затем—изолейцина, самую низ-

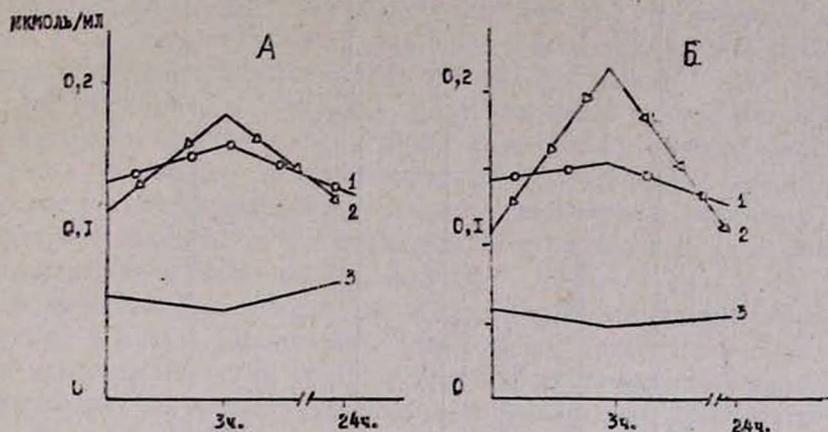


Рис. 2. Содержание лейцина, валина, изолейцина в плазме крови и перитонеальном выпоте (мкмоль/мл) при панкреонекрозе. А—в плазме крови, Б—в перитонеальном выпоте; 1—лейцин, 2—валин, 3—изолейцин.

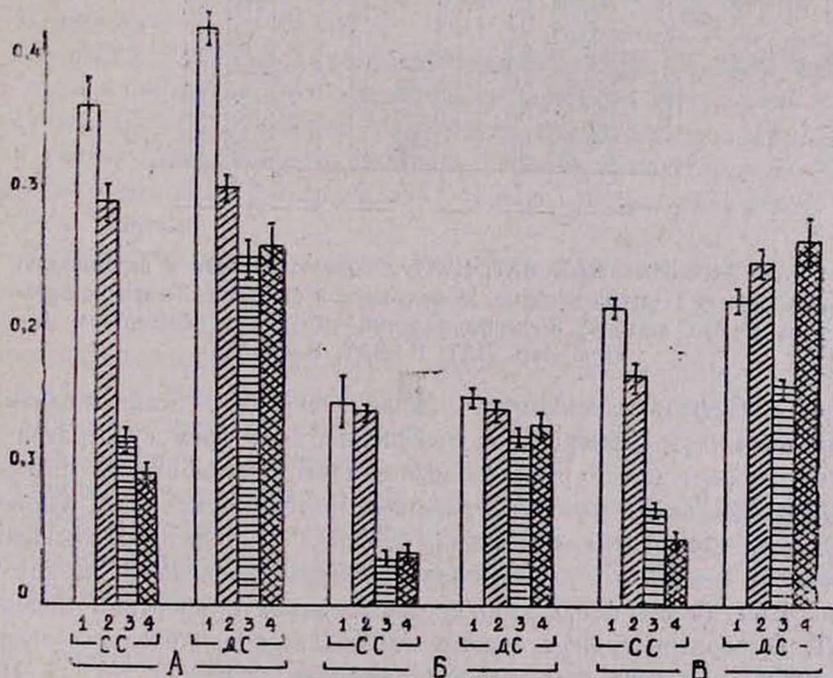


Рис. 3. Активность ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ в ткани поджелудочной железы (ед. акт.). 1—норма, 2—ложная операция, 3—панкреатит, 4—лечение; СС—селезеночный, ДС—дуоденальный сегмент; А—активность ЛАТ, Б—

кую—лейцина ($0,271 \pm 0,026$, $0,160 \pm 0,02$, $0,083 \pm 0,007$ $\mu\text{кмоль/мл}$ соответственно). Подобные данные относительно активности этих ферментов в крови получены впервые. Ложная операция спустя 24 ч. особых изменений в активности фермента в ткани поджелудочной железы не вызывает, но значительно повышает активность ВАТ в сыворот-

