

ISSN 0514 - 7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Редакционная коллегия

Главный редактор *В.П. Акопян*

Заместители главного редактора *А.В. Зильфян, К.Г. Адамян*

Ответственный секретарь *Э.А. Оганян*

*С.Х. Авдалбекян, Р.Т. Апоян, В.М. Арутюнян, С.С. Гамбаров,
Р.П. Стамболцян, В.В. Фанарджян*

Редакционный совет

*Р.А. Абрамян, Ю.Т. Алексанян, В.А. Аствацатрян,
А.С. Баблоян, П.А. Бакалян, О.Г. Баклаваджян,
П. Бояджян (Сирия), Н.Д. Вартазарян, Э.С. Габриелян,
Э.М. Геворкян, С. Кркашарян (Франция), А.М. Кушкян,
М.А. Мелик-Пашаян, Р.С. Мирзоян (Россия),
Л.М. Мкртчян., Н.М. Оганесян, С.С. Оганесян,
Р.З. Оганов (Россия), С.А. Сисакян, Р.М. Ханамирян,
С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)*

Editorial Board

Editor-in-chief *V.P. Hakopian*

Assistant editors *A.V. Zilfian, K.G. Adamian*

Secretary-in-chief *E.A. Ohanian*

*V.G. Apoyan, S.Kh. Avdalbekian, V.V. Fanardjian,
S.S. Gambarov, V.M. Haroutyunian, R.P. Stamboltsian*

Editorial Advisory Council

*R.A. Abrahamian, Yu.T. Alexanian, V.A. Astvatsatrian,
A.S. Babloyan, P.H. Bakalian, H.G. Baklavadjian,
P. Boyadjian (Siria), A. Chobanian (USA), E.S. Gabrielian,
E.M. Gevorgian, S. Krkasharian (France),
N.M. Hovanissian, Sp.S. Hovanissian, R.M. Khanamirian,
A.M. Koushkian, S.H. Khachatryan, M.A. Melik-Pashayan,
R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtchian,
R. Oganov (Russia), S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian*

Дорогие коллеги!

Считаю своим приятным долгом сообщить, что с 1995 года мы приступаем к публикации журнала "Медицинская наука Армении", который станет ведущим научным изданием медико-биологического профиля в нашей республике.

Настоящий журнал является достойным продолжателем ранее издаваемого журнала "Экспериментальная и клиническая медицина" — органа Национальной Академии наук (НАН) Республики Армения.

Сообщаю также, что новая редакционная коллегия значительно расширила научные, организационные и технические возможности журнала, обеспечивающие публикацию обзорных и оригинальных статей, новейших достижений медицинской науки, дискуссий, а также информацию рекламного порядка учеными-медиками Армении, армянской диаспоры и стран ближнего и дальнего зарубежья.

Журнал будет регулярно информировать Вас о научно-исследовательской деятельности институтов и учреждений системы НАН и освещать актуальные вопросы здравоохранения Армении.

Одновременно обращаюсь к медицинской общественности оказать всестороннюю поддержку в столь необходимом для нашей республики начинании.

Главный редактор

*Ректор ЕрГМУ,
действительный член Академии наук РА
проф. В.П. Акопян*

*Ереванский гос. мед. университет
ул. Корюна, 2, Ереван 375025
Тел. 581802, 225757
Факс (7-8852) 521791, (7-8852)151812*

Dearest colleagues!

I have pleasant duty to inform you that since the beginning of 1995 we have started to publish a journal "Medical Science of Armenia", which is a leading scientific publication of biomedical character in our republic.

The journal "Medical Science of Armenia" is a merited continuer of the formerly established traditions of the journal "Experimental and Clinical Medicine" published before by Armenian Academy of Sciences.

At the same time I should like to inform that the editorial Board has significantly reformed the function and structure of the former journal which is expressed, in the first turn, by the possibility of publication of completed and stage scientific researches, reviews and original articles, discussions and summarizing papers of scientists from all over the world. The journal has a sufficient volume, technical and illustrating means for giving information on the latest achievements of contemporary medical science, creation of new medical technologies, drugs and advertisements.

The journal would regularly acquaint you with organizational, scientific-research and practical activities of the institutions in the system of Armenian National Academy of Sciences and Health Ministry of Republic of Armenia. The journal publishes articles of medical scientists of Armenia as well as of our compatriots from abroad.

I address a request to all Armenians in Diaspora, medical scientists of the whole world to support by all possible means our project, which is extremely important for all Armenians, so that we could ensure high quality and regularity of publication of the journal "Medical Science of Armenia".

Editor-in-Chief

*Head of the Yerevan State Medical University
Member of Armenian National Academy of Sciences
Prof. V.P. Hakopian*

*Yerevan State Medical University,
Koryun str. #2, Yerevan 375025,
Republic of Armenia
Tel. 581802 (off.), 225757(res.)
Fax (7-8852) 521791, (7-8852) 151812*

МЕДИЦИНА АРМЕНИИ

(исторический очерк)

С.А.Варданян

*/Ереванский государственный медицинский университет
им. М.Гераци/*

Медицина, являющаяся неотъемлемой частью древней культуры Армении, своими корнями уходит в глубь веков. Питаемая истоками народной медицины, она вобрала в себя лечебный опыт многих поколений. Армянская народная медицина, насчитывающая почти трехтысячелетнюю историю развития, располагала богатейшей сокровищницей лекарственных средств, включающей представителей флоры, фауны и неорганической природы Армении. Особенно славились в древности лекарственные растения Армянского нагорья, которые вывозились во многие страны Востока и Запада. Античные авторы упоминают о целебных растениях армянской флоры [1]. Диоскорид в своем труде "Materia medica" подробно останавливается на армянских видах, отличавшихся, по его словам, замечательными целебными свойствами [2]. Армянские историки сообщают немало интересных сведений о древней армянской медицине. Отец армянской историографии Мовсес Хоренаци пишет, что царь Вагаршак оздоравливал болотистые края Тайка и Кога, создавая там великолепные сады и цветники, в которых выращивались лекарственные растения, встречающиеся в диком виде в различных районах Армении [3]. Целебные свойства некоторых растений (бриония, чернушка, амаспур) привели к возникновению их культа в языческой Армении.

Большой популярностью пользовались также лекарственные средства неорганического происхождения (армянская глина, армянский камень, армянская бура, соединения ртути, железа), применявшиеся в качестве противовоспалительных, противоаллергических, противоопухолевых и антитоксических препаратов.

Кроме лекарств растительного происхождения и неорганической природы, в армянской медицине в прошлом использовались также лекарственные средства животного происхождения (органные, тканевые и ферментативные препараты). К числу их относились вытяжки половых желез, мозга, печени, селезенки, желчь некоторых животных, сывoroточная закваска рубцов желудка зайца, препараты

смешанной природы: так называемая "влажная зуфа", мумие и некоторые другие, обладающие гормональным, антитоксическим и противосклеротическим действием.

Изобретение в начале V в. Месропом Маштоцем армянского алфавита дало начало древней книжности, в которой почетное место заняли труды по медицине. С появлением медицинской литературы устные традиции народной медицины не пресеклись, а сохранились, служа фундаментом письменной медицины. Армянская классическая медицина на заре своего развития испытала благотворное влияние античной науки. Труды Платона, Аристотеля, Гиппократ, Галена, переведенные в V-VIII вв. усилиями грекофильской переводческой школы на древнеармянский язык, сыграли большую роль в формировании мировоззрения армянских врачей. В средневековой армянской книжности античное учение о четырех стихиях и эквивалентных им четырех кардинальных влагах впервые встречается в труде Езника Кохбаци "Опровержение ересей" [4]. Однако помимо кардинальных влаг, Езник учитывал также влияние факторов внешней среды. Этим вредным факторам он придавал большое значение в возникновении нервных и психических болезней [5]. Езник Кохбаци уделял большое внимание вопросам лекарственной терапии, прекрасно зная действие целебных трав Армении [6].

Прославленный философ средневековой Армении Давид Анахт был прекрасно знаком с принципами гиппократовской медицины. В его сочинениях "Определение философии", "Анализ "Введения Порфирия"", "Толкование "Аналитики Аристотеля"" затронуты проблемы медицинского характера, касающиеся вопросов анатомии, физиологии, патологии, лекарствоведения, гигиены и врачебной этики [7]. Вскрытие трупов и вивисекционный метод, применявшийся медицинской школой античной Александрии, были внедрены в практику армянскими врачами, тесно связанными с александрийскими традициями.

Большой интерес к медицине проявлял выдающийся армянский астроном, математик и философ Анания Ширакаци, составивший в 667 г. свод наук "Книжикон", куда наряду с сочинениями по астрономии, математике, теории календаря и философии вошли труды по медицине. Анания Ширакаци занимался также вопросами фитотерапии [8].

Благоприятные условия для развития медицины сложились в X-XI вв. в Анийском царстве Багратидов. В анийской и ряде других средневековых академиях наряду с философией и естественными науками преподавалась также медицина. Наиболее полно медицинские представления этой эпохи отразились в сочинениях Григора Магистроса, современника Ибн Сины, одного из крупнейших армянских ученых эллинистического направления. Столица Багратидов Ани, бывшая в ту пору крупным культурным центром, привлекала к себе ученых из разных стран света. С многими из них Григор Магистрос находился в переписке. Одним из его корреспондентов был византийский врач Кюракос, выступавший в Ани с лекциями о

деятельности пищеварительных органов. В научной дискуссии с Кюракосом армянский ученый выказал свою эрудицию в области медицины и глубокое знание трудов Платона, Гиппократ, Галена. Однако Магистрос был не только ученым-теоретиком, но и опытным практическим врачом. В письмах, адресованных настоятелю Севанского монастыря относительно болезни последнего армянского царя из династии Багратидов Гагика, а также в тех, в которых он рисует картину оспы, поразившей его сына, — всюду ощущается опытный врач с тонкой интуицией, прекрасно знакомый с клиникой, лекарственной терапией и, в особенности, с фитотерапией [9].

Огромный интерес к античной культуре проявляли и другие ученые этой эпохи, в частности Ованнес Саркаваг (1045-1129 г.). Выражая новые веяния эпохи армянского Возрождения (X-XIV вв.), он ратовал за опытный путь познания и светский характер науки [10]. Такая интеллектуальная обстановка благоприятствовала развитию светских наук, и в первую очередь медицины. Именно в анийский период было положено начало созданию оригинальных сочинений бжшкаранов, посвященных вопросам патологии, терапии и лекарствоведения. История, к сожалению, не сохранила имени автора прославленного лечебника, написанного "во времена победоносного царя Гагика" (990-1020), т.е. примерно в то же время, что и "Канон" Ибн Сины. В дальнейшем (XII-XIII вв.) лечебник был отредактирован в Киликийской Армении [11].

Тот факт, что вышеупомянутый анийский лечебник был отредактирован и дополнен двумя новыми разделами в Киликийской Армении, не случаен. После падения царства Багратидов (1045) одним из влиятельных политических и культурных центров средневековой Армении становится Киликийское армянское княжество, а затем царство (1198 г.).

Здесь были созданы благоприятные условия для развития естественных наук и медицины на основе традиций коренной Армении. Прогрессу наук, и в частности анатомии, в значительной степени способствовала свобода в отношении вскрытия трупов, засвидетельствованная в армянских источниках этой эпохи [12].

Именно с Киликийской Арменией и ее медицинской школой была связана плодотворная научно-врачебная деятельность Мхитара Гераци. "Великий Мхитар", как именовали его современники и последующие поколения, был основоположником средневековой армянской медицины, для которой он сделал то же, что Гиппократ — для греческой, Гален — для римской, Ибн Сина — для арабской медицины. Он обобщил, собрал, исследовал врачебный опыт прошлых веков, как в области классической, так и народной медицины, создав труды, которые и поныне не утратили своей ценности. Оставив свой родной город Гер в первой половине XII века, юный Мхитар устремился в Киликийскую Армению, где он получил медицинское образование и почетное звание бжшкапета (магистра медицины). Именно в это время им были созданы сочинения, посвященные вопросам анатомии, патологии, терапии и лекарствоведения, мно-

гие из которых ввиду превратностей судьбы армянского народа дошли до нас лишь как отрывки, включенные в лечебники позднейших авторов. Столь плодотворная научно-врачебная деятельность армянского бжшкапета имела следствием, что уже в шестидесятых годах он стал признанным авторитетом медицины, другом Нерсеса Шнорали, посвятившего ему поэму натурфилософского характера "О небе и его светилах".

В восьмидесятых годах XII в. Мхитар Гераци приступил к созданию главного труда своей жизни — книги "Утешение при лихорадках", материалы для которой он терпеливо собирал, не только изучая труды античных и арабских врачей, но и путешествуя по заболоченным районам Киликийской Армении, где свирепствовали малярия и другие лихорадки, составлявшие краевую патологию. Неудивительно, что труд этот был предметом внимания всех тех, кого заботило благо страны, и в первую очередь католикоса Григора Тга, поэта и философа, всячески поощрявшего и поддерживавшего бжшкапета. В книге "Утешение при лихорадках" (1184 г.) проявились сильные стороны Мхитара Гераци как ученого: его стихийный материалистический подход к сущности болезнетворного начала, попытки самостоятельно осмыслить причины лихорадок, свобода от средневековой схоластики, особенно в вопросах этиопатогенеза и лечения. Задумываясь над сущностью болезнетворного начала, Гераци выдвинул гипотезу о "плесневом" начале, которое присутствует в крови и других влагах организма и вызывает "плесневую" лихорадку. Видный историк армянской медицины Л.А.Оганесян писал: "Остается объективным и неоспоримым фактом, что ни один из врачей добактериологической эры не употребил для обозначения инфекционного процесса термина, столь близко стоящего к истине, как это сделал Мхитар Гераци [13]. В разделе "плесневых" лихорадок Мхитар Гераци поместил ряд инфекционных болезней, широко распространенных в средние века: малярийные, тифозные и септические лихорадки, чуму, оспу, корь. Богатый опыт клинициста позволил великому бжшкапету установить заразительность вышеуказанных лихорадок. Эти взгляды в европейской науке в дальнейшем были развиты в трудах выдающегося врача и философа XVI в. Джироламо Фракасторо и, в частности, в его книге "О контагии, контагиозных болезнях и лечении".

Вразрез со схоластическими воззрениями Мхитар Гераци разработал комплексную систему этиопатогенетического и симптоматического лечения, основанную на применении лекарственной терапии, диетотерапии и физических методов. В системе лекарственного лечения Мхитара Гераци главное место принадлежит фитотерапии, основанной на опыте как армянской народной медицины, так и высокоразвитых стран Востока. Среди лекарственных растений, рекомендованных армянским бжшкапетом для лечения инфекционно-аллергических болезней, выделяются виды, наделенные антибактериальными, противовоспалительными и противоаллергическими свойствами, встречающиеся во флоре Армении: кувшинка, фиалка,

ирис, коровяк, солодка, иссоп, девясил, полынь, подорожник, воловик, каперцы, мята [14].

В диетических предписаниях Мхитара Гераци при лихорадочных болезнях большую роль играли зелень, овощи, фрукты и ягоды, а также их соки, сиропы, варенье. Особенно охотно он назначал из зелени и овощей кориандр, базилик, петрушку, бамию, портулак, из фруктов — гранат, айву, виноград, лох, инжир, грудные ягоды, сливы, чернику. В зависимости от формы и стадии заболевания армянский бжшкапет назначал легкоусвояемую, но калорийную пищу: свежую рыбу, цыплят, мясной сок, яичный желток, молоко (для легочных больных — ослиное молоко).

В системе физических методов лечения Мхитара Гераци большое место занимали водные процедуры (холодные обтирания, обливания, купанье, ванны), массаж, ингаляции настоями эфирноносных растений, физические упражнения. Большое внимание он уделял также психотерапии, нередко используя в этих целях музыку.

Анализ книги "Утешения при лихорадках", древнейший рукописный список которой хранится в Матенадаране им. Маштоца (рук. N416), свидетельствует о высоком уровне, достигнутом армянской медициной при Мхитаре Гераци. Эрнсту Зайделю, одному из наиболее глубоких исследователей творчества Гераци, принадлежат следующие слова об армянском враче, в которых дана объективная оценка его заслуг и места в истории мировой медицины: "Когда мы сопоставляем без предубеждения вышедшую несколькими десятилетиями ранее "Физику" Гильдегарды с произведением нашего армянского мастера, то мы должны решительно предоставить последнему пальму первенства за основательное знание природы, последовательное, самостоятельное мышление и полную свободу от схоластической кабалы" [15].

В XIII-XIV вв. значительное оживление наблюдалось в деятельности высших школ, действовавших на территории коренной Армении, в Ерзнка, Гладзоре, Татеве. Из школ коренной Армении особо следует отметить татевскую, с которой связана деятельность Ованнеса Воротнеци и Григора Татеваци, в трудах которых рассматривались не только вопросы философии, но и естественных наук и медицины. К числу последних относится "Книга вопросов" Григора Татеваци (1389 г.), в которой исследуются вопросы анатомии, физиологии, эмбриологии и психологии [16].

Падение Киликийского армянского царства в конце XIV века, а также непрерывные войны, которые вели Турция и Иран за обладание землями коренной Армении на протяжении XV-XVI вв., привели страну к культурному упадку. На этом мрачном фоне лишь в некоторых армянских культурных центрах поддерживались традиции армянской классической медицины. Последней яркой вспышкой было творчество выдающегося врача XV века Амирдовлата Амасиаци. Армянский бжшкапет родился в Малой Азии, в городе Амасии с многочисленным армянским населением, армянскими школами, больницами и церквами. Хотя у нас нет прямых указаний о дате его

рождения, но на основании косвенных данных историки армянской медицины относят ее к первой четверти XV века [17]. То была эпоха бурных политических потрясений, когда западные области Армении стали добычей турок-османов. Амирдовлат был современником, а возможно, и очевидцем завоевания Магометом II Константинополя, ибо уже в пятидесятых годах XVв. он, покинув свой родной город, обосновался в этом прославленном культурном центре мира, где прошел курс обучения у опытных врачей. Здесь Амирдовлат как врач быстро достиг признания и был назначен главным хирургом-окулистом Магомета II, получив титул "джарахбаши раматанин".

Будучи зрелым врачом и во всеоружии опыта и обширных познаний Амасиаци в 1459 г. в Константинополе написал свой первый труд "Учение медицины", где рассматриваются вопросы гигиены, эмбриологии, анатомии, физиологии, патологии и лекарствоведения в духе учений античных врачей и выдающихся деятелей арабской медицины. "Учение медицины" в дальнейшем подверглось значительной переработке со стороны автора, который углубил, расширил ее, введя обширные разделы по патологии, клинике и терапии. Написание клинической части труда потребовало длительного времени, так что вторая книга Амирдовлата, именуемая "Пользой медицины", была закончена лишь в 1469 г. в Филиппополе (ныне Пловдив в Болгарии). Книга "Польза медицины" находилась на уровне лучших медицинских сочинений своего времени, обобщая познания средневековых армянских врачей по теории и практике медицины. Наиболее оригинальный характер носит клиническая часть труда, где приводятся в систематизированном виде методы лекарственного и диетического лечения свыше 200 болезней различных органов и систем. Этот десятилетний период, завершившийся созданием столь ценного труда, обобщившего клинический опыт великого врача, был одновременно насыщен драматическими событиями его биографии. С одной стороны, он характеризуется растущим признанием его заслуг как гуманного врача и талантливого ученого, с другой, — придворными интригами и открытой ненавистью врагов, которых было немало у врача-христианина при дворе мусульманского владыки. Будучи вынужденным покинуть столицу, Амирдовлат не без пользы провел этот десятилетний период изгнания как врач-периодевт, продолжая выполнять свой долг человеколюбия по отношению к больным независимо от их социального положения и одновременно знакомясь с лекарственными растениями тех краев, куда забрасывала его судьба, нередко обращаясь к экспериментальному исследованию в области лекарствоведения. В семидесятых годах Амирдовлат вернулся в Константинополь и, судя по некоторым рукописным данным, восстановил свое почетное положение лейб-медика султана.

В последние годы жизни им были написаны самые значительные труды по лекарствоведению: "Ахрабадин" (1481г) и "Ненужное для неучей" (1482г). В памятной записи списка книги "Ненужное для неучей", хранящегося в Британской библиотеке, указана точная

дата смерти бжшкапета: "8 декабря 1496 г. почил во Христе врач Амирдовлат" [18]. Исследование творчества Амасиаци показало, что хотя он успешно занимался хирургической практикой, особенно в области офтальмологии, однако отдавал предпочтение консервативным методам лечения. Следует отметить, что наиболее ярко самобытность армянского бжшкапета проявилась в области лекарствоведения, где сконцентрировался вековой эмпирический опыт народных врачей и представителей классической медицины. Вершиной средневекового армянского лекарствоведения по праву считается книга "Ненужное для неучей", которая представляет собой энциклопедический словарь с терминологией на пяти языках: армянском, греческом, латинском, арабском и персидском, включающий свыше 3500 названий лекарственных растений, животных и минералов с их синонимами. Исследование этого труда позволяет современному врачу познакомиться с сокровищницей лекарственных средств средневековой армянской медицины, и в первую очередь фитотерапией [19].

Оказалось, что при лечении всех тех заболеваний, в этиопатогенезе которых, по современным данным, играет роль инфекционно-аллергический фактор, Амирдовлат Амасиаци эмпирическим путем выявил эффективность ряда лекарственных растений: борщевика, жабрицы, чернобыльника, шандры, тимьяна, айра, чернушки, якорцев, воробейника, — свойственных флоре Армении. Последние богаты эфирными маслами, витаминами, фитогормонами и другими биологически активными веществами, обуславливающими их терапевтическое действие. Таким же эмпирическим путем армянский бжшкапет пришел к установлению противоопухолевых свойств горичника, синеголовника, барвинка, гелиотропа, безвременника и некоторых других растений, которые, по современным данным, содержат производные кумарина и фурукумарина, а также алкалоиды колхицин, винбластин, обладающие противоопухолевыми свойствами [20]. Большое значение придавал Амирдовлат лекарственным растениям, наделенным антитоксическими (ферула, календула, лаванда, железница) и тонизирующими (переступень, кирказон) свойствами, которые одновременно назначались им как антисклеротические средства.

С этой же целью им использовались некоторые смолы растительного, животного и неорганического происхождения (гальбан, сагапен, асса-фетида, прополис, мумие и др.). Для того чтобы свободно манипулировать огромным количеством лекарственных средств природного происхождения древней армянской аптеки, требовались не только опыт и эрудиция врача, но и научные знания ботаника, зоолога и химика. Все эти качества гармонично сочетались у Амирдовлата Амасиаци, который внес значительный вклад в армянскую медицину. Подобно всем великим врачам он не был одиночкой в науке. Он создал школу армянских врачей-фитотерапевтов, которая просуществовала несколько веков и следы влияния которой ощущаются в трудах представителей себастиийской школы:

Асара и Буниата Себастиа. Деятельностью врачей себастийской школы (XVI-XVIII вв.) завершается последний этап развития средневековой армянской медицины.

Начиная со второй половины XVIII века появляется новое поколение армянских врачей, получивших образование в высших учебных заведениях Европы и России (П. Калантарян, С. Шариманян, М. Рестен). Следует отметить, что они нередко сочетали данные европейской науки с богатым опытом традиционной армянской медицины. Традиции Амирдовлата Амасиаци особенно живо ощущаются в трудах известного армянского врача и ботаника Степаноса Шариманяна (1766-1830), получившего европейское образование, но врачебная деятельность которого была в основном связана с Кавказом. Здесь им было создано обширное сочинение "Ботаника или флора Армении", в которой дано описание лекарственной флоры Армении с использованием данных средневековой армянской фитотерапии [21].

Со второй половины XIX века в армянской медицине появилась плеяда блестящих талантов: Маркар Арустамян (1854-1901), Ваан Арцруни (1857-1947), Арутюн Мирза-Авакян (1879-1938), Левон Орбели (1882-1958), Левон Оганесян (1885-1970) и многие другие, которые явились реформаторами старых и родоначальниками новых отраслей армянской медицины. С именами А.Кечека, А.Мелик-Адамяна, Г.Арешяна, О.Каприеляна и других видных ученых связано развитие ряда важнейших отраслей современной армянской медицины. Их усилиями было положено начало возрождению медицины Республики Армения. Огромный опыт армянской народной и классической медицины в области фитотерапии стал предметом изучения со стороны крупных специалистов А.Сепетчяна, С.Мирзояна, С.Золотницкой и многих других, служа неисчерпаемой сокровищницей для фармацевтической промышленности республики [22]. Таким образом, на современном этапе развития медицины ученые-медики все чаще обращают свои взоры к опыту традиционной армянской медицины, используя как письменные источники-лечебники средневековых бжшкпетов, так и устные традиции народных врачей-целителей. Многовековой опыт армянской медицинской школы, помимо чисто исторического значения, имеет также и практическую ценность в лечении ряда болезней (атеросклероз, опухоли, психические недуги, аллергии), проблема которых на сегодня не разрешена в современной медицине.

Поступила 15.07.95

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ
(պատմական ակնարկ)

Ս.Ա. Վարդանյան

Ներկայացված է պատմական ակնարկ Հայաստանում բժշկության, մասնավորապես՝ ժողովրդական բժշկության զարգացման մասին: Բերված են տե-

ղեկություններ գիտական բժշկական խոշոր կենտրոնների մասին, որոնք գոյություն ունեին միջնադարյան Հայաստանում և տվյալներ ուրույն աշխատությունների՝ բժշկաբանների մասին, որոնք նվիրված են ախտաբանության, քերապիայի և դեղագիտության հարցերին:

Նկարագրված են միջնադարյան Հայաստանում գոյություն ունեցող բժշկական պատկերացումները և դրանց զարգացումը:

Բերված են տեղեկություններ միջնադարյան բժիշկների՝ Մխիթար Հերացու և Ամիրդովլաթ Ամասիացու գիտաբժշկական գործունեության և նրանց աշխատությունների մասին:

MEDICINE IN ARMENIA

(historical review)

S. A. Vardanian

A short historical review of the development of medicine and in particular folk medicine in Armenia has been made. The information about significant scientific centres in Middle Ages and the data about the original medical works—"bzheshkarans" devoted to the problems of pathology, therapy and pharmacology are given. The medical representations and their development in Armenia are described, the data about the works and scientific and medical activities of prominent physicians — Mekhitar Heratsi and Amirdovlat Amassatsi are given.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тацит. Сочинения в 2 т. Л., Наука, т. I, 1969, Анналы, с. 216, Ксенофонт. Анабасис, М. - Л., 1951, с. 107-108; Pliny. Natural history, book 1-37, L., 1961, b.19, vol.5, p. 445
2. Pedacii Dio scoridis Anazarbaei. Erstes Buch von den wohlriechenden Krautern, Frankfurt, 1610, S. 10.
3. Մովսես Խորենացու Պատմություն Հայոց, Թիֆլիս, 1913, էջ 108:
4. Оганесян Л.А. История медицины в Армении, т. I. Ереван, 1946, с. 103-105.
5. Էզրնկայ Կողրացու Եղծ աղանդոց, Վենետիկ, 1826, էջ 180:
6. Էզրնկայ Կողրացու Եղծ աղանդոց, Վենետիկ, 1826, էջ 67:
7. Варданян С.А. Медико-биологические воззрения Давида Анахта — в кн.: Философия Давида Непобедимого. М., Наука, 1984, с. 83-93.
8. Матенадаран им. Маштоца, рук. N549, л. 786.
9. Оганесян Л.А. История медицины в Армении, т. 2. Ереван, 1946, с.21-31.
10. Матенадаран им. Маштоца, рук. N 2595, л. 250 а.
11. Կարդանյան Ս.Ս. Գագիկ-Հեթումյան բժշկաբանը և նրա խմբագրական սարքերակները, Պատմա-բանասիրական հանդես, 1985, 2, էջ 145-160:
12. Խաչիկյան Լ. Բիսեկերուները հին Հայաստանում, Տեղեկագիր ՀՍՍՀ ԳԱ, Երևան, 1947, 4, էջ 83-90:
13. Оганесян Л.А. История медицины в Армении, т.2, с.121.
14. Կարդանյան Ս.Ս. Միջնադարյան հայ բժշկապետների հայացքներն պերզիկ հիվանդությունների ու նրանց բուժման վերաբերյալ- Բնագիտության և տեխնիկայի պատմությունը Հայաստանում, հ. VIII, Երևան, 1987, էջ 220-241:
15. Mechithar's "Trost bei Fiebern", aus dem mittelermenischen ubersetzt von D-r E. Seidel, Leipzig, 1908, 4.
16. Տեր-Պողոսյան Ա.Վ. Բիբլոգիական մաքի զարգացումը Հայաստանում. Երևան, 1960, էջ 374-397:

17. *Оганесян Л.А.* История медицины в Армении, т.3, с.3.
Варданян С.А. Амирдовлат Амасиаци. М., Наука, 1987, с.28;
Guegigian J.L. Amirdovlat Amasiatsi. His life and contributions.
J. Soc. for Armenian Stud., 1987, 3, p.64.
18. Рук. N3712 Британской библиотеки, л. 281 а.
19. *Амирдовлат Амасиаци.* Ненужное для неучей (перевод с армянского и комментарии С.А. Варданян). М., Наука, 1990, с. 527-552.
20. *Варданян С.А.* Попытки лечения опухолей в средневековой армянской медицине. Ереван, 1976, с. 9-39.
21. *Марджанян К.С.* История ботаники в Армении на рубеже XVIII-XIX вв. (труд С. Шариманяна "Ботаника или флора Армении"). Автореф. дис. канд. биол. наук. Ереван, 1974.
22. *Золотницкая С.Я.* Лекарственные ресурсы флоры Армении, т. 1-2. Ереван, 1958, 1965.



УДК 611.1+616.1

РИТМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Г.Д.Варданян, Р.А.Багдасарян, В.М.Арутюнян

*/Лаб. хронобиологии и хронопатологии НИЦ,
каф. внутренних болезней N2 Ереванского государственного
медицинского университета им. М.Гераци/*

Ключевые слова: ритмы, сердечно-сосудистая система

Циркадианные ритмы частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у человека установлены в конце прошлого века Задеком [1, 2]. В дальнейшем вопросы ритмичности этих показателей находились в центре внимания многочисленных исследователей [3-25].

По данным литературы, акрофаза ритма ЧСС наступает после полудня, около 13.00 часов [26-28, 16]. Акрофазы же ритмов систолического и диастолического давлений (САД и ДАД) наступают в довольно широком интервале времени от 12.00 до 20.00 часов [1, 14, 29-31, 32-34].

По данным большинства авторов, ритмы ЧСС и АД у здоровых отличаются сравнительно небольшой амплитудой, составляя около 5% мезора ритма [2, 28, 35, 36], тогда как ритм пульсового давления имеет более высокую амплитуду — 10-20% мезора [27, 37, 38].

Изучены околосуточные колебания и других показателей, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности, ударного и минутного объемов сердца (УОС и МОС) и общего периферического сопротивления (ОПС) [39].

По данным Ф.И.Комарова и соавт. [40], МОС максимален в 23.00 часа. В исследованиях, проведенных И. Е. Оранским [41], максимум МОС устанавливается в 20.00 часов. Т.К. Абдылдабеков и соавт. [42] у здоровых не обнаруживали суточного ритма УОС при констатации четкой суточной ритмичности МОС. Последняя, по мнению названных авторов, зависит от суточного ритма ЧСС. Минимальные значения УОС и МОС большинством авторов выделяются в периоде ночного сна и ранние часы суток — от 24.00 до 8.00 утра [3, 43-45].

Интересными представляются данные Р.М.Заславской и соавт. [27] о суточной динамике показателей кровообращения у здоровых людей. Результаты проведенных исследований позволили с 95% доверительной вероятностью установить наличие суточного ритма

САД, ДАД, среднего артериального давления (СрАД), ЧСС и МОС. Суточные ритмы показателей функциональной активности сердечно-сосудистой системы характеризуются внутренней и внешней синхронизацией. Акрофазы САД, СрАД, ЧСС, УОС и МОС регистрируются в интервале от 12.00 до 17.00 часов с максимумом в 14.00-15.00 часов, а ОПС и ДАД — в ночные и ранние утренние часы. Данные анализа частоты распределения в разные часы суток индивидуальных акрофаз суточного ритма САД позволили в 94,5% случаев выявить максимальные значения в периоде активного бодрствования, т.е. с 07.00 до 22.00 часов. Таким образом, дневной тип суточного ритма САД является доминирующим у здоровых лиц. Преобладающим оказался также дневной тип суточного ритма СрАД, ЧСС, УОС, МОС с максимальным значением показателей в периоде активного бодрствования. Анализ частоты распределения индивидуальных акрофаз суточного ритма ДАД позволил выявить дневной тип у 43,6% и ночной — у 56,4% обследованных. Таким образом, у здоровых людей период активного бодрствования характеризуется высоким уровнем основных показателей сердечно-сосудистой системы. Благодаря этому обеспечиваются высокий уровень работоспособности в дневное время суток и адаптация к меняющимся условиям внешней среды. Синхронная работа аппарата кровообращения достигается путем внутренней согласованности ритмов показателей гемодинамики. Внутренняя синхронизация суточных ритмов обеспечивается не только совпадением акрофаз изучаемых показателей, но и физиологическими фазовыми сдвигами суточных ритмов ряда параметров кровообращения. Установлено, что у 20% здоровых отмечено внутреннее и внешнее рассогласование суточных ритмов параметров кровообращения. Это выражается в появлении ночного типа суточного ритма САД, СрАД, ЧСС, рассогласовании суточных ритмов САД и ДАД, десинхронизации суточных ритмов параметров центральной и периферической гемодинамики.

Данные литературы дают основание думать, что у здоровых лиц ритмы ЧСС и АД могут быть не только циркадианными (с одной акрофазой в течение суток), но и ультрадианными. Так, по данным Ф.И.Комарова и соавт. [40], в течение суток значения ритмов АД, ЧСС и МОС достигают наибольших величин в вечернее время, минимальны около 03.00 часов ночи, а затем повышаются к 07.00 часам утра. К. Zulch, V. Hossman [46], исследуя индивидуальные хронограммы 120 ритмов АД, отмечают, что этот ритм достигает минимальных значений в 03.00 часа ночи, тогда как в 12.00 и 18.00 часов имеется два максимума, разделенных небольшим, но выраженным минимумом около 13.00-14.00 часов дня. Наличие у здоровых обследуемых ритмов ЧСС и АД с двумя акрофазами в течение суток отмечает также С.О. Руттенбург [47]. Весьма интересно, что и первая, и вторая акрофазы, по данным этих авторов, наступают в дневное или вечернее время и отсутствуют в ночное время.

Данные литературы [27, 48-50] свидетельствуют, что ритмы ЧСС и АД зависят от географических и сезонных влияний. По наблюдениям В.А.Матюхина и соавт. [1], мезор ритма ЧСС и САД у лиц, проживающих в Крыму и Приморье, различен. Отмечаются также и сезонные колебания. Однако относительно акрофазы и амплитуды этих ритмов не найдено значительных различий между жителями разных географических зон. Между тем, по данным F.Halberg и соавт. [51], такое расхождение наблюдается не только по отношению мезора ритмов ЧСС и АД, но и амплитуды и акрофазы этих ритмов.

Другим важным направлением современной биоритмологии является изучение вопросов временной взаимосвязи биологических ритмов человека с социальными синхронизаторами. В этом аспекте весьма интересны результаты специальных экспериментов с участием людей, изолированных от внешних социальных синхронизаторов. Изучение этого вопроса позволило установить, что нарушение обследуемыми привычного распорядка дня, изменение влияний на их организм социальных биосинхронизаторов приводит к десинхронизации по акрофазе и частоте ритмов АД, ЧСС, дыхания, температуры тела и продуктивности психической деятельности [25, 52-54].

Наблюдение над обследуемыми, занятыми сменной или ночной работой (сохранено влияние на организм географических синхронизаторов, а акрофаза синхронизаторов социальных факторов и цикла сон-бодрствование смещена к ночным часам или мигрирует в течение недели), показали, что такая работа не сопровождается адаптацией организма к новым условиям, что выражается, с одной стороны, в сохранении дневной акрофазы биоритмов (в частности, ритмов ЧСС и АД) и десинхронизации по акрофазе этих ритмов, — с другой [23, 55-59].

Нельзя считать окончательно решенным и вопрос зависимости (или независимости) ритмов ЧСС и АД от дневной физической активности, от частоты приема и характера пищи. Ряд авторов считают, что ритм указанных показателей зависит от физической, умственной активности и от питания [57]. Между тем, эксперимент Reinberg и соавт. [24], проведенный в двух сериях (в первой серии обследуемые вели обычный для них образ жизни с активной дневной физической деятельностью и принимали обычную для них пищу, а во второй — в течение 36 часов вели гиподинамический образ жизни и каждые четыре часа принимали гипокалорийную пищу, сон — в те же часы, что и в первой серии), привел их к выводу, что акрофаза и амплитуда ритмов ЧСС и АД не зависят от указанных факторов.

Физиологические функции организма находятся в тесной временной взаимосвязи, обусловленной причинно-следственной зависимостью между ними. Поэтому не исключена возможность, что отдельный биоритм будет играть роль датчика времени для других ритмов организма. Следовательно, важность практического и теоретического значений исследования временных взаимосвязей между биоритмами не вызывает сомнения. Однако временная взаимосвязь

биоритмов ЧСС и АД с другими ритмами организма мало изучена. В доступной нам литературе мы нашли лишь упоминание о временных взаимоотношениях биоритмов ЧСС и АД с ритмами выделения катехоламинов и электролитов. Данные литературы по этому вопросу противоречивы: одни авторы считают, что акрофазы ритмов выделения электролитов и катехоламинов почти совпадают с акрофазами ритмов ЧСС и АД, другие указывают на наличие разницы между акрофазами этих двух групп ритмов, достигающей 4-6 часов [60-65].

По данным Р.М.Заславской и соавт. [27], O.Caradente [66], у здоровых лиц выявляется внутренняя и внешняя синхронизация суточных ритмов экскреции катехоламинов и их предшественников с преобладанием дневной экскреции над ночной. Установлено, что акрофаза экскреции адреналина статистически достоверно не отличается от акрофазы суточного ритма САД, ЧСС, МОС, минутной работы сердца (МРС). Акрофаза суточного ритма экскреции норадреналина статистически достоверно не отличается от акрофазы суточного ритма САД, СрАД, ЧСС, МОС, МРС и обнаруживается несколько позже акрофаз суточного ритма УОС и ударной работы сердца (УРС). Акрофазы суточного ритма экскреции адреналина и норадреналина практически находятся в противофазе по отношению к максимальным значениям ДАД и ОПС. Изложенное свидетельствует о внутренней синхронизации суточных ритмов экскреции адреналина, норадреналина и основных параметров гемодинамики, т. е. об их связи с активностью симпатико-адреналовой системы.

Исследованиями, посвященными изучению роли предсердного натрийуретического полипептида (ПНУПП) в установлении циркадианных ритмов АД [67-69], установлено, что ПНУПП является больше компенсаторным фактором для поддержания определенного уровня АД. Его роль в регуляции АД в нормальных условиях незначительна. При неосложненной эссенциальной гипертензии понижение АД ночью связано с сохранением циркадианных ритмов автономной нервной системы вследствие повышения уровня ПНУПП. Установлено, что ПНУПП ответственен за кратковременный контроль АД и электролитного баланса в отличие от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая принимает участие в длительном контроле АД [68].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нейрогуморальная регуляция суточных ритмов осуществляется на уровне гипоталамо-гипофизарной области лимбических и стволовых структур мозга [70, 71]. Ряд авторов полагают, что ведущая роль в механизме регуляции суточного ритма принадлежит вегетативной нервной системе [44, 72]. В регуляции ритмичности гемодинамических показателей большая роль отводится также центральной нервной системе [73]. По мнению Pickering [74], снижение АД во время сна обусловлено снижением активности ретикулярной формации головного мозга.

Особый интерес представляют исследования M.Gautherie [73], который разделил практически здоровых обследуемых на основании

их реакции на инъекции адреналина, атропина и пилокарпина на три группы: симпатикотоники, ваготоники, уравновешенные. Автор обнаружил соответствие значений амплитуды и акрофазы ритмов САД и ДАД такому разделению. Мезор ритма САД у симпатикотоников был высоким, составляя в среднем 131 мм рт.ст., а у ваготоников он равнялся 121 мм рт.ст. Мезор же этого ритма у уравновешенных равнялся 117 мм рт.ст. и находился между значениями мезоров симпатикотоников и ваготоников. Аналогичные данные были получены и для ритма ДАД [73].

Г.Д.Губиным и соавт. [75] была выдвинута концепция, согласно которой циркадианная организация живой системы, все амплитудно-фазовые отношения испытывают изменения в онтогенезе. Онтогенез представляется с этих позиций в форме спирали с постепенно возрастающими оборотами (наращивание амплитуд в циркадианной организации биологических процессов) и последующим, на поздних этапах онтогенеза, сокращением оборотов спирали (угасание амплитуд).

Ряд работ [76-78] посвящен хронобиологическому анализу возрастных этапов человека. Интересные результаты получены G.Rutenfranz и соавт. [38] и L.Scheving и соавт. [18, 19], указывающими на зависимость параметров биоритмов АД и ЧСС от возраста. У детей от 3 до 15 лет мезор ритма САД — в среднем 105 мм рт.ст., а ДАД — около 76 мм рт.ст. [38], тогда как у здоровых среднего возраста эти показатели соответственно равны 120 мм рт.ст. с доверительным интервалом от 112 до 121 мм рт.ст. и 75 мм рт.ст. с доверительным интервалом от 65 до 83 мм рт.ст. [2]. Акрофазы этих ритмов у детей почти не отличаются от акрофаз ритмов здоровых среднего возраста [38]. Между тем у практически здоровых, но пожилых обследуемых акрофазы этих ритмов наступают позднее, около 19ч 30мин для ритма САД и 20ч 30мин для ритма ДАД [18].

Определенный интерес представляют результаты изучения суточной динамики показателей электромеханической функции сердца. Накопленный опыт свидетельствует о зависимости длительности интервалов ЭКГ не только от возраста, величины и интенсивности выполняемой физической нагрузки, степени тренированности, но и от времени суток [2, 27]. У здоровых людей в дневные часы интервалы ЭКГ укорачиваются, а в ночное время удлиняются. Изучение фазовой структуры сердечного сокращения позволило установить малую изменчивость на протяжении суток длительности асинхронного сокращения левого желудочка, механической систолы, внутрисистолического показателя и индекса напряжения миокарда. Длительность фазы изометрического сокращения уменьшается в полдень и увеличивается в 02.00 часа ночи. Продолжительность периода изгнания и общей систолы сокращается в полдень при относительной стабильности в другие часы суток [27]. При изучении суточной динамики длительности фаз сердечного цикла в возрастном аспекте удалось установить определенные различия характеристик суточных ритмов показателей внутрисердечной гемодинамики у здоровых лю-

дей различного возраста. Это положение, по-видимому, можно объяснить возрастными различиями суточной динамики метаболизма миокарда.

По данным Р.М.Заславской [27], у 20% практически здоровых людей было установлено нарушение процессов синхронизации суточных ритмов гемодинамических показателей. Это проявлялось развитием ночного типа суточного ритма САД, СрАД, ЧСС, несогласованностью изменений САД и ДАД, десинхронизацией суточных ритмов параметров центральной и периферической гемодинамики, патологической синхронизацией двух и более показателей кровообращения, о чем свидетельствовало сочетанное повышение их уровня ночью.

Указанные изменения временной организации кровообращения могут служить ранним диагностическим критерием наличия функциональной патологии сердечно-сосудистой системы. Очевидно, описанные особенности суточной динамики показателей кровообращения у небольшой части практически здоровых лиц связаны с нарушением механизмов регуляции суточной ритмики функции сердечно-сосудистой системы и являются проявлением синдрома дезадаптации. Такие изменения циркадианной организации гемодинамики могут указывать на развитие начальных стадий заболевания или "предболезни". Таким образом, биоритмологические исследования кровообращения позволяют выявить десинхронизацию — состояние рассогласованности суточных ритмов при отсутствии клинических проявлений патологии сердца и сосудов. Роль такого методического подхода к диагностике функциональных нарушений соответствующих физиологических систем или признаков "предболезни" трудно переоценить [48, 79].

Нейроциркуляторная дистония (НЦД) является функциональной патологией сердечно-сосудистой системы. В ее патогенезе главную роль играют нарушения нейрогуморальной регуляции деятельности сердца и сосудов. Выяснение хроноструктуры ритмов некоторых показателей, в том числе параметров сердечно-сосудистой и симпатико-адреналовой систем, дает возможность с новых позиций подойти к оптимизации терапии больных НЦД.

Изучение суточных колебаний параметров активности симпатико-адреналовой системы у подростков с юношеской гипертонией позволило Л.Т.Антоновой [80] сделать вывод о сходстве ритмов соответствующих показателей с таковыми у здоровых лиц.

Изучение суточной динамики параметров кровообращения у больных, страдающих НЦД, кардиалгией [81] позволило установить суточные ритмы САД, СрАД, ЧСС, УОС и МОС. Не выявлялось закономерного суточного ритма ДАД, свойственного здоровым людям. Акрофаза суточного ритма САД определяется в 18ч 48мин. Дневной тип суточного ритма выявлен в 76,5%, а ночной — в 23,5% случаев. При оценке основных показателей ритма САД обнаруживаются более высокий, чем у здоровых, среднесуточный уро-

вень его и смещение акрофазы на вечерние часы. Частота ночного типа САД значительно выше, чем у здоровых лиц.

Среднесуточный ритм ДАД у больных НЦД выше, чем у здоровых. Анализ частоты распределения индивидуальных акрофаз позволил выявить у 52,9% больных дневной и у 48,1% ночной тип ритма ДАД. Такое же соотношение типов ритма ДАД отмечается у здоровых лиц.

Среднесуточное значение СрАД при НЦД выше, чем в норме. Акрофаза ритма СрАД определяется существенно позже, чем у здоровых. Дневной тип ритма СрАД обнаруживается у 64,7%, а ночной — у 35,3% больных.

Как известно, уровень СрАД зависит от САД и ДАД. По-видимому, это положение справедливо и в отношении суточной динамики СрАД. Согласно мнению И.В.Терещенко [82], величина СрАД находится в большой зависимости от интенсивности обменных и энергетических процессов, наиболее выраженных при активном бодрствовании. У 13,7% больных НЦД выявлено сочетание дневного типа ритма САД с ночным типом ритмов ДАД и СрАД. Это можно рассматривать как внутреннюю десинхронизацию ритмов САД и ДАД, что приводит к ночному повышению уровня СрАД. В 15,69% случаев наблюдается одновременное ночное повышение уровней САД, ДАД и СрАД. Такой вариант нарушения ритмов АД можно отнести к декомпенсированной внешней десинхронизации с внутренней синхронизацией ритмов САД, ДАД и СрАД. В целом у 37,2% больных выявляется нарушение суточного ритма АД, что более чем в 2 раза превышает частоту нарушения ритма АД у здоровых лиц. Характеристики суточного ритма ЧСС у больных НЦД не отличаются от таковых у здоровых.

Среднесуточные значения УОС и МОС оказались выше, чем у здоровых. Акрофазы этих параметров смещаются на более поздние вечерние часы. У здоровых ночной тип УОС и МОС не наблюдается. При НЦД он выявляется соответственно в 17,8 и 11,1% случаев. У 31,1% больных НЦД обнаружена внутренняя десинхронизация ритмов этих показателей гемодинамики. По-видимому, установленная патологическая синхронизация суточных ритмов с одновременным ночным повышением уровней 2-8 показателей кровообращения у больных НЦД является фактором риска развития вегетативно-сосудистых пароксизмов в ночные часы. Возможно, нарушение циркадианной организации кровообращения является одним из звеньев патогенеза НЦД.

Изучение суточной динамики АД у больных со склеротической систолической гипертонией позволили А.З.Цфасману и соавт. [83] выявить отчетливый ритм суточных колебаний уровня АД с его снижением в ночные часы суток. Авторы установили, что во время пробуждения больных в различных фазах сна АД в большинстве случаев существенно не меняется.

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы гипертоническая болезнь (ГБ) является "моделью", наиболее подробно изучен-

ной в аспекте хрономедицины [5, 14, 34, 61, 63, 87-89]. Мониторинг АД дает возможность получения очень важной хронобиологической информации о подлинной динамике всех параметров ритма АД [61, 74, 84]. Пределы суточных вариаций АД названы хронодесмами [85].

Диагностика ГБ при указанных хронобиологических исследованиях базировалась на выявлении таких колебаний АД, которые выходили за пределы хронодесм. Н.Уши и соавт. [86] более чем у половины больных ГБ отметили низкую амплитуду или изменения акрофазы ритма САД, ДАД, либо то и другое при сравнении с контролем.

В ранних стадиях ГБ обнаруживается нарушение суточного ритма параметров гемодинамики, выявляется смещение акрофаз САД и СрАД с дневных на вечерние часы. Данные усредненно-группового косинор-анализа свидетельствуют об отсутствии закономерного суточного ритма УОС и МОС. Ритм ЧСС претерпевает суточную динамику, аналогичную таковой у здоровых людей. Можно полагать, что отсутствие закономерной суточной ритмики таких важных параметров кровообращения, как ДАД, УОС, МОС, у больных в ранних стадиях ГБ связано с нарушением регуляции сердечно-сосудистой системы и снижением ее адаптационных возможностей. По-видимому, дезадаптация организма больных ГБ к условиям внешней среды играет определенную роль в развитии гипертонических кризов и острой левожелудочковой недостаточности.

По данным Н.Л.Асланяна и соавт. [90], во всех стадиях ГБ в одних случаях у больных выявляется циркадианный ритмостаз, а в других — состояние дисритмостаза или инфрадианного неоритмостаза САД и ДАД. Такое явление, вероятно, объясняется индивидуальным характером изменения временной организации уровня САД и ДАД. Таким образом, изучение циркадианной организации кровообращения в разных стадиях ГБ, выявление основных характеристик ритмов важнейших показателей гемодинамики, особенно АД и сердечного выброса у конкретного больного, играют важную роль в оптимизации терапии.

Данные литературы о суточных ритмах параметров кровообращения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) немногочисленны и противоречивы. По мнению Ф.И.Комарова и соавт. [40], у больных ИБС, постынфарктным кардиосклерозом в сочетании с ГБ в ночные часы повышаются АД и ОПС, уменьшаются УОС и МОС. При этом наблюдается снижение амплитуды суточных колебаний указанных показателей. По данным И.Е.Оранского [41], у больных ИБС, стенокардией максимум ЧСС приходится на период от 16.00 до 20.00 часов, а минимум — на 12.00 и 24.00 часа. Наибольшее значение УОС и МОС регистрируется в 16.00 и 20.00 часов, а наименьшее — в 24.00 и 08.00 часов. Анализ индивидуальных биоритмов у больных ИБС позволил выявить в 50% случаев резкое снижение амплитуды суточных колебаний параметров гемодинамики; в 44% случаев наблюдалось извращение ритма суточных колебаний показателей кровообращения со смещением их максимумов на ночные часы. У 94% больных стенокардией, карди-

осклерозом выявлялись патологические типы суточных кривых параметров кровообращения.

К.Г.Адамян и соавт. [91] не выявили отличий акрофаз и антифаз суточных ритмов ЧСС, АД, УОС и МОС больных ИБС при сравнении их с нормой. Однако установлены различия в изменении амплитуды колебаний и среднесуточного уровня параметров гемодинамики. Н.Л.Асланян и соавт. [90] отмечали смещение максимальных величин САД, ДАД на вечерние часы у больных ИБС.

Анализ ритмологических данных свидетельствует о том, что у больных ИБС нарушается циркадианная организация кровообращения и симпатико-адреналовой системы. Это проявляется отсутствием общей закономерности суточной ритмичности ДАД, СрАД, повышением среднесуточного уровня САД, ДАД, СрАД, ЧСС, ОПС, снижением среднесуточного уровня МОС, УОС, состоянием напряжения симпатико-адреналовой системы. С помощью индивидуального косинор-анализа у 78.7% больных ИБС и стенокардией обнаружено рассогласование суточных ритмов параметров кровообращения.

Таким образом, хронобиологические исследования позволяют установить различный характер нарушений суточной ритмики параметров центральной и периферической гемодинамики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Характер этих нарушений во многом зависит от стадии процесса. Нередко наблюдается большой размах амплитуды колебаний в стадии функциональных нарушений и почти полное исчезновение ритмических колебаний в стадии органических изменений сердца и сосудов. Изучение характера нарушений суточного ритма параметров кровообращения должно помочь врачу в выборе тактики лечения с учетом фактора времени.

Поступила 25.05.95

ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ՌԻԹՄԵՐԸ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԵՎ ԱՆՏԱԲԱՆԱԿԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Գ. Դ. Վարդանյան, Ռ. Ա. Բաղդասարյան, Վ. Մ. Հարությունյան

Հոդվածում մանրամասն լուսարանված են սրտի գործունեության հաճախակսմության (ՍԳՀ) եւ արյան ճնշման (ԱՃ) տվյալները համօրյա ուղիւ պայմաններում: Նկարագրվում են նաեւ այդ պայմաններում սիրտ-անոթային համակարգի գործունեության վիճակը բնութագրող այլ ցուցանիշներ, մասնավորապէս՝ սրտի հարվածային, թոպեական ծավալները եւ ընդհանուր ծայրամասային դիմադրությունը:

Բերվում են փաստարկներ, որ ՍԳՀ ուղիւները եւ ԱՃ-ը կախված են նաեւ աշխարհագրական ասարփոխիկ (սեզոնային) ազդեցություններից: Պակաս կարեւոր չէ նաեւ մարդու կենսաբանական ուղիւ եւ նրա հասարակական գործունեութամբ հարուցված սոցիալական սինխրոնիզատորների միջեւ առկա ժամանակավոր փոխկապակցվածությունների հետազոտումը: Լուսարանված են աշխատանքներ, որ ներկայացված են արյան շրջանառության եւ կատեխոլամինների համօրյա ուղիւ անհասարական ծայրփոխային (սկրոֆազ) ցուցանիշները, ինչպէս նաեւ ուսումնասիրված է նախասրտային նատրիումամուղ պոլիպեպտիդի դերը արյան ճնշման համօրյա ուղիւ մակարդակի սահման-

ման գործում: Մեծ առեղ է արվում նաև համօրյա ռիթմերի նյարդա-հորմոնալ կարգավորմանը:

Որոշակի հետաքրքրություն է ներկայացնում սրտի էլեկտրամեխանիկական գործունեության ցուցանիշների համօրյա շարժընթացի հետազոտությունը: Բերվում են մեծաքանակ աշխատանքների տվյալներ՝ նվիրված սրտի իշեմիկ, հիպերտոնիկ հիվանդություններով, նեյրոցիրկուլյատոր դիստոնիայով առաջադղ հիվանդների ցուցանիշների համօրյա շարժընթացի հետազոտություններին:

Այսպիսով, խրոնոկենսաբանական հետազոտությունները հնարավորություն են ընձեռում բացահայտել կենտրոնական եւ ծայրամասային արյան շրջանառության ցուցանիշների համօրյա ռիթմիկայի բնույթը, ինչպես նաև դրանց խեղումները սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդությունների դեպքում:

Ժամանակի գործոնի ի նկատի ունենալը անհրաժեշտ է առաջին հերթին բուժման միջոցների ճիշտ ընտրության տեսակետից:

THE WORKING RATES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NORM AND PATHOLOGY

G.D.Vardanian, R.A.Baghdassarian, V.M.Haroutyunian

The observation of the researches of the last years concerning the data of circadian rates (CR) and blood pressure (BP) is given in the paper.

The authors bring the results, characterizing the functional condition of the cardiovascular system and common peripheric resistance.

It is shown that the rhythms of CR and BP depend on the geophysical and seasonal influences as well as on the social synchronization, created by the humanity by its social activities.

Comparative analysis of the hemodynamics and individual catecholamin excretion, regulation of BP by the Atrial-Na-Uretic Factor and the daily dynamics of electromechanical function of the heart in patients with neurocirculatory dystonias, hypertensive disease and ischemic heart disease are carried out.

It is concluded that investigations in chronobiology allow to determine the character of daily rhythmicity of the parameters of central and peripheric hemodynamics, their changes in cardiovascular diseases and to take the time factor into consideration while choosing the appropriate treatment.

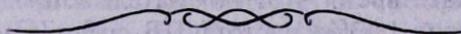
ЛИТЕРАТУРА

1. Матюхин В.А., Демин Д.В., Евсичевич А.В. Биоритмология перемещения человека. Новосибирск, 1976.
2. Smolensky M.H., Tater S.E., Bergman S.A. et al. Chronobiologia, 1976, 3, 337.
3. Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. М., 1988.
4. Слоним А.Д., Олянская Р.Л., Руттенбург С.О. В кн.: Опыт изучения периодических изменений физиологических функций в организме. М., 1949, с. 207.
5. Atkinson G., Witte K., Nold D. et al. Chronobiology Int., 1994, 11, 1, 35.

6. *Gordon R.D., Mortimer R.H.* Int.J. Chronobiology, 1973, 1, 25.
7. *Meyer-Saballek W., Schulte K.-L., Gotzen R. J.* Hum. Hypertens., 1989, 7 (suppl. 3), 21.
8. *Munakata M., Imai Y., Sasaki S. et al.* Toh. J. Exp. Med., 1990, 161, 55.
9. *Osterziel K.G., Dietz R., Lemmer B.* Chronobiology Int., 1991, 8, 5, 420.
10. *Verdecchia P., Schillaci G. et al.* Circulation, 1990, 81.
11. *Wertheimer L., Hassen A. et al.* Chronobiologia, 1975, 2, I, 77.
12. *Halberg F., Johnson E.A., Nelson W. et al.* The physiol. teacher., 1972, 1, 4, 1.
13. *Асланян Н.Л.* Тер. архив, 1986, 63, I, с.45.
14. *Заславская Р.М., Асланян Н.Л., Ганелина И.Е.* Хронобиологические аспекты патологии сердечно-сосудистой системы. Хронобиология и хрономедицина. (под ред. Ф.И.Комарова). М., 1989.
15. *Руттенбург С.О.* В кн.: Мат. III Всесоюз. совещ. по экологической физиологии, биохимии и морфологии. Новосибирск, 1967.
16. *Lemmer B.* In.: Biological rhythms in clinical practice, London: Wright., 1989, 57.
17. *Munakata M., Imai Y., Abe K. et al.* J. Hypertens., 1991, 9, 407.
18. *Scheving L.A., Scheving L.E., Halberg F.* In: Chronobiology. Igaku Shoin, Ltd. Tokyo, 1974, 386.
19. *Scheving L.E., Roing C., Halberg F., Pauly G., Hand E.A.* Chronobiology. Igaku Shoin Ltd. Tokyo, 1974, 353.
20. *Spieker C., Wienecke M., Grottemeyer K.H. et al.* J.Int. Med. Res., 1991, 19, 342.
21. *Tamura K., Wu G., Cornelissen G., Halberg F.* Chronobiology, 1989, 16, 2, 189.
22. *Багдасарян Р.А.* Ритмостаз выделительной функции почек. Автореф. дис. канд. М., 1980.
23. *Levine H., Jacobs H., Greaber C., Thompson M., Halberg F.* Chronobiology, 1975, 2, I, 1.
24. *Reinberg A., Apfelbaum M., Asson R.* Int. J. Chronobiol., 1973, 1, 391.
25. *Лицов А.Н.* В кн.: Косм. биология и медицина. М., 1971, 5, I, 44.
26. *Арутюнян Ж.С., Григорян Д.Э.* Акуш. и гинек., 1984, 7, 61.
27. *Заславская Р.М.* Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. М., 1991.
28. *Заславская Р.М., Олевский И.Х., Дуда С.Г.* Хронобиология и хрономедицина. Тез. докл., Тюмень, 1982, с.71.
29. *Гребенев А.Л., Халберг Ф., Асланян С.Г. и др.* В кн.: Тез. докл. V симп. СССР - ГДР. Астрахань, 1988, с. 37.
30. *Григорян С.В., Багдасарян Р.А.* В кн.: Мат. III конф. молодых кардиологов Армении. Ереван, 1978, с. 54.
31. *Комаров Ф.И.* Хронобиология и хрономедицина. М., 1989.
32. *Gould V. A., Raftery E. B.* Chronobiology Int., 1991, 8, 6, 495.
33. *Hofling V., Hoyningen-Huene K.* Chronobiology Int., 1991, 8, 6, 477.
34. *Middeke M., Kluglich M., Holzgreve H.* Chronobiology Int., 1991, 8, 6, 451.
35. *Aiello C., Groothold G., Gualtieri S. et al.* Europ. J. Clin. Pharm., 1985, 28, 5, 501.
36. *Caruana M. P., Lahiri A. et al.* Am. J. Cardiology, 1988, 62, 755.
37. *Ягодинский В.И.* Ритм, ритм, ритм. М., 1985.
38. *Rutenfranz G., Kellbruge T., Stehs K., Obrhoff F., Z.* Kinderheilk, 1964, 89, 227.
39. *Cugini P., Palma L., Disimone S. et al.* Chronobiology Int., 1993, 10, 1, 73.
40. *Комаров Ф. И., Захаров Л. В., Лисовский В. А.* Суточный ритм физиологических функций здорового и больного человека. Л., 1966.
41. *Оранский И. Е.* Биологические ритмы и бальнеотерапия. М., 1977.

42. *Абдылдабеков Т.К., Туркменов М.Т.* Суточный ритм гемодинамики у постоянных жителей низко- и высокогорья. Циркадные ритмы человека и животных. Реф. докл. Всесоюз. симпозиума: Фрунзе, 1975; с. 8.
43. *Алякринский Б. С., Степанова С. И.* По закону ритма. М., 1985.
44. *Вебер В.Р.* Кардиол., 1984, 4, 117.
45. *Ayala D., Hermida R.C., Sanchez de la Pena S., Halberg F.* Chronobiologia, 1989, 16, 110.
46. *Zulch K.G., Hossman V.* Germ. med. MZH., 1967, 12, 513.
47. *Руттенбург С. О.* В кн.: Труды симп.: Адаптация организма человека и животных к экспериментальным природным условиям среды. Новосибирск, 1970, с.217.
48. *Алякринский Б.С.* Хронобиология и хронопатология, М., 1981.
49. *Матюхин В. А.* Хронобиология и хрономедицина. Тюмень, 1982, с.62.
50. *Wever P.* Int. J. Biometeorol., 1985, 29, 1, 94.
51. *Halberg F., Reinhardt G., Barter F. et al.* Experinta (Basel), 1969, 25, 107.
52. *Алякринский Б. С.* В кн.: Космическая биология и медицина. М., 1972, 6, I, с.32.
53. *Крутова Е. М.* В кн.: Мат. науч. конф. мол. спец., посвященной памяти А.В.Лебединского. М., 1965, с.48.
54. *Kleitman M., Kleitman E. J.* Appl. Physiol., 1953, 6, 283.
55. *Губин Г.Д., Бобкова Э.Н., Паюсова Э. Д.* Проблемы хронобиологии, хронофармакологии и хрономедицины. Уфа., 1985, 2, с.20.
56. *Ден-Суи В.* в кн.: Труды науч. сессии Гос. НИИ гигиены труда и проф. заболеваний. Л., 1959, с.144.
57. *Руттенбург С.О.* Суточный ритм физиологических функций у человека и опыт его использования в физиологии труда. Автореф. дисс. докт. Свердловск, 1971.
58. *Sabarkara Milanko* Ergonomija, 1982, 9, 3, 31.
59. *Kirkaldy B.D.* Europ. J. Appl. Physiol., 1984, 52, 4, 375.
60. *Заславская Р.М., Дуда С.Г., Тейблум М.М. и др.* Клин. мед., 1983, 63, 9, с.89.
61. *Caradente C., Ahlgren A., Halberg F.* Chronobiologia, 1984, 11, 3, 189.
62. *Lieban H., Manittins G.* Contrib. Nephrology, 1982, 30, 57.
63. *Messertly F.H., Glade L.B., Ventura H. O. et al.* Amer. Heart. J., 1982, 104, 1, 109.
64. *Rainberg A., Chata G., Hallberg F. et al.* Igak Shoin. Ltd., Tokyo, 1974, 168.
65. *Richards A.M., Nicholls M.C., Espiner et al.* Clin. Exp., Hypert., 1986, A8, 2, 153.
66. *Caradente C.* Chronobiologia, 1989, 16, 1, 45.
67. *Portaluppi F., Montanazi L., Ferlini M. et al.* Chronobiology Int., 1991, 8, 5, 432.
68. *Portaluppi F., Vergnini L., Uberti E.* Chronobiology Int., 1993, 10, 3, 176.
69. *Veseli D.L., Giordano A.T.* Chronobiology Int., 1991, 8, 5, 373.
70. *Алякринский Б.С.* Наука и жизнь, 1978, 4, 61.
71. *Губский В.И., Губский Л.В.* Успехи соврем.биол., 1969, I, с.90.
72. *Агаджанян Н.А.* Ритмы жизни и здоровье. М., 1975, с.96.
73. *Gaultherie M.* Int. J. Chronobiology, 1973, 1, 103.
74. *Pickering T.G., Harshfield G.A., Devereux R.B. et al.* Hypertension, 1985, 7, 2, 171.
75. *Губин Г.Д., Герловин Е.Ш.* Суточные ритмы биологических процессов в онто- и филогенезе позвоночных. Новосибирск, 1980.
76. *Аршавский И.А.* В кн.: Возрастная физиология. Руководство. Л., 1975, с.5.

77. Губин Г.Д., Вайперт Д., Дуров А.М. и др. В кн.: Тез. III Всесоюз. конф. по хронобиол. и хрономед. Москва-Ташкент, 1990, с. 105.
78. Окунева Г.Н., Власов Ю.А., Шевелева Л.Т. Суточные ритмы газообмена и кровообращения человека. Новосибирск, 1987.
79. Лисицын Ю.П. Социально-гигиенические аспекты хрономедицины. Хронобиология и хронопатология. Тез. докл. Всесоюз. конф. М., 1981, с. 12.
80. Антонова Л.Т. Гипертоническая болезнь в юношеском возрасте. М., 1976.
81. Дуда С. Г, Заславская Р.М. и др. Актуальные проблемы оценки фармакологической активности химических соединений. Тез. докл. Всесоюз. конф. Ногинск, 1981, I, с. 121.
82. Терещенко И.В. Биологические ритмы. Тез. конф. Горький, 1970, с. 13.
83. Цфасман А.З., Журавлева Г.Н., Бронский В.И. и др. Сов. мед., 1980, 6, с.73.
84. Halberg F., Cornelissen G., Work B. et al. Heart and Brain, Brain and Heart, Berlin: Springer-Verlag.-1989, 142.
85. Bingham C., Arbogast B., Guillaume G.C. et al. Chronobiologia, 1982, 9, 4, 397.
86. Yshii H., Mukaiyama S., Sakurabayashi T. et al. Intern. society for Chronobiology: XIX Internat. conference on chronobiology. Washington, USA, 1989.
87. Комаров Ф.И., Брюховецкий А.Г., Бувальцев В.И., Герасимов Г.М. Актуальные вопросы клинической биоритмологии. Ереван, 1988, с. 29.
88. Яковлев В.А., Шустов С.В., Шалыгин Л.Д., Карлов В.А. Проблемы хронобиологии, 1991, 1-2, с.26.
89. Halberg F., Halberg E. III DDR - Ud SSR symposium: Chronobiologie und chronomedizin. Halle, 1986, 12 a, b.
90. Асланян Н.Л., Мадоян С.Х. Проблемы хронобиологии, 1991, 1-2, с. 57.
91. Адамян К.Г., Асланян Н.Л., Григорян С.В., Шухян В.М. Кровообращение АН Арм. ССР, 1980, 6, с.29



УДК 616-056: 575.191+613.1

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ

(этиопатогенетические аспекты, классификация, клиника, перспективы лечения)

*В.А.Аствацатрян, Е.Х.Торосян, Л.М.Епископосян,
С.С.Арустамян, Г.Г.Амарян, Ф.Х.Антонян, С.Г.Сарксян*

*/Ереванский государственный медицинский
университет им. М.Гераци, каф. педиатрии N1/*

Ключевые слова: периодическая болезнь в Армении,
этиопатогенез

Периодическая болезнь (ПБ), известная также под названием семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever-FMF), впервые была описана в Армении в 1938, а в 1965 г. была выделена Л.А.Оганесяном и В.М.Авакяном в качестве самостоятельного нозологического заболевания [1, 2]. В дальнейшем армянскими клиницистами были обобщены данные примерно о 3000 больных ПБ [3, 4]. По данным Г.М.Аракелова [5], в 70-е годы частота ПБ среди населения республики составляла 0,57%, по нашим данным, в настоящее время этот показатель в пределах субпопуляции г.Ервана достиг 1,13%. Частота ПБ среди армян превосходит таковую среди еврейской субпопуляции сефардов, считающуюся до последнего времени максимальной [6]. Сведения о возможном массивном смешении евреев и армян в историческом прошлом (цит. по [7]), изучение частоты генов групп крови АВО, MN [8, 9, 10] позволяют предположить значительное генотипическое сходство этих двух этнических популяций. Эти данные наряду с исторически сложившимся у обоих народов вынужденным проживанием многочисленных диаспор в условиях этнической и религиозной изоляции объясняют наибольшую поражаемость ПБ армян и евреев. Преимущественное распространение ПБ в Средиземноморском регионе, вероятно, происходило на протяжении длительного исторического периода. В пользу этого свидетельствуют описания клинически сходного заболевания в старинной медицинской литературе, в частности в "Утешении при лихорадках" Мхитаря Гераци (XII век).

Вышеперечисленные данные убедительно свидетельствуют об актуальности генетических аспектов в этиопатогенезе ПБ. Большинство авторов [3, 6, 11] относит ПБ к аутосомно-рецессивным заболеваниям, хотя есть сообщения о семьях с аутосомно-доминантным типом передачи, что свидетельствует о возможном гетерогенном ха-

рактере ее наследования [12, 13, 14]. Допускается возможность отнесения ПБ к моногенным ферментопатиям [15]. В последние годы ведутся попытки картировать ген, ответственный за развитие ПБ, на коротком плече 16-й хромосомы [16, 17].

Цитогенетические исследования, проведенные в том числе на нашем клиническом материале, выявили повышенный уровень хромосомных aberrаций (5,84% при 1,70% у здоровых доноров). Антикластогены не проявляют протекторного эффекта в клетках больных ПБ. Их плазма оказывает достоверный мутагенный эффект [18, 19, 20].

Генеалогическим анализом родословных в семейных случаях (21,1%) нами выявлена преимущественная передача ПБ по отцовской линии (69,2%) и через лиц мужского пола (76,8%). Наряду с этим в родословных пробандов-армян с ПБ не обнаруживается высокой в сравнении с контролем частоты амилоидоза. Это обстоятельство, а также отсутствие больных с опережающим по времени клиническую картину ПБ развитием амилоидоза позволяют, на наш взгляд, отрицать наличие фенотипа П [14] среди армянской популяции.

С целью определения степени генетической и средовой детерминации подверженности ПБ, а также выяснения механизмов ее наследования в армянской популяции на территории Армении нами обследованы семьи пробандов (31 мальчик и 15 девочек) с семейной формой ПБ у родственников первой и второй степени родства в 3 поколениях. В процессе работы тестированы различные модели наследования (доминантная-рецессивная, моногенная-мультифакториальная), выявлена частота гена, ответственного за развитие ПБ, проведена оценка пенетрантности гомо- и гетерозигот. Кроме того, определено соотношение генетической и средовой детерминации подверженности ПБ. Все расчеты проведены на основе методик, описанных в литературе [25].

Популяционная частота была определена на основании данных, полученных из анализа 159 родословных с 1145 описанными членами (г.Ереван), и составила 1,13% — 11:1000 (1,41% для мужчин и 0,87% для женщин).

Коэффициенты корреляции (КК) между родственниками вычислены отдельно для моногенной и мультифакториальной моделей наследования. На основании корреляции между родственниками были вычислены показатели наследуемости. КК в рамках мультифакториальной модели превышают теоретически допустимые значения ($r > 1$), вследствие чего данная модель отвергается. Дальнейший анализ генетической и средовой детерминации ПБ проводится в рамках моногенной модели. Согласно полученным данным, доля генетической аддитивной компоненты в фенотипической дисперсии составляет $27 \pm 11\%$, доля генетической доминантной компоненты — $39 \pm 35\%$, доля средовой случайной компоненты — $34 \pm 36\%$.

На основании этих данных было проведено тестирование различных моделей наследования ПБ: а) доминантная модель с пол-

ным проявлением (пенетрантность) гомозигот и частичным проявлением гетерозигот по гену ПБ; б) квазидоминантная модель с неполным проявлением как гомо-, так и гетерозигот; в) квазирецессивная модель с неполным проявлением гетерозигот. Используя в качестве известных величин оценки компонент фенотипической дисперсии в рамках моногенной модели наследования, а также распространенность ПБ среди населения, с помощью итерационных процедур определены частота гена и пенетрантность генотипов. Оказалось, что наилучшее приближение теоретически ожидаемых величин к экспериментальным значениям достижимо в рамках квазирецессивной модели: частота гена — 0,154, пенетрантность гомозигот — 100%, пенетрантность гетерозигот — 4,76%.

Полученные данные дают основание считать, что наследование ПБ в армянской популяции более всего соответствует моногенной модели с квазирецессивным типом передачи (частичное проявление гетерозигот при полном проявлении гомозигот). При этом пенетрантность заболевания во многом зависит также от влияния средовых факторов.

Изучение факторов, способствующих пенетрантности заболевания, представляет большой научный и практический интерес. На проявляемость ПБ, по нашим данным, не оказывают существенного влияния особенности перинатального анамнеза (исключение составляют высокий удельный вес отцов старше 30 лет (42,3%) в момент рождения ребенка и большой порядковый номер беременности), а также перенесенные в анамнезе заболевания.

В эпидемиологических исследованиях С.Г.Вартанян [22] показано, что наибольшая частота заболеваемости ПБ наблюдается в тех районах Армении, где выше интенсивность инсоляции и больше продолжительность солнечных дней, выявлена связь со степенью температурных колебаний. В настоящее время нами также обнаружено влияние ряда геофизических, климатических факторов на частоту ПБ в различных регионах республики. Интенсивные показатели обращаемости больных детей с ПБ, по нашим данным, колеблются по Армении в пределах 0,39-0,69 на 1000 детского населения. В г.Ереване отмечается средний уровень обращаемости (0,57 на 1000 детей). Проведение корреляционного и регрессионного анализов выявило достоверную корреляцию интенсивных показателей обращаемости с такими климатическими факторами, как высота над уровнем моря, средняя скорость ветра и длительность солнечной инсоляции в регионе. Кроме того, установлено, что ПБ у детей манифестировала достоверно чаще в годы повышенной солнечной активности. Интересно отметить, что интенсивные показатели по обращаемости больных с амилоидозом отличаются от таковых при ПБ в целом, т.е. развитие амилоидоза может быть сопряжено с влиянием иных средовых факторов.

Анализ клинических наблюдений, а также моделирование с помощью факторного анализа [23] выявляют следующие закономерности течения ПБ, связанные с особенностями наследования. Ранняя

манифестация заболевания, обусловленная, возможно, большей отягощенностью, сочетается с первичным проявлением наиболее специфичного симптома — абдоминалгии. Причем, чем раньше манифестирует ПБ, тем чаще в последующем проявляются ее приступы. Отмечаются также закономерности, связанные с отдельными клиническими вариантами. К примеру, отягощенность ПБ по линии отца пробанда, а также наличие ее у сибсов способствует осложнению амилоидной нефропатией на фоне выраженной панкреатопатии. Наличие ПБ у отца характерно для пробандов мужского пола. Отягощенность по материнской линии и по сибсам не обнаруживает выраженной корреляции с развитием амилоидоза. При абдоминальном варианте отягощенность по отцу и его родственникам способствует относительно ранней ее манифестации и более продолжительным приступам у пробанда. Отягощенность по отцовской и материнской линиям приводит также к большему повышению уровня неспецифических показателей воспаления (СОЭ, диспротеинемия). Торакальный вариант характеризуется, в первую очередь, нетипичностью отягощенности со стороны отца и его родственников. Для всех вариантов характерна взаимосвязь некоторых показателей воспаления и особенностей клиники с такими факторами, как великовозрастность родителей пробанда в момент его рождения, разница в их возрасте (отец зрелого возраста — юная мать), высокий порядковый номер беременности пробандом.

Среди других этиопатогенетических аспектов следует выделить изучение метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах при ПБ [24]. Обнаруживаемое снижение агрегируемости тромбоцитов может объясняться дефицитом тромбоксансинтетазы, участвующей в синтезе тромбоксана A_2 , в частности вызывающего агрегацию тромбоцитов. Эта гипотеза подтверждается положительным действием колхицина, стимулирующего биосинтез этого вещества. По мнению авторов, несмотря на то, что биосинтез тромбоксана A_2 при ПБ подавлен, клинические проявления и изменение агрегируемости связаны с другими высокоактивными модуляторами воспаления и анафилаксии, возможно, с лейкотриенами, липоксинами, окси- и гидроксиперикислотами и фактором, активирующим тромбоциты. Низкий уровень синтеза 12(S)-12гидрокси-5z, 8z, 10e, 14z эйкозатетраеновой кислоты свидетельствует о резком подавлении активности липоксигеназы тромбоцитов.

Изучение роли лейкоцитарной дегрануляции в патогенезе ПБ, начатое школой академика Е.М.Тареева в Москве, было продолжено армянскими исследователями [25, 26]. Установлено, что нейтрофилу при ПБ присущ особый ферментативный профиль: постоянное повышение кислой фосфатазы, нерезкое повышение щелочной фосфатазы и снижение миелопероксидазы. Обнаруживаемое при этом повышение сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах является показателем их функциональной подготовки к участию в пирогенной и воспалительной реакциях, а снижение их активности во время приступа — результат потребле-

ния энергии в ходе реакций. Цитохимическими исследованиями К.Г.Татевосян [27] выявлены данные об активности НАДФ-Н-оксидазы, а также внесены некоторые уточнения в характер ферментативных сдвигов и их диагностические и прогностические возможности. Актуальность показателей процесса дегрануляции подчеркивается и их участием в дифференциально-диагностических критериях, полученных нами с помощью дискриминантного анализа [23, 25, 28].

Основополагающим моментом для постановки диагноза ПБ с точки зрения армянской терапевтической школы, является сочетание картины полисерозита и лихорадки в момент приступа. В зарубежной литературе нами не найдено общепринятой классификации заболевания. Армянскими клиницистами [3, 4] выделяется три клинических варианта ПБ: абдоминальный, торакальный и смешанный (их сочетание). Абдоминальный и торакальный варианты характеризуются изолированным наличием соответственно перитонита и плеврита как в течение одного приступа, так и на протяжении всего заболевания. При смешанном варианте возможно сочетание абдоминалгии и торакалгии в момент каждого приступа и/или их изолированное чередование. Как изолированный, так и смешанный варианты могут протекать без суставных проявлений или сочетаться с ними. Изолированные артропатический или лихорадочный синдромы без признаков перитонита или плеврита [7], по нашим данным, могут изредка наблюдаться лишь в манифестационном периоде и не являются самостоятельными вариантами.

Однако следует подчеркнуть условный характер данной классификации ПБ. Проведение кластерного анализа [23], по нашим данным, не дает достоверного разделения больных на три группы при учете анамнестических параклинических данных. Кроме того, многолетние клинические наблюдения, а также данные факторного анализа показывают закономерность присоединения торакалгии, артропатии, т.е. переход абдоминального варианта в смешанный с увеличением длительности заболевания. Ряд инструментальных исследований (Эхо-КГ, рентгенография грудной клетки) зачастую выявляет признаки клинически невыраженного плеврита, перикардита на фоне абдоминального приступа. Вместе с этим как среди детского, так и взрослого контингента есть больные (их численность не превышает 10% от общего числа), у которых обнаруживается длительное пожизненное течение лишь торакальных приступов, т.е. наличие изолированного торакального варианта не вызывает сомнения. Кроме того, он обладает рядом особенностей: приступы протекают менее интенсивно, но более длительно. Боли часто носят невыраженный характер, лихорадка редко превышает уровень 38°C. Параклинические признаки воспалительной активности процесса выражены слабее, чем при других вариантах. Наконец, по нашим данным, изолированный торакальный вариант ПБ у детей почти не осложняется амилоидозом. С другой стороны, абдоминальный и смешанный ва-

рианты взаимопереходны, клинически мало отличаются друг от друга и оба могут осложняться амилоидозом.

С учетом изложенных данных о тяжести и объеме поражения (экспрессивность), а также полученных нами данных о пенетрантности генотипов (100% — у гомозигот и 4,76% — у гетерозигот) можно предположить, что с точки зрения наследственных аспектов имеется всего две этиопатогенетические формы ПБ: 1) форма с максимальной экспрессивностью, проявляющаяся у гомозигот (абдоминальный и смешанный варианты), и 2) форма с минимальной экспрессивностью, проявляющаяся у гетерозигот и отличающаяся довольно низкой пенетрантностью (торакальный вариант).

Армянскими авторами выполнен ряд научных исследований, посвященных изучению отдельных клинических аспектов и поражению различных органов и систем при ПБ. В них освещены иммунологические и аллергологические аспекты [29, 30], в том числе данные по изучению миелограммы [31], энзимопатические аспекты [32], особенности метаболизма фибриногена [33]. Кроме того, представлены особенности физического и полового развития, нарушения в половой сфере [34, 35], функции щитовидной [36] и околощитовидной желез [37], состояние нервной системы и роль диэнцефальных отделов в патогенезе ПБ [38], кожные проявления [39], изменения органа зрения [40], желудочно-кишечного тракта [41, 42], особенности артропатии [43], проведение дифференциального диагноза с "острым животом" [44]. Большое число работ посвящено изучению амилоидоза: клинико-морфологические особенности нефропатии [45], изменения сердечно-сосудистой системы, а также нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови при различных стадиях амилоидной нефропатии [46].

Определенный интерес представляет проведенное нами изучение механизмов развития аллергических реакций при ПБ с помощью сбора аллергологического анамнеза, определения содержания общего IgE в сыворотке крови радиоиммунным методом. Выяснено, что повышение уровня IgE в крови отмечается лишь у 22,8% исследованных больных. Средняя концентрация IgE сохраняется в пределах возрастной нормы и на фоне развившегося амилоидоза. Полученные результаты клинических наблюдений, преимущественно низкие концентрации общего IgE в крови как во время, так и вне приступа, а также данные ряда авторов о нарушении гистаминного обмена при ПБ [39] позволяют предположить псевдоаллергический (неиммунный) характер проявлений аллергии на фоне данного заболевания. При этом не исключается возможное участие IgE-опосредованной аллергии в реализации отдельных звеньев иммунного ответа при ПБ. Оценка выраженности показателей антител к тканевым (нативная и денатурированная) ДНК иммуноферментным методом "Elisa" выявила их более высокие значения при ПБ в сравнении с клинически сходной патологией (заболевания билиарной системы, желудочно-кишечного тракта), не достигающие, однако, уровня, характерного для аутоиммунных заболеваний (ДБСТ, хро-

нический активный гепатит). Полученные данные свидетельствуют о невыраженной предрасположенности к аутоиммунным реакциям при ПБ у детей.

Клиническая манифестация ПБ у детей происходит в основном (91,9%) в возрасте до 7 лет. Соотношение мужского и женского полов среди больных составляет 3:2. В подавляющем большинстве случаев не удается обнаружить специфический для ПБ провоцирующий фактор манифестации. Приступы ПБ в детском возрасте длятся обычно от нескольких часов до 2-3 дней. Частота их колеблется от 1-2 в неделю до одного или нескольких в год. Ритм обострений может меняться на протяжении заболевания. Приступы чаще начинаются вечером или ночью. У некоторых больных, особенно старшего возраста, отмечаются различные симптомы нейровегетативной ауры.