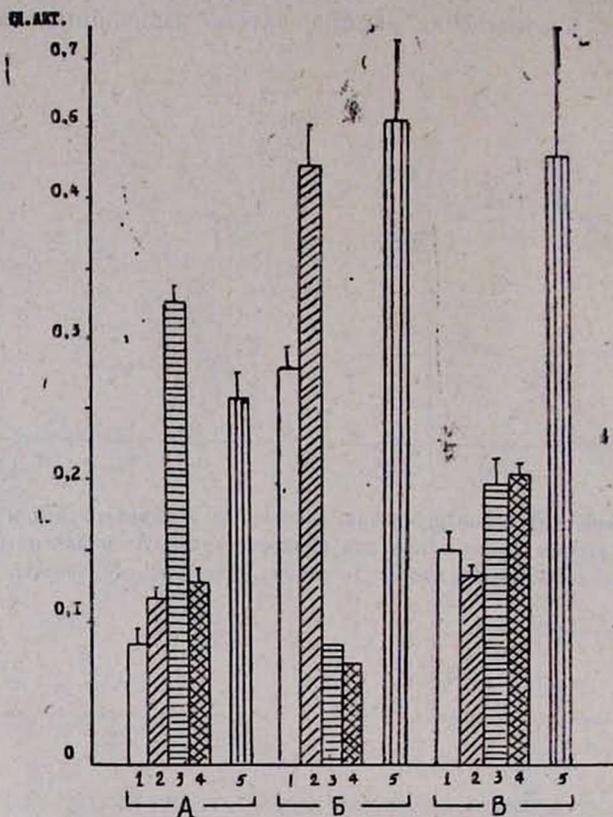


Рис. 4. Активность ЛАТ, ВАТ, ИЛАТ в сыворотке крови и перитонеальном выпоте. 1—кровь в норме, 2—при ложной операции, 3—при панкреатите, 4—при лечении; 5—перитонеальный выпот при панкреатите; А—активность ЛАТ, Б—ВАТ, В—ИЛАТ.

ке крови. В фазе паренхимного панкреонекроза в ткани железы активность аминотрансферазы в отношении всех трех субстратов снижается, причем более резко—в селезеночном сегменте. В сыворотке крови наблюдается разнонаправленность этих изменений, выражающаяся в резком повышении активности ЛАТ (в 4 раза по отношению к интактным и в 3 раза—ложнооперированным животным), резком снижении ВАТ (в 3,5 и 5,5 раза соответственно) и инертном поведении ИЛАТ. В перитонеальном выпоте наблюдается значительное повышение активности всех трех аминотрансфераз, особенно ВАТ и ИЛАТ. Введение тиосульфата натрия приводит к снижению почти до нормального уровня активности ЛАТ в сыворотке крови, а также к повышению (нормализации) активности ИЛАТ в дуоденальном сегменте поджелудочной железы.

Резюмируя вышеизложенное, нужно подчеркнуть, что процесс формирования панкреонекроза характеризуется прогрессирующим снижением активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот в условиях некоторого повышения количества соответствующих субстратов в поврежденной ткани. Повышение содержания свободных аминокислот может быть результатом либо подавления процессов их утилизации, либо усиления высвобождения их из связанных форм вследствие протеолиза, о чем свидетельствует снижение содержания общего белка в цитоплазматической фракции клеток данного сегмента при панкреонекрозе (содержание белка при этом составляет $348,8 \pm 20,2$ против $421,8 \pm 8,0$ мг/г в контроле). Развивающийся в селезеночном сегменте паренхимный некроз и цитолиз панкреоцитов сопровождается выбросом фермента—аминотрансферазы разветвленных аминокислот и соответствующих субстратов—лейцина, изолейцина, валина—в кровь и брюшную полость, о чем свидетельствует появление их в большом количестве в перитонеальном выпоте.

В дуоденальном сегменте, не подвергнутом непосредственному воздействию повреждающего агента (где, однако, развивается преходящий меж- и внутриклеточный отек), подавление активности изученных аминотрансфераз и сопутствующее резкое накопление соответствующих аминокислот имеют, по-видимому, компенсаторный характер и направлены на регулирование концентрации последних, необходимых для синтеза белка. Об этом свидетельствует существенное увеличение в белке содержания связанной формы лейцина ($273,0 \pm 15,0$ против $146,0 \pm 8,0$ мкмоль/г в контроле).

Тиосульфат натрия оказывает заметное корригирующее воздействие только на некоторые показатели, в частности на уровень валина. По-видимому, под действием препарата усиливается потребление валина тканью дуоденального сегмента поджелудочной железы (в процессе глюконеогенеза) и происходит большее поглощение его из крови другими тканями.