Кардинальными симптомами ПБ являются лихорадка, абдоминалгия, торакалгия, артропатия. Лихорадка является обязательным симптомом. Обычно температура доходит до 38-40° С и выше. Abortивные приступы без лихорадки или на фоне субфебрилитета отмечаются у незначительной части больных в основном в манифестационном периоде. Абдоминалгия является первым симптомом заболевания у подавляющего большинства больных (80,4%), в дальнейшем она наблюдается у 92,9% детей с ПБ. Абдоминальный синдром обусловлен возвратным асептическим кратковременным перитонитом. Торакалгия является вторым характерным симптомом ПБ. Кроме изолированного торакального варианта, она имеет место примерно у половины больных. Торакалгия, обусловленная плевритом и (или) перикардитом, также носит диффузный, одно- или двусторонний характер, переменчива по локализации. Артропатия при ПБ не отличается специфичностью, но она — частый симптом заболевания (57,0%). Обычно артропатия локализуется в голеностопных и других крупных суставах. Чаще наблюдается артралгия, реже — кратковременный артрит со всеми признаками воспаления. Деструктивные формы артрита мы практически не наблюдали. Во многих случаях артропатия наблюдается вне связи с приступами, сохраняясь во время ремиссии.

Помимо указанных симптомов, выявляется множество других клинических проявлений. Обычно у больных детей имеется отставание в физическом и половом развитии. Часто отмечаются миалгии, в основном в икроножных мышцах. Во время приступов может наблюдаться тахипноэ, тахикардия, иногда — функциональный систолический шум. У части больных возможно преходящее увеличение размеров печени и селезенки. Во время приступа в связи с болевым симптомом возможно расстройство мочеиспускания, дефекации, чаще в виде задержки. Многие больные имеют другие проявления диспепсии (тошнота, реже рвота). Расстройство стула в период приступа отмечается редко, в основном у детей младшего возраста. Со стороны нервной системы практически у всех детей наблюдается астеничность, раздражительность, лабильность. Для подростков характерен высокий уровень нейротизма по тесту Eysenck.

Из параклинических тестов наиболее показательными для приступа ПБ являются ускорение СОЭ, лимфопения и нейтрофилез, диспротеинемия. На рентгенограмме легких может выявляться утолщение плевры, незначительный выпот в плевральной полости, на Эхо-КГ — утолщение перикарда, наличие перикардального выпота. К сожалению, проводить определение SAA-протеина в сыворотке крови не представлялось возможным.

Состояние больного во время приступа, особенно при абдоминальном и смешанном вариантах, является достаточно тяжелым. В то же время в период ремиссии больной с неосложненной формой ПБ может выглядеть практически здоровым. Возможно развитие интеркуррентной патологии билиарной системы и желудочно-кишечного тракта, которая, скорее, носит характер осложнения. Однако наиболее резко омрачает прогноз развитие вторичного системного амилоидоза (АА-тип), первичным симптомом которого является нефропатия.

До недавнего времени в литературе считалось, что амилоидоз — генетически запрограммированный удел евреев-сефардов [14]. Однако у больных армян без применения колхицинотерапии его развитие отмечается не менее часто: 21,0-32,7% [3]. У детей с ПБ, по нашим данным, частота амилоидоза до последних лет составляла около 16%, однако в настоящее время в связи с внедрением колхицинотерапии наметилась тенденция к ее снижению. С этиопатогенетической точки зрения определенный интерес представляет выявленная нами корреляция панкреатопатии с развитием амилоидной нефропатии. Признаки диспанкреатизма отмечаются практически у всех больных с ПБ, а у 12,2% из них наблюдается клиническая симптоматика реактивного панкреатита [47]. На этом фоне развитие амилоидоза сопряжено с параллельным нарастанием биохимической и клинической симптоматики поражения поджелудочной железы. Кроме того, по данным факторного анализа, возникновению мочевого синдрома способствует отягощенность ПБ по отцовской линии или ее наличие у сибсов, что сопровождается выраженной панкреатопатией, диспротеинемией.

Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы вполне может способствовать накоплению парапротеинов и многочисленным обменным нарушениям [48], что актуально с точки зрения амилоидогенетической концепции диспротеиноза. Выявленное нами повышение α_1 -антитрипсина может способствовать формированию амилоидных АА-фибрилл [49]. По данным О.М.Иванютиной, А.В.Панасюка [50], возможно моделирование амилоидоза в эксперименте путем введения трипсина. Косвенным доказательством возможного участия поджелудочной железы в амилоидогенезе могут служить данные о том, что колхицин ингибирует развитие фиброза при некротизирующем панкреатите [51].

В прошлом в отношении лечения ПБ преобладал терапевтический нигилизм. Однако после публикаций Goldfinger [52] и Mamou с соавторами [53] о положительном эффекте колхицина ПБ считает-

ся курабельным заболеванием. В отечественной литературе обобщены данные по лечению ПБ и амилоидной нефропатии у больных армян с помощью колхицина, антиоксидантной терапии и других метаболитов [54].

Наш опыт применения колхицина у детей также позволяет считать колхицинотерапию относительно безопасным и достаточно эффективным способом лечения ПБ и амилоидоза при условии подбора оптимальной индивидуальной дозы (0,25-2,0 мг/сут) в зависимости от возраста больного и тяжести заболевания. В случаях с уже развившейся терминальной стадией амилоидной нефропатии жизнь больного, как известно, продлевает лишь проведение программного диализа и трансплантация почки.

На кафедре педиатрии N1 Ереванского медицинского университета на базе Республиканской детской клинической больницы функционирует кабинет диспансерного наблюдения за детьми, страдающими ПБ и амилоидозом. Здесь больные периодически обследуются, обеспечиваются колхицином.

Однако состоящие в республике на диспансерном учете больные с ПБ и амилоидозом — далеко не полный их перечень, если учесть уровень популяционной частоты (около 1%). Положение резко усугубляется массовой миграцией населения и низким социально-экономическим уровнем последних лет. Все это приводит к тому, что число зарегистрированных по обращаемости в стационары и пользующихся услугами диспансеризации больных, особенно из сельской местности, в несколько раз ниже их ожидаемого числа. Следовательно, одной из первоочередных задач органов здравоохранения является изыскание материально-технических средств для организации масштабных мероприятий по проведению санитарно-просветительской работы, скринингу населения на местах проживания, раннему выявлению больных с целью лечения ПБ и профилактики амилоидоза.

Поступила 21.05.95

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ. ԷԹԻՈՊԱԹՈՂԵՆԵՏԻԿ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄ, ԿԼԻՆԻԿԱ, ԲՈՒԺՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐ

*Ն.Ա.Ասրիվաժապրյան, Ե.Խ.Թորոսյան, Լ.Մ.Եպիսկոպոսյան,
Ա.Ա.Առուստամյան, Գ.Գ.Ամարյան, Ֆ.Խ.Անպրոնյան, Ա.Գ.Սարգսյան*

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ընտանեկան դեպքերի ժառանգարանական վերլուծությամբ հայանաբերվել է նրա փոխանցումն առավելապես արական սեռի անձանց միջոցով, հայրական գծով: ՊՀ տառապող պրոբանդ հայերի ազգականների շրջանում չի հայանաբերվել ամիլոիդոզի դեպքերի բարձր հաճախականություն: Այդ հանգամանքը, ինչպես նաև ՊՀ դրսևորմանը նախընթաց ամիլոիդոզի դեպքերի բացակայությունը, քույր են տալիս հայկական պոպուլյացիայում ժխտել երկրորդ ֆենոտիպի առկայությունը:

ՊՀ ժառանգական եւ միջավայրային պայմանավորվածության աստիճանը որոշելու, ինչպես նաեւ նրա փոխանցման մեխանիզմները պարզաբանելու նպատակով, մեր կողմից հետազոտվել են ընտանեկան դեպքեր (պորբանդներ՝ 31 տղա եւ 15 աղջիկ) առաջին եւ երկրորդ կարգի ազգականների մոտ երեք սերունդներում: [Այսատանքի ընթացքում փորձարկված են ժառանգման տարբեր մոդելներ (դոմինանտ-ռեցեսիվային, մոնոգեն-մուլտիֆակալտրային): Բացահայտված է ՊՀ զարգացման համար պատասխանատու գենի հաճախականությունը, կատարված է հոմո- եւ հետերոզիգոտների պենետրանտականության գնահատում: Որոշված է ՊՀ ժառանգական եւ միջավայրային պայմանավորվածության հարաբերությունը: Ֆենոտիպային դիսպերսիայում ժառանգական աղիտիվ կոմպոնենտի բաժինը կազմում է 27±11%, ժառանգական դոմինանտ կոմպոնենտինը՝ 39±35%, միջավայրային պատահական կոմպոնենտինը՝ 34±36%: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ հայկական պոպուլյացիայում ՊՀ ժառանգումը առավել համապատասխանում է մոնոգեն մոդելին փոխանցման կվազիռեցեսիվ եղանակով: Համահարաբերական (կորելացիոն) եւ ռեգրեսիոն վերլուծությունները բացահայտեցին դիմելիության ինտենսիվ ցուցանիշների փոխադրողումը կլինայական այնպիսի գործոնների հետ, ինչպիսիք են՝ տեղանքի բարձրությունը, քամու միջին արագությունը, արեւային ճառագայթման ինտենսիվությունը: Հայտնաբերված է, որ ՊՀ երեխաների մոտ հսկայականորեն հաճախ է բացահայտվում արեւի բարձր-ակտիվության տարիներին:

Կլինիկական դեպքերի վերլուծությունը, ինչպես նաեւ բազմագործոն եղանակի կիրառումը բացահայտել է ՊՀ ժառանգման առանձնահատկությունների հետ կապված մի շարք օրինաչափություններ:

Ամիլոիդոզի զարգացումը ՊՀ տառապող երեխաների մոտ առանց կոլիսիցինի կիրառման ոչ հեռու անցյալում կազմել է 16%: Վերջին տարիների ընթացքում հիվանդ երեխաների դիսպանսեր հսկողության եւ կոլիսիցինոթերապիայի շնորհիվ նկատվել է ամիլոիդոզի հաճախականության որոշակի նվազում: Սակայն հիվանդների հաշվառումը հեռու է լիակատար լինելուց: Հետեւաբար, Հայաստանի առողջապահության առաջնահերթ խնդիրներից է նաեւ ՊՀ տառապող հիվանդների վաղ հայտնաբերման, հսկման եւ բարդությունների զարգացման կանխման ծավալումն եւ գործուն միջոցառումների կազմակերպումը:

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN ARMENIAN CHILDREN

(ethiopathogenetic aspects, classification, clinical features and treatment perspectives)

V.A.Astyatsatrian, E.Kh.Torossian, L.M.Yepiskopossian, S.S.Aroustamian, G.G.Amarian, F.Kh.Antonian, S.G.Sarkissian

According to the pedigree analysis in familial cases Familial Mediterranean Fever (FMF) is mainly transmitted by paternal line through the male persons. Besides, the same frequency of amyloidosis in FMF pedigrees and control group as well as the absence of FMF patients with the clinical features of phenotype allow us to conclude its complete absence among the Armenian population.

Families of FMF probands with familial cases in first and second degree relatives of the three generations were observed to determine the level of FMF genetic and environmental liability and to reveal the type of its transmission. The numerous models of inheritance (dominant-recessive, monogenic-multifactorial) were tested, the frequency of FMF

causing gene was calculated. The estimation of the homo- and heterozygotes performance was determined. The influence of genetic and environmental factors on the FMF liability was calculated: $G_a=27\pm 11\%$, $G_d=39\pm 35\%$, $E_w=34\pm 36\%$. According to these results the mode of FMF inheritance in the Armenian population appears to be the single gene trait with quasirecessive mode of inheritance.

On the base of correlation and lineal regression analyses a significant correlations between the inoffensive indices of hospital registration of FMF patients with several climatic factors was revealed. The FMF manifestation was observed more frequently in children during the years with higher level of sun activity.

According to our ethiopathogenetic meaning of inheritance we can distinguish two forms of FMF:

1) with maximal expressivity and the full performance in homozygotes (abdominal and mixed forms, a probable development of amyloidosis);

2) with minimal expressivity and the low performance in heterozygotes (thoracal form, the absence of amyloidosis development practically in all cases).

Owing to the management of FMF in children including colchicine treatment a decrease in amyloidosis frequency can be observed. But it must be emphasized that the enrollment of all patients in Armenia isn't complete in comparison with the populations with high frequency of FMF (about 1%). This fact is caused by social and economical difficulties. That is why it is necessary to carry out a wide spread screening in the population to reveal risk groups, to diagnose early and to manage effective FMF treatment and amyloidosis preventing measures.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганесян Л.А., Авакян В.М.* Сов.мед., 1938, 16, с.9.
2. *Оганесян Л.А., Фарманян А.К., Аветисян В.А.* Клин.мед.; 1965, 43, 7, с.19.
3. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
4. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
5. *Аракелов Г.М.* Клинико-генетическое изучение ПБ. Автореф. дис. канд.Ереван, 1975.
6. *Rogers D.B., Shohat M., Petersen G. et al.* Am J.Med.Genet., 1989, p.168.
7. *Виноградова О.М.* Периодическая болезнь. М., 1973.
8. *Нерсисян В.М.* Автореф дис. докт. М., 1985.
9. *Торосян Е.Х., Аствацатрян В.А., Саркисян Т.Ф.* Биол. ж. Армении, 1989, 42, 2, с.102.
10. *Mourant A.E., Kopec A., Domaniewska-Sobczak* The distribution of the human blood groups and other polymorphisms. London Oxford Univ. Press, 1976.
11. *Eliakim M., Levy M., Ehrenfeld M.* Recurrent polyserositis (FMF, periodic disease) New York Elsevier North Holland Inc., 1981, p.227.
12. *Naffah J., Bitar E., Nasr W. et al.* Etude genetique de la maladie periodique: Polyserosite paroxystique familiale (72 cas) Nouv Presse Med., 1975, 4, 14, p.1031-3.
13. *Ribo Golowart M.A., Gasso Campos M., Esteban Velasko B. et al.* Pediatr., 1980, 13, 9, p.785.
14. *Pras M., Bronspegel N., Zemer D., Gafni J.* Med J., 1982, 150, 1, p.22.

15. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика (руководство для врачей). М., 1984.
16. Shohat M., Bu X., Shohat T. et al. Am J. Hum. Genet., 1992, 51, 6, p.1349.
17. Fishel-Ghodsian N., Bu X., Prezant T.R. et al. Am.J.Med.Genet., 1993, 46 1, p.689.
18. Саркисян Т.Ф. Биол.ж.Армении, 1988, 41, с.34.
19. Межлумян А.С. Автореферат дис. канд. Ереван, 1992.
20. Emerit I., Arutyunian R., Sarkisian T., Mejlumian H., Torosian E., Panossian A.G. Biology & Medicine, 1993, 715, p.265.
21. Лильин Е.Т., Трубников В.И., Ванюков М.М. Введение в современную фармакогенетику. М., 1984.
22. Вартанян С.Г. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1987.
23. Афифи А., Эйзен С. Мир, 1982, с. 488 (пер.с англ.).
24. Паносян А.Г., Григорян С.В., Давтян Д.Г. и др. Бюлл. экспер. и клин. мед., 1986, т.112, 11, с.561.
25. Арустамян С.С. Значение функционального состояния гранулоцитов в патогенезе, диагностике и прогнозе ПБ у детей. Ереван, 1993.
26. Петросян Р.Е. Автореф. дис. докт. Ереван, 1994.
27. Татевосян К.Г. Автореф. дис. канд. М., 1983.
28. Аствацатрян В.А., Арустамян С.С., Торосян Е.Х., Ордуханян А.А. Ж. экспер. и клин.мед. АН Арм. ССР, 1990, 30, 6, с.512.
29. Абрамян М.К. Автореф. дис. канд. Ереван, 1986.
30. Гамбаров С.С., Шахсуваров А.В., Адамян Н.А. и др. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1986, т.26, 3, с.274.
31. Пашинян С.А. Проблемы терапии. Мат. I съезда терапевтов Армении. Ереван, 1974, с.31.
32. Назаретян Э.Е. Автореф. дис.докт. Л., 1985.
33. Агаджанян Г.Г. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1989, 29, 3, с.235.
34. Арутюнян М.М. Автореф. дис. канд. Ереван, 1982.
35. Погосян Г.К. Автореф. дис. канд. Ереван, 1979.
36. Тер-Каспарова М.Р., Захарян А.К., Абрамян М.К., Оганесян Л.С. Ж.экспер. и клин. мед. АН Арм ССР, 1991, 31, 3, с.226.
37. Григорян Г.А. Автореф. дис. канд. Ереван, 1985.
38. Георгян Э.М. Автореф. дис.докт. Ереван, 1973.
39. Даниелян А.Э. Автореф. дис. канд. М., 1984.
40. Зорабян А.А. Автореф. дис. канд. М., 1980.
41. Мамиконян Р.С., Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Тер. арх., 1984, 56, 10, с.44.
42. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Гастроэнтерологические аспекты ПБ. Ереван, 1994.
43. Оганесян Л.С. Автореф. дис.канд. Ереван, 1987.
44. Ананикян П.П., Григорян С.Х. Клин. мед., 1983, 61, 1, с.43.
45. Тевосян Т.Г. Автореф. дис. канд. Ереван, 1986.
46. Ордян А.М. Автореф. дис. канд. Ереван, 1988.
47. Антосян Ф.Х. Автореф. дис. канд. Ереван, 1993.
48. Босер М.М. Панкреатиты. Новосибирск, 1984.
49. Стефани Д.В., Штеренгарц Б.П., Токсамбаева С.Ж. Педиатрия, 1987, 3, с.62.
50. Иванютина О.М., Панасюк А.В. Бюлл. экспер.биол. и мед., 1970, 5, с.103.
51. Kunitani I., Sakata M., Takata M. Gastroenterol. Jap., 1986, 21, 5, p.499.
52. Goldfinger S.E. New Engl. J.Med., 1972, 287, p.1302
53. Matou H., Matou JEH, Grout F. Traitement de la maladie periodique par la colchicins. Nouv Presse Med., 1976, 5, 33, 2151.
54. Айвазян Ал.А. Автореф. дис.канд. Ереван, 1988.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

К.Г.Адамян

/Институт кардиологии им. Л.А. Оганесяна МЗ РА/

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лечение, догоспитальный тромболизис, ремоделирование левого желудочка

Среди наиболее актуальных и сложных проблем прикладной кардиологии следует особенно выделить проблемы лечения инфаркта миокарда.

В данном сообщении проанализированы основные принципы в лечении больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) на современном этапе на основании результатов наших исследований и данных литературы. Акцент сделан на практических вопросах.

В основе лечения острой коронарной окклюзии лежит восстановление коронарного кровотока (КК). Это фундаментальное положение подтверждено временем. Необходимо подчеркнуть, что клиническая эффективность восстановления КК в основном определяется временем от начала окклюзии до наступления реперфузии [1-7].

Выдающийся немецкий патолог Shaper W. показал, как увеличивается масса некроза по отношению к области риска после окклюзии коронарных артерий [8-10]. Некроз начинает развиваться через 20 минут, через 2 часа он уже составляет 50%, а через 4 — процесс некротизации практически закончен. Иными словами, восстановление кровотока позже этого времени с целью ограничения размеров очага поражения безрезультатно.

Интересные клинические данные представлены группой французских исследователей [11]. Показано, что если восстановление КК произвести в течение одного часа, то удастся спасти 51% ишемизированного миокарда, через 2 часа — 26%, через 3 часа — только 13%.

Благодаря клиническим исследованиям последних лет было показано, что тромболитическая терапия (ТЛТ) позволяет снизить ле-

гальность при ОИМ приблизительно на 20% [12-15]. Летальность снижается тем значительней, чем раньше от начала развития ОИМ проведена ТЛТ. Возможность максимального приближения ТЛТ по времени к моменту возникновения ОИМ достигается использованием этого метода на догоспитальном этапе [1-3, 7, 16, 18].

Для выяснения вопросов, связанных с применением ТЛТ на догоспитальном этапе, с 1988 года в ряде стран при содействии Европейского экономического сообщества было начато двойное слепое рандомизированное исследование — Европейский проект по инфаркту миокарда (European Myocardial Infarction Project, EMIP). Результаты EMIP, опубликованные в августе 1993 г. [19], показали, что основные трудности догоспитальной ТЛТ — это организационные проблемы — как раньше оказаться у больного. Советская система "Скорой помощи" долго лидировала, но теперь, надо признать, — оказалась далеко позади.

Во Франции бригада "Скорой помощи" прибывает в среднем через 15 минут после вызова, в Англии 95% всех вызовов осуществляется через 15 минут в городе и 19 минут — в деревне, 50% больным помощь оказывается в течение 8 минут; в бывшем Западном Берлине — в течение 4-5 минут. В крупных городах Англии врачи думают о посадке парамедиков на мотоциклы для выхода из 8-минутного предела. В Хельсинки средние сроки госпитализации больного с ОИМ — 2 часа от начала приступа, в США — 2,7 часа. В США ТЛТ начиналась ранее одного часа — в 6%, от 1-2 часов в 32%, 2-3 часа — 58% случаев.

Другой резерв ускорения восстановления КК — применение наиболее быстродействующих тромболитиков. Самый быстродействующий из современных препаратов — тканевой активатор плазминогена (ТАП). Следует отметить, что разница в скорости лизиса между ТАП и стрептокиназой (СК) составляет 12 минут.

Важным является выяснение вопроса — какой из современных тромболитиков предпочтительнее. По данным двух крупнейших исследований GISSI-2 [14], GISSI-3 [20], летальность снижается одинаково при использовании как СК, так и ТАП. По данным американских ученых, некоторое преимущество имеет ТАП. Это больше похоже на столкновение амбиций отдельных исследователей и интересов разных фирм. Преимущества СК состоит в том, что ее применение реже приводит к мозговым инсультам (а это существенно, особенно при лечении пациентов старшей возрастной группы) и дает более низкий процент ретромбозов. Основная сильная сторона ТАП — это отсутствие антигенности, что позволяет повторно вводить препарат, а такая необходимость в течение уже первого года возникает в 15-20% случаев. Повторное применение СК в этих случаях не рекомендуется в течение 3 и даже 5 лет. Есть еще один существенный фактор, который нельзя не учитывать, это цена: ТАП стоит дороже СК.

Возможность ускорения тромболизиса также заключается в модификации режима введения препарата. В частности, речь идет о

резком повышении скорости инфузии. Оказалось, что непосредственные и отдаленные клинические результаты значительно улучшались при использовании так называемого ускоренного режима, предложенного профессором Neuhaus K. с соавт. [21]. Важно подчеркнуть, что при ускоренном режиме введения изменяется и качество восстановления кровотока. Так, при ускоренном варианте введения ТАП, по данным исследования TIMI, в 54% случаев с перфузией проходимость была наивысшей — III степени, что соответствует полному беспрепятственному восстановлению кровотока [23, 24]. При использовании СК эта цифра значительно ниже — 40%. Но это не значит, что модификация режима введения СК бесперспективна. По данным White H. [25], ускоренное введение СК — 1,5 млн МЕ за 30 минут вместо стандартных 60 — дает TIMI III степени у 62% больных с восстановленным КК.

В последние годы степени восстановления КК стали придавать особое значение. Лучше проходимость — лучше результат [25]. Недостатки частичного восстановления КК сводятся к следующему при выраженном резидуальном стенозе: 1) резко возрастает вероятность повторного тромбоза в том же месте. Степень резидуального стеноза — независимый фактор ретромбоза. Если в среднем по группе с реперфузией ретромбоз наблюдался в 20% случаев, то при площади резидуального стеноза 2мм^2 он возрастает до 50%; 2) хуже идут процессы рубцевания; 3) хуже восстанавливается сократительная функция левого желудочка и, самое главное, значительно чаще возникает рецидив стенокардии.

Иными словами, коррекция резидуального стеноза стала одним из важных факторов оптимизации ТЛТ. Естественно, что в первую очередь обратились к методу транслюминальной ангиопластики (ТЛА). Более того, все больше сторонников принимают предложение, выдвинутое ранее Hartzler G. с соавт., — убирать коронарную тромболитическую окклюзию сразу с помощью ТЛА [26].

Данные литературы свидетельствуют, что фракция выброса перед выпиской из больницы при лечении СК составляла 44%, а после ТЛА — 50%, повторно ОИМ наблюдался у 10 и 1% больных, а госпитальная летальность — у 7 и 2% соответственно. Госпитальная летальность при ТЛА — 1,9%, после СК — 6,3%; инсульты — у 3,3% после тромболитика и отсутствуют после ангиопластики; повторные ОИМ 1,9 и 1,8% соответственно. Особенно заметно преимущество немедленной ТЛА у лиц после 70 лет и при наиболее обширном переднем инфаркте: летальность — 15,5% после ТЛТ и 3,9% после ТЛА; при первичном ОИМ — 15 и 1% соответственно.

Важным направлением в профилактике ретромбоза остается и воздействие на систему свертывания крови. Считается доказанной целесообразность проведения ТЛТ на фоне аспирина [14, 15]. Больше вопросов вызывает необходимость гепаринизации. Тем не менее наиболее оправданная сегодня комбинация — это тромболитик + аспирин в начальной дозе 300 мг и поддерживающей — 50-100 мг +

гепарин по схеме: v/v более 5000МЕ + v/v инфузия со скоростью 1000МЕ/час в течение 2 дней.

К сожалению, аспирин не полностью ингибирует агрегацию пластинок. В частности, это относится к клинически важным АДФ и тромбин-индуцированной агрегации. Гепарин, как известно, тоже не абсолютный ингибитор тромбина. В частности, он не активирует тромбин, связанный с фибрином. Тем не менее применение антиагрегантов и антикоагулянтов является весьма эффективным при ОИМ. Аспирин в дозе 80-300 мг/сутки в течение пяти недель снижает смертность на 21% и на 44% уменьшает риск реинфарктирования [27], а СК снижает смертность на 42% (плацебо — на 23%). Мета-анализ шести работ, где было охвачено 10000 больных, выявил уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости на 16 и 21% соответственно [28]. Мета-анализ шести работ с 4500 больными показал, что гепарин снижает смертность на 22% [29, 30]. Варфарин снижает смертность на 24% за три года применения после ОИМ [31].

При лечении ОИМ результативным является также применение β -блокаторов, эффективность которых в снижении смертности и реинфарктирования в остром и постинфарктном периодах доказана многочисленными исследованиями. Одним из важных свойств β -блокаторов является снижение риска внезапной смерти через кардиопротекцию от катехоламинов и снижение уровня катехоламинов в плазме крови, что уменьшает количество аритмий больших градаций. По данным MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) — мультицентрового рандомизированного двойным-слепым методом исследования — метопролол в дозе 5 мг в течение 2 минут v/v и после 5-минутной паузы 15 мг v/v с последующим 50 мг \times 4 per os 2 дня и 100 мг \times 2 16 дней от начала ОИМ понижал смертность на 29% [32]. ISIS-1 установила, что атенолол 5-10 мг v/v , затем 100 мг \times 1 в течение 7 дней и 20 месяцев per os понижал смертность в первые 2 дня на 25%, в первую неделю — на 13%, через 20 месяцев — на 15%, а риск рецидива — на 19% [30, 33].

Внутривенное применение β -блокаторов в течение 12 часов от начала ОИМ с последующим per os применением в течение 6 дней с ТАП уменьшает риск рецидива инфаркта миокарда и стенокардии [30].

По данным ВВРР (β . Blocker Pooling Project), применение β -блокаторов с первого по 45-й день после ОИМ и в течение одного года снижает смертность на 24% [34], а ацебутолол — на 48% [35].

По данным ВВНАТ, пропранолол эффективнее окспренолола и пиндолола по предупреждению желудочковых аритмий [36].

Особое место при ОИМ занимают нитраты и антагонисты кальция, в отношении которых отсутствуют достоверные данные о влиянии их на заболеваемость и смертность [35-38]. По данным Boissel et al [29], антагонисты кальция даже повышают сердечно-сосудистую смертность на 6% из-за возможности кардиодепрессивного действия [35]. По данным Gibson [39], дилтиазем понижает смерт-

ность у больных с ОИМ без Q зубца. По эффективности влияния на уменьшение риска рецидива инфаркта миокарда антагонисты кальция идут в следующем порядке: верапамил, дилтиазем, нифедипин [41].

В отношении нитратов, издавна применяющихся для купирования приступа стенокардии, мета-анализ 10 рандомизированных работ показал, что в/в инфузия тринитрина в дозе 5-10 мг/мин в течение 5-10 минут под контролем среднего артериального давления (снижение не больше 10-20% от исходного или не ниже 90 мм рт.ст) уменьшает интенсивность болей, связанных с ишемией миокарда, и снижает давление в легочной артерии на $35 \pm 10\%$ [40], при этом не влияя на заболеваемость и смертность [40].

В настоящее время продолжают изыскания по использованию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАКФ) для лечения и профилактики ОИМ [42-48]. В связи с этим необходимо иметь в виду, что развитие ОИМ сопровождается серьезной структурной перестройкой как инфарцированной, так и неинфарцированной областей. В результате резорбции миокарда и интрамиокардиальных разрывов, нарушения структуры коллагена в зоне поражения наблюдается истончение стенки сердца, а под влиянием внутриполостного давления и вследствие изменения механики сокращения левого желудочка — ее растяжение. Это путь к формированию аневризмы левого желудочка и его разрыва.

Изменения неинфарцированной части носят компенсаторный характер и в первые дни заключаются в ее гиперфункции, затем увеличивается масса миокарда, вначале без утолщения стенок желудочка расширяется его полость и на финальном этапе эти изменения приобретают такую форму и степень, что из первично способствующих компенсации превращаются в свою противоположность. Сумма этих процессов получила название "ремоделирование левого желудочка". Важными количественными характеристиками, одновременно выступающими как прогностический фактор, являются конечно-систолический объем, конечно-диастолический объем и масса миокарда левого желудочка.

Исследованиями SOLVD и SAVE [46-48] установлено, что ремоделирование, развивающееся после инфаркта миокарда, является главным этиологическим фактором дисфункции левого желудочка ($ФВ < 35\%$) и симптоматической сердечной недостаточности [46], причем степень выраженности клинических признаков сердечной недостаточности зависит от степени ремоделирования [43].

В сообщениях SOLVD и SAVE указывается, что больные после первого года инфаркта миокарда с симптоматической сердечной недостаточностью имели большую степень дилатации, чем больные с более благоприятным клиническим течением [42, 48]. О клинической степени значимости ремоделирования левого желудочка можно судить на основании таких данных: среди лиц, у которых не наблюдалось ремоделирования, процент летальности был небольшой, при наличии ремоделирования он равен 50 через 2 месяца, а через год

достигает 73. Это явление часто встречается в клинике, особенно при первичном инфаркте миокарда, еще чаще такие находки — у патоморфологов.

Одной из главных терапевтических стратегий, направленных на оптимизацию процессов ремоделирования в ранние сроки от начала инфаркта миокарда, является механическое или фармакологическое ограничение инфарцированной зоны (ангиопластика, тромболизис, даже поздний — через 12 часов) [44]. Так как величина инфарцированной зоны является ведущим фактором дилатации, то реканализация коронарного сосуда может предотвратить или уменьшить начальную дилатацию левого желудочка (растяжение инфарцированной зоны), что играет в свою очередь большую позитивную роль и в отдаленном прогнозе. Так как после растяжения инфарцированной зоны резидуальный непораженный миокард подвергается ремоделированию и вносит большой вклад в дилатацию, то особое внимание должно быть уделено и поздним стадиям ремоделирования [45] и, кроме реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии, необходимы и другие независимые и, возможно, энергичные методы лечения. Наиболее важным из них является назначение больным ИАКФ, механизм действия которого на ремоделирование до конца не ясен. Одной из важных функций является снижение пред- и постнагрузки, снижение давления наполнения левого желудочка, в результате чего уменьшается способствующая ремоделированию повышенная перегрузка резидуально-жизнеспособного миокарда [49]. Однако только этим объяснить эффекты ИАКФ на улучшение геометрии сердца невозможно, так как другие вазодилататоры, в частности гидралазин, нитроглицерин, не имеют антиремоделирующего эффекта [50]. По-видимому, большую роль в ремоделировании играет и ренин-ангиотензин-альдостероновая система, которая активизирует каскад биохимических реакций, ведущих к гипертрофии непораженного миокарда с последующей дилатацией полости (пути образования инозитол-фосфата, диацил-глицерола, ДНК, связанных протеином) [50]. Понижая активность этой системы, ИАКФ препятствуют ремоделированию.

Хотя симпатическая нервная система также играет роль гипертрофии левого желудочка, α -блокатор теразозин, предотвращая начальную гипертрофию резидуального непораженного миокарда, не предотвращает дальнейшего его ремоделирования.

Больные, получающие ИАКФ, имеют меньшую клиническую симптоматику сердечной недостаточности [47]. В сообщениях SOLVD и SAVE на вопрос — понижают ли ИАКФ смертность и улучшают ли симптоматику сердечной недостаточности у больных с левожелудочковой дисфункцией и симптоматической сердечной недостаточностью, дается четкий ответ — у больных, находящихся на активной терапии, наблюдалась меньшая дилатация желудочка и меньше симптомов сердечной недостаточности [46]. Больные, получающие активную терапию, не только реже госпитализировались,

но число летальных исходов у них от прогрессирующей сердечной недостаточности снижалось [47, 48].

Эналаприл понижал общую смертность на 16% ($P=0,0036$) в течение 41,4 месяца наблюдения и кардиоваскулярную смертность на 18% ($P=0,002$), что было связано с уменьшением ремоделирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Эналаприл повышал также фракцию выброса правого желудочка и понижал его эндсистолический объем через 4 месяца терапии [51]. Так как в SOLVD лечение было начато через год после инфаркта миокарда, то ИАКФ, следовательно, имеют положительное влияние на ремоделирование и при сравнительно позднем их применении. Возможно, что ИАКФ при инфаркте миокарда и после него могут занять такие же прочные позиции, как β -блокаторы и аспирин.

Поступила 15.05.95

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ԱՐԳԻԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կ. Գ. Ադամյան

Հոդվածում քննության են առնվել սրտամկանի սուր ինֆարկտի բուժման հիմնական դիրքորոշումները, որոնք առկա էին մինչև 1995թ. առաջին կիսամյակը: Հիմնական ուշադրությունը նվիրվել է կորոնար անոթների սուր խցանման ժամանակ վերջինների վերականգնման հարցերին:

Մանրամասնորեն վերլուծվել է թրոմբոլիտիկ բուժման ժամանակակից վիճակը՝ հատկապես մինչհոսպիտալացման շրջանում: Միաժամանակ մանրակրկիտ կերպով լուսաբանվել է սրանալումինալ անգիոպլաստիկայի կիրառման ազդեցությունը կորոնար անոթների խցանման բուժման ժամանակ:

Վերլուծված են սրտամկանի ինֆարկտի վաղ շրջանում սուր ինֆարկտի հետևանքով զարգացող ռեմոդելացիան և բուժական միջոցառումները՝ ուղղված ռեմոդելացիայի նվազեցմանը: Սրտի անբավարարության և ռեմոդելացիայի զարգացումը կանխելու նպատակով մասնավորապես լուսաբանվում է անգիոթենզինի ձեռնմուտի կիրառման նշանակությունը:

CONTEMPORARY WAYS OF MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT

K. G. Adamian

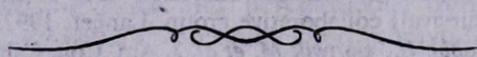
This abstract presents recent data on treatment of patients with acute myocardial infarction. Special emphasis is laid on coronary bed revascularisation in case of acute coronary occlusion. The author gives detailed description of thrombolytic therapy in view of recent researches especially in prehospital stage and percutaneous transluminal coronary angioplasty use in treatment of coronary thrombolytic occlusion. Special attention is paid to the problem of left ventricular remodelling after myocardial infarction and main antiremodelling therapeutic ways in early phase of myocardial infarction. In particular the use of angiotensin

converting enzyme inhibitors in prevention of remodelling and heart failure is elucidated.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Варшавский С.Ю., Фельдман С.Х., Журавлев К.В. и др.* Клин. мед., 1991, 4, 38.
2. *Ганелина И.Е., Варшавский С.Ю., Шальнев В.И. и др.* Тер. арх., 1992, 64, 3, 86.
3. *Казан-Пономарев М.Я., Добровольский А.Б., Староверов И.И. и др.* Кардиология, 1994, 11.
4. *Adamian K.G., Nranian N.V.*, J. of Cardiology, 1990, 19, 411-415.
5. *Arntz H-R., Stern R., Linderer Th., Schroder R.* Am. J. Cardiol., 1992, 70, 417-420.
6. *Schofer J., Buttner J., Geng G. et al.* Ibid, 1990, 66, 1429.
7. *Weiss A.T., Fine D.G., Applebaum D. et al.* Prehospital coronary thrombolysis. A new strategy in acute myocardial infarction. Chest, 1987, 92, 1, 124.
8. *Shaper W., Remijnsen P., Xhonneux R.Z.* Kreislaufforsch 58, 1969, 904-909.
9. *Schaper W.J.* Kardiol., 1990 Dec., 79(12), 811-818.
10. *Schaper W.J.* Kardiol., 1993, 82 Suppl. 2, 109.
11. *Sainous J., Richard J.L., Guize L., Leconte T., Tanielian P., Serradimigni A.* Hemostasis, 1986, 6, 106.
12. *Адамян К.Г., Габриелян Р.С., Нранян Н.В., Погикян А.А., Симонян В.Г.* В кн.: II съезд кардиологов Армении. Ереван, 1986, 134.
13. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986, 1, 8478, 387.
14. Gruppo Italiano per lo studio della streptochinasi nell' infarto miocardico (GISSI). GISSI-2 a factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus on heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. Ibid, 1990, 336, 65.
15. ISIS-2 (second international study of infarction survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. Ibid, 1988, 2, 349.
16. *Миррахимов М.М., Балтабаев Т.Б., Цой Н.Л.* Кардиология, 1987, 2, 21.
17. *Староверов И.И., Тагнева И.А., Померанцев Е.В. и др.* Кардиология, 1990, 2, 49.
18. *Hartmann J.R., McKeever L.M., Bufalino V.B. et al.* Am. Heart J., 1986, 3, 1030.
19. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 383.
20. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase as tissue plasminogen activator and anistreplase and aspirin plus heparin is aspirin alone among 41299 cases of suspected myocardial infarction. ISIS-3 (third international study of infarct survival) collaborative group. Lancet, 1992, 339, 1.
21. *Neuhaus K.L., Tabbe U., Gottwik M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1988 Sep., 12(3), 581-587.
22. *Kleiman N.S., Terrin M., Mueller H. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1992 May, 19(6), 1129-1135.
23. *Sheehan F.H., Brannwald E., Canner P. et al.* Circulation, 1987, 75, 817-829.

24. TIMI Study group: The thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) trial. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 932.
25. *White H.* *Aust. N. Z. J. Med.*, 1993 Dec., 23(6), 739-741.
26. *Hurtzler G.O., Rutterford B.D., McConahay D.R. et al.* *Am. Heart J.*, 1983, 106, 965.
27. ISIS-2 collabor. group. *J Am. Coll. Cardiol.*, 1988, 12, 3A.
28. *Willard J.E., Lange R.A., Hillis L.D.* *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 175.
29. *Boissel J.P., et col.* EPPI (etude de prescription postinfarctus). *Arch. Mal. Coeur*, 1990, 83, 1777.
30. *Yusuf S., Wittes J.* *JAMA*, 1988, 260, 2088.
31. *Smith P., Arnesen H., Holme I.* *J. Med.*, 1990, 323, 147.
32. The MIAMI. Trial Research Group. *Eur. Heart J.*, 1985, 6, 199-211.
33. ISIS-1 Collaborative Group. *Lancet*, 1986, 2, 57.
34. Beta-blocker Pooling Project Research Group (BBPP). *Eur. Heart. J.*, 1988, 9, 8.
35. *Boissel J.P., et al.* *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 251.
36. Beta-blocker heart attack trial research Group. *JAMA*, 1982, 247, 1717.
37. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 779.
38. *Lamas G.A. et al.* *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 241.
39. *Gibson R.S., et al.* *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 423.
40. *Yusuf S. et al.* Effect of intravenous nitrate on mortality in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1988, 1, 1088.
41. *Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D.* *Br. Med. J.*, 1989, 158.
42. *Ronstam M.A., Rousseau M.F., Kronenberg M.W. et al.* *Circulation*, 1992, 86, 431.
43. *Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A.* *Cardiovascular Risk Factors*, 1991, 8, 522.
44. *McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.G. et al.* *Circulation*, 1986, 74, 693.
45. *Mitchel G.F., Lamas G.A., Vaughan D.E., Pfeffer M.A.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 1136.
46. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991 325, 293.
47. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 685.
48. *St-John Sutton M.G., Pfeffer M.A., Plappert T. et al.* *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 205A.
49. *Pfeffer M.A., Pfeffer J.M., Lamas G.A.* *Circulation*, 1993, 87,(suppl. IV), IV-120-IV-125.
50. *Francis G.S., McDonald K.M., Cohn J.N.* *Circulation*, 1993, 87(suppl. IV), IV-90-IV-96.
51. *Udelson J.E., Konstam M.A., Kronenberg M.W. et al.* *Circulation*, 1991, 84 (suppl. II), II-311



УДК 612.886+612.825+612.014.45

ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НЕЙРОНОВ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗОН КОРЫ

Ц.И.Адамян, О.Г.Баклаваджян, С.Г.Саакян,
В.С.Гулян, Э.В.Даян

*/Кафедра физиологии человека и животных Ереванского
государственного университета/*

Ключевые слова: латеральное вестибулярное ядро, вибрация, кора, раздражение

Вибрация является адекватным раздражителем вестибулярного анализатора. Степень выраженности сдвигов вестибулярного анализатора, вестибуло-сенсорных, вегетативных и соматических рефлексов зависит не только от процессов, развивающихся в периферическом отделе вестибулярного анализатора [1, 2], но и от функционального состояния координирующей функции коры головного мозга [1-4]. Недостаточная освещенность этого вопроса требует всестороннего изучения функциональных связей коры головного мозга с вестибулярными ядрами и выяснение их роли в ответной реакции организма на вибрационное воздействие. В связи с этим нами была проведена серия экспериментов, в которых изучались характер фоновой импульсной активности и реакции нейронов латерального вестибулярного ядра (ЛВЯ) при низко- и высокочастотной стимуляции различных зон коры до и после воздействия вибрации.

Материал и методы

Исследования проводились в условиях острого опыта на кроликах массой 2,5-3,0 кг, наркотизированных внутривенно хлоралозой и нембуталом (30 и 10 мг/кг соответственно). Электрическое раздражение различных зон коры осуществлялось биполярными константановыми электродами диаметром 100 мкм с межэлектродным расстоянием 0,2 мм и сопротивлением 7-10 кОм. Стимуляция проводилась двухканальным стимулятором "Физиовар" прямоугольными импульсами (длительность 0,1 мс, сила тока 0,8-0,12 мА, напряжение 0,3-10 В, продолжительность раздражения 10 с). Внеклеточное отведение импульсной активности нейронов ЛВЯ осуще-

ствлялось с помощью стеклянных микроэлектродов с диаметром кончика 1-2 мкм, заполненных 4M раствором хлористого натрия. Определялись характер фоновой импульсной активности и реакции нейронов ЛВЯ на низко- (10 Гц) и высокочастотное (60 Гц) раздражение вестибулярной, соматосенсорной, моторной и лимбической зон коры. Стереотаксическая ориентация электродов ЛВЯ осуществлялась по координатам [5]. Идентификацию нейронов ядра Дейтерса осуществляли по их возбуждению или торможению при поляризации лабиринта через круглое окно катодом или анодом силой тока 50-300 мкА [6]. Животные подвергались вибрации на вибростенде СТ-300 частотой 60 Гц и амплитудой 0,4 мм, продолжительностью 30 мин. После завершения исследования мозг животных извлекали и фиксировали в 10% растворе формалина. Координаты кончиков электродов определяли по срезам мозга. Цифровые данные были подвергнуты статистической обработке на ЭВМ по соответствующей программе.

Результаты и обсуждение

У интактных животных было исследовано 476 фоновоактивных идентифицированных нейронов ЛВЯ. Зарегистрированы два типа фоновой активности: одиночные импульсы в регулярном и нерегулярном ритме (437 клеток — 91,8%), групповые разряды (39 клеток — 8,19%). При низко- и высокочастотном электрическом раздражении различных зон коры наивысшая реактивность нейронов наблюдалась при стимуляции соматосенсорной (90,1% клеток) и вестибулярной (89,2% клеток) коры, меньшая — моторной (84,6% клеток) и лимбической (81,6% клеток). В ответ на раздражение коры у большинства нейронов ЛВЯ преобладали тонические реакции, но имели место и фазные. Преимущественной формой реакции было снижение текущей частоты импульсации, а также развитие первичного торможения. В ходе исследований была выявлена определенная зависимость характера ответной реакции нейронов ЛВЯ от области раздражения коры. Тормозной тип реакции превалировал при раздражении вестибулярной (65,2% клеток) и моторной (63,5% клеток) зон коры по сравнению с соматосенсорной (57,8% клеток) и лимбической (51,5% клеток). Из 141 нейрона ЛВЯ, отвечающих на поляризацию круглого окна, 126 единиц реагировали тоническим и фазным типами ответов на раздражение вестибулярной области коры. Из них 64,5% нейронов отвечали торможением исходной импульсной активности на низкочастотное, 65,9% — на высокочастотное раздражение (рис. А, 1, 2).

На электрическое раздражение моторной зоны коры отвечало 100 идентифицированных нейронов ЛВЯ с одиночной импульсацией. Тормозной тип реакции наблюдался у 62,3% клеток — при низкочастотном и у 64,7% клеток — при высокочастотном раздражении (рис. Б, 1, 2).

Из 90 фоновоактивных нейронов ЛВЯ на низко- и высокочастотную стимуляцию соматосенсорной коры торможением отвечали 53,3% и 62,2% клеток соответственно (рис. В, 1, 2).

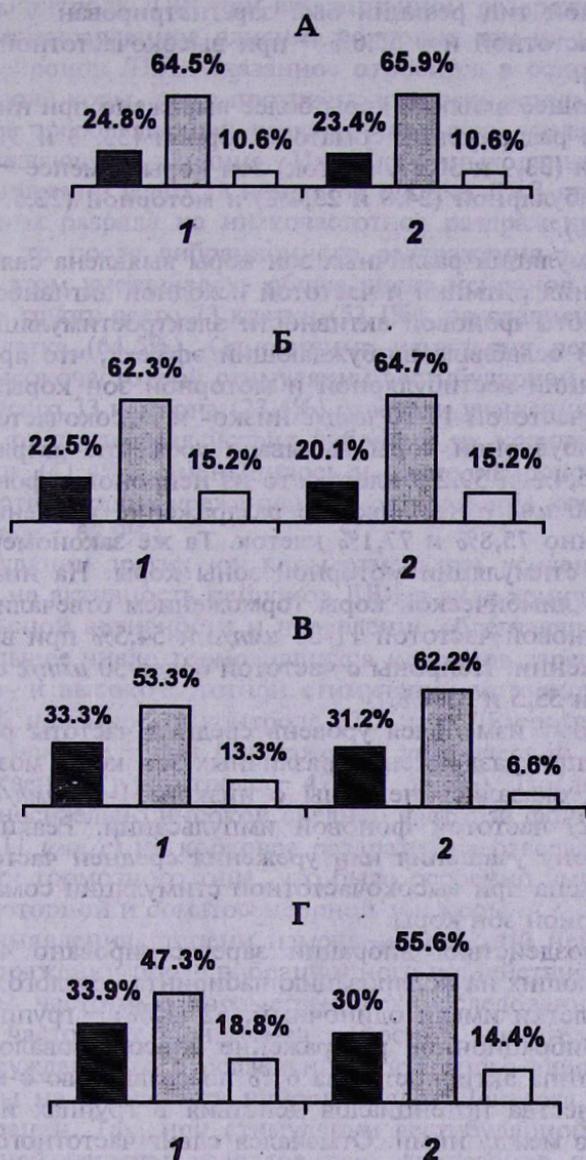


Рис. Реакция нейронов вестибулярного ядра Дейтерса на раздражение различных областей коры.

А – вестибулярная, Б – моторная, В – соматосенсорная, Г – лимбическая зоны коры; 1 – при низкочастотном, 2 – высокочастотном раздражении. Столбики с горизонтальной штриховкой – количество учащающихся нейронов, белые – количество ареактивных нейронов, серые – количество урежающихся нейронов.

Низкочастотное электрическое раздражение лимбической зоны коры вызывало достоверное изменение у 86 (81,1%) из 106 идентифицированных фоновоактивных нейронов ЛВЯ с одиночной импульсацией, а высокочастотное раздражение — у 92 (86,7%) нейронов. Тормозной тип реакции был зарегистрирован у 47,3% клеток при низкочастотной и у 55,6% — при высокочастотной стимуляции (рис. Г, 1, 2).

Облегчающее влияние коры более выражено при низко- и высокочастотном раздражении соматосенсорной (33, 3 и 31,2% клеток), лимбической (33,9 и 30,0% клеток) зон коры и менее — при раздражении вестибулярной (24,8 и 23,4%) и моторной (22,5 и 20,1%) зон коры (рис. 1.).

При стимуляции различных зон коры выявлена связь между типом изменения ритмики и частотой исходной активности. С увеличением частоты фоновой активности электростимуляция усиливала тормозной и ослабляла возбуждающий эффект, что ярче выражено при стимуляции вестибулярной и моторной зон коры. Так, если у нейронов с частотой 11-30 *имп/с* низко- и высокочастотное раздражение вестибулярной коры вызывали урежение разрядов соответственно у 65,4% и 59,2% клеток, то из нейронов с фоновой ритмикой более 30 *имп/с* на корковое раздражение урежением отвечали соответственно 75,8% и 77,1% клеток. Та же закономерность выявлена и при стимуляции моторной зоны коры. На низкочастотную стимуляцию лимбической коры торможением отвечали всего 45,4% клеток с фоновой частотой 11-30 *имп/с* и 54,5% при высокочастотном раздражении. Нейроны с частотой более 30 *имп/с* соответственно составили 55,5 и 63,4%.

По-разному изменялся уровень средней частоты разрядов нейронов ЛВЯ при раздражении различных зон коры мозга. Наиболее лабильными оказались нейроны с низкой (1-10 *имп/с*) и средней (11-30 *имп/с*) частотой фоновой импульсации. Реакция нейронов ЛВЯ в сторону учащения или урежения средней частоты разрядов более выражена при высокочастотной стимуляции соматосенсорной и вестибулярной зон коры.

После воздействия вибрации зарегистрировано 415 нейронов ЛВЯ, отвечающих на поляризацию лабиринта круглого окна. Из них 353 (85%) клетки имели одиночный, 62 (15%) — групповой тип активности. Вибрационное раздражение способствовало увеличению группового типа активности (на 61% по сравнению с контролем), а также количества потенциалов действия в группах и укорочению промежутков между ними. Отмечался сдвиг частотного распределения в сторону единиц с более высоким ритмом. Если до вибрации нейроны с частотой 1-10 *имп/с* составляли 115 клеток (27,5%), то после вибрации — 40 клеток (11,3%). Нейроны, разряжающиеся в диапазоне 31 *имп/с* и более, до вибрации составляли 113 клеток (26,7%), а после ее воздействия — 154 клетки (43,6%). При этом существенно увеличивалось число нейронов, реагирующих на раздражение коры. После вибрационного воздействия при низко- и высо-

кочастотной стимуляции различных зон коры из зарегистрированных вестибулярных нейронов ареактивными оказались всего 44 и 34 клетки соответственно (до вибрации 60 и 49 клеток).

Особый интерес представляют данные экспериментов о характере коркового контроля ЛВЯ при вибрационном раздражении. Установлено разнонаправленное влияние корковых зон на импульсную активность нейронов ЛВЯ. Сказанное относится в основном к вестибулярной зоне коры, где в противоположность остальным исследуемым зонам преобладающей реакцией являлось усиление нисходящего возбуждающего влияния. Из полученных данных следует, что если до вибрации всего 35 нейронов (24,8%) ЛВЯ отвечали учащением частоты разряда на низкочастотное раздражение вестибулярной коры, то после вибрационного раздражения — 53 нейрона (37,8%). При этом уменьшалось общее число нейронов тормозного типа всех трех групп: всего 73 клетки (52,1%), по сравнению с контролем — 91 клетка (64,5%). Однотипные изменения регистрировались и при высокочастотной стимуляции вестибулярной коры. Если до вибрации всего 33 нейрона (23,4%) отвечали учащением ритма на раздражение, то после воздействия вибрации их количество составило 58 клеток (41,4%). Уменьшилось и число нейронов (72 клетки — 51,4%), отвечающих урежением на раздражение коры (в контроле 93 нейрона — 65,9%).

При стимуляции других зон коры отмечалось усиление тормозного влияния на активность нейронов ЛВЯ в виде тонического урежения импульсной активности и подавление облегчающего воздействия. Наибольшее число тормозившихся нейронов зарегистрировано при низко- и высокочастотной стимуляции моторной зоны коры — 70 и 74% нейронов (в контроле 62,3 и 64,7% соответственно), сравнительно меньше — при раздражении лимбической коры (60 и 67% соответственно, в контроле — 47,3 и 55,6%). После вибрации нейроны с относительно высокой средней частотой фоновой активности (более 11 *имп/с*) на корковое раздражение отвечали в основном реакциями тормозного типа, что было особенно выражено при стимуляции моторной и соматосенсорной зон коры.

С целью выявления степени изменения реакций нейронов при корковом раздражении после вибрационного воздействия были проанализированы частотные параметры всех исследованных клеток. Гистограммы частотных диапазонов нейронов свидетельствуют об усилении возбуждающего и ослаблении тормозного влияния вестибулярной коры на активность нейронов ядра Дейтерса после воздействия вибрации. Так, при стимуляции вестибулярной коры увеличение средней частоты разрядов всех диапазонов клеток ядра Дейтерса составило 32,2% (в контроле 27,4%), а урежение — 26,1% (в контроле 31,5%).

В остальных зонах коры, где преобладающим влиянием было тормозное, тоническое уменьшение средней частоты разрядов нейронов ядра Дейтерса после вибрации было более выражено при

раздражении моторной и соматосенсорной зон, наименее — лимбической зоны коры.

Таким образом, полученные данные показали, что кора больших полушарий вызывает сложную динамическую перестройку фоновой активности нейронов вестибулярного ядра Дейтерса. Выявлена определенная зависимость характера ответной реакции нейронов от локализации раздражения коры. Регистрировались кортикофугальные влияния в основном тормозного типа и в меньшей степени — активационного. Это согласуется с результатами некоторых авторов [7 - 10]. В наших экспериментах тормозной тип реакций преобладал при электростимуляции вестибулярной и моторной зон коры, что, по-видимому, обеспечивало более пластичное управление двигательной активностью и мышечным тонусом.

Эффективный и своевременный корковый контроль афферентного потока в релейных вестибулярных ядрах особенно важен при воздействии вибрации. Полученные результаты показали, что после вибрации отмечается сдвиг частоты импульсной активности нейронов вестибулярного ядра в сторону единиц с более высоким ритмом, наблюдается увеличение числа групповых разрядов, а также количество потенциалов действия, что, очевидно, свидетельствует о повышении возбудимости нейронов вестибулярного ядра в поствибрационный период. Сенсорные реакции, возникающие в результате вибрации, представляют собой сложное взаимодействие различных переключений афферентных путей. На уровне вестибулярных ядер конвергируют афферентации различных модальностей: вестибулярной, соматической, висцеральной [11 - 13]. Следовательно, можно полагать, что при вибрации усиление потока импульсов изменяет возбудимость и функциональную настройку вестибулярных ядер. Одновременно наши исследования [4, 14] показали, что кратковременная вибрация вызывает десинхронизацию ЭКоГ и увеличение средней частоты разрядов фоновой активности коры. Указанные межцентральные процессы осуществляются за счет усиления восходящего активирующего влияния вестибулярных ядер и неспецифических структур мозга при вибрации. Вероятно, этим и можно объяснить кортикофугальную модуляцию реакций вестибулярных нейронов с целью проявления общего механизма поддержания оптимального уровня их активности.

В условиях воздействия вибрации усиливалось возбуждающее влияние вестибулярной коры на активность нейронов с низкой частотой фоновой активности и ослаблялось — тормозное. Очевидно, усилением нисходящего возбуждающего влияния вестибулярной коры и можно объяснить выраженные сдвиги вестибуло-вегетативных и вестибуло-моторных реакций, наблюдаемые при вибрационных воздействиях [3, 15, 16]. Однако несмотря на усиление активирующего влияния вестибулярной коры после вибрации, у нейронов с высокой частотой фоновой активности преобладают тормозные реакции. По-видимому, нейроны ядра Дейтерса со сравнительно высокой частотой импульсации отличаются большей устойчивостью к

корковым влияниям, что совпадает с литературными данными [7]. Электростимуляция же остальных исследованных зон коры, особенно моторной, в условиях вибрации вызывает усиление их тормозного нисходящего влияния. Это сопоставимо с данными литературы об усилении тормозных реакций нейронов ЛВЯ при аппликации на кору мозга кошки 0,1%-ным раствором стрихнина [8]. Вопрос об усилении тормозного действия изученных зон коры на активность нейронов вестибулярных ядер при вибрации важен, так как при непрерывных раздражениях механическими и гравитационными стимуляциями они участвуют в регуляции мышечного тонуса и играют важную роль в поддержании статического и динамического равновесия.

Поступила 12.01.95

**ԿԵՂԵՎԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՐՋԱՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ
ԽՑՄԱՆՍԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԹՐԹՈՍԱՆ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՐԿԱՐԱՎՈՒՆ ՈՒՂԵՂԻ
ԱՆՂԱՍՏԱԿԱՅԻՆ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ**

*Ճ.Ի. Աղամյան, Հ. Գ. ԲակլյաՎաջյան, Ս. Գ. Սահակյան,
Վ. Ս. Ղուկասյան, Է. Վ. Դալյան*

Արտաբջջային զրանցման մեթոդով հետազոտվել է ճագարների երկարավուն ուղեղի կողմնային անդաստակային կորիզի նեյրոնների ակտիվությունը կեղեի անդաստակային, մարմնագգայական, շարժողական եւ լիմբիկական շրջանների էլեկտրական խթանման ժամանակ բնականոն ետթրթային ազդեցության պայմաններում: Բացահայտվել է կեղեի ուսումնասիրված շրջանների գերակշռող արգելակող ազդեցությունն անդաստակային նեյրոնների վրա, որն առավել ցայտուն արտահայտվել է անդաստակային եւ շարժողական շրջանների տարրեր հաճախականությամբ էլեկտրական խթանման պայմաններում: Կեղեիախույս դրդիչ ազդեցությունը դրսևորվել է 20-30% նեյրոնների վրա, առավելապես մարմնագգայական եւ լիմբիկական շրջանների էլեկտրական խթանման ժամանակ:

Թրթռումը թուլացնում է անդաստակային կեղեի արգելակող եւ ուժեղացնում դրդող ազդեցությունն, երկարավուն ուղեղի Դեյտերսի, անդաստակային կորիզի նեյրոնների ակտիվության վրա: Կեղեիային մնացած շրջանների թրթռման ժամանակ դիտվել է արգելակող ազդեցության ուժեղացում: Անդաստակային արգելակվող նեյրոնների առավել մեծ տոկոս զրանցվել է կեղեի շարժողական շրջանի էլեկտրական խթանման պայմաններում:

EFFECT OF VIBRATION ON THE ACTIVITY OF VESTIBULAR NEURONS OF THE MEDULLA OBLONGATA AT ELECTRICAL STIMULATION OF DIFFERENT CORTICAL AREAS

*Ts.I.Adamian, H.G.Baklavadjian, S.G.Sahakian,
V.S.Goulian, E.V.Dayan*

The responses of unit activity of neurons of Dieter's nucleus to electrical stimulation of the vestibular, somatosensory, motor and limbic cortex before and after vibration were studied. It was revealed that reactions of neurons of Dieter's nucleus to different frequency of spontaneous activity were predominantly inhibitory and this effect was more expressed at stimulation of the vestibular and motor areas. During the vibration there were revealed different influences of cortical stimulation on the activity of vestibular Dieter's nucleus neurons: vibration decreased the inhibitory and increased the excitatory influences of the cortical vestibular areas.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kempinsky W.H.* J. Neurophysiol., 1951, 14, 3, 203.
2. *Грин З.А., Ибрагимова Н.И., Вайнеровская А.И.* Гигиена труда и проф. заболеваний. Ташкент, 1983, с. 26.
3. *Райцес В.С., Шляховенко А.А.* Успехи физиологических наук, 1990, XXI, 2, с. 56.
4. *Дмитриев А.С., Космачев В.Д.* В кн.: Нервные и гуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии. Минск, 1980, с. 62.
5. *Licata F., Volsi G., Maugeri G., Santangelo F.* Neuroscience, 1990, 4, 2, 379.
6. *Крейдич Ю.В.* Журн. высш. нерв. деятельности, 1974., XXIV, 4, с. 854.
7. *Король И.М.* Мат. II. съезда отоларингологов Белоруссии. Минск, 1984, с. 278.
8. *Дмитриев А.С., Шахирева О.П.* В кн.: Проблемы регуляции деятельности висцеральных систем. Л., 1987, с. 39.
9. *Gildenberg Ph., Hassler R.* Exp. Brain Res., 1971, 14, 1, 77.
10. *Гусев В.В.* Косм. биология и авиакосм. мед., 1981, XV, 1, с. 63.
11. *Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Саакян С.Г., Манукян Н.К.* Физиол.ж. СССР, 1989, 75, 10, с. 1346.
12. *Саркисян В.А., Фанарджян В.В.* В кн. Сенсорные системы, 1991, V, 4, с. 43.
13. *Фанарджян В.В., Саркисян В.А.* В кн. Сенсорные системы, 1987, I, с. 71.
14. *Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Саакян С.Г.* Гигиена и санитария, 1990, 2, с. 14.
15. *Краснопольский С.З., Райцес В.С.* Нейрофизиология, 1987, XIX, 6, с. 802.
16. *Митрофанов В.В., Ерохин В.Н.* Актуальн. вопр. клинич. лабиринтол. Киев, 1987, с. 14.

УДК 612.014.424.2+547.96+547.963.32

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ НА ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ

Г.Г.Арируни, А.Г.Арменян

/НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци/

Ключевые слова: электростатическое поле, обмен белков, обмен нуклеиновых кислот

На сегодняшний день биологическая активность электростатических полей (ЭСП) не вызывает сомнений. Однако вопросы о влиянии ЭСП на обменные процессы в клетке в доступной нам литературе освещены недостаточно, имеющиеся работы во многом противоречивы и не дают оснований для составления целостной картины о влиянии ЭСП на нуклеиновый и белковый обмены. Ранее нами было показано, что воздействие ЭСП приводит к изменению обменных процессов в печеночной ткани [1-4]. В ряде работ [5,6] приводятся данные об изменении физико-химического состояния нуклеиновых кислот при воздействии ЭСП. Исходя из этого, можно предположить, что воздействие ЭСП должно привести к изменениям обмена белков и нуклеиновых кислот.

Целью настоящей работы явилось исследование воздействия ЭСП на белковый и нуклеиновый обмены печеночной ткани. Принимая во внимание то, что обмен митохондриальных белков отличается от обмена немитохондриальных белков, исследования велись отдельно для митохондриальной и немитохондриальной фракций печеночной ткани. Об интенсивности обмена судили по включению изотопных меток. Проведено детальное изучение различных комбинаций воздействия ЭСП и различных сроков инкубации с метками на обменные процессы. Полученные результаты будут способствовать выявлению определенных аспектов биологических механизмов воздействия изучаемого физического фактора.

Материал и методы

Опыты проводили на 200 беспородных белых крысах-самцах массой 100-120 г. В каждой серии было использовано по 10 крыс, которым вводили метку из расчета 0,5 мкК/г массы, подвергали воздействию ЭСП, полученные данные сравнивали с контрольными (крысы, не подвергшиеся воздействию ЭСП).

В первой серии экспериментов было исследовано влияние различных сроков воздействия ЭСП на интенсивность вовлечения [^3H]-лейцина в состав белков печеночной ткани. С этой целью животным непосредственно после экспозиции ЭСП внутрибрюшинно вводили метку, инкубировали 3 часа, затем забивали. Были исследованы следующие экспозиции ЭСП — 1 ч, 3 ч, 24 ч и дробное воздействие — 6 дней по 6 часов ежедневно.

Во второй серии экспериментов исследовали воздействие различных экспозиций ЭСП при одновременной инкубации с меткой. Животным вводили [^3H]-лейцин и помещали в ЭСП на 1, 3, 6, 12 и 24 часа, после чего забивали.

При исследовании обменных процессов нуклеиновых кислот под действием ЭСП после 1, 24 ч и дробного воздействия крысам вводили [^3H]-уридин или [^3H]-тимидин, инкубировали 3 часа с меткой и забивали. Группу из 10 крыс после дробного воздействия оставили на 7 суток, после чего ввели метки и после 3-часовой инкубации забили.

После инкубации животных декапитуировали, печень помещали на лед. Навеску в 2 г промывали и гомогенизировали в течение 15-20 сек в среде выделения (0,25 М сахарозы, 0,004 М трис-НСI, рН 7,2 с 0,001 М ЭДТА), после чего центрифугировали при 600 об/10 мин, отбрасывали осадок, надосадочную жидкость центрифугировали при 8500 об/20 мин, собирали надосадочную жидкость (немитохондриальная фракция), а осадок митохондрий ресуспендировали в 1,5 мл среды выделения. Для измерений брали по 0,5 мл надосадочной жидкости и 0,5 мл ресуспендированного осадка митохондрий. Измерения проводили на радиометре "Бета-1" (СССР) в имп/мин по методу Л.А.Остермана [7], воздействие ЭСП — по Г.Г.Арцруни [8] на установке конденсаторного типа, сконструированной и собранной в нашей лаборатории. Напряженность поля — 2000 В/см. Во избежание циркадных ритмов все заборы проводили в одно и то же время суток. Использовались реактивы марок ч. д. а. Полученные данные обрабатывали по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В табл.1 приведены результаты исследования влияния различных экспозиций поля на интенсивность вовлечения метки в белки. Как видно из представленных данных, интенсивность вовлечения метки как в состав митохондриальных, так и немитохондриальных белков зависит от длительности экспозиции ЭСП, причем наиболее глубокие изменения наблюдаются при дробном воздействии. В частности, в митохондриальной фракции после дробного воздействия интенсивность включения метки в состав белков падает на 81.8% по сравнению с контрольными показателями.

В табл.2 представлены результаты второй серии экспериментов при различных экспозициях поля с одновременной инкубацией. Анализ полученных данных показывает, что интенсивность вовлечения метки в состав белков митохондрий печени возрастает по срав-

нению с контролем в течение первых 6 часов воздействия поля и несколько замедляется при 12- и 24-часовой экспозиции. В немитохондриальной фракции наблюдаемая картина носит несколько более смягченный характер. Подобная зависимость изменения интенсивности, по всей вероятности, объясняется тем, что митохондрии, являясь основными поставщиками энергии для репаративных процессов в клетках, первыми реагируют на любое воздействие и последними приходят в норму. Ранее нами было показано, что воздействие ЭСП тех же параметров приводит к существенным изменениям в структурном и функциональном состоянии митохондрий [9, 10], и, возможно, эти изменения являются следствием непосредственного действия ЭСП на процессы биосинтеза белков в митохондриях. О правильности этого предположения свидетельствует то, что зависимости изменений структурного и функционального состояния митохондрий от длительности воздействия и изменения скорости включения метки в белки симбатны.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что при всех сроках воздействия и инкубации с меткой ЭСП подавляет скорость вовлечения [^3H]-лейцина в состав белков. Как показали результаты 1-й серии экспериментов, максимальные отклонения происходят при дробном воздействии.

Сопоставление результатов обеих серий экспериментов свидетельствует о том, что наблюдаемые изменения в интенсивности вовлечения метки во время воздействия поля имеют более мягкий характер, чем после воздействия, т.е. ЭСП, возможно, само активизирует процесс введения метки в состав белков (табл.2). Так, в митохондриальных белках после одночасового воздействия поля с одновременной часовой инкубацией наблюдается падение интенсивности на 33%, а при введении метки после часового воздействия и 3-часовой инкубации падение интенсивности вовлечения ее в состав белков составляет 61% по сравнению с контролем. Та же закономерность имела место и при исследовании немитохондриальных белков, но носила менее выраженный характер.

Таблица 1

Включение [^3H]-лейцина в белки печени крыс при 3-часовой инкубации с меткой под воздействием различных экспозиций ЭСП (имп/мин)

Экспозиция	Контроль	1 час	3 часа	24 часа	Дробное (6 дней по 6 часов)
Митохондрии	19353±725	5482±168	7837±837	7441±154	3616±397
Немитохондри- альная фракция	22623±344	8978±541	8739±944	13194±686	10730±237

Таблица 2

Влияние ЭСП на включение [³H]-лейцина в состав белков печени крыс
(имп/мин)

Экспозиция	1 час	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	24 ч. после воздействия
Митохондриальная фракция						
Контроль	3713±260	3714±215	5087±225	1289±152	2560±152	2469±320
Опыт	2484±195	4446±271	5080±446	1264±71	1954±297	3161±411
Немитохондриальная фракция						
Контроль	6960±253	6872±255	7001±475	3809±197	3811±179	2474±109
Опыт	4255±225	5925±363	8307±648	3544±90	3365±127	2422±108

Таблица 3

Вовлечение меченых нуклеотидов в состав ДНК и РНК под воздействием
различных экспозиций ЭСП (имп/мин)

Экспозиция	Контроль	1 час	24 часа	Дробное воздействие	7 дней после дробного воздействия	3 часа
[³ H]-уридин	4935±46,7	5087±27,9	831±18,1	412±19,1	4220±65	2223±20,9
[³ H]-тимидин	4386±63,1	3927±71,6	1762±37,8	256±17,6	3087±107	1504±19,8

Сравнение остальных экспозиций свидетельствует о возможном наличии в клетке компенсаторного механизма, смягчающего эффект воздействия, и, несмотря на это, при инкубации с меткой после воздействия ЭСП изменения в скорости вовлечения метки в состав белков выражены намного резче в митохондриальной фракции. Наблюдаемые изменения в интенсивности вовлечения меток в состав белков печени являются, возможно, следствием нарушения нуклеинового обмена в печени под воздействием ЭСП. С целью проверки этого предположения была исследована динамика включения [³H]-уридина в РНК и [³H]-тимидина в ДНК печени крыс под воздействием ЭСП.

Результаты этих исследований представлены в табл.3. Как следует из представленных данных, часовое воздействие поля не приводит к существенным изменениям в интенсивности вовлечения [³H]-уридина в РНК печени крыс. Суточное воздействие приводит к падению интенсивности вовлечения метки в РНК на 83%. Еще более резкое падение интенсивности наблюдается при дробном воздействии — на 91,6% по сравнению с контролем.

Как следует из табл.3, часовое воздействие ЭСП приводит к изменению скорости вовлечения [³H]-тимидина в ДНК на 11%, суточ-

ное — на 60%, а дробное — на 94,2%. Такие резкие изменения в интенсивности вовлечения меток в состав ДНК и РНК печени крыс при суточном и дробном воздействии являются, по-видимому, результатом резкого падения биосинтеза ДНК и РНК. Резкие изменения в биосинтезе нуклеиновых кислот после дробного воздействия ЭСП вызвали сомнения в возможности дальнейшего восстановления процесса обмена нуклеиновых кислот в печеночной ткани. Поэтому нами была поставлена дополнительная серия экспериментов по выявлению эффектов после действия ЭСП. Изотопную метку вводили через 7 суток после дробного воздействия, так как именно после этой экспозиции ЭСП наблюдались максимальные изменения в обмене нуклеиновых кислот в печени. Согласно полученным результатам, скорость вовлечения изотопных меток в состав ДНК и РНК возрастает и максимально приближается к значениям контрольных величин.

Поскольку все эксперименты проводили при трехчасовой инкубации метки после воздействия ЭСП, то для выявления возможного эффекта поля непосредственно за время инкубации мы провели также серию экспериментов по влиянию трехчасовой экспозиции ЭСП на скорость вовлечения изотопных меток ДНК и РНК у крыс, которым внутрибрюшинно ввели меченые нуклеотиды непосредственно до помещения в ЭСП. Из данных табл.3 следует, что трехчасовое воздействие поля с одновременной инкубацией приводит к значительному падению скорости синтеза нуклеиновых кислот на 55% для ДНК и 65,8% для РНК.

Сравнение полученных результатов, в частности, часовой, суточной и дробной экспозиции ЭСП, свидетельствует об изменении обменных процессов как в ДНК, так и в РНК. Степень изменений интенсивности включения изотопных меток как в состав нуклеиновых кислот, так и белков печени крыс зависит от длительности воздействия, притом все изменения носят однонаправленный характер. Результаты экспериментов указывают на то, что воздействие ЭСП приводит к резкому падению интенсивности обмена, в частности нуклеиновых кислот. Причем, эти изменения зависят от длительности воздействия, а незначительные изменения после часовой экспозиции поля, возможно, являются следствием быстрого восстановления обмена при инкубации в течение 3 часов с меткой. Более же длительные воздействия приводят к таким изменениям, которые не успевают восстановиться за время трехчасовой инкубации с меткой. Так, только через 7 дней после дробного воздействия обмен ДНК и РНК приближается к норме. Сходная закономерность наблюдалась и при исследовании интенсивности включения метки в белки печени крыс. Так, если 24-часовое воздействие поля приводит к падению скорости вовлечения метки в состав белков митохондрий на 24% и немитохондриальные белки на 13%, то уже через сутки после воздействия интенсивность включения метки в белки митохондрий возрастает на 28%, а в немитохондриальных белках она максимально приближена к контрольным показателям.

Эксперименты по исследованию трехчасового воздействия ЭСП при одновременной инкубации с меткой еще раз убеждают нас в том, что основные изменения происходят именно во время воздействия ЭСП, после чего начинается процесс восстановления. Период восстановления, как и глубина изменений, зависит от длительности воздействия ЭСП. Максимальный эффект при дробном воздействии поля свидетельствует о том, что в данном случае ЭСП обладает кумулятивным свойством. Зависимость наблюдаемых сдвигов от времени экспозиции ЭСП коррелирует с ранее полученными данными об энергетическом обмене, обмене катехоламинов, а также с морфологическими изменениями в печеночной ткани [10-12].

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что ЭСП исследованных параметров существенно влияет на белковый и нуклеиновый обмен в клетках печени.

Поступила 02.06.95

ԱՐՏԱՔԻՆ ԷԼԵԿՏՐԱՍՏԱՏԻԿ ԴԱՇՏԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ՆՅՈՒԹՎՈՒՄԱՆ ԱԿՄԱՆ ՎՐԱ

Գ. Գ. Արծրունի, Ա. Գ. Արմենյան

Հետազոտվել է [^3H]-լեյցինի միտոքոնդրիալ և ոչ միտոքոնդրիալ սպիտակուցների կազմի մեջ, [^3H]-թիմիդինի, ԴՆԹ-ի և [^3H]-ուրիդինի ՌՆԹ-ի ներմուծումը ԷՍԴ-ի ազդեցության ժամանակ: ԷՍԴ-ի լարվածությունը 2000 վ/սմ էր, իսկ տեղությունը 1.24 ժ և 6 օր 6-ական ժամ (կոտորակային):

Հայտնաբերված է, որ հետազոտված բոլոր դեպքերում ԷՍԴ բերում է իզոտրոպների ներմուծման արագության անկման, ինչպես սպիտակուցներում, այնպես էլ նուկլեինաթթուներում: Անկման աստիճանը կախված է դաշտի ազդեցության տեղությունից:

Միտոքոնդրիալ սպիտակուցներում անկումը ավելի էր արտահայտված, քան ոչ միտոքոնդրիալ սպիտակուցներում:

Ամենակտրոպ փոփոխությունները հայտնաբերվել են կոտորակային ազդեցության ժամանակ, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել, որ ԷՍԴ ունի կոմուլյատիվ էֆեկտ:

Դաշտի ազդեցությունից հետո վերականգնողական պրոցեսների հետազոտությունը թույլ տվեց հայտնաբերել, որ կոտորակային ազդեցության հետևանքները վերականգնվում են մեկ շաբաթ հետո:

Հայտնաբերված փոփոխությունների շարժընթացը միանգամայն համապատասխանում է մեր կողմից նախկինում ստացված տվյալներին, ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ԷՍԴ ազդեցության ներքո կատարվող բազմաթիվ փոփոխությունները առաջին հերթին պայմանավորված են սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների փոխանակային պրոցեսների նվազեցմամբ:

THE INFLUENCE OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELD ON METABOLIC PROCESSES IN LIVER TISSUE

G. G. Artzruni, A. G. Armenian

The involvement of labeled ^3H -leucine in mitochondrial and nonmitochondrial proteins, ^3H -thymidine in DNA and ^3H -uridine in

RNA under the influence of various expositions of ESF was investigated. The influence of 2000 v/cm intensity of ESF during 1.24 hours and 6 hours daily in course of 6 days (fractional) was studied.

A decrease of label involvement intensity into the proteins and nucleic acids in all patterns was shown. The rate of the decrease and period of restoration depended on duration of the ESF. This decrease was more expressed in mitochondrial proteins in comparison to nonmitochondrial. The most expressed decrease was revealed in case of fractional influence of ESF, which allows to suppose, that ESF influence on metabolism of protein and nucleic acids has a cumulative character.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арируни Г.Г., Межлумян М.М., Саакян Р.А. Биол.ж.Армении, 1980, XXXIII, II, с.1185.
2. Арируни Г.Г., Тер-Маркосян А.С. Биол. ж. Армении, 1979, XXXI, 7, с. 739.
3. Арируни Г.Г., Оганова А.Г. Биол. ж. Армении, 1989, XLII, I, с. 58.
4. Арируни Г.Г., Довлатян Р.А., Зильфян А.В. Биол.ж.Армении, XL III, I, с. 70.
5. Оганесян О.В., Арируни Г.Г. Биофизика, 1985, XXX, 5, с. 955.
6. Hill T.A., Proc.Nat.Acad.Sci. USA, 1967, 58, 11.
7. Остерман Л.А. Исследование биологических макромолекул электрофокусированием, электрофорезом и радиоизотопным методом. М., 1983.
8. Арируни Г.Г. Мат. математической конференции молодых ученых, посвященной XXV съезду КПСС. Ереван, 1975, с 32.
9. Арируни Г.Г., Авакян Л.А., Мкртчян С.М. Биол.ж.Армении, 1980, XXXIII, 11, с.1195.
10. Мкртчян С.Л. Дис. канд. Ереван, 1979.
11. Арируни Г.Г., Зильфян А.В., Азгалдян Н.Р., Довлатян Р.А. Космическая биология, 1987, 6, с. 67.
12. Altman G. Arch.meteorol.Geophys.Ser.Radiat.Research, 17, 269, 1969.

THE COUPLED TRANSPORT OF Ca^{2+} , K^{+} AND H^{+} IONS IN HUMAN LYMPHOCYTES

*S.S.Gambarov, A.V.Gjulkhandanian, K.M.Markossian,
K.G.Nahapetian, S.S.Haroutyunian, A.V.Hakopian,
P.M.Tanashian, T.K.Davtian*

*/Mikaelian Surgical Institute, Institute of Biochemistry, Institute of
Epidemiology, Yerevan, Republic of Armenia/*

Key words: protonophore CICCP, ionophore A23187,
permeability of lymphocytes, channel, efflux

K^{+} and Ca^{2+} ions play an important role in many physiological processes of cells. Ca^{2+} ions as secondary messengers also control such central processes in lymphocytes as proliferation and differentiation and activity of many intracellular enzymes too [1, 2]. There are many facts about presence of Ca^{2+} dependent K^{+} channel, activated by increase of intracellular Ca^{2+} concentration [3, 4, 5, 6, 7, 8]. These results are obtained either by using fluorescent dyes, reacting to change the membrane potential (membranes are hyperpolarized by K^{+} efflux from the cells), or by using $^{86}Rb^{+}$ or patch-clamp technique.

It is known that β -receptor¹ blocker propranolol activates Ca^{2+} dependent K^{+} channel in erythrocytes [9, 10], whereas the effect of propranolol on Ca^{2+} -dependent K^{+} channel in lymphocytes is not investigated. Transmembrane K^{+}/H^{+} exchange in lymphocytes is not studied yet through the exchange of intracellular K^{+} ions to extracellular volume [11], affecting in this way many functions of lymphocytes. The use of ionophore allows to model processes occurring on cell membranes and to reveal the mechanism of ion transport.

There are no data in literature about direct registration and coupling of Ca^{2+} , K^{+} and H^{+} ions fluxes across the lymphocyte membrane. Therefore we have tried to registrate Ca^{2+} -dependent K^{+} efflux from lymphocytes, obtained from human peripheral blood and tonsils, by the ion selective electrodes and using Ca^{2+} ionophore A23187 and β -blocker propranolol. The influence of protonophore CICCP transmembrane pH gradient on K^{+} efflux from the lymphocytes also was studied.

Material and methods

Lymphocytes from donors peripheral blood and tonsils, obtained immediately after tonsillectomy, were isolated by Ficoll-verographin gradient centrifugation [12]. The RPMI-1640 medium was used as a

standard buffer. The lymphocytes were twice washed in medium without a buffer, containing 150 mM choline chloride and 0.1 mM KCl. pH of medium was 5.8-6.0. In some cases lymphocytes were washed in the same medium containing 1 mM Tris-HCl, with pH, ranging from 6.8 to 7.9 (low-buffered medium). The pellet of lymphocytes was resuspended and placed in incubation tube with 1 ml of medium, which was the same as the washing medium, the magnet mixer MM-3M was used to mix the suspension. The final concentration of lymphocytes was approximately 40-50 10^6 *lym/ml*. When Ca^{2+} -dependent K^+ -efflux was investigated Ca^{2+} was added to the incubation medium. The changes of K^+ and H^+ concentrations were registered with the help of K^+ and H^+ selective electrodes combined in the same tubes and joined to recorders by means of pH-meters. The graduation of electrodes was performed by technique of standard additions, i. e. by adding KCl and HCl standard solutions. In the experiments A23187, protonophore CICCIP valinomycin ("Chemapol"), propranolol, Tris ("Serva"), choline chloride ("Sigma"), RPMI - 1640 ("Flow") were used.

Results and discussion

After incubation of lymphocytes from peripheral blood and tonsils in a tube with unbuffered choline chloride medium during 3-4 *min* medium pH increases and then the process slows down. pH of suspension is established in the range of 6.3-6.8. We suppose that the change of pH depends on the OH^- efflux CH^+ influx from the cells. To determine pH in the peripheral blood lymphocytes saponin was added into the tube with final concentration 0.01%, which caused cell lysis and equalized the intra- (pH_i) and extracellular (pH_{ex}) of lymphocyte suspension.

Since the lymphocytes were incubated in medium without buffer, pH in the medium became the same as pH in the cell. According to the results of 5 experiments, the intracellular pH was 7.0 ± 0.5 . So, after incubation of the cells during 3-4 *min* transmembrane ΔpH $\Delta pH = pH_{ex} - pH_{ei}$ was negative and varied within the limits of 0.2-0.7 pH units. Thus, the extracellular H^+ concentration exceeded the intracellular one.

It has been discovered that protonophore caused appearance of K^+/H^+ transmembrane redistribution in peripheral blood lymphocytes was investigated. In this case the medium was unbuffered. As it is shown in Fig. 1 crucial K^+ efflux and H^+ influx occur. The speed of K^+ efflux in this experiment was 1.1 *nmol* $K^+/\text{min} \times 10^6$ cells (the value of speed has calculated as the average amount of K^+ flowing out of the cells during 15 *min*). Addition of K^+ transporter valinomycin after 15 *min* incubation of lymphocytes with protonophore caused supplementary small K^+ efflux and H^+ influx. According to the results of the experiments K^+/H^+ stoichiometry was 1.35-1.45 ($n=5$). Addition of saponin at the end of the experiment showed, that pH_i was equal to 6.7-6.9. This shows that H^+ ions influx into cells changes intracellular pH.