Разнонаправленность изменений некоторых показателей, наблюдаемых при панкреонекрозе и его лечении тиосульфатом натрия, указывает на различие значения этих аминокислот в процессах повреждения и восстановления поджелудочной железы в зависимости от потребности в них. Об этом свидетельствует и изменение соотношения активности аминотрансферазы разветвленных аминокислот к отдельным субстратам—лейцину, изолейцину, валину.

Особый интерес представляет при панкреонекрозе превалирование изменения в биологических жидкостях (кровь, перитонеальный выпот) содержания валина, что может быть связано с его ролью в межорганной взаимосвязи.

ՀՅՈՒՂԱՎՈՐՎԱԾ ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱՄԻՆԱՏՐԱՆՍՖԵՐԱԶԸ
ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հաստատվել է, որ պանկրեոնեկրոզի ձևավորման պրոցեսն առնետների մոտ ուղեկցվում է ազատ վիճակում գտնվող լեյցինի, իզոլեյցինի, վալինի պարունակության և ճյուղավորված ամինաթթուների ամինատրանսֆերազի ակտիվության նշանակալի փոփոխություններով՝ ինչպես ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքում, այնպես էլ արյան պլազմայում: Ցույց է տրվել որոշ փոփոխությունների վրա նատրիումի թիոսուլֆատի կարգավորիչ ազդեցությունը, հատկապես վալինի փոփոխությունների վրա: Քննարկվում է ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարման և վերականգնման պրոցեսներում այդ փոփոխությունների նշանակությունը:

D. A. GEVORKIAN, K. A. HAKOPIAN, I. L. SAHAKIAN, E. Z. AROUSTAMIAN
THE BRANCHED AMINO ACIDS AND THEIR AMINOTRANSFERASE
IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

It is established that the process of formation of pancreonecrosis in rats is accompanied by significant changes in the content of free forms of leucine, isoleucine, valine and in the activity of ATP-ase of the branched amino acids in the pancreas tissue and blood plasma.

The corrigating effect of sodium thiosulfate on some studied indices, for example the content of valine, is shown. The significance of these changes in the process of the affection and reduction of the pancreas is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворкян Д. А., Саакян И. Л., Симаворян П. С., Арустамян Э. З. Лабор. дело, 1986, 3, с. 149.
2. Симаворян П. С. Труды Ереванского института усовершенствования врачей, 1972, вып. 5, с. 66.
3. Fellg P. Ann. Rev. Biochem., 1975, 44, 933.
4. Hagenfeldt L., Eriksson L., Wahren J. Proc. Nutr. Soc., 1983, 42, 3, 497.
5. Schihara A., Noda Ch., Tanaka K. Proc. Int. Symp., Chariston, 1980, N. Y., 1981; 227.
6. Makino M., Minatogawa Y., Okuno E., Kido R. Comp. Biochem. Physiol., 1984, 77B, 1, 175.
7. Smith R., Elia M. Proc. Nutr. Soc., 1983, 42, 473.
8. Tizianello A., Ferrari G., Garibotto G. Proc. Int. Symp., Chariston, 1980, N. Y., 1981, 581.

Л. С. ДОЛИНЯН

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВЕННО РАЗЛИЧНЫХ РАЦИОНОВ НА УРОВЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА «Е» В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ МОЛИБДЕНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Изучено влияние качественно различных рационов на уровень перекисного окисления липидов и содержание витамина Е у белых крыс в условиях хронической молибденовой интоксикации. Установлено, что низкобелковый рацион (7% по общей калорийности) усиливает процесс перекисления липидов в печени и эритроцитах и снижает содержание витамина Е в печени и сыворотке крови. Высокобелковый рацион (25% по калорийности) приводит к определенной нормализации этих показателей. Применение витамина Е на фоне высокобелкового рациона нормализует изученные показатели.

Известно, что в нормально функционирующей клетке количество липидных перекисей благодаря наличию чувствительных механизмов регуляции поддерживается на стационарном и безвредном для клетки уровне [3, 12, 17]. Присутствие липидных перекисей во многих органах и тканях здорового организма свидетельствует об их значении для нормальной жизнедеятельности [4, 13].