To reveal the role of pH in K^+ efflux incubation lymphocytes were washed and incubated in a low buffered medium with pH 7.5-7.9. The experiments showed, that in these cases also when the intracellular

concentration of H^+ ions exceeded extracellular one, protonophore induced K^+ efflux. But the speed of K^+ efflux was significantly lower. The change of medium pH was practically not observed (Fig 1.).

Apparently in this case K^+ ions flow out together with some anions. Additions of saponin after the experiment had been completed showed, that pH_i was 7.2-7.3 and 7.3-7.5 correspondingly. The same results of K^+/H^+ exchange were obtained when we studied the influence of protonophore CICCIP on tonsillar lymphocytes.

Thus the increase of proton permeability of lymphocytes from peripheral blood and from tonsils causes also activation of K^+ permeability and K^+ efflux according to concentration gradient. If negative transmembrane ΔpH takes place, K^+ mainly changes with H^+ , whereas at positive pH symport of K^+ and anions, most probably Cl (main cytoplasmic anion) occurs.

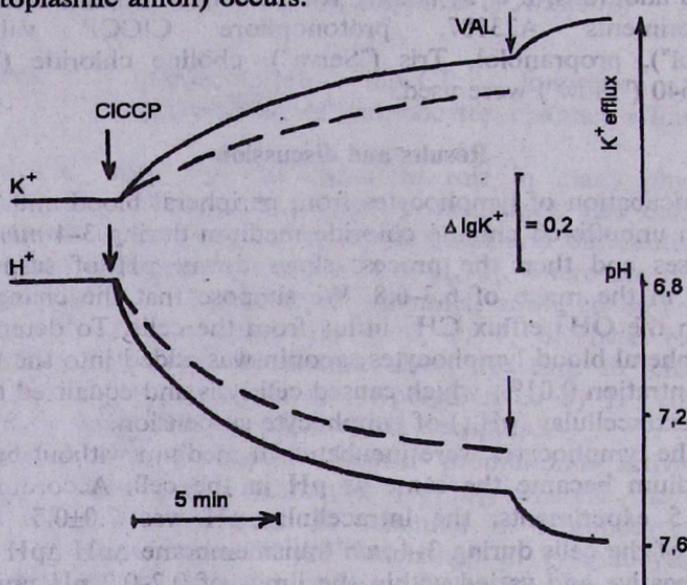


Fig. 1. Protonophore induced K^+ efflux and H^+ influx in peripheral blood lymphocytes. Incubation medium contains 150 mM of choline chloride and 0.1 mM of KCl. pH of suspension is 6.7. 18 μM of CICCIP and 1.2 μM of valinomycin are added. The touch line shows the influence of protonophore on K^+ efflux from lymphocytes, incubated in low-buffered suspension with pH 7.9 The final concentration of lymphocytes is $4 \times 10^7/ml$.

We have investigated Ca^{2+} -dependent K^+ efflux at different pH, established in a tube after the lymphocytes addition. The experiments performed at suspension pH 6.3 (lymphocytes were added to unbuffered medium, containing 1mM of $CaCl_2$) showed that addition of ionophore A23187 did not cause K^+ efflux from lymphocytes either from peripheral blood, or from tonsils. Consequent addition of protonophore CICCIP caused expressed efflux and H^+ influx.

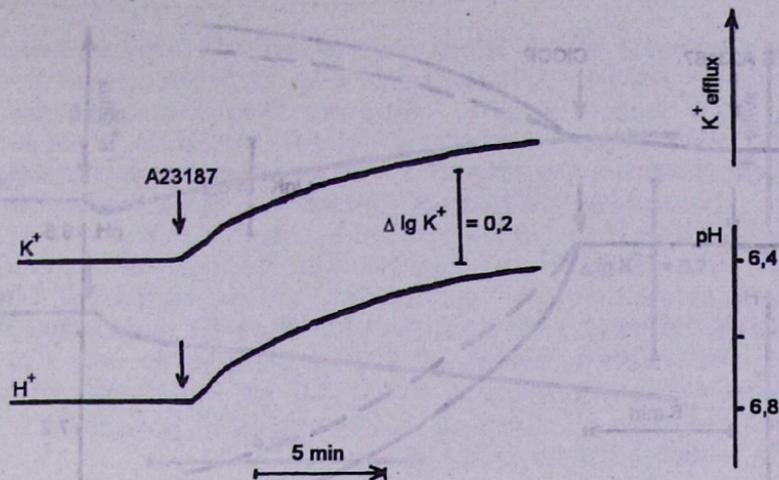


Fig. 2. The influence of A23187 on conjugated K^+ and H^+ efflux in blood lymphocytes. Unbuffered medium contains 1 mM of $CaCl_2$. 5 μM of A23187 is added. pH of suspension is 6.8. Concentration of lymphocytes $4 \times 10^7/ml$.

In Fig. 2 it is shown the action of A23187 on redistribution of the ions in the blood lymphocytes at suspension pH 6.8 (in that case also the lymphocytes were brought into unbuffered medium). Fig. 2 illustrates that A23187 causes K^+ efflux conditioned by Ca^{2+} entering into the cells and activating Ca^{2+} -dependent K^+ channel. In this case H^+ ions efflux from lymphocyte also takes place.

It is interesting to note that in blood lymphocytes, incubated in conditions when suspension pH is 7.2 to 7.4 (the lymphocytes were brought into low buffered medium, H^+ ions efflux is less expressed, although K^+ ions efflux is the same as at pH 6.8. The efflux of H^+ with K^+ ions, observed during the incubation of blood lymphocytes in unbuffered medium, may be caused by influx of Ca^{2+} . Besides, it is known that ionophore A23187 is a Ca^{2+}/H^+ antiporter [13]. The decrease of H^+ ions efflux from the lymphocytes, washed and incubated in low buffered medium, can be explained by the fact that pH_i was higher, than pH_o of "unbuffered" lymphocytes. Besides, presence of buffer obviously plays a definite role. The absence of K^+ ions efflux, observed at lymphocyte suspension pH_i 6.3 may be caused by sharp decrease at low pH of A23187-mediated Ca^{2+}/H^+ change from water to organic phases, which results in reduction of Ca^{2+} influx [13].

The experiments performed with the tonsillar lymphocytes showed that A23187 did not lead to the significant efflux of K^+ ions from the cells, even when suspension pH was 6.8 to 7.3. However the consequent addition of CICCIP caused K^+ ions efflux and crucial H^+ ions influx (Fig. 3).

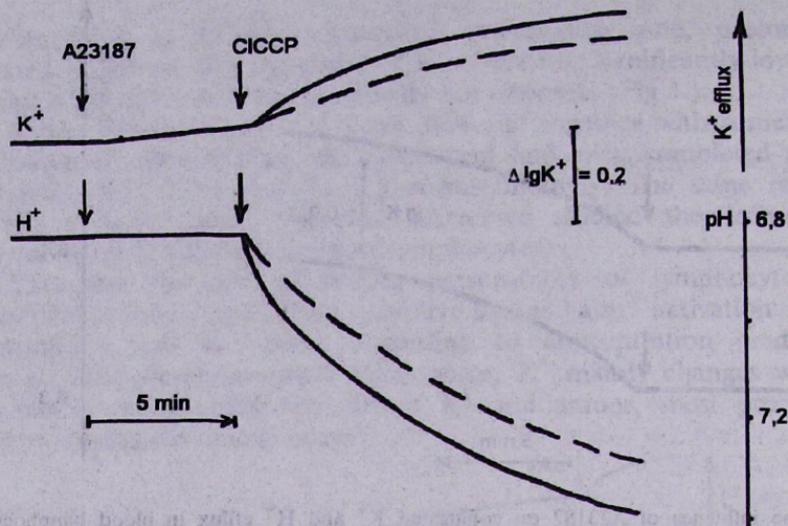


Fig 3: The influence of A23187 and CICCP on redistribution of ions in tonsillar lymphocytes. Unbuffered medium contains 1 mM of $CaCl_2$, 5 μM of A23187 and 18 μM of CICCP are added. The touch line shows the influence of protonophore in absence of A23187. pH of suspension is 6.8. Concentration of lymphocytes is 5×10^7 ml.

In case when protonophore was added without A23187, the efflux of K^+ ions was weak and change of pH was less expressed. This shows, that A23187 ionophore causes increase of K^+ permeability and as a result CICCP induced exchange of K^+ to H^+ ions increases.

It is interesting to note that whereas K^+ transporter valinomycin caused in blood lymphocytes significant efflux of K^+ ions, this effect in tonsillar lymphocytes was weakly expressed. On the analogy of the experiments with A23187, CICCP addition to tonsillar lymphocytes, incubated with valinomycin, caused K^+ efflux activation and doubled the changes of pH in comparison with only protonophore addition.

It is known that in tonsillar lymphocytes population the amount of activated cells is much more than in blood lymphocytes [2]. It is possible that Ca^{2+} -dependent K^+ channels in tonsillar lymphocytes are initially activated, therefore Ca^{2+} ions transport into cells by A23187 ionophore causes only small additional activation of K^+ channel. Thus the action of A23187 ionophore and valinomycin in blood lymphocytes is expressed stronger, than in tonsillar lymphocytes.

Since, as we have noted above, propranolol activates Ca^{2+} -dependent K^+ channel in erythrocytes, we had decided to examine its action on K^+ permeability of lymphocytes. In result of our experiments, it was revealed that propranolol in concentration 0.4 μM activates Ca^{2+} -dependent K^+ efflux from blood lymphocytes, incubated in low-buffered choline chloride medium (Fig. 4).

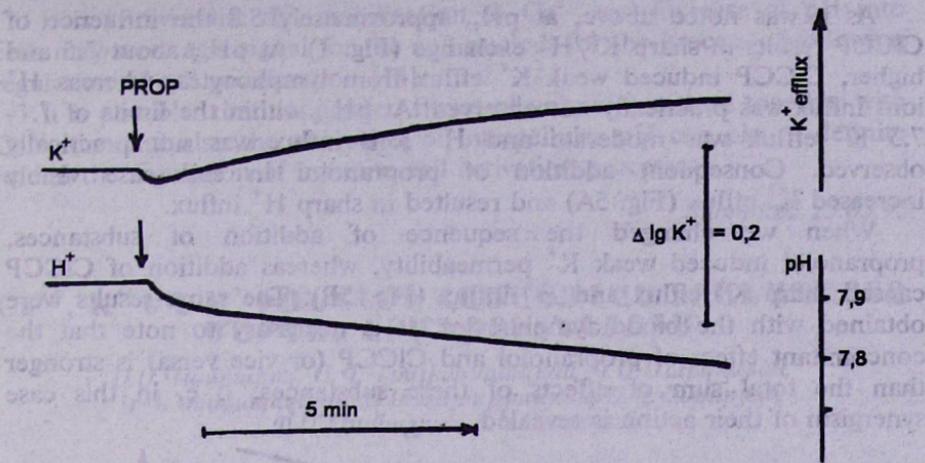


Fig. 4. The effect of propranolol on Ca^{2+} -dependent K^+ efflux from lymphocytes of peripheral blood, incubated in low buffered medium with pH 7.9. Medium contains 1 mM of $CaCl_2$ 0.4 μM of propranolol is added. Lymphocytes concentration is $4 \times 10^7/ml$.

pH of medium after addition of lymphocytes was 8.0. It is necessary to note that at suspension pH 7.3-7.4 the effect of propranolol was less expressed. The same results were obtained during the study of the influence of propranolol on Ca^{2+} dependent K^+ channels of human tonsillar lymphocytes. This dependence of propranolol actions on pH may be explained by the fact that at the alkaline pH the quantity of nondissociating forms of propranolol is higher and this form permeates better through the membrane. Therefore Ca^{2+} influx should increase.

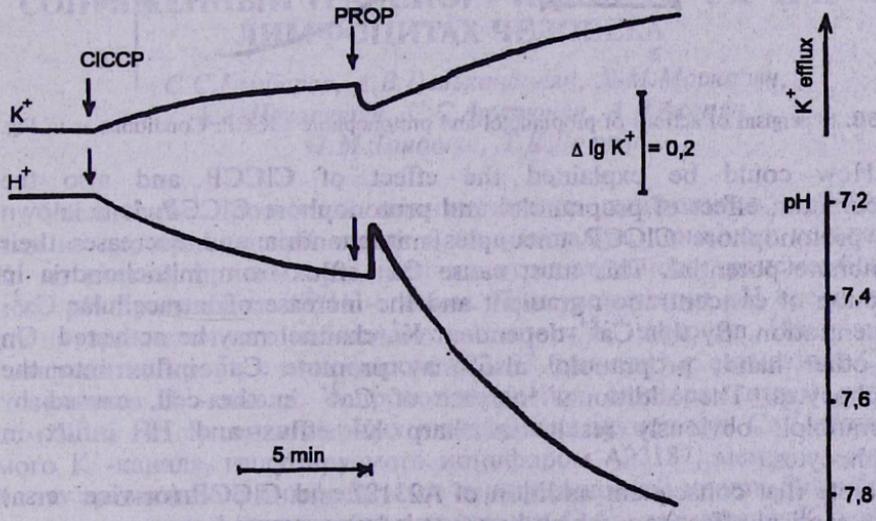


Fig 5A. Synergism of action of CICCP and propranolol on Ca^{2+} - dependent K^+ efflux from tonsillar lymphocytes, incubated in low buffered medium with pH 7.2. Medium contains 1 mM of $CaCl_2$. 18 μM of CICCP and 0.4 μM of propranolol are added. Concentration of lymphocytes is $10^7/ml$.

As it was noted above, at pH_{ex} approximately 5.8 the influence of CICCIP results in sharp K^+/H^+ exchange (Fig. 1). At pH_{ex} about 7.5 and higher, CICCIP induced weak K^+ efflux from lymphocytes, whereas H^+ ions influx was practically not observed. At pH_{ex} within the limits of 7.1-7.3 K^+ efflux was moderate and H^+ ions influx was not practically observed. Consequent addition of propranolol in this case visibly increased K^+ efflux (Fig. 5A) and resulted in sharp H^+ influx.

When we changed the sequence of addition of substances, propranolol induced weak K^+ permeability, whereas addition of CICCIP caused sharp K^+ efflux and H^+ influx (Fig. 5B). The same results were obtained with the blood lymphocytes. It is necessary to note that the concomitant effect of propranolol and CICCIP (or vice versa) is stronger than the total sum of effects of these substances, i. e. in this case synergism of their action is revealed.

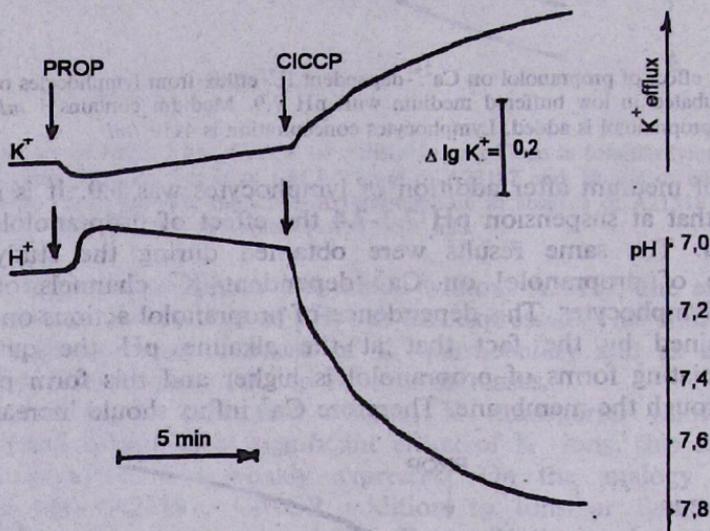


Fig. 5B. Synergism of actions of propranolol and protonophore CICCIP. Conditions as in Fig. 5A.

How could be explained the effect of CICCIP and also the concomitant effect of propranolol and protonophore CICCIP. It is known that protonophore CICCIP uncouples mitochondria and decreases their membrane potential. This must cause Ca^{2+} efflux from mitochondria in direction of concentration gradient and the increase of intracellular Ca^{2+} concentration. By this Ca^{2+} -dependent K^+ channel may be activated. On the other hand, propranolol also may promote Ca^{2+} influx into the lymphocytes. The additional increase of Ca^{2+} in the cell, caused by propranolol, obviously results in sharp K^+ efflux and H^+ influx in lymphocytes.

Note that consequent addition of A23187 and CICCIP (or vice versa) has synergical effect too, which however is less expressed.

It is known that the mobilization of Ca^{2+} and increase of pH into cells may serve as a signal for the cell nucleus for the process of following regulation of cell proliferation [14].

It is possible, that conjugated fluxes of univalent cations together with Ca^{2+} ions and also the alteration of intracellular pH can play a definite role in the regulation of immune cell activation processes.

Submitted 25.05.95

Ca^{2+} , K^+ եւ H^+ ԻՈՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ՏՐԱՆՍՊՈՐՏԸ ՄԱՐԴՈՒ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐՈՒՄ

Ա.Ս. Գամբարով, Ա.Վ. Գյուլխանդանյան, Կ.Մ. Մարկոսյան,
Կ.Գ. Նահապետյան, Ս.Ս. Արտյունյան, Ա.Վ. Հակոբյան,
Պ.Մ. Թանաշյան, Տ.Կ. Դաժթյան

Հայտնաբերված է, որ СІССР պրոտոնոֆորը մարդու արյան եւ տոնզիլյար լիմֆոցիտներում առաջացնում է K^+ -ի քափանցելիության մեծացում: Երբ միջավայրի pH-ը ցածր է ներքջային pH-ից, K^+ -ի ելքը սեղի է ունենում մեծամասամբ H^+ -ի հետ փոխանակման հաշվին, իսկ երբ միջավայրի pH-ը բարձր է ներքջային pH-ից, ապա սեղի է ունենում K^+ -ի եւ անիոնների սիմպորտ: Ա23187 խոնֆորը ակտիվացնում է Ca^{2+} -ից կախված K^+ եւ H^+ անցուղիները, որն ուղեկցվում է H^+ իոնների միաժամանակյա ելքով: Ի տարբերություն ծայրամասային արյան լիմֆոցիտների, տոնզիլյար լիմֆոցիտներում Ca^{2+} -ից կախված K^+ անցուղիների ակտիվությունը թույլ է արտահայտված:

Ցույց է տրված, որ մարդու ծայրամասային արյան եւ նշագեղձերի լիմֆոցիտներում պրոպրանոլոլը ակտիվացնում է Ca^{2+} -ից կախված K^{2+} անցուղիները: Պրոպրանոլոլի եւ СІССР համակցված ազդեցությունը K^+ իոնների ելքի վրա բնութագրվում է սիներգիզմով:

СОПРЯЖЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ Ca^{2+} , K^+ И H^+ В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

С.С. Гамбаров, А.В. Гюльханданян, К.М. Маркосян,
К.Г. Нагапетян, С.С. Арутюнян, А.В. Акопян,
П.М. Танашиян, Т.К. Дагтян

Увеличение протонной проницаемости лимфоцитов, выделенных из периферической крови и из миндалин, приводит к выходу K^+ из клеток, причем при наличии отрицательного трансмембранного рН происходит K^+/H^+ -обмен. При увеличении рН среды выше внутриклеточного наблюдается симпорт K^+ анионов. Инкубация лимфоцитов крови с ионофором А23187 приводит к активации Ca^{2+} зависимого K^+ -канала, сопровождающейся одновременным выходом K^+ и H^+ . В тонзиллярных лимфоцитах активность Ca^{2+} -зависимого K^+ -канала, индуцируемого ионофором А23187, менее выражена по сравнению с лимфоцитами периферической крови. Показано, что пропранолол индуцирует активность Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов в лимфоцитах периферической крови и небных миндалин человека. Совместное действие пропранолола и СІССР на выход K^+ из

лимфоцитов независимо от последовательности их добавления характеризуется синергизмом.

REFERENCES

1. Alkon D. L., Rasmussen H. *Science*, 1988, 239, p. 998.
2. Hesketh I. R., Smith G. R., Moore I. P. et al. *J. Biol. Chem.*, 1983, 258, p. 4876.
3. Grinstein S., Gohen S., Sarkadi B., Rotstain A. *Cell Physiol.*, 1983, 115, p.352.
4. Gukobskaja A. S., Zinchenko V. P. *Biochem. Biophys. Acta*, 1995, 815, p. 433.
5. MacDougall S. L., Grinstein S., Gelfand E. W. *J. Clin. Invest.*, 1988, 81, p. 449.
6. Mahaut-Smith M. P., Sheichter L. C. *J. Physiol.*, 1989, 415, p.69.
7. Schlichter L. C., Mahaut-Smith M. P. *Biophys. J.* 1989, 55, p. 60.
8. Tsien R. Y., Pozzan T., Rink T. J. *Nature*, 1982, 295, p. 68.
9. Schwarz W., Keim H., Fehiau R., Fuhrmann G. F. *Biochem. Biophys. Acad.*, 1989, 978, p. 321.
10. Szasz I., Sarkadi B., Gardos G. J. *Membrane Biol.*, 1977, 35, p.75
11. Gala P.M. *Mol. Physiol.*, 1985, 8,2. p. 199
12. Jelinek H. L., Lipski P. E. *J. Immunol.*, 1988, 146, p. 3205.
13. Pgeiffer D.R., Taylor R.W., Lardy H. A. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1978. 307, p. 402.
14. Berridge N. J., Irvine R. F. *Nature*, 1985, 313, p. 310.



УДК 616. 24-002. 5- 07: 616. 153. 915

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ И ФОРМИРОВАНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*К.Г.Карагезян, М.Д.Сафарян, А.В.Мелкумян,
М.К.Карагезян, С.С.Овакимян, Л.М.Овсепян*

*/Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереванский
государственный медицинский университет им. М.Гераци/*

Ключевые слова: фосфолипиды (ФЛ), гипоксический синдром (ГС), мембраны эритроцитов (МЭ), туберкулезное воспаление, легочная ткань.

Выявление природы молекулярно-биологических и биохимических механизмов развития воспалительных процессов является одной из неразрешенных проблем фундаментальной и прикладной биологии и медицины.

В легочной ткани, имеющей общее эктодермальное происхождение с мозговой, в отличие от последней, по сей день остаются неразгаданными регуляторные механизмы, обеспечивающие поддержание тканевой гидрофобности, ответственной за формирование необходимых физико-химических свойств для функционирования мембраносвязанных протеинов-ферментов и рецепторных белков. Благодаря бесперебойной активности последних осуществляется постоянно действующий ритм процессов трансмембранного переноса веществ по обе стороны поверхности раздела клетки и многочисленных реакций лиганд-рецепторных взаимоотношений.

Филогенетически стабилизированный в норме статус качественного и количественного содержания ФЛ биологических мембран [1, 2] лежит в основе формирования структурно-функциональных и метаболических особенностей клетки [3, 6]. Однако сведения об обменных особенностях липидов и главным образом ФЛ в легочной ткани, даже нормально функционирующей, продолжают оставаться малоинформативными, проблематичными и противоречивыми [7], особенно в плане изучения специфики вовлечения их в реакции свободнорадикального окисления (СРО) липидов как важного патогенетического фактора при пневмониях различного генезиса.

В настоящем сообщении обобщены результаты изучения особенностей нарушений ФЛ-ФЛ соотношений в легочной ткани, пораженной туберкулезным воспалением [8-11], проливающие свет на понимание роли ФЛ в молекулярных механизмах патогенеза деструкции и дисфункции легких при изученной патологии с развитием стойкого генерализованного гипоксического прототипа или ГС и вовлечением в болезненный процесс наиболее чувствительных к ГС периферических органов, главным образом поджелудочной железы.

Материал и методы

Исследования проведены на 120 морских свинках 2-месячного возраста массой 250-300 г, зараженных культурой МБТ штамма Н₃₇ в дозе 0.0001 мг путем подкожных инъекций в паховую область. Эвтаназию животных производили спустя 30 дней под гексаналовым наркозом, изоляцию легких и их гомогенизацию в среде 0.27 М сахарозы и 0.1 мМ ЭДТА (1:1), получение ацетонового порошка легочной ткани осуществляли по методу К.Г. Карагезяна [7], выделение МЭ — по Limber [12], экстракцию ФЛ — по Folh J. [13], фракционирование их индивидуальных представителей — методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля в системе растворителей хлороформ-метанол-аммиак в соотношениях 65:35:5.

Результаты и обсуждение

Согласно данным хроматографического анализа в составе кислот ФЛ (КФЛ) легочной ткани обнаруживаются монофосфоинозитиды (МФИ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидные кислоты (ФК) и кардиолипиды (КЛ), а в составе нейтральных ФЛ (НФЛ) — сфингомиелины (СФМ), фосфатидилхолины (ФХ) и фосфатидилэтанолламины (ФЭ). В составе НФЛ МЭ проявляется также фракция лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), отсутствующая в нормально метаболизирующей легочной ткани. Как следует из данных таблицы, пораженная туберкулезным воспалением легочная ткань и МЭ больных животных характеризуются статистически достоверным дисбалансом в картине ФЛ-ФЛ соотношений, обусловленным качественными и количественными отклонениями индивидуальных фракций ФЛ. В развитии последних в известной степени ответственно повышение активности фосфолипазы А₂, о чем, в частности, свидетельствует появление в патологически измененной легочной ткани фракции ЛФХ и многократное ее количественное увеличение в МЭ.

Таким образом, установленный нами факт повышенного катализа реакций деацилирования ФЛ-глицеридов, преимущественно ФХ, свидетельствует о патогенетической роли этих превращений, сопровождающихся уменьшением содержания указанных ФЛ в легочной ткани и МЭ, в возникновении, развитии и генерализации туберкулезного воспаления. Описанные сдвиги в известной степени отражают характер ответной реакции организма на гамму патогенетических сигналов, поступающих из очага поражения. Следовательно,

развивающаяся на этом фоне картина противоположной направленности количественных изменений НФЛ и КФЛ в исследованных биологических системах может быть интерпретирована как адекватная для данной патологии специфическая ответная реакция организма.

Таблица

Качественный спектр и количественное содержание ФЛ (в мкг липидного фосфора/г влажной легочной ткани или влажных МЭ) в легочной ткани (1) и МЭ (2) морской свинки в контроле (К, $n=20$) и при туберкулезе легких (ТБС, $n=30$) в эксперименте

Показатели	Контроль	% от СФЛ	ТБС	% разницы от К	% от СФЛ
Л Ф Х	1. —	—	28.3±11.1	—	5.4
	2. 1.7±0.2	3.6	5.1±0.9	+200.0	12.3
М Ф И	1. 51.7±2.1	7.7	98.3±2.1	+90.0	18.9
	2. 3.1±0.1	6.5	10.0±1.2	+222.6	24.1
С Ф М	1. 145.3±2.8	21.6	99.8±1.4	-31.3	19.2
	2. 10.1±0.5	21.1	6.0±1.3	-40.6	14.5
Ф Х	1. 223.2±3.1	33.0	90.1±2.1	-59.6	17.3
	2. 16.9±0.7	35.4	9.0±1.2	-46.7	21.7
Ф С	1. 60.2±6.3	9.0	80.5±2.3	+33.7	15.5
	2. 8.7±0.3	18.2	4.2±0.4	-51.7	10.1
Ф Э	1. 164.3±4.3	24.4	75.1±2.3	-54.3	14.5
	2. 4.3±0.3	9.0	2.1±0.3	-51.2	5.1
Ф К	1. 11.3±2.1	1.7	20.3±3.1	+79.6	3.9
	2. 1.1±0.1	2.3	1.9±0.2	+72.7	4.6
К Л	1. 17.9±1.9	2.7	27.3±0.9	+52.5	5.3
	2. 1.9±0.2	4.0	3.2±0.3	+68.4	7.7
С Н Ф Л	1. 532.8±10.3	79.0	293.3±6.9	-45.0	56.4
	2. 33.0±1.3	69.0	22.2±2.0	-32.7	53.5
С К Ф Л	1. 141.1±12.4	21.0	226.4±8.4	+60.5	43.6
	2. 14.8±0.7	31.0	19.3±1.7	+30.0	45.8
С Ф Л	1. 673.9±15.7		519.7±11.8	-23.0	
	2. 47.8±1.0		41.5±1.2	-13.2	
К СНФЛ/СКФЛ	1. 3.7±0.03		1.3±0.02	-65.0	
	2. 2.2±0.1		1.2±0.2	-45.4	

Примечание.

Отклонения в величине показателей статистически достоверны; Р колеблется в пределах < 0.001-0.01

В формировании последней, слагающейся из многочисленных составляющих, принимает участие ряд факторов химической и физической природы, среди которых значение физиологически активных соединений едва ли можно переоценить, учитывая в первую очередь их функциональное назначение как важнейших адаптогенов и иммунитетстимулирующих соединений [14,15]. В условиях изученной патологии отмечено неслучайное заметное уменьшение коэффициента (К) отношения суммы НФЛ (СНФЛ) к сумме КФЛ (СКФЛ) ($K \text{ СНФЛ/СКФЛ}$), подчеркивающее возрастание "удельного веса" КФЛ в сумме всех ФЛ (СФЛ) как соединений, выступающих в роли регуляторов респираторной функции митохондрий. Не исключено, что повышенный уровень НФЛ в пораженной туберкулезным воспалением легочной ткани в определенной степени обусловлен вовлечением их в процессы репарации разрушенных очагов легочной ткани. Поэтому на основании фактического материала становится очевидной необходимость поиска наиболее эффективных стимуляторов процессов нормализации тканевых систем фосфатидогенеза.

Согласно имеющимся предварительным наблюдениям в достижении отмеченной цели немаловажное место будет отведено разработанным нами методам комбинированной антиоксидантотерапии, что станет предметом наших последующих специальных исследований.

Поступила 12.07.95

**ՅՈՍՅՈՒԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՄԵՏԱԲՈՒԶՄԻ ՄՈԼԵԿՈՒԼՅԱՐ-
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԽԱՆՏՈՒՄՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԹՈՔԵՐԻ
ՏՈՒՔԵՐԿՈՒԼՈՉԱՅԻՆ ԲՈՐԲՈՔՄԱՆ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԻ
ԵՎ ՀԻՊՈՔՍԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԻ ՉԵՎԱՎՈՐՄԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

*Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Մ. Դ. Սահարյան, Ա. Վ. Մելքունյան,
Մ. Կ. Ղարազյոզյան, Ս. Ս. Հովակիմյան, Լ. Մ. Հովակիմյան*

Ծովախոտուկների թոքերի փորձարարական տուբերկուլոզի ժամանակ քրային հյուսվածքում էլ էրիթրոցիտների քաղաքում հայտնաբերվում են զգալի տեղաշարժեր ֆոսֆոլիպիդների չեզոք եւ թթու ներկայացուցիչների որակական կազմի եւ քանակի միջեւ: Թոքային հյուսվածքում աչքի է ընկնում զլիցերիդային ֆոսֆոլիպիդների, գլխավորապես՝ ֆոսֆատիդիլսոլինների, քանակի անկում, որը զուգորդվում է լիզոֆոսֆատիդիլսոլինների առաջացմամբ. մի քան, որ չի նկատվում քոքային նորմալ հյուսվածքում: Դրան զուգահեռ տեղի է ունենում թթու ֆոսֆոլիպիդների քանակի ավելացում, որը վկայում է նշված նյութերի կարեւորությունը հիվանդ հյուսվածքի վերականգնողական պրոցեսներում:

THE ROLE OF MOLECULAR-BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS IN PHOSPHOLIPID METABOLISM IN PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF LUNGS AND IN FORMATION OF GENERALIZED SYNDROME OF HYPOXIA

K.G.Karageuzyan, M.D.Safaryan, H.V.Melkoumyan, M.K.Karageuzyan, S.S.Hovakimian, L.M.Hovsepiyan

The results obtained have shown that experimental tuberculosis of lungs in guinea pigs is characterized by significant changes in phospholipid metabolism both in lung tissue and in erythrocyte membranes. The disorders mentioned were conditioned by decrease of quantity of neutral phospholipids in system studied, while the level of acidic phospholipids was increased. This fact allows to conclude that acidic phospholipids play the role of factors participating in reparation processes of lung tissue, affected by tuberculosis inflammation. We state this idea because it is well known that these compounds, and especially phosphatidylserines, participate in respiratory reactions of mitochondria, which is very important in mobilization of recovery processes. The specific role of phospholipid-phospholipid interrelations under the conditions studied is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кренис Е.М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XXII Баховские чтения. Л., 1967.
2. *Кренис Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
3. *Карагезян К.Г.* Дис. докт. Ереван, 1968.
4. *Карагезян К.Г.* Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
5. *Карагезян К.Г., Погосян А.Ю., Овсепян Л.М.* Докл. РАН, 1994, 334, I, с. 106.
6. *Лепоян А.З., Кцоян Ж.А., Шагинян А.А., Овсепян Л.М., Карагезян К.Г.* Биофизика, 1991, 36, 3, с. 475.
7. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Карапетян Э.Т.* Вопр. мед. химии, 1989, 4, с. 11.
8. *Наравлянская С.Е., Елистратова Н.А.* Пробл. туб., 1985, 8, с. 59.
9. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д.* Пробл. туб., 1990, 8, с. 22.
10. *Сафарян М.Д., Карагезян К.Г.* Клин. мед., 1991, 7, с. 31.
11. *Сафарян М.Д.* Дис. докт. М., 1992.
12. *Limber C.R., Davie R.P., Bakar A.M.* J. Blood, 1970, 36, 2, p. 111.
13. *Folch J., Lees M., Sloane-Stenley J.H.* J. Biol. Chem., 1957, 226, p. 407.
14. *Бурлакова Е.Б.* Вест. РАН, 1994, 64, 5, с. 425.
15. *Burlakova E.B., Goloschapov A.N., Zhizhina C.P.* et al. Abstr. of 25th Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, 1993, Stockholm, Sweden.

ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ К ПЕРЕКИСНОМУ ГЕМОЛИЗУ В КЛИНИКЕ ОСТРОГО КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

*К.Г.Карагезян, А.В.Мелкумян, Д.М.Геворкян, С.С.Овакимян,
М.К.Карагезян, А.Ю.Погосян, М.М.Эдилян, Г.А.Геворкян,
Л.Л.Данилова, В.В.Ордян, Г.В.Элбакян*

*/Институт молекулярной биологии НАН РА,
Ереванский государственный медицинский
университет им. М.Гераци/*

Ключевые слова: фосфолипиды (ФЛ), свободнорадикальное окисление (СРО) липидов, малоновый диальдегид (МДА), α -токоферол (α -Т), аскорбиновая кислота (АК), эритроциты (Э), мембраны эритроцитов (МЭ), острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОКИМ), гипоксический синдром (ГС), резистентность эритроцитов к перекисному гемолизу (РЭПГ), поджелудочная железа (ПЖ)

Одним из наиболее информативных показателей нарушений антирадикальной сопротивляемости организма при ГС различного происхождения является понижение степени РЭПГ [1, 2].

В представленном сообщении отражены основные положения, свидетельствующие о функциональных срывах молекулярных механизмов, ответственных за формирование повышенного фона реакций СРО липидов, преимущественно за счет ненасыщенных ФЛ в клинике ОКИМ.

Среди сложного комплекса болезненных явлений патогенетическая роль нарушений липидного метаболизма, развивающихся на фоне генерализованного ГС, заслуживает особого внимания.

Целью настоящего исследования явилось выявление и изучение особенностей изменения процесса СРО липидов в Э и МЭ на фоне развитого ГС, а также изыскание путей лимитирования интенсивности его течения применением: 1) ординарного для ОКИМ лечения, 2) первого + парентеральные введения АК в количестве 150 мг в сутки, 3) первого + ежесуточная пероральная дача α -Т в количестве 600 мг и 4) комбинированной антиоксидантотерапии в виде сочетаний первого с введениями α -Т и АК.

Стабилизированную на оксалате кровь (1:9), забранную у 80 больных ОКИМ в количестве 5 мл из локтевой вены, центрифугировали при 3000-4000 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость сливали, образовавшийся осадок после 2-3-кратного промывания охлажденным физиологическим раствором подвергали заключительному центрифугированию при 5000 об/мин в течение 15-20 мин. Уплотненный осадок Э использовали для получения МЭ [3], определения в них количества белка [4], степени РЭПГ цианметгемоглобиновым методом [5] и содержания МДА [6, 7]. Уровень эндогенного плазменного α -Т определяли [8] на флюорометре "Хитачи" (Япония).

Результаты и обсуждение

Процесс липидной перекисидации в определенных пределах интенсивности своего течения выступает в роли физиологически обязательного компонента в регуляции клеточной активности в целом. В случаях же его чрезмерного стимулирования [9-15], сопровождающегося выходом особо высоких концентраций токсических продуктов СРО липидов, имеет место развитие и генерализация патологических процессов, в том числе и заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 16-18]. Как результат формирующегося при этом ГС выступают поражения периферических органов, в частности ПЖ, отличающейся наибольшей степенью чувствительности к критическим дефицитам кислорода, при которых решающее значение придается физиологическому состоянию Э и МЭ [16] как важнейших образований, ответственных за фиксацию и транспорт кислорода, а также как носителей мощного катализатора реакций СРО липидов — гемоглобина [2].

Как явствует из данных табл.1, на фоне отчетливо проявляющейся клиники ОКИМ (на 20-25 дни) наблюдается картина ярко выраженного активирования процессов СРО липидов как в Э, так и особенно в МЭ. На основании полученных результатов можно заключить, что интенсификация реакций СРО липидов является своеобразным объяснением природы основных составляющих патогенетического комплекса изученного заболевания, выражающейся в основном в проявлении мембранотоксического, а в далеко зашедших случаях и мембранолитического действия липидных перекисей, а также характеризующейся развитием гемолиза, распадом мембран кардиомиоцитов с миграцией креатинкиназы в периферическую кровь, расстройствами экзокринной функции ПЖ и многими другими аналогичными нарушениями деятельности органов и систем организма.

На основании данных табл.1 становится очевидной подверженность нарушений интенсивности течения реакций СРО липидов в МЭ корригирующему воздействию примененной нами антиоксидантотерапии, что быстрее и наиболее демонстративно проявляется в

ферментативной (а), нежели в неферментативной (б) системе перекисления липидов. Отмеченный факт мы склонны объяснить более высокой степенью чувствительности ферментных систем организма как к негативным воздействиям внутренней и внешней среды, так и к эффектам нормализующих факторов различной природы.

Согласно проведенным наблюдениям, суперактивное состояние процесса СРО липидов в Э и МЭ у больных ОКИМ сопровождается постепенным вовлечением в общий ГС организма наиболее чувствительных к дефициту кислорода периферических органов и в первую очередь ПЖ, метаболические и функциональные нарушения которой принимают свои отчетливые проявления.

Таблица 1

Динамика содержания МДА в Э (мкМ/мл массы Э) и МЭ (нМ/мг белка) больных ОКИМ в результате антиоксидантотерапии

Объект исследования	Здоровые лица (контроль-К)	Больные			
		до лечения	% разницы от К	после лечения	% разницы от К
Эритроциты	1) 107,0±3,50	191,7±3,90 ^x	+79,0	161,9±3,70 ^{xx}	+51,0
	2) 109,2±2,90	189,7±3,10 ^x	+74,0	149,8±3,10 ^{xx}	+37,0
	3) 111,0±2,10	199,3±3,70 ^x	+80,0	143,1±2,90 ^{xx}	+29,0
	4) 111,9±2,70	193,9±3,65 ^x	+73,0	119,7±1,80 ^{xxx}	+7,0
Мембраны эритроцитов	1. а) 4,2±0,21	9,8±0,99 ^x	+133,0	8,9±1,11 ^x	+112,0
	б) 2,1±0,33	6,5±0,65 ^x	+210,0	6,2±0,77 ^x	+195,0
	2. а) 4,6±0,41	9,9±0,89 ^x	+115,0	7,8±0,55 ^x	+70,0
	б) 2,6±0,37	6,9±0,71 ^x	+165,0	6,8±0,83 ^x	+162,0
	3. а) 4,7±0,69	10,8±0,99 ^x	+130,0	5,7±0,72 ^{xxx}	+21,0
	б) 2,4±0,71	6,0±0,71 ^x	+150,0	4,4±0,72 ^{xx}	+83,0
	4. а) 4,0±0,42	9,7±1,11 ^x	+142,0	4,8±0,81 ^{xxx}	+20,0
	б) 2,2±0,89	6,5±0,69 ^{xx}	+195,0	3,0±0,45 ^{xxx}	+36,0

Примечание. x – P<0,001, xx – P<0,01-0,05, xxx – P>0,5 по сравнению с контролем; n=20; возраст больных 30-40 лет.

Количественные колебания МДА в Э и МЭ к 20-25 дням развития ОКИМ представляются далеко неоднотипными. Так, например, в серии исследований с применением только ординарного комплекса терапевтических мероприятий уровень МДА оказывается достаточно высоким. Предложенные нами варианты антиоксидантотерапии [16, 17] в виде как изолированного, так и сочетанного применения α-Т- и АК характеризуются картиной заметного сокращения разрыва между уровнями МДА в Э у больных и практически здоровых лиц. Этот эффект наиболее выражен при введении в комплекс терапевтических мероприятий взамен АК α-Т. Поиск наиболее ре-

результативных мер по лимитированию интенсивности течения реакций СРО липидов в пределах физиологически допустимых границ привел нас к идее целесообразности сочетания α -Т с АК, основывающейся на появившихся в последнее время данных [19, 20] о важной синергической роли АК в стабилизации и поддержании гидроксиформы α -Т как единственно активной разновидности α -Т, наделенной антиоксидантными свойствами. Результаты проведенных исследований по сочетанному применению отмеченных выше двух витаминов, наделенных свойствами ярко выраженного антиоксидантного действия, оказались предельно эффективными, приведя к отчетливому ингибированию процесса перекисеобразования в Э и МЭ при ОКИМ. Мы полагаем, что предлагаемый метод комбинированной антиоксидантотерапии может оказаться результативным и в снятии общего фона ГС и тем самым способствовать повышению терапевтической эффективности обычно используемых при ОКИМ лечебных средств. Это в равной мере касается и очевидности обратного развития дегенеративно-воспалительных изменений ПЖ, нередко проявляющихся, как отмечалось, на фоне генерализованного ГС [21-28].

Логическим развитием проведенных исследований явилось изучение в крови больных ОКИМ динамики количественных изменений α -Т — главного представителя системы антирадикальной защиты клетки, оказывающего также активирующее влияние на ферментные системы, катализирующие тканевые реакции фосфатидогенеза [17] и процессы катаболизма ФЛ в МЭ [29-31]. Следовательно, изучение особенностей количественных сдвигов α -Т в плазме крови больных ОКИМ имеет принципиально важное значение в формировании объективного суждения о состоянии РЭПГ, что по существу является одним из главных информативных прогностических показателей.

Как явствует из данных табл.2, РЭПГ в условиях ОКИМ оказывается значительно пониженной, выход гемоглобина из Э с высоким потенциалом перекисеобразования демонстрирует существенные процентные расхождения по сравнению с контролем. Примечательно, что применяемое при ОКИМ ординарное лечение в известной степени характеризуется своим ингибирующим влиянием на уровень выхода гемоглобина из Э, что определенным образом свидетельствует об имеющем место некотором повышении РЭПГ, не оказывающем, однако, решающего воздействия в качестве стимулирующего фактора на восстановление изученного показателя до контрольных величин. Сочетанное применение при этом одной лишь АК, хотя и характеризуется заметным процентным повышением степени РЭПГ, тем не менее не оказывается достаточным для нивелирования отставания ее от нормального уровня.

Динамика содержания α -Т(мг%) в плазме крови и РЭПГ (%) у больных ОКИМ в результате антиоксидантотерапии

Показатели	Здоровые лица (контроль-К)	Больные			
		до лечения	% раз- ницы от К	после лече- ния	% раз- ницы от К
Перекисная резистентность эритроцитов	1) 12,8±0,95	35,8±1,11 ^x	+179,0	30,0±1,00 ^x	+134,0
	2) 11,4±0,91	34,3±0,99 ^x	+201,0	21,4±1,13 ^x	+ 88,0
	3) 12,4±0,93	31,8±1,09 ^x	+156,0	18,1±1,12 ^{xx}	+ 46,0
	4) 11,7±0,97	33,7±1,16 ^x	+188,0	14,1±1,13 ^{xxx}	+ 20,5
α -токоферол	1) 1,4±0,04	0,6±0,05 ^x	-57,0	0,8±0,09 ^x	-43,0
	2) 1,1±0,03	0,5±0,06 ^x	-55,0	0,7±0,12 ^x	-27,0
	3) 1,3±0,07	0,8±0,06 ^x	-38,0	1,2±0,13 ^x	- 8,0
	4) 1,3±0,09	0,9±0,09 ^x	-31,0	1,5±0,11 ^x	+15,0

Примечание. Обозначения те же, что и в табл.1

Изолированное применение α -Т в комплексе с ординарными методами лечения оказывается более результативным и характеризуется резким повышением РЭПГ, еще более возрастающим при сочетанном применении α -Т с АК, являющейся, как отмечалось, достаточно мощным синергистом α -Т. Не менее демонстративным является и факт постепенно развивающегося на этом фоне упорядочения уровня α -Т в плазме крови как важного показателя состояния реакций СРО липидов в Э и МЭ. Вышеотмеченное является красноречивым подтверждением эффективности предложенного метода в обратном развитии клинических проявлений ОКИМ и патологических нарушений ПЖ.

Поступила 20.04.95

**ՀԻՊՈՔՍԻԿ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇԸ ՈՐՊԵՍ
ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՀԵՄՈԼԻՉԻ ՆԿԱՏԱՄԱՐ
ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԴԻՍԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՔՈՒՄ
ԸՆԿԱԾ ԳՈՐԾՈՆ ՍՐՏԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՆԵՐԻ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Կ. Գ. Ղարազյոզյան, Հ.Վ. Մելքունյան, Դ.Մ. Գեվորգյան, Ս.Ս. Հովսեփյան,
Մ.Կ. Ղարազյոզյան, Ա.Յ. Պողոսյան, Մ.Մ. Էղիշյան, Գ.Ա. Գեվորգյան,
Լ.Լ. Դանիիրյան, Վ.Վ. Օրդյան, Գ.Վ. Էլրակյան

Մեր կողմից մատնանշվել է, որ սրտի սուր ինֆարկտի ժամանակ էրիթրոցիտներում և նրանց թաղանթներում տեղի է ունենում ազատ ռադիկալային

բայրացիների ընթացքի արագացում: Բացահայտվել է, որ էրիթրոցիտներում առտունձնապես էրիթրոցիտների թաղանթներում մալոնալին դիալդեհիդի բարձր միասությունների առկայությունը զուգորդվում է արյան էնդոզեն α -տոկոֆերոլի պահպանման զգալի նվազումով: Պրո- և հակաօքսիդային համակարգերի միջև արգարգացող անհավասարակշռվածությունը ուսումնասիրված վիճակների պայմաններում կանոնավորվում է մեր կողմից առաջարկված այսպես կոչված զուգորդված հակաօքսիդանտաթերապիայի մեթոդի կիրառման շնորհիվ: Վերջինս հիմնված է ասկորբինաթթվի ներմկանային և α -տոկոֆերոլի պերորալ ներմուծման համակարգի զուգորդված ներմուծումների վրա: Նշված մեթոդի կիրառման շնորհիվ հստակվում է կարգավորել էրիթրոցիտներում և նրանց թաղանթներում միաստանն ենթարկված ֆոսֆոլիպիդ-ֆոսֆոլիպիդային հարաբերությունը, ինչպես նաև լիմֆատիկները ազատ ռադիկալային ռեակցիաների ինտենսիվության նստահիմունը, հասցնելով այն ֆիզիոլոգիական նորմերի:

HYPOXIC SYNDROME AS PATHOGENETIC COMPONENT IN DISORDERS OF ERYTHROCYTE RESISTANCE TO PEROXIDIC HAEMOLYSIS IN ACUTE CARDIAC INFARCTION CLINIC

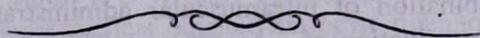
*K.G.Karageuzyan, H.V.Melkoumyan, D.M.Gevorkyan,
S.S.Hovakimian, M.K.Karageuzyan, A.Y.Poghossian, M.M.Edilyan,
G.A.Gevorkian, L.L.Danilova, V.V.Ordyan, G.V.Elbakian*

It was demonstrated that acute cardiac infarction was accompanied by significant activation of free radical peroxidation processes both in erythrocytes (E) and erythrocyte membranes (EM). The results obtained have shown that high concentrations of malonic dialdehyde cause in E and especially in EM a pronounced decrease of endogenous α -tocopherol content in the blood plasma. Disbalance appearing in the ratio between pro- and antioxidant compounds was normalized using the method of combined antioxidantotherapy suggested by us. The main essence of the method is in combination of intramuscular administrations of ascorbic acid with peroral introduction of α -tocopherol. This method of treatment leads to normalization of phospholipid-phospholipid interrelations both in E and EM, as well as to the limitation of peroxide forming reactions intensity.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Карагезян К.Г., Геворкян Д.М.* Вопр. мед. химии, 1989, 5, с. 27.
2. *Погосян Н.Р.* Дис. канд. Ереван, 1981.
3. *Limber G., Davis R.T. et al.* Blood, 1970, 36, 1, p. 111.
4. *Lowry D.H., Rosenrough N.I., Farr A.L. et al.* J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 2555.
5. *Бенисович В.И., Идельсон Л.И.* Вопр. мед. химии, 1973, XIX, 6, с. 597.
6. *Владимиров Ю.А.* Биохимия, 1966, 31, 5, с.507.
7. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
8. *Duggan D.D.* Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, p. 116.
9. *Карагезян К.Г.* Лаб. дело, 1969, 1, с.3.

10. *Карагезян К.Г., Вартанян Г.С., Паносян А.Г.* Бюлл. экспер. биол. и мед., 1981, 8, с. 35.
11. *Карагезян К.Г., Сафарян М.Д., Амадуни В.Г.* Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1980, 1, с. 61.
12. *Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Адоңц К.Г. и др.* Вопр. мед. химии, 1982, 5, с. 58.
13. *Карагезян К.Г., Бадалян Г.О., Данилова Л.Л. и др.* Кровообращение АН АрмССР, 1985, 3, с. 24.
14. *Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Геворкян Э.М. и др.* В кн.: Биоантиоксидант. Черноголовка, 1986, 2, с. 24.
15. *Мхитарян В.Г., Геворкян Д.М.* Биол. ж. Армении, 1980, 33, 6, с.611.
16. *Данилова Л.Л.* Дис. канд. Ереван, 1985.
17. *Ордян В.В.* Дис. канд. Ереван, 1986.
18. *Элбакян Г.В.* Дис. канд. Сочи, 1984.
19. *Ерин А. И.* ДАН СССР, 1983, 273, 2, с. 489.
20. *Ерин А.И.* Биохимия, 1983, 48, 11, с. 1855.
21. *Boyd E.J.S., Wormsley K.G.* Int. J. Pancreatology, 1988, 3, 2-3, p. 111.
22. *Jutley J.K., Kelleher J., Bremman T.G. et al.* Gut., 1988, 29, 8, p.1093.
23. *Tnoue K., Hosotani R., Tatemoto K. et al.* Dis. Sci., 1988, 33, 7, p.929.
24. *Keleman D.* Török Sebeszet, 1988, 41, p.73.
25. *Lesi G., Merli D'Eril G.V., Scotta M.S. et al.* Int. J. Pancreatology, 1988, 3, p. 201.
26. *Neiderau G., Grass K.A., Silver G. et al.* Gastroenterology, 1988, 15, 6, p. 1648
27. *Robert J.N., Toledano A.E., Huang G. et al.* J.Med., 1988, 55, 5, p.365.
28. *Schultz I., Ullrich K., Fromter E. et al.* Pbl. Arch. Ges. Physiol., 1965, 284, p. 360.
29. Актуальные проблемы муковисцидоза (под ред. М.Я.Студенникина и В.Чупича). М., 1977.
30. *Крепс Е.М.* Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. В кн.: XXII Баховские чтения. Л., 1967.
31. *Крепс Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л., 1981.



УДК 614.815: 621.235

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ АРМЕНИИ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

*Н.М.Оганесян, А.С.Погосян, К.В.Асрян,
А.К.Абрамян, С.А.Маликоян, Г.М.Тироян*

*/Республиканский научный центр радиационной медицины
и ожогов МЗ РА/*

Ключевые слова: ликвидаторы, авария, Чернобыльская АЭС, ионизирующие излучения, лучевые повреждения, хромосомные aberrации, кластогенный фактор

Авария на ЧАЭС, обусловившая облучение огромного контингента людей и заражение радионуклидами обширных территорий, вызвала большое внимание к медицинским аспектам действия ионизирующего излучения [1-9]. Последствия этой аварии коснулись также Армении. Более 3000 жителей республики явились ликвидаторами этой аварии, в связи с чем начиная с 1986 г. в нашем институте было организовано наблюдение за состоянием здоровья ликвидаторов, а также разработаны мероприятия по их лечению и реабилитации. С этой целью в 1987 г. создан Республиканский регистр для всех лиц, подвергшихся воздействию радиации. В регистр занеслись персональные данные по итогам ежегодных медосмотров. Наблюдение за ликвидаторами осуществляется по 3-этапной системе: диспансерное — стационарное — реабилитационное. В настоящее время под диспансерно-поликлиническим наблюдением находится около 2000 ликвидаторов. Контрольная группа сравнения включает лица, не имевшие контакта с источниками ионизирующих излучений. Возраст ликвидаторов — в пределах 20-56 лет, в основном — 31-40 лет. Доза облучения по официальным документам составляла от 1,0 до 25,0 бэр.

Материал и методы

Помимо общеклинического обследования, у всех ликвидаторов проводили определение иммунологического и гормонального статусов, общую радиометрию тела и щитовидной железы, ЭЭГ, анализ хромосомных aberrаций лимфоцитов, а при показаниях — ЭКГ с физической нагрузкой, реовазографию, доплеровский анализ общей и мозговой гемодинамики, спирографию, эндоскопию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сонографию внутренних органов и др. не-

обходимые исследования. Большое внимание уделялось оценке поглощенных доз с помощью биодозиметрии, в том числе методов, разработанных в нашем институте (денситогеометрия лимфоцитов и эритрометрия) с параллельным определением хромосомных aberrаций.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов 9-летних наблюдений показывает, что в целом заболеваемость среди ликвидаторов республики соответствует данным других стран. Ведущее место в структуре заболеваемости занимает патология нервной системы, функциональные расстройства которой (вегетососудистая дистония, неврастения, астенический синдром) составляют — 53,5%, а органические поражения — 46,5%, при этом за последние годы наблюдения отмечается тенденция к увеличению органической патологии. Необходимо указать на четкую зависимость частоты заболеваемости от года пребывания в зоне аварии. Среди органических заболеваний нервной системы подавляющее большинство (77,8%) составляют больные с недостаточностью мозгового кровообращения и дисциркулярными энцефалопатиями, в том числе и преходящими нарушениями мозгового кровообращения (55%). У этих больных на доплерограммах выявлены изменения мозговой гемодинамики в виде недостаточности мозгового кровообращения в различных бассейнах головного мозга, причем в подавляющем большинстве случаев (37,2 из 41,9%) недостаточность имела место в вертебробазилярном бассейне. В 16,8% случаев выявлена ангиодистония мозговых сосудов, в 19% — диффузные атеросклеротические изменения магистральных артерий головного мозга. Данные ЭЭГ свидетельствуют, что в 50,4% выявлены заинтересованность диэнцефальных структур мозга и умеренно выраженные нарушения корково-подкорковых взаимоотношений. Это позволяет сделать предположение, что в основе ангиодистонических и эмоционально-волевых нарушений лежит корково-подкорковый дисбаланс.

Известно, что в результате облучения возникают нарушения липидного обмена в мембранах нейронов и глиальных клеток, что в свою очередь может вызвать нарушения регионарного кровотока. Нами выявлено нарушение липидного обмена, в частности повышение уровня фонового, ферментативного и неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме и эритроцитарных мембранах крови больных. Это значит, что увеличение числа больных с органическими поражениями нервной системы может быть связано как с нарушением мозговой гемодинамики, так и отдаленными последствиями воздействия ионизирующего излучения на ЦНС.

Изучение состояния сердечно-сосудистой системы в динамике показало, что в последние годы наблюдается значительное снижение количества больных нейроциркуляторной дистонией с 40% в 1987 до 2% в 1994 г. При этом гипокинетический тип реакции на

физическую нагрузку переходит в нормокинетический. В то же время возросло число больных с органическими поражениями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь) с 2% в 1987 до 18% в 1994 г. с обратной реакцией сердечно-сосудистой системы на нагрузку.

Динамическое наблюдение за состоянием дыхательной системы показало, что в период с 1987 по 1994 г. отмечалось постепенное нарастание числа больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с 15 до 50%. Изучение вентиляционной функции легких выявило прогрессирование вентиляционных нарушений, что обусловлено повреждением альвеолярных капилляров с замещением их соединительной тканью и является важным патогенетическим механизмом в развитии пневмосклероза.

Изучение состояния пищеварительной системы показало, что заболевания ЖКТ встречаются в 42% случаев, из них у 25,3% больных имеют место воспалительные заболевания желудка и кишечника, в 15,4% — печени и желчных путей, язвенная болезнь диагностирована у 1,3% больных. Нами установлено, что по сравнению с 1987 г. в 1994 г. увеличилось число больных с воспалительными заболеваниями ЖКТ, печени и желчных путей и уменьшилось число больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки.

В периферической крови ликвидаторов наблюдается снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов, сдвиг лейкоформулы влево, повышение толерантности плазмы к гепарину, снижение протромбинового индекса.

Изучение состояния гипофизарно-тиреоидной системы ликвидаторов основывается на данных клинического осмотра, определении в крови уровней тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и сравнительного анализа указанных параметров с контролем. В течение 5 лет после аварии у 15-20% обследованных была выявлена гиперплазия щитовидной железы I-II степени, которая, по нашему мнению, связана скорее всего с воздействием факторов, вызывающих эндемию зоба, и не отличается от уровня основной популяции жителей республики, не имеющих контакта с ионизирующим излучением. Анализ уровня тиреоидных гормонов в динамике показал, что в первый год после аварии на ЧАЭС уровень T_3 , T_4 и ТТГ у ликвидаторов был значительно повышен и имела место активация функции щитовидной железы. Дальнейшие наблюдения характеризовались снижением уровней T_3 и T_4 гормонов до нормальных, в то время как уровень ТТГ продолжает статистически достоверно превышать контрольный уровень. В результате проведенного анализа по изучению взаимосвязи между показателями клеточного иммунитета и гормонами, характеризующими функцию щитовидной железы, существенных корреляционных взаимоотношений между ними не установлено.

Изучение иммунологического статуса ликвидаторов выявило иммунодефицит клеточного типа, увеличение числа 0-лимфоцитов, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической

крови (в частности, процента фагоцитирующих клеток, фагоцитарного числа и переваривающей способности), а также комплементарной активности сыворотки крови и снижение антиинфекционной резистентности, что проявилось выраженными дисбиотическими явлениями в составе аутомикрофлоры кожи, полости рта и кишечника и способствовало развитию у ликвидаторов таких форм заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют иммунные механизмы (хронические рецидивирующие воспалительные заболевания дыхательных путей, ЖКТ и т.д.).

Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов свидетельствуют, что процент хромосомных aberrаций ликвидаторов, постепенно нарастая, достиг в 1992 г. $7,56 \pm 0,23$, $P < 0,001$ (при контрольном уровне — $1,23 \pm 0,27$). Однако после некоторого снижения в 1993 г. ($6,37 \pm 0,17$) в 1994 г. уровень цитогенетических изменений вновь возрос и составил $9,75 \pm 0,97$ ($P < 0,001$). На фоне описанных выше цитогенетических изменений важное значение приобретают нарушения функции мужских гонад, которые выражаются в увеличении тератологических форм сперматозоидов. Полученные данные указывают на некоторую зависимость нарушения сперматогенеза от цитогенетических изменений. Важным моментом в картине нарушений сперматогенеза у обследованных является тот факт, что выраженное увеличение тератологических форм сперматозоидов проявляется на фоне нормальной концентрации сперматозоидов в эякуляте.

Полученные результаты, по-видимому, свидетельствуют о начале проявления мутагенного эффекта малых доз радиации. Хромосомные aberrации, которые мы наблюдали у ликвидаторов в последние годы, начинают проявляться уже в виде определенных нарушений в организме, в частности в изменении спермограмм. Особенно важно учесть, что при этом может страдать аппарат воспроизводства, свидетельствующий о том, что вред, нанесенный организму одного поколения, может проявляться также и во втором и даже в третьем поколениях.

Большой интерес представляют изменения кластогенного фактора (КФ) у ликвидаторов Чернобыльской аварии. Эта часть работы проводится нами совместно с группой специалистов из Университета им.Кюри (Париж), руководимой доктором Эмери и группой из Израильского Университета им. Бен-Гуриона (проф. Голдсмит). Результаты исследований наличия кластогенных факторов в плазме крови ликвидаторов показали, что через 7-8 лет после аварии их уровень был в 2-5 раз и более выше чем в контроле ($P < 0,001$, контрольная группа — $3,0 \pm 0,32$).

Цифры означают количество хромосомных aberrаций на 100 клеток. Эта закономерность не только сохраняется, но и прогрессирует с течением времени и находится в прямой зависимости от полученной дозы. В качестве мер воздействия на этот процесс французской стороной был предложен новый антиоксидантный препарат танакан, испытанный нами на группе добровольцев-ликвидаторов.

Курс лечения составил 1 месяц по 1 таблетке 2-3 раза в день. Полученные данные показывают, что процент хромосомных aberrаций в культурах клеток крови ликвидаторов, получивших танакан, снизился в среднем почти в 3 раза. Была установлена также нормализация содержания общих липидов, бета-липопротеидов, фонового ПОЛ в плазме крови, НАДФ.Н-зависимого ферментативного ПОЛ в эритроцитарных мембранах. Предварительные данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что препарат танакан обладает выраженным антикластогенным действием, а также антиоксидантными свойствами. Аналогичные, пока предварительные, данные получены нами при испытании отечественного препарата лоштак.

Таким образом, наблюдения за ликвидаторами Чернобыльской аварии в Армении показали, что несмотря на длительный срок, прошедший после аварии, у них прогрессирует соматическая заболеваемость. При этом характерной особенностью является постепенный переход функциональной патологии в органическую. Нарастающий параллельно с этим уровень хромосомных aberrаций, изменения сперматогенеза и кластогенного фактора требуют проведения длительного мониторинга и изыскания новых профилактических и лечебных средств, особенно применения антиоксидантов.

Поступила 10.05.95

**ՉԵՐՆՈՒԲԻԼՅԱՆ ԱՏՈՄԱԿԱՅԱՆԻ ՎԹԱՐԻ
ՀԵՏԵՎԱՆՔՆԵՐԻ ՎԵՐԱՑՄԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻՆ
ՄԱՍՆԱԿՅԱԾ ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲՆԱԿՉՈՒԹՅԱՆ
ԱՌՂՋԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԸ**

*Լ.Մ.Հովհաննիսյան, Ա.Ս.Պողոսյան, Կ.Վ.Ասրյան,
Ա.Կ.Արրահամյան, Ս.Ա.Մայիկոյան, Գ.Մ.Տիրոյան*

Չերնոբիլյան ատոմակայանի վթարի հետևանքների վերացման աշխատանքներին Հայաստանից մասնակցած անձանց առողջական վիճակի հսկողությունը սկսած 1986 թ. իրականացվում է ճառագայթային բժշկության ինստիտուտում:

Հիվանդացության կազմում իշխող տեղ է գրավում նյարդային համակարգի ախտահարումը: Դինամիկայում նկատվում են թոքերի խրոնիկական ոչ սպեցիֆիկ եւ ստամոքս-աղիքային համակարգի բորբոքային հիվանդություններ:

Հայտնաբերվել է բջջային տիպի իմունոդեֆիցիտ, ծայրամասային արյան նեյտրոֆիլների ֆագոցիտար ակտիվության, ինչպես նաև արյան կոմպլեմենտային ակտիվության եւ հակաինֆեկցիոն ռեզիստենտության իջեցում:

Ֆունկցիոնալ ախտահարումներն աստիճանաբար վախճվում են օրգանականի, որին զուգընթաց ավելանում է կլաստոգեն գործոնը, քրոմոսոմային սերրոացիաների մակարդակը, խանգարվում է լիկվիդատորների սպերմատոգենեզը, որը պահանջում է տեսական մոնիտորինգ եւ նոր կանխարգելիչ բուժական միջոցների ստեղծում:

HEALTH STATE OF ARMENIAN PEOPLE WHO TOOK PART IN LIQUIDATION OF CONSEQUENCES OF CHERNOBYL ACCIDENT

*N.M.Hovanissian, A.S.Poghosian, K.V.Assrian,
A.K.Abrahamian, S.A.Malikoyan, G.M.Tiroyan*

In this research we have dealt with the multiple analysis of the health state of Armenians, who took part in liquidation of consequences of Chernobyl accident, and carried out comparative analysis of the metabolism of lipids, the levels of the cellular and humoral immunity under control. In the structure of disease incidence of "liquidators" the first place belongs to the pathologies of the nervous system. The dynamic study and dopplerographic investigations show an increase of organic damage of nervous system, which is connected with the affection of several main vessels of the brain. We have found a statistically valid increase of the level of fermentative and nonfermentative oxidation of lipids as compared with the control. The comparative analysis of immunological reactivity shows decreased level of T-, B-lymphocytes in peripheral blood, depression of immunophagocytic ability of neutrophils and increased levels of A₁M-immunoglobulins. It is concluded that all alterations are conditioned by the influence of radiation on the vessels and break of neuro-endocrine regulation of immunity.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильин Л.А.* Мед. рад., 1991, 12, с. 9
2. *Романенко А.Е.* Мед. рад., 1991, 2, с. 41.
3. *Булдаков Л.А.* Радиобиология, 1991, 31, 4, с. 527.
4. *Книжников В.А.* Мед. рад., 1991, I, с. 9.
5. *Ярмоненко С.И.* Мед. рад., 1992, I, 4.
6. *Зубовский Г.А.* Мед. рад., 1992, I, с. 35.
7. *Басков Н.П.* Мед. рад., 1993, 38, с. 32.
8. *Дударев А.А.* Мед. рад., 1993, 8, с. 13.
9. *Халитов Р.И., Цыб А.Ф.* Мед. рад., 1994, 3, с. 6.



ПЕРИТОНИТЫ И АБСЦЕССЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С УЧАСТИЕМ НЕКЛОСТРИДАЛЬНОЙ АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ

С. С. Оганесян

*/Ереванский государственный медицинский университет
им. М. Гераци, каф. хирургических болезней N2, РМЦ "Армения"/*

Ключевые слова: неклостридиальные анаэробы, перитонит,
абсцесс, брюшная полость

Причиной развития неклостридиальной инфекции в брюшной полости в основном является инфицирование нормальной флоры кишечника после травмы, перфорации полых органов и оперативных вмешательств. Частота выделения бактериоидов после обширных оперативных вмешательств на кишечнике достигает 81%.

На сегодняшний день нет единого подхода к клинико-этиологическим особенностям абсцессов и перитонитов после различных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Рассмотрению микробного фактора в возникновении и развитии гнойных послеоперационных осложнений посвящено множество работ, в результате которых с большой убедительностью было доказано, что нагноения в брюшной полости происходят лишь при участии патогенных микробов, чаще обитающих в желудочно-кишечном тракте. В течение длительного времени большинство хирургов придерживались того мнения, что подавляющая часть гнойников в брюшной полости и перитонитов обусловлена кишечной палочкой или же ее ассоциациями с различными аэробными микроорганизмами.

Не отрицая этого, сегодня можно утверждать, что перитонит — это всегда инфекция полимикробная и в ее этиологии роль кишечной палочки меньше, чем это принято считать. Она лишь только лучше растет на питательных средах.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что в этиологии и патогенезе перитонита и абсцессов брюшной полости важную роль играют не только (и не столько) аэробные, но и анаэробные микроорганизмы. Учитывая эти данные, по-новому рассматриваются некоторые стороны патогенеза, клиники, диагностики и лечения инфекций брюшной полости.

Целью данной работы явилось изучение роли и значения неклостридиальной анаэробной микрофлоры в развитии перитонитов и абсцессов брюшной полости. На основании проведенных клинико-

экспериментальных исследований и анализа полученных данных разработана комплексная методика диагностики, профилактики и лечения указанных гнойных осложнений.

Под нашим наблюдением находилось 206 больных, у которых имелись перитониты и абсцессы брюшной полости, в том числе и после различных брюшнополостных операций (86 больных).

Микробиологическое изучение экссудата и гноя из брюшной полости в аэробных и анаэробных условиях показало, что в большинстве случаев отмечалось выделение микробных ассоциаций, состоящих из 2-3 видов облигатных анаэробных и 2-3 видов аэробных микроорганизмов. Изучение видового состава анаэробных микроорганизмов показало, что подавляющее большинство штаммов составили представители семейства бактероидов. Основными представителями факультативно-аэробной и аэробной микрофлоры явились кишечная палочка, стафилококк и др.

Причем следует отметить, что клинико-микробиологический анализ материала дает возможность предположить, что некоторые ассоциации бактероидов, анаэробных кокков с кишечной палочкой, стафилококком, а также ассоциации анаэробов между собой, на наш взгляд, физиологически обусловленное явление, имеющее свои предпосылки. Во всяком случае мы неоднократно убеждались, как некоторые анаэробы проявляют сателлитизм друг к другу а также к некоторым факультативно-анаэробным (аэробным) микроорганизмам. То же самое мы наблюдали в эксперименте, когда, используя различные сочетания аэробных и анаэробных микроорганизмов, наибольший процент результативности получения анаэробных абсцессов был отмечен при применении анаэробных кокков совместно с кишечной палочкой.

Среди больных с различными формами перитонитов строго анаэробные перитониты, т.е. перитониты, из экссудата которых выделены лишь анаэробы, наблюдались в 30,3%, среди больных с абсцессами брюшной полости различной локализации строго анаэробные абсцессы были обнаружены уже в 50,8%. У всех остальных больных инфекционный процесс в брюшной полости протекал с участием смешанной анаэробно-аэробной микрофлоры. Причем следует отметить, что именно в этих случаях отмечалось наиболее тяжелое состояние больных. Заболевание протекало с выраженными токсическими явлениями, больные жаловались на разлитую боль по всему животу и вздутие, жажду, тошноту, рвоту. Лабораторные показатели у этих групп больных характеризовались более выраженными отклонениями как от нормы, так и от группы больных, у которых абсцессы и перитониты протекали при участии лишь аэробной или же только анаэробной микрофлоры.

Нами была обнаружена характерная закономерность — длительно протекающие абсцессы и перитониты способствуют изменению микрофлоры в сторону анаэробной. Так, при перитонитах, возникших при деструктивных формах холециститов, а также при прободении гастродуоденальных язв очень часто обнаруживается безмик-

робное воспаление брюшины, в то время как через 6-12 часов из экссудата брюшной полости выделялись аэробы, а в более поздние сроки — строгая неклостридиальная микрофлора как в чистом виде, так и в ассоциациях с факультативно-анаэробной и аэробной микрофлорой. Основным фактором, способствующим изменению микрофлоры в сторону анаэробной, на наш взгляд, является выраженный парез кишечника, отсутствие перистальтики и застой кишечного содержимого, что в конечном итоге способствует бурному и быстрому размножению анаэробов толстой кишки и распространению их в верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Немаловажную роль при этом играет также повышение проницаемости стенок кишечника и вторичное инфицирование брюшной полости. Все это в какой-то мере объясняет более высокий процент участия неклостридиальных анаэробных микроорганизмов в возникновении более поздних осложнений брюшной полости — абсцессов, по сравнению с перитонитами.

При сравнении общей клинической картины перитонитов, протекающих с участием неклостридиальных анаэробов, с обычными перитонитами выявляются некоторые нюансы заболевания, свойственные больше неклостридиальным перитонитам. Во-первых, это некоторое несоответствие внешних (более легких, менее выраженных) симптомов заболевания с общим состоянием больного и данными некоторых объективных показателей. Заболевание развивается как бы исподволь, не характеризуясь на первых этапах выраженными симптомами классического "острого живота". Это обстоятельство чревато опасностью запоздалой диагностики, поздней релапаротомией со всеми вытекающими из этого отрицательными последствиями.

Ранними симптомами начинающегося (или продолжающегося) неклостридиального перитонита, внутрибрюшных гнойников являются: неразрешающийся парез кишечника при отсутствии явлений раздражения брюшины, небольшая палъпаторная болезненность квалифицируется при этом как обычная послеоперационная; эйфория, неадекватность поведения больного, психозы; выраженная "немотивированная" тахикардия; несоответствие показателей пульса и температуры, начинающиеся симптомы острой почечной недостаточности. В постановке диагноза помогают данные лабораторных исследований крови, выполненных в динамике (лейкоцитоз, анемия, сдвиг лейкоформулы влево, лимфопения, возрастание лейкоцитарного индекса интоксикации). Бактериоскопия нативного материала и обнаружение в препарате грамтрицательных палочек делает постановку диагноза неклостридиального перитонита почти достоверной до получения данных микробиологического исследования.

Нашей целью явилось выявление наиболее характерных клинических и лабораторных проявлений интоксикации у больных с неклостридиальной анаэробной инфекцией, выработка на основании их критериев определения степени тяжести эндотоксикозов и

обосновании проводимого лечения. Степень тяжести интоксикации не зависела от нозологии заболевания, но имела прямую зависимость от распространенности инфекционного процесса в брюшной полости и от тяжести и характера сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др.).

Причиной ряда патологических проявлений интоксикации при неклостридиальной инфекции выступает развитие ДВС-синдрома в той или иной степени и обусловленные им нарушения микроциркуляторного кровотока в тканях и органах. К таким проявлениям мы относим: 1) нарушения функции ЦНС (эйфоричность, отсутствие критической оценки окружающего, дезориентация и оглушенность, вплоть до глубокого помрачения сознания и комы); 2) нарушение функции внешнего и тканевого дыхания (одышка, акроцианоз, снижение артериализации крови, артериовенозной разницы по кислороду); 3) нарушение функции почек (олигурия, анурия); 4) геморрагические и тромботические проявления (кожные высыпания, петехии, кровоизлияния в местах инъекций, некрозы кожи); крайне неблагоприятные местные регенеративные процессы (обилие некротических тканей, прогрессирование процесса часто с переходом на переднюю брюшную стенку и т.д.).

У всех обследованных нами больных при изучении системы гемостаза путем исследования 19 показателей были выявлены выраженные нарушения. Практически у всех выявлялась либо I фаза синдрома ДВС и реальная коагулопатия, либо II фаза (коагулопатия потребления) синдрома ДВС и потенциальная гиперкоагуляция. Определялась четко выраженная зависимость глубины нарушений от тяжести состояния больных, распространенности гнойных процессов в брюшной полости. Следует отметить, что показатели коагулограммы, наиболее часто используемые в клинической практике (уровень фибриногена, толерантность плазмы к гепарину и т.д.), часто были неинформативными и варьировали от выраженной гипокоагуляции до резкой гиперкоагуляции. В то же время многие показатели свидетельствовали о напряженном функционировании системы гемостаза, о циркуляции в организме активных ферментов системы гемостаза — тромбина и пламина, об уменьшении общей антикоагулянтной активности плазмы и указывали на участие тромбоцитарного звена системы в данном патологическом процессе.

Результаты исследований системы гемостаза показали, что тяжелый эндотоксикоз, сопутствующий неклостридиальной анаэробной инфекции, приводя к развитию ДВС, опосредует свое действие через активацию тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза.

Начальные, доклинические, признаки ДВС можно выявить до использования лабораторных методов: повышенное свертывание крови в иглах, катетерах и пробирках уже можно рассматривать как проявление гиперкоагуляции, и, наоборот, длительные кровотечения из мест инъекций, легкое образование синяков и гематом, геморрагий свидетельствуют о гипокоагуляции.

В то же время нет сомнений в том, что решающая роль в диагностике ДВС-синдрома принадлежит методам специальной лабораторной диагностики, причем наиболее отчетливыми показателями ДВС является обнаружение в крови тромбоцитопении, продуктов деградации фибрина-фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономер, снижение уровня фибриногена, протромбина, факторов V и VIII. Однако, как уже было сказано выше, в случае низкой активности и хронического течения ДВС-синдрома количество тромбоцитов и уровень фибриногена могут оставаться в нормальных пределах и даже повышаться. Это может отражать не только их малое потребление, но и высокие компенсаторные возможности организма.

При анализе полученных нами данных оказалось, что общая коагуляционная активность крови и тесты, охватывающие все три фазы гемокоагуляции, не изменялись. Значительно изменялись тесты, характеризующие ДВС-синдром. Так, наблюдалось увеличение концентрации фибриногена у половины больных в среднем на $200 \pm 11.6 \text{ мг\%}$, у остальных уровень его колебался в пределах нормы. Фибриноген "В" у подавляющего большинства обследованных был резко положительным.

Паракоагуляционные тесты (тест эталонной желатинизации и протамин-сульфатный тест) были изменены почти у всех больных, причем первый тест был резко положительным у 46,6% больных, у 40% был положительным и у 13,4% — слабо положительным. Протамин-сульфатный тест был резко положительным у 91,2% обследованных больных. Активность фактора XIII в основном не изменялась, однако тромбоцитарный фактор III был увеличен в среднем на 9% у одной трети больных, у остальных колебался в пределах нормы. Продукты деградации фибриногена были повышены у подавляющего большинства больных, ретракция кровяного сгустка у всех больных была усилена в среднем на 15%. У больных, имеющих диффузные формы перитонитов, содержание антитромбина III резко уменьшалось, в ряде же наблюдений он не обнаруживался, что указывало на истощение запаса или понижение синтеза основного физиологического антикоагулянта и увеличение риска возникновения тромбоза. В этих случаях гепаринотерапия была неэффективной, так как антикоагулянтное действие гепарина проявляется при его взаимодействии с кофактором — антитромбином III. Введение большим свежей плазмы — источника антитромбина III в количестве 200-300 мл однократно или многократно в зависимости от особенностей клинического течения и степени восстановления соответствующих показателей коагулограммы повышало эффективность гепаринотерапии.

При изучении периферического кровотока по данным бульбарной капилляроскопии у больных бактериальным шоком были выявлены выраженные изменения микроциркуляции — уменьшение числа функционирующих капилляров, спазм артериол, извитость, аневризматические выпячивания, неравномерность калибра, запустева-

ние, наличие тромбоцитарных агрегатов в сосудистом русле — сладж-феномен, замедление кровотока в артериальном и веноулярном отделах микроциркуляторного русла. За счет внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови сосудистый рисунок становится нечетким, прерывистым. При продолжительности шока более 48-72 часов изменения микроциркуляции были настолько выражены, что позволяли говорить о развитии микроциркуляторного блока.

Аналогичные данные нами были получены в эксперименте при моделировании гнойного процесса, протекающего с участием смешанной анаэробно-аэробной микрофлоры. Состояние сосудистой проницаемости определяли по методу М.П.Горизонтовой по отложению частиц коллоидной туши на поверхности микрососудов, подсчет содержания гистамина производили в их пленчатых препаратах флюоресцентным методом с использованием ортофталиевого альдегида фирмы "Serva". Наблюдались тяжелые расстройства в системе микрогемодинамики. Повышенная сосудистая проницаемость сопровождалась выходом из просвета сосуда плазменных белков и форменных элементов крови, возникали дистрофические изменения в эндотелиоцитах, явления сладжа эритроцитов, положительного лейкотаксиса, тромбообразования. Результаты морфологического и флюоресцентно-микроскопического анализа показали, что в механизме повышенной проницаемости микрососудов в регионе патологического процесса важную роль играют секретируемые тканевыми лаброцитами биогенные амины (гистамин), о чем свидетельствовала выраженная дегрануляция тучных клеток на поздних этапах развития патологического процесса, сопровождающаяся усиленным поступлением гистамина в перикапиллярное пространство. Наличие в стенках микрососудов фиксированных иммунных комплексов на этапах развития патологического процесса, вызванного анаэробной флорой, свидетельствует о том, что в патогенезе воспаления заинтересованы также и иммунопатологические механизмы, которые обуславливают пролонгированное течение васкулитов и генерализацию воспалительного процесса в целом.

Анализ данных показал, что при экспериментально воспроизведенной анаэробной инфекции поражаются как В-, так и Т-клетки-хелперы, взаимодействующие при развитии гуморального иммунного ответа, а также Т-киллеры — эффекторы клеточных иммунных реакций.

Исследования центральной гемодинамики у больных с диффузными формами перитонитов и тяжелой степенью интоксикации (бактериальным шоком) четко соответствовали особенностям развития гнойной инфекции и состоянию организма в целом. Наиболее типична гемодинамическая картина, которая часто позволяет распознавать шок, когда по всем остальным клиническим показателям его течение остается скрытым. У всех больных этой группы увеличивается минутный объем сердца на $70,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$), снижается общее периферическое сопротивление (на $51,8 \pm 1,9\%$) и среднее артериальное давление (на $24,8 \pm 1,1\%$, $p < 0,001$). При этом ударный

Объем увеличивался лишь у половины больных этой группы, а производительность сердца в основном возрастала за счет тахикардии.

Анализ динамики исследуемых показателей в олигоанурической стадии острой почечной недостаточности, имевшей место у всех умерших на конечных стадиях процесса, обнаруживал сохранение качественного единообразия сдвигов в группах с летальным исходом и выживших пациентов. В группе выживших сохранялись основные признаки, характеризующие гипердинамический ответ сердечно-сосудистой системы — отмечалась отчетливая тенденция к повышению общего периферического сопротивления с его нормализацией в конце стадии олигоанурии. Параллельно отмечалось улучшение сократительной способности миокарда, что выражалось в росте ударной работы обоих желудочков со снижением давления их заполнения.

Для умерших больных было характерным нарастание признаков декомпенсации кровообращения. Они проявлялись прогрессирующим падением производительности сердца, работы желудочков, развитием гипотонии, тахикардии с нарушением ритма. Наблюдалось также увеличение легочной гипертензии при одновременном возрастании легочно-артериального сопротивления.

При исследовании кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного баланса у наблюдаемых нами больных была обнаружена зависимость выявленных нарушений от тяжести состояния больных.

У больных с явлениями эндотоксикоза легкой степени не отмечалось значительных нарушений, что не требовало специальной корректирующей терапии. Таковой являлась сама операция, антибактериальная терапия, общая инфузионно-трансфузионная терапия. У больных с интоксикационным синдромом средней тяжести уже отмечались изменения показателей водно-электролитного обмена в виде невыраженной гипокалиемии, умеренной гипернатриемии. Была выявлена четкая зависимость: чем распространеннее были явления перитонита и выраженнее парез кишечника, тем гипокалиемия была более выраженной. У небольшой группы больных были отмечены нарушения в виде гиперкалиемии. Гиперкалиемию в плазме мы склонны объяснить клеточной гипокалиемией, и поэтому всем больным проводили терапию препаратами калия. При этом мы убедились, что опасность передозировки калия при тяжелой интоксикации без острой почечной недостаточности преувеличена. Даже после введения в процессе интенсивной терапии больших доз калия не компенсируются все его потери (особенно при обширных гнойных процессах), и в течение длительного времени остаются явления гипокалиемии. Повторные электрокардиографические исследования до и после проведения терапии калием свидетельствовали о благоприятной динамике в сторону нормализации калиевого обмена.

Наиболее выраженными были изменения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного состояния у больных с явлениями интоксикации тяжелой степени при обширных распространенных

процессах в брюшной полости. У большинства больных этой группы отмечена артериальная гипоксемия со снижением PO_2 артериальной крови (PaO_2) в среднем до 55-70 мм рт.ст. При благоприятном исходе PaO_2 постепенно нормализовалось к 8-12 дню, при неблагоприятном течении сохранялась стойкая гипоксемия. PO_2 венозной крови у большинства обследованных больных находилось на нижней границе нормы (в среднем 35 мм рт.ст.). При этом следует отметить, что стойкая гипоксемия сохранялась постоянно при неблагоприятном течении инфекционного процесса и летальном исходе заболевания. Не было четко выраженной однотипности изменений кислотно-щелочного состояния. Если у одних отмечались явления выраженного метаболического ацидоза, то у другой группы — метаболического алкалоза. У небольшой группы больных показатели кислотно-щелочного состояния были в пределах нормы, несмотря на общее тяжелое их состояние.