Однако интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) выше стационарного уровня приводит к развитию целого ряда патологических сдвигов в обменных процессах [1, 2, 8, 9, 14]. При этом установлено, что применение некоторых пищевых компонентов и биоантиоксидантов способствует регулированию липопероксидации.

Нашими предыдущими исследованиями [5] была установлена интенсификация процессов ПОЛ при хронической молибденовой интоксикации.

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости течения процессов ПОЛ и содержания витамина Е в условиях хронической молибденовой интоксикации от качественного состава пищевого рациона. Аналогичных работ в отечественной и зарубежной литературе мы не встретили.

Материал и методы

Исследования проводились на белых крысах с исходной массой 140—180 г. Животные были разделены на 7 групп. I—интактные крысы—служила контролем. II группа подвергалась пероральной затравке парамолибдатом аммония в дозе 5 мг/кг (5 раз в неделю) в течение 5 месяцев. Животные этой группы содержались на обычном рационе вивариума, в котором соотношение белков, жиров и углеводов по калорийности составляло соответственно 14, 30, 56%. По истечении 3,5 месяцев от начала опыта из затравленных животных выделялись 5 групп, которые, продолжая подвергаться затравке, переводились на изокалорийные пищевые рационы, разбалансированные по белковому компоненту, и содержались на них до конца эксперимента. Рационы давались *ad libitum*. III группа животных получала низкобелковый рацион, где белковый компонент обеспечивал 7% по калорийности при

26% жира и 67% углеводов, IV—высокобелковый рацион, в котором увеличение белка осуществлялось за счет добавления казеина до 25% при 25% жира и 50% углеводов. Животные V, VI, VII групп на фоне обычного, низко- и высокобелкового рационов дополнительно парентерально получали витамин Е в дозе 1 мг/кг массы в виде токоферил-ацетата, приготовленного на твине-80. По истечении срока затравки животных забивали путем декапитации и для исследования отбирали печень и кровь.

О состоянии процессов ПОЛ судили по скорости образования одного из конечных продуктов перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот—малонового диальдегида (МДА). В печени скорость ПОЛ определялась по методу Sharma [15]. После гомогенизации ткани в кребс-рингер-фосфатном буфере (рН 5,9) гомогенат инкубировался в аэробных условиях при 37°C. По истечении срока инкубации содержание МДА определялось по цветной реакции с ТБК на СФ-16 при 532 нм. В эритроцитах скорость ПОЛ определялась по методу Stocks [16]. С целью инактивации каталазы эритроцитов в инкубационную смесь добавлялось 0,2% азида натрия.

Содержание α -токоферола в печени и сыворотке крови определялось по методу Biery [10] в модификации Kayden [11]. Измерение оптической плотности проводили на СФ-16 при 516 нм. Результаты опытов обработаны статистически, достоверность различий определяли по «t» критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, применение рационов с различным содержанием белка неодинаково влияет на скорость образования липидных перекисей. Как видно из представленных в таблице данных, применение высокобелкового рациона привело к заметному снижению липопероксидации в изученных органах и тканях. У животных II группы, получавших обычный рацион вивариума и подвергавшихся затравке, скорость липопероксидации в печени составляла $3624,0 \pm 183,0$ нмоль/г/час, а в IV группе, получавшей высокобелковый рацион— $3224,0 \pm 157,0$ нмоль/г/час, т. е. была на 19% меньше. При низкобелковом рационе (III группа), наоборот, скорость липопероксидации доходила до $3725,0 \pm 199,0$ нмоль/г/час, т. е. по сравнению с обычным рационом (II группа) была на 4% выше.

Аналогичные изменения наблюдались и при изучении скорости ПОЛ в эритроцитах. У животных, содержащихся на высокобелковом рационе, по сравнению с животными, получавшими обычный рацион, скорость липопероксидации снизилась от $285,2 \pm 9,4$ до $238,8 \pm 9,1$, т. е. на 21%, между тем как при низкобелковом рационе скорость ПОЛ продолжала находиться на высоких цифрах, превышая показатели обычного рациона на 6%.

Применение разбалансированных по белку рационов оказывает различное влияние и на уровень содержания витамина Е. У живот-

ных III группы, получавших низкобелковый рацион, содержание витамина Е резко снизилось, доходя в печени до $15,3 \pm 1,3$ мкг/г, а в сыворотке крови—до $4,3 \pm 0,5$ мкг/мл, т. е. ниже уровня II группы, получавшей обычный рацион, на 13 и 8% соответственно. Снижение содержания витамина Е в печени и сыворотке крови под влиянием низкобелкового рациона, по-видимому, объясняется увеличенным расходом его в связи с повышением интенсивности ПОЛ. Подтверждением такого предположения служат исследования ряда авторов [4, 6, 7, 17], показавшие снижение содержания α -токоферола на фоне усиления ПОЛ при разных патологических состояниях. У животных же, получавших высокобелковый рацион, наряду с некоторым подавлением скорости липопероксидации в печени, отмечалось повышение содержания вита-

Изменение скорости ПОЛ и содержания витамина Е в тканях крыс при хронической молибденовой интоксикации на фоне применения качественно различных рационов ($M \pm m$)

Группа животных	Скорость ПОЛ		Витамин Е	
	печень, нмоль/г /час	эритроциты, нмоль/мл/час	печень, мкг/г	сыворотка крови, мкг/мл
I	2138 ± 149 (9)	$209,0 \pm 14,0$ (15)	$48,0 \pm 3,6$ (15)	$9,12 \pm 1,45$ (9)
II	3624 ± 183 (9) $P < 0,001$	$285,2 \pm 9,4$ (9) $< 0,001$	$21,6 \pm 2,9$ (11) $< 0,001$	$5,01 \pm 0,61$ (9) $< 0,05$
III	3725 ± 199 (9) $P > 0,05$	$294,5 \pm 15,0$ (8) $> 0,05$	$15,3 \pm 1,3$ (10) $< 0,05$	$4,3 \pm 0,5$ (9) $> 0,05$
IV	3224 ± 157 (9) $P < 0,02$	$238,8 \pm 9,1$ (9) $< 0,05$	$29,0 \pm 1,6$ (11) $< 0,05$	$5,87 \pm 0,73$ (9) $> 0,05$
V	2743 ± 211 (9) $P < 0,01$	$230,0 \pm 4,4$ (9) $< 0,001$	$34,0 \pm 2,4$ (10) $< 0,01$	$8,5 \pm 1,0$ (9) $< 0,01$
VI	3599 ± 156 (8) $P < 0,05$	$231,0 \pm 11,6$ (9) $< 0,01$	$26,1 \pm 1,4$ (9) $< 0,01$	$7,3 \pm 1,1$ (10) $< 0,02$
VII	2577 ± 110 (9) $P < 0,02$	$227,0 \pm 4,4$ (13) $> 0,05$	$35,0 \pm 1,9$ (10) $< 0,01$	$9,0 \pm 1,32$ (8) $< 0,02$

Примечание В скобках—число определений.

мина Е, что по сравнению с животными, получавшими обычный рацион, выше на 15, а низкобелковый рацион—на 27%. В сыворотке крови повышение составляло 8 и 16% соответственно.

Как и следовало ожидать, дополнительное применение витамина Е в сочетании с обычным, низко- и высокобелковым рационами привело к достоверному повышению его содержания во всех изученных органах и тканях. При этом наибольшее повышение как в печени, так и в сыворотке крови наблюдалось при применении его в сочетании с высокобелковым рационом. По-видимому, дополнительное применение витамина Е, предупреждая возникновение относительного дефицита α -токоферола, способствует стабилизации антиокислительной системы и предупреждению накопления липидных перекисей, о чем свидетельствуют полученные нами результаты. Так, если у животных, подвергав-

шихся затравке и получивших обычной рацион, скорость ПОЛ в печени и эритроцитах составляла $3624,0 \pm 183,0$ и $285,2 \pm 9,4$, то у животных, получавших витамин Е, скорость липопероксидации снизилась, составляя $2743,0 \pm 211,0$ и $230,0 \pm 4,4$, т. е. была меньше на 42 и 26% соответственно. Дополнительное же применение витамина Е в сочетании с высокобелковым рационом привело к сравнительной нормализации скорости липопероксидации.