Большие изменения были обнаружены у наблюдаемых нами больных при изучении иммунного статуса, причем выраженность этих нарушений зависела от степени выраженности интоксикации и, может быть, даже способствовала этому. В результате проведенных исследований по иммунологическим показателям были выявлены три степени вторичного иммунодефицита: легкая, средняя и тяжелая, причем, как было сказано выше, степени тяжести вторичного иммунодефицита соответствовала степень тяжести интоксикационного синдрома и тяжесть состояния больных. Следует отметить, что иногда отсутствовала коррелятивная зависимость отдельных звеньев иммунитета от степени иммунодефицита. Тогда выявлялась четкая корреляция между степенью тяжести клинического течения заболевания и степенью вторичного дефекта иммунной системы. Ряд иммунологических показателей — уровень спонтанной супрессии и контраггугнаторная активность, функциональные характеристики нейтрофилов — были информативными в определении степени тяжести интоксикационного синдрома.

Не задаваясь целью выяснить причины интоксикации при неклостридиальных инфекциях брюшной полости, что выходило за пределы данной работы, мы постарались на основании проведенных исследований выявить наиболее характерные клинические и лабораторные проявления интоксикации и в их свете обосновать принципы интенсивной терапии, направленной на коррекцию выявленных нарушений гомеостаза.

Главным элементом в комплексном лечении брюшнополостных инфекций, протекающих с участием неклостридиальной анаэробной микрофлоры, является радикальное хирургическое вмешательство с ликвидацией инфекционного очага. Основными задачами комплексной терапии, проводимой в послеоперационном периоде, являются:

1. Нормализация функций органов и систем, коррекция нарушений гомеостаза:

- а) коррекция водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного состояния;

- б) коррекция белковых расстройств и анемии;
- в) коррекция нарушений гемостаза и нарушений микроциркуляции;
- г) улучшение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем;
- д) улучшение функций паренхиматозных органов;

2. Борьба с инфекцией и интоксикацией:

- а) общая антибактериальная терапия (антибиотики, метронидазол, диоксидин и их сочетания);
- б) экстракорпоральные методы детоксикационной терапии (плазмаферез, гемосорбция, ультрафиолетовое облучение крови).

3. Иммунокорригирующая терапия:

- а) иммуномодуляторы целенаправленной иммунокоррекции (Т-активин, тималин, В-активин-миелопид);
- б) неспецифические иммуностимуляторы (левамизол, декарис, нуклеинат натрия);
- в) аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови.

Поступила 26.06.95

**ԱՆԱԷՐՈՒՔ ՈՉ ԿԼՈՍՏՐԻԴԱԼ ՄԻԿՐՈՑԵԼՈՐԱՅԻ
ՄԱՍՆԱԿՅՈՒԹՅԱՄԲ ԸՆԹԱՅՈՂ ՈՐՈՎԱՅՆԻ
ԽՈՌՈՉԻ ԹԱՐԱԽԱԿՈՒՅՏՏԵՐ ԵՎ ՊԵՐԻՏՈՆԻՏՆԵՐ**

Ս.Ս. Հովհաննիսյան

Աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել անաէրոբ ոչ կլոստրիդյալ ճեղքաբերիկների դերը եւ նշանակությունը որովայնի խոռոչի թրախաւակույտների եւ պերիտոնիտների զարգացման մեջ:

Անցկացված կլինիկական փորձարարական հետազոտությունների եւ ստացված ավյալների վերլուծության հիման վրա մշակվել է ախտորոշման եւ բուժման համալիր մեթոդիկա:

Ոչ կլոստրիդյալ ինֆեկցիայի դեպքում ինտոքսիկացիայի արտահայտման աստիճանը որոշ լարորատոր նշաններն են՝ լեյկոցիտոզը, անեմիան, լիմֆոպենիան, ինտոքսիկացիայի լեյկոցիտար ինդեքսի բարձրացումը, հոմոնոստազի վիժվածությունը Տ.Ն.Ս. (ԺԹԻ)-համախտանիշի ձեւով, ջրա-աղային փոխանակության եւ քրվա-հիմնային հավասարակշռության խախտումը, իմուն համակարգի խանգարումը:

Բուժման գլխավոր էլեմենտն է ինֆեկցիայի օջախի հետոցմամբ ուղեկցվող արմատական համապատասխան վիրաբուժական միջամտությունն, որն անց է կացվում լիարժեք ինֆուզիոն դեզինտոքսիկացիոն բուժման հետ զուգահեռ:

PERITONITES AND ABSCESSSES OF THE ABDOMINAL CAVITY AT PARTICIPATION OF NONCLOSTRIDAL ANAEROBIC MICROFLORA

S.S.Hovanissian

The aim of this work has been to study the role and significance of nonclostridal anaerobic infection in the development of peritonites and abscesses of the abdominal cavity.

On the basis of our clinical and experimental researches and analysis of the data obtained a complex method of diagnosis and treatment of these pathologies has been elaborated.

The main element of the treatment is the radical and adequate surgical intervention with liquidation of the infection focus on the background of the complex corrective infusion therapy.



INDUSTRIAL HYGIENE OF WORKERS HEALTH CONDITION IN THE MANUFACTURE OF LEAD CRYSTAL

*L.A.Saryan, E.A.Babayan, R.D.Hovanessian,
L.G.Avakian, R.O.Ohanian, V.B.Kaphian, L.D.Vardazarian*

*/West Allis Memorial Hospital Industrial Toxicology Laboratory, West
Allis, WI, USA; Armenian Institute of General Hygiene and
Occupational Diseases, Yerevan, RA/*

Key Words: lead intoxication, hemoglobin, erythrocyte
protoporphirin

Armenia has been a center of glass production and use for several millennia [1]. Excavations at the prehistoric burial site known as Lchashen, located on the western shore of Lake Sevan, have revealed glass beads dating to 1500 BC. Glass artifacts such as blown flasks and bowls over 2000 years old, including both objects imported from nearby countries and wares of local manufacture, have been discovered during excavation of ancient Armenian sites such as Karmir bloor, Artashat and Garni near the city of Yerevan. During the middle ages glass manufactures gained an importance, and the medieval cities of Dvin and Ani, in particular, were noted centers of production. Due to their diversity of shapes, harmony of colors and broad applied use, Armenian handicrafts were in constant demand in neighboring countries.

Armenia is rich in the raw materials needed for glass manufacture, and has prospects for further development of this branch of industry. Presently, factories in the Armenian Republic fabricate glass for windows, electric insulation, optical applications, lighting, fiberglass, and lead crystal. Crystal products designed for light fixture are made at the Armenian Electric Light Plant near Yerevan. The manufacture of decorative lead crystal glassware in Armenia began about 25 years ago at the Armenian Lead Crystal Factory located near the town of Arzni.

Taking into account the fact that lead is a highly toxic substance, and that human lead exposure as well as lead contamination of the environment are matters of international importance for public health [2], the Environment Committee of the Armenian Engineers and Scientists of America, Inc. in collaboration with the Laboratory of Industrial Toxicology of the Armenian Institute of General Hygiene and Occupational Diseases, and with the financial support of benefactor Mr. Lemyel Amirian, is presently conducting a comprehensive research program to investigate lead exposure in Armenia. This article presents the

results of a portion of this study pertaining to the industrial manufacture of leaded crystal glassware at the Arzni Lead Crystal Factory.

Material and methods

Concentrations of lead oxide, quartz, potassium, potassium nitrate, soda ash, zinc oxide, arsenic and nickel in air were measured in 188 samples taken from the raw material preparation workshop. Additional samples for lead (40 samples) and carbon monoxide (30 samples) were obtained from the melting workshop, and for lead (20 samples), sulfuric acid (10 samples), and hydrofluoric acids (10 samples) from the engraving workshops. These determinations were performed using methods accepted by the Ministry of Health of the former USSR [3].

Samples of settled dust (24 wipes) were obtained from floors and machinery surfaces in the raw material mixing shop, casting shop, artistic and regular engraving shops, office, and from the hands of some workers using soap-impregnated wipers. Wipers were digested in hot nitric acid and lead was determined by flame atomic absorption spectrometry using a modification of United States national Institute of Occupational Safety and Health method 7082 [4]. Quality assurance was established by successful participation in the Armenian Industrial Hygiene Association environmental lead proficiency analytical testing program.

Samples of the whole blood from factory workers in various workshops were collected into evacuated tubes containing sodium heparin, and analyzed for lead, hemoglobin, and erythrocyte protoporphyrin in 38 workers and subsequently in 19 workers, according to well-established, previously described methods [5]. Quality assurance for blood lead and protoporphyrin determinations was established by successful participation in several external proficiency testing programs, including the quarterly blood lead program of the United State College of American Pathologists.

Results and discussion

The manufacture of lead crystal products creates conditions in which workers come into contact with a wide ranges of harmful factors which are hazardous to their health. Accordingly, this study was undertaken to investigate working conditions during lead crystal manufacture, and to evaluate the health of workers exposed to lead and other harmful agents.

We should begin with a brief description of the technological peculiarities of the manufacture of crystal products, pointing out those factors which influence hygienic conditions. The production scheme requires the use of free-flowing bulk raw materials in approximately the following composition; quartz sand, 49.2%; lead oxides 21.9%; potassium carbonate 15.7%; potassium nitrate 7.4%; sodium carbonate 2.9%; zinc oxide 0.8%; arsenic compounds 0.4% and nickel compounds 0.003%.

The powdered constituents of the glass are measured, mixed and melted at approximately 1400 degrees Celsius: molten glass is removed from the furnace and cast or hand-blown into the desired shape; when

cool, each object is individually engraved and polished using grinding wheels.

In the mixture preparation shop, workers are subject to pneumoconiosis, and may inhale chemical aerosols, foremost among these being lead oxide. Table 1 presents data on the content of lead oxide and quartz aerosol in the working zone air of the mixture preparation shop

This area is highly contaminated by dusts rich in lead and silica. The airborne lead concentration was found to be as high as 18.6 milligrams per cubic meter, and quartz dust as high as 200 milligrams per cubic meter. These concentrations exceed the TL values and maximum permissible concentrations recognized in the USA and in Armenia several fold. The concentrations of other chemical aerosols, such as arsenic and nickel, are lower, but exceed applicable standards in some instances.

Operations at the beginning of the process, including loading and unloading, pacing, measurement, mixing, grinding and transport of raw materials, result in the dispersal of harmful dusts which, because of poor housekeeping, ineffective ventilation, and absence of other methods of dust suppression, may be inhaled and/or ingested by workers. Furthermore, dusts are transported to clean areas on the soles of shoes and by the tires of forklifts. Gross contamination of the shop floor and machinery by red lead oxide dust was observed. Because of a lack of effective housekeeping, this material poses not only a threat to the health of the worker and his family, but also may be responsible for more general environmental contamination.

Table 1

Aerosol content of harmful substance in the air zone at the shop of raw material preparation for melting (mg/m^3)

Substance	N of samples	Concentrations	MAC in the air of the working zone
lead oxide	28	2.95-18.6	0.01
quartz	30	118.2-200.0	1.0
potassium	30	2.3-3.9	2.0
potassium nitrate	28	2.9-5.3	5.0
soda-ash	30	0.95-3.4	2.0
zinc oxide	20	0.2-0.8	0.5
arsenic	12	0.09-0.2	0.2
nickel	10	0.006-0.035	0.05

Besides exposure to chemical factors, workers are subject to heavy physical exertion, sometimes under adverse climatic conditions. Several

operations in this department are poorly mechanized or demand the use of manual labor in the case of the conveyor equipment malfunction.

Occasionally, a worker may be required to carry several tons of material in a shift, which can be quite taxing especially in the summer months when the ambient temperature is 30 to 34 degrees Celsius.

Working conditions are similarly unfavorable in the furnace area, where sift blend and crystal wastes are melted (Table 2). Furnace loading with the powder mixture is accompanied by the release of polycomponent dust into the workroom air. Here too, air concentrations of lead oxide and silica dust exceed the TLV by more than ten fold.

At the next stage of production, the furnace and glassblowing operations, workers are subject to multiple harmful factors, including chemical exposures as described previously; occupational accidents such as burns from molten glass and cuts from broken glass shards; heavy physical loads; high temperature working condition; and significant thermal radiation. The air temperature at the opening of the furnace during rabbing or poking of the glass melt can reach 40 to 42 degrees Celsius in the summer. Though this operation is of short duration, it must be repeated often, sometimes dozens of times in one shift. Air temperatures adjacent to the furnace, where the glass blowers are stationed, are also quite high.

Table 2

The level of physical and chemical industrial factors in the working zone of the melting shop. (Summer time)

The place of determination	Air t° (°C)	Thermal radiation (cal/cm ²)	Relative humidity (%)	Air speed (m/sec)	Air content (mg/m ³)		
					mixture	lead fumes	CO
Melting furnace loading place	33-36	-	20-23	0.8-1.4	18.5-66.5	-	0.3-0.6
At the furnace	40-42	2.4-4.1	16-18	1.1-1.5	-	8.2-29.5	0.7-1.6
On the working place of the press operator	35-39	1.8-2.6	16-19	0.6-1.0	-	3.0-16.9	-
On the working place of the glass blowing worker	37-40	2.2-3.4	16-20	1.0-1.3	-	6.4-20.3	0.6-0.8

The final stages of lead crystal production involve the faceting, engraving, and polishing of semi-finished crystal products. Lead dust emissions are significant but mitigated somewhat by the use of water-

suffused grinding wheels (Table 3). During these processes, in addition to lead dust aerosols, vapors of sulfuric and hydrofluoric acids penetrate the working zone air. Concentration of these acids in some cases exceed their MAC levels as much as 12 and 14 times respectively.

Table 3

The contents toxic substance in the air of the working zone at the plots-bays of semifinished crystal products (in mg/m^3)

The plots	Lead	Sulfuric acid fumes	Hydrofluoric acid fumes
Cutting and faceting	0.23-0.49	-	-
Engraving, grinding, polishing	0.11-0.18	0.7-12.1	2.1-7.0

Only at the stage of packaging of the finished products are workers not subject to harmful environment factors.

During a walk-through tour of the lead crystal factory made in September of 1993, we obtained several one square foot (approximately 900 cm^2) wipe samples taken from the floors and machinery surface at working height in the principal workshops. These samples were analyzed for lead content (Table 4). In comparison to the 200 microgram per square foot post-abatement residential floor cleanup interim standard which is applied in the United States, all of these readings indicate gross contamination of the working area by lead dust. The lowest of nineteen working area samples read nearly 4000 micrograms lead per square foot. Workers' hands showed contamination at an average of about 500 micrograms per wipe, and even floors in the presumably clean office area were significantly contaminated at levels of about 750 micrograms per square foot.

Table 4

Lead in dust Arzni lead crystal factory (9-93)

Department Area	Lead, mcg/square foot	n
Lead oxide mixing area	66.000-415.000	4
Quartz sand mixing area	5.200-19.800	4
KNO ₃ mixing area	11.000-15.500	2
Casting area	7.000-13.700	2
Artistic engraving	10.800-18.200	3
Regular engraving	3.800-51.400	4
Office hallway floor	606 - 879	2
Hands of casting workers	288 - 852 mcg/wipe	3

In order to evaluate the absorption of lead and health status of workers in this facility, biological monitoring and medical examination of workers was conducted. Table 5 summarizes the results of biological monitoring for blood lead and erythrocyte (zinc) protoporphyrin conducted in November 1991.

Table 5

Biological monitoring at Arzni lead Crystal factory (11-91)

Job classification	n	Blood lead value (<i>mcg/dL</i>)	ZPP (<i>mcg/dL</i>)	
		range	mean±SD	mean±SD
Mixers, melters, and glass casters	7	42-89	63±19	259±166
Glass engravers	9	19-53	34±15	52±21
General labor (QC, forklift, mtnce., inventory, etc.)	9	15-50	32±12	85±72
Administration, office, guards	8	10-20	14±4	35±19
Chemists, chemical engineers	5	4-10	7±3	30±4

Workers were divided into five categories based on their usual job duties, as follows; mixers, melters, and casters; engravers and polishers; general labor, such as maintenance, quality control, inventory control, and worklift transport; administrative workers such as chemists. Among workers in the mixing, melting, and casting areas blood lead values exceeded permissible norms applied in the USA and Europe; values up to 89 micrograms lead per deciliter whole blood were observed for workers in this group, with a mean of 63 micrograms per deciliter for 7 workers tested. Engravers and general laborers were found to have lower values on average, between about 15 and 53 *mcg/dl*, in these two groups, blood lead values of some workers reached the maximum levels allowed by the United States Occupational Safety and Health Administration lead standard. Administrative workers and chemists had very low blood lead levels and are in the lowest risk category.

Follow-up blood lead sampling was performed in September of 1993 (Table 6). Nearly two years later, blood lead levels remained excessively high, especially among workers in the mixing, melting, and casting shops. The highest erythrocyte protoporphyrin values were observed among mixers, melters and casters. Hemoglobin levels were acceptable except for a single worker, who had extremely high blood lead. The hemoglobin of 13.9 grams per deciliter and erythrocyte protoporphyrin of approximately 400

micrograms per deciliter in this worker suggest developing anemia due to lead intoxication.

Table 6

Biological monitoring at Arzni lead Crystal factory (9-93)

Job classification	n	Blood lead value (mcg/dl)	ZPP (mcg/dl)	
			range	mean ± SD
Mixers, melters, and glass casters	7	36-82	64±15	227±143
Glass engravers	1	20	—	44
General labor (QC, forklift, mtnce., inventory, etc.)	6	8-47	29±14	48±22
Administration, office, guards	3	6-8	7±1	31±8
Chemists, chemical engineers	2	5-8	6±2	46±11

Medical examinations were conducted by occupational physicians on sixteen workers with the highest blood lead levels. The examination revealed signs of chronic lead intoxication in four workers, dust bronchitis in three workers and early manifestation of pneumoconiosis in one worker.

Conclusion

This study demonstrates that the manufacture of lead crystal is fraught with several occupational hazards of which lead intoxication is one of most serious and prominent. Extreme conditions such as these require urgent improvement in work practices, ventilation, process mechanization and sealing, housekeeping, worker education and hygiene, protective clothing and changes of clothing, and if possible, respiratory protection. A comprehensive list of these measures has been presented to the management of the factory for implementation.

Submitted: 12.06.95

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՊՈՒՆԱՆ ԵՎ ԲԱՆՎՈՐՆԵՐԻ ԱՌՈՂՋԱԿԱՆ ՎԻՃԱԿԸ ԿԱՊԱՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԲՅՈՒՐԵՂԱՊԱԿՈՒ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ

Լ. Ա. Սարյան, Է. Ա. Բարսյան, Ռ. Դ. Հովհաննիսյան,
Լ. Գ. Ավագյան, Ռ. Օ. Օհանյան, Վ. Բ. Կաֆյան, Լ. Դ. Վարդապարյան

Կապար պարունակող բյուրեղապակու արտադրությունը կապված է մասնագիտական բազմաթիվ վտանգավոր գործոնների վնասակար ազդեցության, հասկապես կապարով թունավորվելու հնարավորության հետ: Բյուրեղապակու արտադրությունում աշխատող բանվորների օրգանիզմում կապարի եւ մնացած նյութերի ազդեցությունը գնահատելու համար ուսումնասիրվել է օդում եւ նստած փոշու մեջ վերջիններիս պարունակությունը, արյան մեջ կապարի քանակությունը եւ բանվորների առողջական վիճակը: Օդում եւ նստած փոշու մեջ կապարի պարունակությունը խիստ գերազանցում է թույլատրելի նորմաները, իսկ յատկապես պատրաստողների, ծուլողների եւ կաղապարողների արյան մեջ այն բարձրացած է եւ հասնում է վտանգավոր չափերի (մինչեւ 89 մկգ/դլ): Կապարով թունավորման նշաններ են հայտնաբերվել արյան մեջ այդ մետաղի բարձր պարունակություն ունեցող 16 բանվորներից չորսի մաս:

ГИГИЕНА ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩЕГО ХРУСТАЛЯ

Լ.Ա.Сарьян, Э.А.Бабаян, Р.Д.Оганесян, Л.Г.Авакян, Р.О.Оганян,
В.Б.Кафян, Л.Д.Вардазарян

Производство свинецсодержащего хрустали связано с воздействием многочисленных вредных факторов и, в частности, риском отравления свинцом.

С целью оценки воздействия отравляющих веществ на организм изучалось их содержание в воздухе, пыли, а также в крови у рабочих различных цехов Арзнинского хрустального завода.

Исследования показали, что содержание свинца в воздухе и пыли сильно превышает допустимую норму, а в крови обследуемых — повышено и достигает угрожающих пределов (до 89 мкг/дл) у рабочих некоторых цехов. У 4 из 16 обследованных отмечались признаки свинцового отравления.

REFERENCES

1. Armenian Soviet encyclopedia, Yerevan, 1975, 1, 498.
2. Saryan L. A., Zenz C. Lead and its Compounds in Occupational Medicine, 3rd ed., St. Louis; Mosby, 1994, p.506
3. Bikovskaya M.S., Ginzburg S.L., Khalizova O.D. Metody opredelenia vrednikh veshchestv v vozdukhe. Moskōw, 1986, (in Russian).
4. NIOSH Manual of Analytical Methods, 3rd ed., Washington, D.C., 1984, method 7082.
5. Saryan L.A. Surreptitious Lead Exposure from an Asian Indian Medication, Journal of Analytical Toxicology, 15, Nov.-Dec., 1991, 336.

ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ ЛЮДЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ ФАКТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

*А.А.Ярилин, И.М.Беляков, С.А.Кетлинский,
А.С.Симбирцев, Н.М.Надежина, Н.В.Короткова,
Л.В.Карканица, М.Е.Комаровская*

*/Институт иммунологии МЗ РФ, Москва; ВНИИ особо чистых
биопрепаратов, Санкт-Петербург; больница №6 МЗ РФ, Москва;
НИИ ГПК МЗ РБ, Минск/*

Ключевые слова: облучение, цитокины, сывороточный ИЛ-1 β ,
ФНО- α , субпопуляции Т-клеток

Иммунологический мониторинг лиц, пострадавших на ЧАЭС [1-4, 6, 7] указывает на значительные нарушения в системе иммунитета как у ликвидаторов Чернобыльской аварии, так и у больных с последствиями острой лучевой болезни (ОЛБ). Отдаленные эффекты действия радиации, в том числе и малых доз γ -облучения, связаны в первую очередь с угнетением процессов дифференцировки Т-клеток. В наибольшей степени это угнетение проявляется в отношении CD4+ лимфоцитов, служащих основным источником лимфокинов. Следствием радиационного воздействия является также поражение стромальных элементов иммунной системы и изменение (иногда повышение) активности вспомогательных клеток, включая макрофаги. В отдаленные сроки после облучения поражение эпителиальных клеток стромы тимуса проявляется в снижении уровня α_1 -тимолина в сыворотке крови [6, 7]. Аналогичных свидетельств поздней реакции на облучение макрофагов и соединительно-тканых стромальных клеток лимфоидных органов не получено. В связи с этим представлялось интересным оценить содержание в сыворотке крови лиц, подвергшихся действию факторов Чернобыльской аварии, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α -цитокинов, продуцируемых макрофагами и клетками стромы и обладающих чрезвычайно широким спектром действия, включающим и влияние на Т-лимфоциты, процессы их активации и деления. Эти цитокины играют важную роль в развитии воспалительной реакции, в процессах пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы, в противоопухолевой резистентности, в межклеточных взаимодействиях и т.д. [8-14]. Изменение их уровня могло бы служить суммарным отражением не только действия на моноциты/макрофаги облучения как такового, но и

их вовлечения в компенсаторные процессы или реакции на сопутствующие заболевания, осложняющие пострадационный период.

В данной работе сывороточные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α определялись у лиц, подвергшихся воздействию факторов Чернобыльской аварии разной интенсивности, полученные показатели сопоставлялись с результатами оценки численности лимфоцитов, относящихся к различным субпопуляциям.

Материал и методы

Обследовано 36 человек в возрасте от 25 до 68 лет через 5 лет после воздействия факторов аварии на ЧАЭС. Все обследованные лица были разделены на 3 группы: I — ликвидаторы (13 человек, участвовавшие в ликвидации последствий аварии в 1986 году, без проявлений ОЛБ); II — лица, перенесшие ОЛБ (17 человек), разделенные на подгруппы: IIa — ОЛБ I-II ст. (11 человек) и IIб — ОЛБ III-IV ст. (6 человек); III — больные с местными лучевыми ожогами (6 человек). Суммарная доза внешнего облучения у ликвидаторов в период работы в очаге аварии составила 0,1-0,5 Гр, у лиц, перенесших ОЛБ I-II ст., — до 4,0 Гр; III-IV ст. — до 9,0 Гр. Последствия ОЛБ выражались в развитии катаракт, местных изменений кожи, повторных респираторных инфекций и т.д. Более половины ликвидаторов и больных с последствиями ОЛБ во всех группах имели сопутствующие хронические воспалительные заболевания (тонзиллит, ринит, холецистит, гепатит, простатит, пиелонефрит).

Иммунологическое исследование включало определение содержания лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов (клеток, несущих маркеры CD3, CD2, CD5) и их принадлежность к основным субпопуляциям (CD4, CD8). Для определения CD3+, CD2+, CD5+, CD4+, CD8+ клеток использовали соответственно моноклональные антитела (МАТ) ИКО 90 (предоставлены А.Ю.Барышниковым, ОНЦ АМН РФ), ЛТ2, ЛТ1, ЛТ4 и ЛТ8 (предоставлены А.В.Филатовым, Институт иммунологии МЗ РФ). Число В-лимфоцитов исследовали с помощью МАТ 3F3. Определение клеточных маркеров осуществлялось на проточном цитофлуориметре EPICS в реакции непрямой иммунофлуоресценции. Уровень сывороточного α_1 -тимозина оценивали с помощью радиоиммунного метода.

Концентрацию ИЛ-1 β определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для сорбции использовали кроличьи поликлональные антитела к ИЛ-1, разведенные в 0,01 М Na₂CO₃/NaHCO₃ буфере, pH 9,6 до конечной концентрации 1,2 мкг/мл. В каждую лунку планшета вносили по 50 мкл антител, сорбция осуществлялась путем инкубации планшета в течение 1,5 часа со встряхиванием при комнатной температуре. Несорбированные антитела удаляли из лунок трехкратным промыванием. В лунки вносили по 100 мкл блокирующего раствора (0,15 М NaCl, 0,01 М Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7,4, 1% желатина или 2% бычьего сывороточного альбумина) и планшет инкубировали 1 час со встряхиванием при комнатной температуре. Исследуемые образцы в разведении

вносили в лунки в объеме 50 мкл (при построении калибровочной кривой использовали разведения рекомбинантного ИЛ-1 человека). Инкубировали сыворотки в течение 4 часов при комнатной температуре при непрерывном встряхивании. В каждую лунку вносили по 50 мкл раствора мышинных моноклональных антител к ИЛ-1 человека, меченных биотином. Планшет инкубировали в течение 1 часа, встряхивая, при комнатной температуре, после чего осуществляли трехкратную отмывку лунок планшета. В последующем в лунки вносили козы антимышинные антитела, меченные пероксидазой хрена. После инкубации в каждую лунку вносили 50 мкл окрашивающего раствора (1 мг/мл ортофенилендиамина в 0,1 М $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ с 2% лимонной кислоты, pH 5,0 и на 10 мл готового раствора добавляется 10 мкл 30% раствора H_2O_2). Реакцию проводили 10-15 минут в темноте при 37°C, после чего добавляли 50 мкл 2М раствора H_2SO_4 . Результаты учитывали спектрофотометрически при длине волны 492 нм. Порог чувствительности тест-системы — 20 пкг/мл.

Активность ИЛ-6 определяли колориметрическим методом (МТТ) в пролиферативном тесте с использованием ИЛ-6 зависимой клеточной линии В9 и контрольного образца рекомбинантного ИЛ-6 человека. Клетки указанной линии культивировали в присутствии разведений сывороток в лунках 96-луночной платы "Nunc" — 5 тыс. клеток на лунку в среде IMDM ("Gibco") с добавлением 10% ЭТС и смеси антибиотиков. Через 72 часа культивирования (37°C, 5% CO_2) в лунки добавляли МТТ ("Serva"), еще через 4 часа — 10% раствор додецилсульфата натрия на ночь. Результаты учитывали спектрофотометрически при длине волны 540 нм на мультискане "Organon Teknika". Биологическую активность рассчитывали с помощью компьютера IBM (1 Ед/мл активности ИЛ-6 соответствовала приблизительно 1 пкг/мл его концентрации в исследуемом образце).

ФНО- α определяли иммуоферментным методом. Моноклональные мышинные антитела (МАТ) клона Т1С5 разводили в концентрации 10 мкг/мл бикарбонатным буфером. МАТ вносили в лунки пластиковых планшетов в объеме 50 мкл и инкубировали в течение 18 часов при 4°C.

Планшеты отмывали трижды фосфатно-солевым буфером pH 7,2, содержащим 0,05% детергента NP-40. В лунки планшетов вносили исследуемый материал по 50 мкл. Планшеты инкубировали в течение 1,5 часа при температуре 18-20°C, проводили двукратную отмывку буфером. Кроличьи антитела, разведенные до концентрации 10 мкг/мл буфером PBS-NP, содержащим 0,05% детергента Murg, вносили в лунки планшетов по 50 мкл, инкубировали в течение часа при температуре 18-20°C при постоянном встряхивании, дважды отмывали буфером. Третьи антитела, меченные пероксидазой хрена, растворяли в 40 мл PBS-NP и вносили в лунки планшет по 50 мкл, инкубировали 1 час при непрерывном встряхивании, затем дважды отмывали PBS-NP и дважды — дистиллированной водой. Специфическую ферментативную активность определяли по изменению окраски субстрата. Для этого 5 мл ортофенилендиамина

растворяли в 10 мл фосфатно-цитратного буфера $\text{pH}=5.0$, добавляли 5 мкл свежей 30%-й перекиси водорода. Раствор вносили в лунки плат в объеме 50 мкл. Реакцию останавливали внесением в лунки 50 мкл нормальной серной кислоты. Результат реакции оценивали спектрофотометрически при длине волны 490 нм. Порог чувствительности тест-системы — 50 пкг/мл.

Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ STATGRAF.

Результаты и обсуждение

Исследование сывороток крови 30 здоровых доноров показало, что концентрация ФНО- α в них была ниже чувствительности тест-системы (<50 пкг/мл). Только у 3 из 17 больных с последствиями ОЛБ и у 1 из 13 ликвидаторов (всего в 11% случаев) отмечен повышенный уровень сывороточного ФНО от 240 до 6600 пкг/мл. У этих пациентов выявлено достоверное снижение числа CD5+, CD4+, CD8+-клеток и В-лимфоцитов по сравнению с донорами.

Результаты анализов свидетельствуют о том, что у ликвидаторов и больных с последствиями ОЛБ концентрация сывороточного ИЛ-6 не превышала аналогичные показатели в донорской группе (в сыворотке крови здоровых людей ИЛ-6 не выявлялся, при чувствительности тест-системы 1 пкг/мл).

Наши исследования ИЛ-1 β в сыворотке крови у 24 здоровых доноров показали, что у 16 из них концентрация ИЛ-1 β была ниже чувствительности тест-системы (менее 20 пкг/мл), а у 8 (33%) — составила от 100 до 600 пкг/мл. В среднем уровень ИЛ-1 β в этой группе составил $90,0 \pm 23,6$ пкг/мл. При изучении содержания сывороточного ИЛ-1 β в общей популяции обследованных больных с последствиями ОЛБ и ликвидаторов выявлено значительное повышение ($p < 0,05$) его уровня в среднем до 2351 ± 1046 пкг/мл (рис.1).

Концентрации сывороточного ИЛ-1 β , превышающие уровень нормы, зафиксированы в этой группе в 56% случаев. Сопоставление уровня сывороточного ИЛ-1 β в группах больных с последствиями ОЛБ и ликвидаторов продемонстрировало более высокие показатели ($p > 0,05$) концентрации сывороточного ИЛ-1 β у ликвидаторов (3649 ± 2352 пкг/мл) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с последствиями ОЛБ (1356 ± 432 пкг/мл). Однако доля положительных результатов в группе ликвидаторов не превышала аналогичный показатель у больных с последствиями ОЛБ. Так у 7 из 13 ликвидаторов (54% случаев) и у 9 из 17 пациентов с последствиями ОЛБ (53% случаев) содержание сывороточного ИЛ-1 β превышало порог чувствительности тест-системы. У больных с местными лучевыми ожогами средний уровень сывороточного ИЛ-1 β также превышал ($p > 0,05$) показатели донорского контроля и составлял 1169 ± 999 пкг/мл (рис.1).

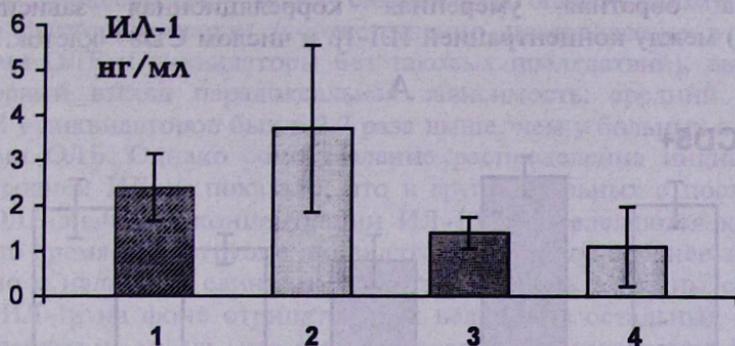


Рис.1. Содержание сывороточного ИЛ-1 β у ликвидаторов Чернобыльской аварии, больных с последствиями ОЛБ и у пациентов с местными лучевыми ожогами. По оси абсцисс: 1 – все обследованные пациенты, 2 – ликвидаторы, 3 – больные с последствиями острой лучевой болезни, 4 – пациенты с местными лучевыми ожогами. По оси ординат: уровень сывороточного ИЛ-1 β (нг/мл)

У ликвидаторов без выраженной сопутствующей патологии содержание сывороточного ИЛ-1 β было ниже (536 ± 395 пкг/мл, $p > 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в группе с наличием сопутствующей патологии (5895 ± 3680 пкг/мл). По полученным нами результатам отсутствуют существенные отличия между показателями уровня сывороточного ИЛ-1 β в зависимости от тяжести перенесенной ОЛБ (I-II ст. – 1480 ± 589 пкг/мл, III-IV ст. – 1120 ± 636 пкг/мл).

Выявлена определенная взаимосвязь изменений уровня ИЛ-1 β и численности Т-клеток некоторых типов. Так, у ликвидаторов с концентрацией сывороточного ИЛ-1 β менее 20 пкг/мл абсолютное содержание Т-лимфоцитов (CD5+) и Т-хелперов (CD4+) было в пределах нормы (рис.2). Вместе с тем у ликвидаторов с уровнем сывороточного ИЛ-1 β выше 20 пкг/мл число CD5+ и CD4+ клеток было достоверно ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц с низким содержанием ИЛ-1 β , а также при сравнении с донорским контролем (рис.2).

У ликвидаторов с высоким содержанием ИЛ-1 β выявлена умеренная корреляционная связь ($r = 0,51$, $p < 0,05$) между изменением показателей CD5+ и уровнем ИЛ-1 β и тесная корреляционная зависимость ($r = 0,80$, $p < 0,05$) между содержанием CD8+ клеток периферической крови и концентрацией ИЛ-1 β . Отмечена обратная тесная ($r = -0,83$) корреляционная зависимость между показателями ИЛ-1 β и числом CD8+ лимфоцитов у ликвидаторов без сопутствующей патологии. В общей популяции ликвидаторов выявлена умеренная корреляционная зависимость ($r = 0,68$, $p < 0,05$) между числом В-клеток и концентрацией ИЛ-1 β . У больных с последствиями ОЛБ, в группах с высоким и низким содержанием ИЛ-1 β , отсутствовали до-

стоверные отличия по числу Т-клеток и Т-хелперов. Вместе с тем у пациентов с последствиями ОЛБ с высокими показателями ИЛ-1 β отмечена обратная умеренная корреляционная зависимость ($r=-0,56$) между концентрацией ИЛ-1 β и числом CD8+ клеток.

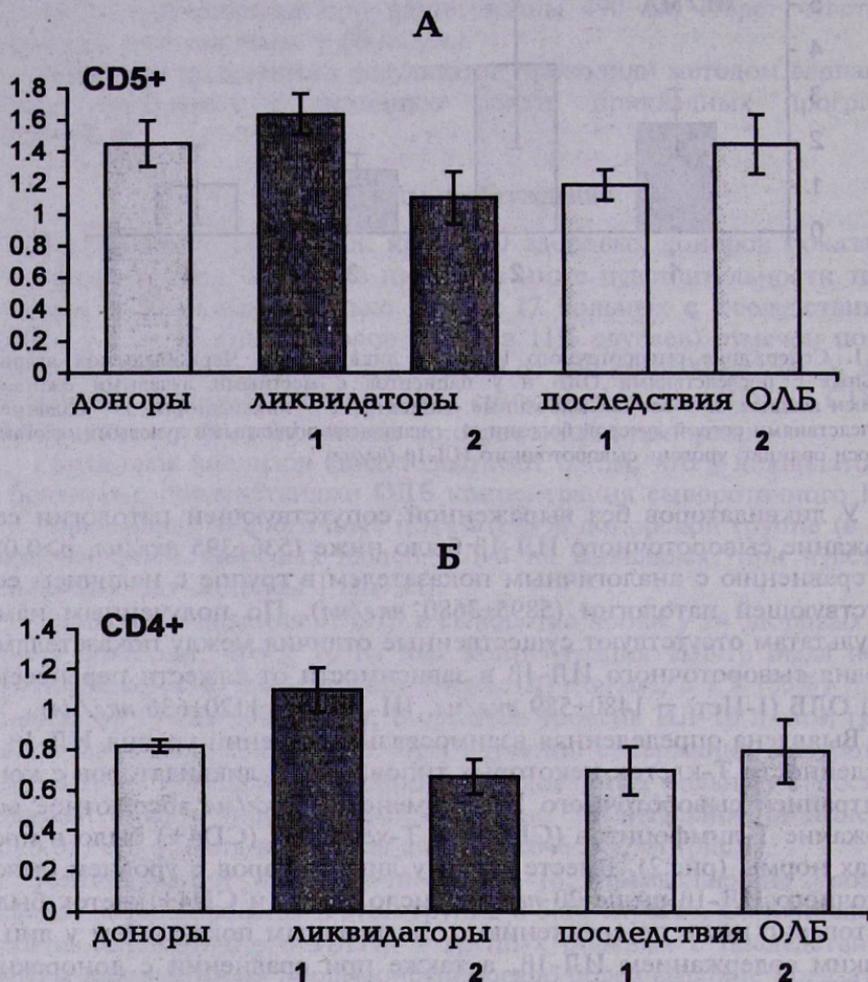


Рис.2. (А,Б). Количество CD5+ и CD4+ лимфоцитов у пациентов с различным содержанием сывороточного ИЛ-1 β . По оси абсцисс: 1 – содержание сывороточного ИЛ-1 β < 20 пкг/мл, 2 – содержание сывороточного ИЛ-1 β > 20 пкг/мл. По оси ординат: абсолютное количество CD5+, CD4+ лимфоцитов (10⁹). А – CD5+ лимфоциты; Б – CD4+ лимфоциты

Таким образом, в отдаленные сроки после воздействия факторов радиационной катастрофы отмечается закономерное увеличение числа случаев с повышенным уровнем сывороточного ИЛ-1 β . В отношении сывороточного ФНО- α отмечена лишь тенденция к развитию подобных изменений.

При сопоставлении средних значений концентрации ИЛ-1 β в группах, подвергшихся более сильному и более слабому воздействию факторов аварии (соответственно пострадавшие с последствиями ОЛБ и ликвидаторы без таковых последствий), выявилась на первый взгляд парадоксальная зависимость: средний уровень ИЛ-1 β у ликвидаторов был в 2.7 раза выше, чем у больных с последствиями ОЛБ. Однако сопоставление распределения индивидуальных уровней ИЛ-1 β показало, что в группе больных с последствиями ОЛБ значения концентрации ИЛ-1 β распределяются компактно, в то время как в группе ликвидаторов высокое среднее значение связано с наличием единичных случаев с очень высоким содержанием ИЛ-1 β на фоне отрицательных величин в остальных случаях. Это наводит на мысль, что высокая средняя концентрация ИЛ-1 β у ликвидаторов обусловлена не столько исходным воздействием как таковым, сколько особенностями последующего развития процессов, запущенных этим воздействием. И действительно, оказалось, что все случаи значительного повышения концентрации ИЛ-1 β оказались связаны с подгруппой лиц с осложнениями в виде хронических воспалительных процессов. Таким образом, наиболее вероятной причиной повышения уровня сывороточного ИЛ-1 β у ликвидаторов является развитие воспаления. Подобная зависимость отсутствует в группе лиц с последствиями ОЛБ, у которых осложнения носят в большей степени характер дегенеративных или атрофических процессов. Возможно, в этом случае повышение продукции ИЛ-1 β имеет компенсаторный характер и направлено на усиление подавленной активности лимфоидных клеток. О механизмах усиления выработки ИЛ-1 β у этих больных даже в предположительной форме говорить преждевременно.