Таким образом, обобщая результаты наших исследований, проведенных на фоне разбалансированных по белку рационов и дополнительного применения витамина Е при хронической молибденовой интоксикации, можно заключить, что снижение содержания белка в рационе до 7% по калорийности приводит к дальнейшему усилению наблюдаемой при этой интоксикации скорости образования липидных перекисей в печени и эритроцитах и снижению содержания витамина Е в печени и сыворотке крови. Увеличение содержания белка до 25%, наоборот, приводит к определенной нормализации этих показателей. Дополнительное применение витамина Е на фоне высокобелкового рациона нормализует изученные показатели.

Лаборатория гигиены питания НИИ общей гигиены
и профзаболеваний им. Н. Б. Акопяна МЗ АрмССР

Поступила 24/VI 1987 г.

Լ. Ս. ԴՈԼԻՆՅԱՆ

ՈՐԱԿԱՊԵՍ ՏԱՐԲԵՐ ՍՆՆԴԱՅԻՆ ՌԱՅԻՈՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒՅՈՒՆԸ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅՄԱՆ ԵՎ E ՎԻՏԱՄԻՆԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՄԱԿԱՐԴԱԿՆԵՐԻ ՎՐԱ ՄՈԼԻԲԴԵՆԱՅԻՆ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Սպիտակ առնետների մոտ ուսումնասիրվել է որակապես տարբեր սննդային ռացիոնների ազդեցությունը լիպիդային գերօքսիդացման և E վիտամինի քանակական մակարդակների վրա մոլիբդենային խրոնիկական թունավորման պայմաններում:

Յածր սպիտակուցային ռացիոնի (7% ըստ կալորիականության) օգտագործման դեպքում թունավորված կենդանիների լյարդում և էրիթրոցիտներում դիտվել է լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսների արտահայտված ուժեղացում, որն ուղեկցվել է լյարդում և արյան շիճուկում E վիտամինի քանակի նշանակալից իջեցումով:

Բարձր սպիտակուցային ռացիոնի (25% ըստ կալորիականության) և հատկապես այդ ռացիոնի և E վիտամինի համատեղ ազդեցության պայմաններում հայտնաբերված տեղաշարժերը կանոնավորվում են:

L. S. DOLINYAN

THE INFLUENCE OF QUALITATIVELY DIFFERENT RATIONS ON THE LEVEL OF LIPIDS PEROXIDE OXIDATION AND VITAMIN E CONTENT IN CONDITIONS OF CHRONIC MOLYBDEN INTOXICATION

In albino rats in conditions of chronic molybden intoxication the influence of different rations on the lipids peroxide oxidation level and vitamin E content has been investigated.

It is established that low-albuminous ration (7% of total caloric content) increases the process of lipids peroxide oxidation in the liver and erythrocytes and decreases the content of vitamin E in the liver and blood serum. The high-albuminous ration (25%) results in definite normalization of these indices and the application of vitamin E in such conditions normalizes the studied indices.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аладжанов М. И. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, 17, 5, с. 68.
2. Антонян О. А. Дис. канд. Ереван, 1982.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. В кн.: Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, с. 252.
4. Владимиров Ю. А., Оленов В. И., Сулова Т. Б. и др. Итоги науки и техники (серия «Биофизика»). М., 1975, 5, с. 56.
5. Долинян Л. С. Авакян А. О. Тезисы докл. Всесоюзн. науч. конф. «Актуальные проблемы гигиены питания». Тбилиси, 1981, с. 154.
6. Иванов И. И., Мерзляк М. Н., Тарусов Б. Н. В сб.: Биоантиокислители. М., 1975, с. 30.
7. Мерзляк М. Н., Соболев А. С. Итоги науки и техники (серия «Биофизика»). М., 1975, 5, с. 118.
8. Мхитарян В. Г., Араратян Э. А., Микаелян Э. М. и др. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1977, 17, 5, с. 13.
9. Мхитарян В. Г. Дис. докт. Ереван, 1964.
10. Vlery J. G., Teets L., Vzlavady B. et al. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, 117, 131
11. Kayden H. J., Bjornson L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, 203, 127.
12. Misra H. P., Keele B. B. Biochem. Biophys. Acta, 1975, 379, 418.
13. Nair P. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, 203, 53.
14. Recknagel R. O. Pharm. Rev., 1967, 19, 145.
15. Sharma S. R., Krishna M. C. R. Ind. J. Exp. Biol., 1963, 1, 5.
16. Stocks J., Dormandy T. L. Brit. J. Haemat., 1971, 1, 95.
17. Tappel A. L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1972, 203, 12.