Анализ взаимосвязей уровня ИЛ-1 β с содержанием в крови различных типов лимфоцитов у больных с последствиями ОЛБ не выявил существенных закономерностей. В группе ликвидаторов подобные взаимосвязи обнаружены. Так, у лиц с повышенным уровнем ИЛ-1 β снижено содержание CD5+ и CD8+ клеток, тогда как при нормальном уровне ИЛ-1 β эти показатели не отличаются от контроля. Поскольку показана связь повышения концентрации ИЛ-1 β у ликвидаторов с сопутствующими осложнениями, естественно связать снижение численности Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов, с этой патологией, а не с действием факторов аварии как таковых. О возможности прямых взаимодействий уровней ИЛ-1 β и Т-клеток в литературе не сказано. Нельзя исключить, что присоединяющиеся осложнения в виде хронических воспалительных процессов могут способствовать формированию Т-иммунодефицита через действие на функцию тимуса, в частности, эпителиальных элементов его стромы. Об этом свидетельствовало бы снижение уровня α_1 -тимозина в подгруппе ликвидаторов с осложнениями. Отсутствие взаимосвязи между уровнем сывороточного ИЛ-1 β и количеством Т-клеток (как, впрочем, отсутствие корреляционной зависимости между числом CD5+ и CD4+ лимфоцитов и концентрацией сывороточного

α_1 -тимолина) у больных с последствиями ОЛБ свидетельствует, на наш взгляд, о глубокой дискоординации регуляторных процессов у этих пациентов. Возможно, что эта дискоординация вторична и связана с угнетением продукции тимических гормонов эпителиальными клетками, поскольку лечение больных с последствиями ОЛБ с помощью тимических гормонов способствует восстановлению не только числа Т-клеток, но и концентрации ИЛ-1 β . Приведем конкретный пример.

Больной Т., 30 лет, перенес в 1986 г. ОЛБ IV степени, лучевые ожоги, доза внешнего γ -облучения 9 Гр (по костномозговому синдрому). Иммунограмма больного при поступлении в клинику: лейкоциты $6,0 \times 10^9$, п/я — 5%, с/я — 49%, лимфоциты — 29%, моноциты — 17%, CD5+ — 45% (0.78), CD4+ — 29% (0.50), CD8+ — 21% (0.37), ИРИ=1.38, В-лимф. — 10% (0.17), фагоцитоз — 96%, IgA — 145 мг%, IgM — 120 мг%, IgG — 980 мг%, содержание сывороточного ИЛ-1 β — 1577 пкг/мл, сывороточная тимическая активность составила 2 единицы. Больному проведен курс тактивина, после чего показатели иммунограммы были следующими: лейкоциты — $8,2 \times 10^9$, п/я — 6%, с/я — 47%, эоз. — 4%, лимфоциты — 36%, моноциты — 7%, CD5+ — 66% (1.98), CD4+ — 36% (1.08), CD8+ — (0.69), ИРИ=1.57, В-лимф. — 5% (0.15), IgA — 195 мг%, IgM — 170 мг%, IgG — 1100 мг%, содержание сывороточного ИЛ-1 β — 10 пкг/мл, сывороточная тимическая активность составила 3 единицы.

Наблюдения, представленные в данной работе, должны акцентировать внимание исследователей, занятых проблемами радиационной иммунологии, на роли цитокинов в динамике пострadiационных иммунологических процессов. Дальнейший анализ, включающий изучение синтеза ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , моноцитами/макрофагами, а также эпителиальными клетками тимуса, позволит детальнее оценить продукцию этих цитокинов и изучить ее связь с особенностями пострadiационных изменений в иммунной системе.

Поступила 12.03.95

ՉԵՐՆՈՐԻԼԻ ՎԹԱՐԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆԸ ԵՆԹԱՐԿՎԱԾ ԱՆՉԱՆՑ ՇԻՃՈՒԿՈՒՄ ՑԻՏՈԿԻՆՆԵՐԻ ԱՌԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա.Ա. Յարիյին, Ի.Մ. Բելյակով, Ա.Ա. Կելյիմսկի, Ա.Ա. Միմրիքցի, Ն.Մ. Նարեժինս, Ն.Վ. Կորոպկովա, Լ.Վ. Կարկանիցա, Մ.Ե. Կոմարովսկայա

Հետազոտվել է Չերնոբիլի վթարի հետևանքները վերացնող անձանց եւ սուր ճառագայթային հիվանդության հետևանքներով առաւայտղ հիվանդների շիճուկային ինտերլեյկինների (ԻԼ)-1 β , ինչպես նաեւ ուռուցքների մեռուկի գործոնի առկայությունը: Հայտնաբերվել է, որ վթարից 5 տարի անց նկատվում է շիճուկային ԻԼ-1 β խտության բարձրացում, ըստ որում, աղետի հետևանքները վերացնողների շրջանում այն ավելի բարձր էր գուզորդող ախտաբանության առկայության դեպքում: Բացահայտված է, որ T բջիջների բանակի, առանձին ենթապոպուլյացիաների եւ շիճուկային ԻԼ-1 β խտության միջեւ գոյություն ունի փոխադարձ կապ:

CYTOKINES IN THE SERUM OF PERSONS SUBJECTED TO THE INFLUENCE OF THE CHERNOBYL ACCIDENT AGENTS

*A.A.Yarilin, I.M.Belyakov, S.A.Ketlinski, A.S.Simbirtsev,
N.M.Nadezhina, N.V.Korotkova, L.V.Karkanitsa, M.Ye.Komarovskaya*

The content of serum interleukins (IL)- 1β as well as the tumor necrosis agent (TNA)- α were investigated in liquidators of the Chernobyl accident and patients with consequences of acute radiation sickness (ARS).

It was found that 5 years after the accident an increase of the serum IL- 1β concentration was observed in these persons. The level of the serum IL- 1β was higher in persons with accompanying diseases. In liquidators serum dependence of the quantity of T-cells, definite subpopulations on the concentration of serum IL- 1β was revealed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков И.М., Ярилин А.А., Надежина Н.М. и др.* Радиобиол., 1992, 3, с.15.
2. *Беляков И.М., Ярилин А.А., Кузьменок О.И. и др.* Радиобиол., 1992, 3, с.19.
3. *Беляков И.М., Ярилин А.А.* Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Минск, 1991.
4. *Петров Р.В., Орадовская И.В., Пинегин Б.В.* Мед.радиол., 1991, 1, с.39.
5. *Петров Р.В., Орадовская И.В.* Докл. I Межд. конф. Биологические аспекты последствий аварии на Чернобыльской атомной станции. Чернобыль, 2, с.294.
6. *Беляков И.М., Ярилин А.А., Аршинов В.Ю.* Иммунол., 1992, 2, с. 20.
7. *Ярилин А.А.* Иммунол., 1988, 5, с.5.
8. *Houssian F.A., Coulie P.G., Glive D., Van Snick J.* Eur.J.Immunol., 1988, 18, 653.
9. *Movat H.Z.* J.Lab.Clin.Med., 1987, 110, 668.
10. *Neta R., Oppenheim J. J.* Blood., 1988, 72, 1093.
11. *Neta R., Oppenheim J.J., Douches S.D. J.* Immunol., 1988, 140, 108.
12. *Oppenheim J.J., Kovacs E.R., Mutsuchima K., Durum S.K.* Immunol.Today, 1986, 7, 45.
13. *Oppenheim J.J., Mutsuchima K., Goshimura T. et al.* Agents and Actions., 1989, 26, 134.
14. *Pfizenmaier K., Kronke M., Scheurich P., Nagel G.A.* Blut., 1987, 55, 1.



ТЕОРИИ, КОНЦЕПЦИИ, ГИПОТЕЗЫ...

УДК 577.1:612:76:616.1

**PROSTACYCLIN AS MEDIATOR
OF HEMATO-VASAL INTERACTIONS***E.S.Gabrielian, S.E.Akopov, E.A.Amroyan, A.H.Ayvazyan**/The Yerevan State Medical University, Department of Pharmacology,
Republic of Armenia/*

Key words: prostacyclin, hemato-vascular interaction, vessel wall, blood elements, aggregation, sympathetic stimulation, atherosclerosis

Analysis of the phenomena of regional hemocirculation requires consideration of those multifold hemodynamic effects that develop in multifold result of a complex interaction between the vascular network and the blood it carries. To designate all the elements of this interaction we suggest the term of angiohaemic homeostasis that envisages permanent exchange of information between blood and the vessels, their response to various effects as a single system acting as a whole in the maintenance of blood supply to organs and tissues. A central place in these elements belongs, without doubt, to prostacyclin (PGI_2) whose high activity toward both the vessels and platelets is of a significant interest for scientists [1, 2]. It is likely that PGI_2 embodies in a greater extent the dualism of the nature of regulation of regional circulation, the essence of which lies in the parallel effect on vascular tension and blood suspensor stability. However, up to this day the analysis of the role of PGI_2 in the regulation of hemato-vascular interaction and regional hemocirculation is on the whole of a unilateral character. Practically only some aspects of its effects – vasodilative and antiaggregatory – are being investigated. Unilateral is also the investigation of PGI_2 participation in the pathogenesis of regional discirculation. Although, it is already clear that the disturbances in PGI_2 control of the vessel wall and platelet functional state is an important element in various by their character pathologic phenomena, including thrombosis, microembolic syndrome, atherogenesis, etc.[3, 4, 5]. The nature of these disturbances is merely explained by the decrease of PGI_2 synthesis in vessels. Speculations of this kind restrict the range of PGI_2 physiological role, do not permit to make a thorough analysis of its role as a universal mediator of hemato-vascular interaction. From this point of view the aim of our investigation was a more wide examination of PGI_2 role in the fold mechanisms that are responsible for the disturbance of its transmitter function in pathology.

Material and methods

Fresh citrate stabilized blood of healthy donors (53) was used in this investigation. Platelet aggregation was measured by the method of Born [6], using a two channel Payton aggregometer. The maximal extent of aggregation was estimated as a percentage of light transmission. Red cells aggregation was investigated by Kobatake et al. [7] and aggregation of polymorphonuclear leukocytes (PMNL) was estimated by the method of Fehr et al. [8].

The antiaggregatory activity of the rabbit central auricular artery was investigated by the method of Galli et al. in our modification [9, 10] (10 rabbits). The cranial end of the cervical sympathetic nerve was electrically stimulated (5 Hz, 7 V, 0.1 msec) in 20-30 sec interval by the electronic stimulator EST-7.

The influence of blood elements on the contractile activity of the vessel wall was investigated by the method of Gabrielian and Akopov [11].

Removal of endothelium was performed by the method of Samata et al. [12].

Influence of PGI₂ and Indometacin infusion on the constrictor reaction of cat cerebral vessels (12 cats) was performed by the stabilized autoperfusion method [13].

The change of the characteristics of PGI₂ stabilization-transformation was investigated in the blood of patients with cerebral atherosclerosis (25 patients) and healthy subjects (30) by the whole-blood aggregometer (Chrono-Log).

The values were expressed as mean \pm SE. Differences between means were analyzed by the Kruskal-Wallis test (non parametric analysis of variance (ANOVA). Identification of homogeneous groups (cluster) of cases was performed using cluster analysis followed by discriminant analysis. The power of the factor influence was calculated using ANOVA. All calculations were made using SPSS PC+statistical software [14].

Results and discussion

As it has been mentioned above, analysis of PGI₂ effect on blood is limited by the analysis of its effect on platelets. Indeed, Table 1 shows that PGI₂ abruptly inhibits platelet aggregation under various inductors, causing at the same time decay of already generated aggregates, though on a somewhat higher concentration. But besides the effect on platelets, this agent influences also the aggregation of other blood elements. As it is seen from Table I, it also hinders erythrocyte aggregation, that can be ascribed to the modifying effect of PGI₂ on the conformation of erythrocyte membranes [15]. Finally, the PGI₂ blocks the aggregation of polymorphonuclear leukocytes induced by a chemotactic agent (FMLP). This is in conformity with the recently observed capacity of eicosanoids to interfere in the metabolism of PMNL with the inhibition of the metabolic outburst characteristic of their activation [16].

Thus, the role of PGI₂ in the regulation of blood suspensor stability is not limited by the platelets only but extends to other cells as well, stress-

ing the universal role of PGI₂ as a factor inhibiting the development of rheologic disturbances.

Table 1

Effect of PGI₂ on human blood cell aggregation

Type of cell	Inductor of aggregation	ED ₅₀ for PGI ₂ effect, mg/m
Aggregation in platelet rich plasma (PRP) (n=10)	ADP	1.65±0.21
	Collagen	2.80±0.23
	Epinephrine	0.83±0.04
	Arachidonic Acid	3.40±0.31
	Thrombin	15.20±3.00
Desaggregatory effect in PRP (n=10)	ADP Collagen	7.80±0.90
		19.40±2.10
Erythrocyte aggregation (n=12)	Gamma globulin + Fibrinogen	1267.20±97.60
PMNL aggregation (n=9)	FMLP	147.60±29.40

Hence it follows that PGI₂ can mediate modifying effect on the hemato-vascular relations of various physiological factors. For some of these factors the capacity to influence PGI₂ generation in the vessels is found, but the analysis of their effect is carried out only "from blood". It is supposed, that on PGI₂ synthesis influence compounds present in plasma and directly contacting with the endothelium. In addition to this we studied the possibility of an analogous effect of a part of the nervous contour of circulation regulation, namely its adrenergic component. On the model of rabbit isolated circulatory perfused auricular artery the effect of sympathetic stimulation on the antiaggregatory activity of its wall was investigated. The phenomenon of an absolute disappearance of vessel antiaggregatory activity under sympathetic stimulation was revealed (Table 2). Consequently, PGI₂ becomes involved in feedback relations of adrenergic transmission mediating the effect of sympathetic nervous system on blood rheologic capacity and aggregatory state.

Table 2

Antiaggregatory effect of rabbit central auricular artery before and under stimulation of sympathetic cervical nerve

Condition	Inductor of aggregation	Aggregation in PRP before infusion (%)	Aggregation in PRP after infusion (%)
Control Sympathetic stimulation	ADP 10 ⁻⁴ M	50.9	34.7*
		52.2	57.1
Control Sympathetic stimulation	Collagen 2 mkg/ml	38.1	7.0*
		64.9	62.6

* P<0.05

This enlarges the perception of the ways of influence of sympathetic nervous system on the regional hemocirculation, and shows that the development of dishaemia induced by it may be associated with not only vasomotor but also "hematogenic" disturbances of terminal perfusion.

Generally PGI₂ is considered as a factor mediating the effect of vessel wall on the circulated blood. However not less interest represents the analysis of its role in the development of polar effects, first of all associated with the change of vascular tension. On a homeostatized perfused vascular segment (cat carotid artery and human middle cerebral artery) it was shown that collagen-activated platelets activated with FMLP and PMNL, while introduced to the perfusion canal, bring forth contraction of vascular segment, the degree and duration of the contraction increasing 1.5-2 times after the removal of the endothelium.

When the deendothelized vessel is perfused by a solution with minimal PGI₂ concentration, the contracting effect of both the platelets and PMNL sufficiently decreases (Table 3). In a higher degree this phenomenon is observed in case of combining PGI₂ with the calcium antagonists, e.g. Nifedipin.

This is, probably, connected with mutually complementary mechanisms of the vasodilatative effect of these agents: while Nifedipin hinders calcium supply to the smooth muscle, PGI₂ acts as a factor that can limit, if not prevent, the development of an angiospasm caused by the disturbance of the equilibrium between blood and vessel wall [16]. Analogous function of calcium antagonists as agents of regional discirculation therapy may lie in the positive interaction with PGI₂.

Table 3

Influence of PGI₂ and Nifedipine on the spasmogenic effect of activated human platelets and PMNL

Suppression of vasoconstrictory effect (%)			
		Platelets	PMNL
PGI ₂	10 ⁻⁹ M	76.2±6.0*	54.6±6.0*
	10 ⁻¹⁰ M	23.6±3.9*	15.7±4.3
Nifedipin	5x10 ⁻⁶ M	85.1±5.7*	62.1±5.6*
	5x10 ⁻⁸ M	26.8±3.9*	23.6±4.1*
PGI ₂ +Nifedipin	10 ⁻¹⁰ M + 5x10 ⁻⁸ M	83.6±3.4*	79.6±8.0*

*P<0.05

Direct investigations of the effect of activated platelets and PMNL on PGI₂ synthesis in the vessel wall by the change of level of its stable metabolite - 6-keto-PGF₁ alpha-estimated by means of radioimmunoassay revealed that after a 3 minute contact with collagen-activated platelet suspension, its level increases to 42.5±7.9% with the suspension of activated PMNL - to 67.4±9.3%. Consequently, PGI₂ is able to form

feedback relations that will delimit the development of an angiospasm. It was observed that vascular segments with removed endothelium lose their capacity to develop such a reaction in response to the effect of blood cells, although basal PGI₂ level in them might not change. This means that pools of PGI₂ synthesized in various layers of vessel wall differ functionally, and its reactive fraction is PGI₂ generated in the very endothelium.

However, the role of PGI₂ as an antispasmodic agent is not limited by the reaction of the "hematogenic" component of the pathogenesis of vasospasm but involves its other elements also. In the investigation of the cerebral vessel resistance by the method of brain autoperfusion, the role of PGI₂ in the regulation of adrenergic influence on vascular tension was analyzed.

It appeared that infusion of PGI₂ in a concentration in which PGI₂ itself has very slight effect on the vascular tension, abruptly inhibits constrictory reaction of cerebral vessels after the introduction of noradrenalin and sympathetic stimulation.

An exactly opposite pattern is observed in case of PGI₂ synthesis inhibition in cerebral vessels by the infusion of Indometacin (Table 4).

Constrictory effect in the control is taken as 100%; the measure of the constrictory effect was the change of perfusion pressure.

Consequently, PGI₂ is an agent, which effectively modifies different by nature effects on vascular tension, acting as a mediator in the system of feedback relations, limiting the danger of its abrupt changes.

Table 4

Influence of PGI₂ (50 mg/kg/min) and Indometacin (1 mg/kg/min) infusion on the constrictory reaction of cat cerebral vessels induced by Noradrenalin and sympathetic stimulation (n=10)

Type of stimulation	Control	On the background of PGI ₂ infusion	On the background of Indometacin infusion
Noradrenalin 5 mg/kg i/c	100	55.1±12.3*	125.2±9.4*
Sympathetic stimulation 5 Hz, 7 V, 0.5 min	100	6.9 ± 4.7	281.4±26.1*

*P<0,05

The above said and the data of other researchers bring to the conviction that PGI₂ may be considered as a multiprofile regulator of the functional state of blood elements and vessels and their interaction, as well as a modulator of neurohumoral influence on the system blood-vessel wall. Correspondingly, considerable interest represent the questions: in what cases a decrease of the level and efficiency of its hematovasal influence can be expected, and what is the role of these changes in the pathogenesis of regional dyshaemia?

Change of the characteristics of PGI₂ stabilization-transformation in the blood of patients with cerebral atherosclerosis

Investigated Parameter	Parameters variation (n=30)	Healthy subjects (n=25)	Patients with atherosclerosis
Degree of PGI ₂ physiological activity lengthening in the presence of plasma	>3.0 1.5-3.0 <1.5	10(33) 17(57) 3(10)	3(12) 6(24) 16(64)
Degree of PGI ₂ physiological activity shortening in the presence of platelet suspension	>5.5 3.5-5.5 1.5-3.5 <1.5	4(13) 15(50) 8(27) 3(10)	- (0) 4(16) 9(36) 12(48)
Degree of PGI ₂ physiological activity shortening in the presence of erythrocytes	<1.25 1.75-1.25 1.75-2.5	19(63) 8(27) 3(10)	2(8) 6(24) 17(68)
Level of PGI ₂ antiaggregatory activity decrease in whole blood after 16 min of incubation in % from the initial value	<10 10-35 35-60 >60	9(30) 15(50) 6(20) - (0)	2(8) 4(16) 10(40) 9(36)

Number of patients as a% is given in parenthesis

Certainly alteration of PGI₂ synthesis level in the vessel wall and some other tissues is of considerable importance, but is the modification of its function in pathology limited by this? In our studies we performed the analysis of another ring ensuring the thoroughness of PGI₂ hematovascular effects, that may also be responsible for their changes in pathology. It is known that the time of the active presence of PGI₂ in the blood flow, and hence the markedness of its physiological effects, is to a greater extent connected with the capacity of plasma proteins, first of all albumin, to stabilize this agent, and that of the erythrocytes, on the contrary, to decay it [9, 10]. On the other hand, during the interaction with the platelets PGI₂ turns into a stable active metabolite - 6-keto-PGF₁ alpha [3]. In the complex interaction of these processes is determined the problem of those concrete characteristics which will define the destiny of PGI₂ after the release from the vessel in the course of its passage to the executive receptors of target cells. Earlier we have devised a complex of methods of biological testing of the process of PGI₂ stabilization-transformation in blood, suitable for their investigation in human beings [9, 3]. Table 5 gives the data on the change of the characteristics of these processes in patients with atherosclerosis with prevalently impaired cerebral vessels. It is obvious that in patients with atherosclerosis, as compared with healthy subjects, the processes of PGI₂ stabilization-transformation are significantly disturbed expressed, by the shortening of the time of its active presence in blood flow. Here of certain importance is the fact that in various patients maximal disturbance of these processes

occurs in various links: in some of the patients it is the abrupt increase of PGI_2 decay by erythrocytes, in others — an almost total disappearance of plasma stabilizing activity, etc. To assess the resultant of all the elements responsible for the prolongation of PGI_2 physiological activity, estimation of the dynamics of the alteration of its antiaggregatory effect in whole blood is suggested (Table 5). The level of its decrease will be the resultant from the prolonging effects of PGI_2 influence of albumin and platelets and the contrary influence of erythrocytes. However, it is not excluded that there exist in blood other factors, also influencing this process. As seen from Table 5, high percentage constitute patients with a quicker decay of PGI_2 . However it should be considered that factors bringing to this phenomenon differ in various patients, consequently different are also objects to which should be directed corresponding corrective influence. It is also important to note that in a number of patients disturbance in one of the links of transformation-stabilization process might be practically compensated in another link. For instance, an abruptly increased PGI_2 decay by erythrocytes was parallel with a very high stabilizing capacity of plasma or vice versa. In any case it is clear that during atherosclerosis there takes place a complex and strictly individual process of PGI_2 transformation-stabilization disturbance, which through different means brings to the decrease of the efficiency of its hemovascular influence. Along with the decrease of PGI_2 generation level, it will condition the insufficiency of PGI_2 control of hemato-vascular relations in pathology. On the other hand, disturbance of stabilization-transformation processes may be closely related to the possibility of using PGI_2 as a drug. Naturally, if the injected PGI_2 is decayed very quickly, then it requires consideration of its dosage, manner of injection, etc.

However, even in the phase of the realization of PGI_2 effect on the elements of the system blood-vessel wall, first of all the vessels and platelets, there may be observed in pathology significant shifts from the normal level. This is a rather complex and insufficiently investigated problem; however it is already clear that PGI_2 final effect depends upon a whole series of matters. One of them is the character of the influence leading to an alteration in platelet or vessel functional status as development of aggregate generation or a spasm. In ordinary investigations analysis of PGI_2 vascular-platelet effects is carried out through influencing the vessels by one of the vasoconstrictive agents, or in the presence of a definite inductor of platelet aggregation. But in real conditions and especially in pathology, more probable is the situation when vessel or platelet dysfunction is caused by a complex combination of such agents.

Analysis of the peculiarities of PGI_2 effect on vessels was carried out on the section material of persons deceased from cerebral infarction. PGI_2 effect was compared on standardized segments of middle cerebral arteries obtained from the focus of infarction and from the contralateral hemisphere in the first 2-3 h after death. It appeared that ED_{50} for the first category of vessels equaled $9.7 \pm 3.7 \times 10^{-9} M$, for the second — $3.5 \pm 0.9 \times 10^{-9} M$; for some pairs of vessels the difference being over several

orders. Thus, in patients with cerebral vessel pathology signs of alteration of platelet and vessel basal sensitivity toward PGI_2 can be revealed. It is not excluded that the decrease of the efficiency of its vascular-platelet effects will appear as an important cause of the development of discirculation, and those vascular which lose their sensitivity toward its vasodilator influence to a greater extent will be the highest risk zones for its localization.

The results of the last years investigations suggested that endothelial-dependent relaxation of vascular smooth muscle reflects the release of more than one factor. In vascular endothelium NO, a mechanism sensitive to the extravascular K^+ concentration, contribute approximately equally a prostanoid-mediated mechanism to the relaxation [17, 18, 19, 20]. The direct evidence of this suggestion is the demonstration of release of PGI_2 in the vascular endothelium through NO as a primary signal for relaxation [19].

Submitted: 15.04.95

ՊՐՈՍՏԱՑԻԿԼԻՆԸ ՈՐՊԵՍ ԱՐՅՈՒՆ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ ՓՈԽԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՋՆՈՐԴԱՆՅՈՒԹ

Է.Ս. Գաբրիելյան, Ա.Է. Ակոպով, Է.Ա. Ամրոյան, Ա.Հ. Այվազյան

Կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ պրոստացիկլինը (PGI_2) ընկճում է զանազան մակաժիլների ազդեցության հետևանքով խթանված մարդու արյան թիթեղիկների, էրիթրոցիտների և բազմաձև-կորիզավոր լեյկոցիտների ազդեցության: Ճազարի ականջի մեկուսացված զարկերակի վրա կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ սիմպաթիկ նյարդի էլեկտրական խթանումը առաջացնում է անոթի պատի հակաազդեցազդեցող հասկության ընկճում (ADP-ի համար 31.8%, իսկ Collagen-ի համար՝ 81.6%): Պրոստացիկլինը ընկճում է նաև ուղեղի զարկերակների կծկելիությունը:

Ընային և ուղեղային միջին զարկերակների էնդոթելազերծված հասվածների վրա կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ արյան ակտիվացումը թիթեղիկները և բազմաձև կորիզավոր լեյկոցիտները առաջացնում են անոթների մկանաբեղերի ջղակծկումներ, որոնք ուժեղանում են էնդոթելազերծման պայմաններում: Այս ռեակցիաները ընկճվում են պրոստացիկլինի և միֆեդիպինի ազդեցության պայմաններում: Բացահայտված է նաև, որ արյան ակտիվացումը թիթեղիկները և բազմաձև-կորիզավոր լեյկոցիտները խթանում են պրոստացիկլինի սինթեզը անոթի պատում: Ստացված տվյալները վկայում են արյուն-անոթային վնասարարություններում պրոստացիկլինի կարևոր դերի մասին:

ПРОСТАЦИКЛИН КАК МЕДИАТОР ГЕМАТОВАЗАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Э.С. Габриелян, С.Э. Акопов, Э.А. Амроян, А.Г. Айвазян

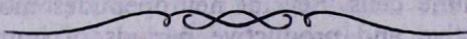
Исследована роль простациклина (PGI_2) в регуляции гематовазальных взаимодействий. Установлено, что PGI_2 угнетает агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) в крови человека, вызванную рядом индукторов. На модели циркуляторно-изолированной перфузируемой ушной артерии кролика

установлено, что в условиях симпатической стимуляции исчезает антиагрегационная активность сосудов. Наблюдается также подавление сократительной реакции мозговых сосудов кошек под влиянием инфузии ПГИ2. На перфузируемых сосудистых сегментах сонной артерии кошек и среднемозговой артерии человека показано, что активированные тромбоциты и ПМЯЛ вызывают сокращение сосуда, усиливающееся в условиях деэндотелизации, а ПГИ2 и нифедипин угнетают его. Установлено, что после контакта с активированными тромбоцитами и ПМЯЛ возрастает синтез ПГИ2 в стенке сосудов. Полученные результаты свидетельствуют о роли ПГИ2 как универсального медиатора гематовазальных взаимодействий.

REFERENCES

1. *Gryglewski R.G., Bunting S., Moncada S., Flower R.J., Vane J.R.* Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by substance (Prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins*, 1976, 12, p.685.
2. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э., Балаян Б.Г.* О роли простаглицина в антиагрегантной активности сосудистой стенки. *Бюлл. экпер. биол. и медицины*, 1984, 10, с. 403.
2. *Moncada S., Vane J.R.* The role of prostacyclin in vascular tissue. *Fed.Proc.*, 1979, 38, p.66.
3. *Акопов С.Э., Габриелян Э.С.* Состояние простаглицинового контроля системы тромбоцит-сосудистая стенка у больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Клинич. медицина*, 1986, 9, 69.
4. *Akopov S.E., Orekhov A.N., Tertov V.V., Khashimov K.A., Gabrielian E.S., Smirnov V.N.* Stable analogues of prostacyclin and thromboxane A2 display contradictory influences on atherosclerotic properties of cell cultured from human aorta. *Atherosclerosis*, 1988, 72, p.245.
5. *Gabrielian E.S., Akopov S.E., Grigorian M.R., Gazarian A.V.* The disorders of angiohemic interactions as a factor of pathogenesis of regional circulatory diseases. 1991, *Proceed. Internat. Soc. Pathophysiol*, I, p.2.
6. *Born G.V.R.* Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962, 194, p.927.
7. *Kobatake K., Shinohara Y., Yamamoto M.* Red cell aggregation in occlusive cerebrovascular disease. *Acta Neurol.Scand.*, 1979, 60, p.612.
8. *Fehr J., Moser R., Leppert D., Groscurth P.* Antiadhesive properties of biological surfaces are protective against stimulated granulocytes. *J.Clin.Invest.*, 1985, 76, 2, p.535.
10. *Galli C., Petroni A., Sacini A. et al.* Platelet-vessel wall interactions: effects of platelets and plasma on the antiaggregatory activity and 6-keto-PGF1 alpha production in isolated perfused aortas. *Prostaglandins*, 1981, 22, 5, p.709.
11. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Исследование влияния простаглицина на сократительную активность сосудистой стенки в различных условиях, *ДАН АН Арм. ССР*, 1986, 133, 5, 226.
12. *Samata K., Kimura T., Satoh S., Watanabe H.* Chemical removal of the endothelium by saponin in the isolated dog femoral artery. *Europh.J.Pharmacol.*, 1986, 128, p.85.

13. *Блинова А.М., Рыжова Н.М.* Значение анастомозов между разветвлениями наружных и внутренних сонных артерий для кровоснабжения мозга. Бюлл. exper. биол. и медицины, 1961, 8, с.3.
14. *Tallarida R.J., Murray R.G.* Manual of pharmacologic calculation with computer programs. Springer-Verlag, Berlin, 1979.
15. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Фармакологическая регуляция функционального состояния тромбоцитов и эритроцитов. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм.ССР, 1982, 22, 4, 269.
16. *Gabrielian E.S., Akopov S.E., Amroyan E.A.* Circulatory homeostasis of the brain: neuropharmacologic aspects of hemato-vascular regulation. Sov. Med. Rev. G. Neuropharm., 1990, 1, p.171.
17. *Garland C.J., Plane F., Kemp B.K., Cocks T.M.* Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. TIPS, 1995, 16, 1, p.23.
18. *Luscher T.F.* Endothelin and endothelin antagonists. Can. J. Physiol. a. Pharmacol., 1994, 72, Suppl. 1, p.53
19. *Matthews J.S., Keen K.M., Key B.J.* A comparison of the effect of three nitrovasodilators on prostacyclin release from endothelial cells. Can. J. Physiol. a. Pharmacol., 1994, 72, Suppl. 1, p.116.
20. *Shimamura K., Matsuda K., Sunano S.* The interaction of NO and products of cyclooxygenase pathway of arachidonic acid cascade in rat aorta. Can. J. Physiol. a. Pharmacol., 1994, 72, Suppl. 1, p.105.



IMMUNOMODULATORS OF THE HYPOTHALAMUS: PRIMARY STRUCTURE AND ROLE IN SIGNAL TRANSDUCTION AND SMOOTH MUSCLE CONTRACTILITY

A.A. Galoyan

*/Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences,
Republic of Armenia/*

Key words: neuropeptides, immunomodulators, immunophilins.

From the composition of low molecular weight proteins of hypothalamic peptides (HP) obtained by methods (Galoyan A.A., 1973) using continual electrophoresis (Elfer-21) and HPLC on reverse-phases we isolated 117 polypeptides and proteins-regulators and chemical messengers of immune cells. Several neuropeptides modulate antibodies formation in inductive and productive periods of immune response to polyclonal (LPS) T-dependent (SRBC), T-independent (DNP-ficol) antigens in vitro and in vivo (V.Aprikian, K.Galoyan, 1993). It was found that HP were capable to modulate the antibody formation. Thus, HP modulate the antibody genesis.

We isolated several immunomodulators of brain (from hypothalamus) and the primary structure tentatively was discovered. Among them immunophilin was discovered — a receptor of immunosuppressor-FK-506. The complete immunosuppressor FK-506 with immunophilin inhibited the activity of calcineurin — playing a role in transduction processes in T-cells.

Taking into consideration the existence of IL-1, IL-2 etc. as well as several immunomodulators of brain discovered by us, I believe that the cells of magnocellular and parvocellular nuclei of hypothalamus can fulfil the role of T- and B-like cells in the brain.

The chemical messengers, immunomodulators, produced by hypothalamic cells, are factors for the protection of brain against infections and damages. The presence of immunomodulators of brain as well as peptidergic nerve fiber and neuroendocrine cells in lymphoid tissue including mucous — associated lymphoid tissue, suggests a potential structural link between the nervous and immune systems.

1. Isolation of Thymosin β_1 from the Hypothalamus

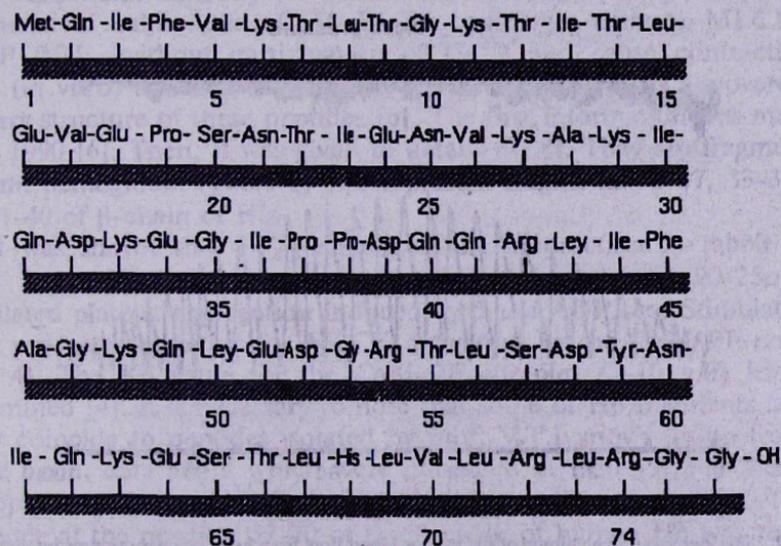
A new endogenous antagonist of CaM thymosin β_1 ($T\beta_1$) is a smooth muscle relaxant. CaM-binding proteins and peptides were isolated from protein-peptide fraction (PPF) of hypothalamus and purified to

homogeneity by reverse-phase HPLC. The interaction of $T\beta_1$ with CaM was analyzed by the affinity HPLC [1]. PDE and CaM were isolated from bovine brain by the affinity HPLC method [2]. The activity of PDE was assayed by the modified methods described [3].

It was discovered in bovine hypothalamus a neuropeptide molecule which was identified as (1-74) $T\beta_1$ by electrospray mass-spectral and micro-sequence analysis (Table 1). It was established that $T\beta_1$ at calcium concentration of $100 \mu M$ can be coupled to CaM. In the presence of saturating concentration of calcium $T\beta_1$ binds to CaM-Biopore HPLC column ($4.6 \times 250 \text{ mm}$) is eluted by the addition of EGTA or W-7. Only Triton X100 solutions at the highest concentrations ($>1\%$) eluted peptide. The results indicated that $T\beta_1$ would not bind to the PDE-Biopore HPLC column in the presence or absence of calcium. To study the nature of CaM-binding to immobilized PDE in the presence $T\beta_1$, we determined the ability of this peptide to elute CaM from the PDE-Biopore HPLC column ($4.6 \times 250 \text{ mm}$). $T\beta_1$ in the concentration of 10 nM and 100 nM completely eluted CaM from the column with immobilized PDE. During reversed-phase rechromatography (Biopore C18 Si300 $10 \mu 4 \times 250 \text{ mm}$ HPLC column) of the eluted sample of CaM $T\beta_1$, complex two peaks were isolated corresponding to the peaks of CaM and $T\beta_1$. The effect of $T\beta_1$ to bind to CaM was accompanied by the strong inhibition of CaM-stimulated PDE activity ($K_i = 15 \text{ nM}$) hydrolysis. The Hill analysis ($n=4$) demonstrated the strong positive cooperativity in $T\beta_1$ -CaM complex formation. The 60-fold increase of the constant for PDE activation by CaM (2 nM) was accompanied by a significant decrease in maximum rate of cAMP hydrolysis (Fig.1).

Table 1

The primary structure of coronary dilatory polypeptide of hypothalamus (Thymosin β_1)



The results obtained showed that $T\beta_1$ caused the increase in volume of the venous blood flow from heart coronary sinuses by 90% or more after intravenous administration in a dose 100 $nMol/kg$ without changes in blood pressure (Fig.2). The coronary dilatatory activity of $T\beta_1$ correlated well with the inhibition in a dose-dependent manner of human platelet aggregation induced by ADP (5 mM) as shown in Fig.3. Thus, there were discovered new properties of $T\beta_1$. It was indicated the structural-functional high affinity of $T\beta_1$ CaM. It was suggested that $T\beta_1$ may regulate CaM level and myosin light chain phosphorylization due to its ability to act as a natural antagonist of CaM under condition of high concentration of calcium in a cell.

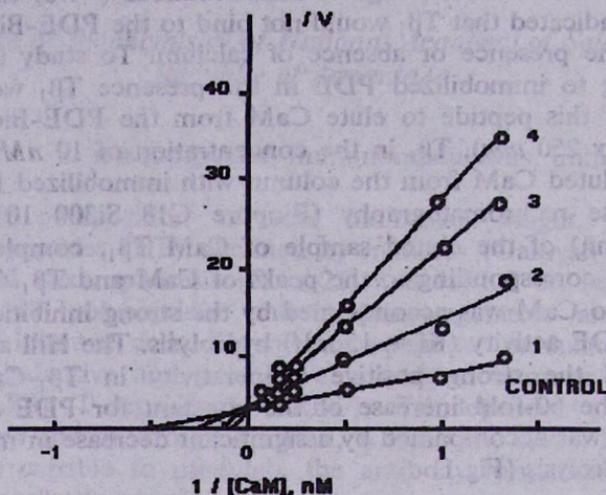


Figure 1. Inhibition of CaM-stimulated activity of PDE by Thymosin b1. Purified to homogeneity PDE was assayed at 30°C with 0.5 μM [3H] cAMP, 5 μM MCl_2 , 2 μM $CaCl_2$ and indicated concentrations of CaM on abscissa with 10 nM (2), 100 nM (3), or 1000 nM (4) of $T\beta_1$.

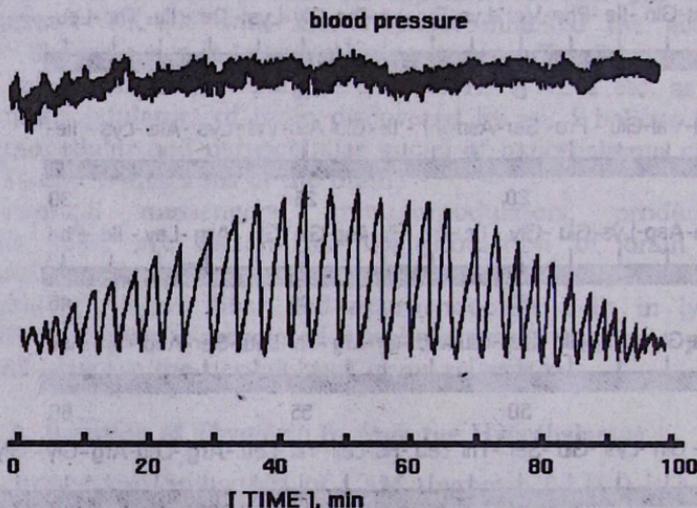


Figure 2. The increase of the volume of the venous blood flow from heart coronary sinuses by thymosin b1 after intravenous administration in a dose of 100 $nmol/kg$.

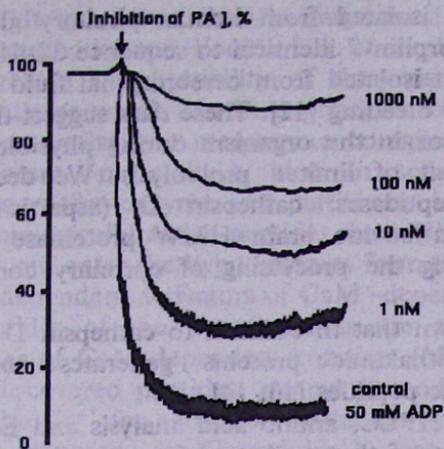


Figure 3. Inhibition by $T\beta_1$ of human platelet aggregation. Effect of $T\beta_1$ was examined in human platelet aggregation by $5 \mu M$ ADP. The human platelets were preincubated without (control) or with $T\beta_1$ at $37^\circ C$ with stirring for 3 min in the aggregometer cuvette before stimulation.

2. Discovery of Ca^{2+} -CaM-Replacing Peptide Systems of Hypothalamus (CCRPS)

a) Calmodulin-binding Ca^{2+} -independent activators of Ca-dependent enzymes:

In 1988 five polypeptides with coronary constrictory properties were isolated from bovine hypothalamus protein-peptide reaction described by me (unpublished data), using gel filtration of Sephadex G-10, ion-exchange chromatography on Dowex 50W \times 8, semi-preparative and analytical reverse-phase HPLC [4]. For these groups of neuropeptides calmodulin is a target protein [5]. They antagonize with monospecific anti-calmodulin antibody for calmodulin binding, although they are not fragments of calmodulin. CaM F1-F5 complexes activate MLCK and cAMP PDE (without participation of Ca^{2+}) and cause contraction of aorta (in vitro) and coronary vessels (in vivo). In 1990 we discovered the primary structure of these peptides [6]. The first information was made by us in 1990 [6]. Then, it was given in details [7, 8]. They are fragments of β -chain hemoglobin (Table 2) and represent fragments 33-37, 33-38, 32-39, 31-40 of β -chain of Hb.

It was shown that PF_{1-5} enhanced the contraction in rabbit aortic strips in a K^+ -depolarized mixture (approximately to $20-25\mu$) and stimulated platelet aggregation induced by $5 \mu M$ ADP too. Stimulation of these processes accounts for MLCK activation by the CaM-PF complex (Fig. 4). The K_d value for the CaM-PF complex ($2-10 nM$) has been determined [4]. It is necessary to note that some of Hb fragments isolated by us coincide to peptides isolated by prof. V.T.Ivanov's group from the whole brain, data about which were published in 1991 [9, 10]. Recently, an opioid peptide called LVV-hemorphin-6, corresponding to the sequence at the position 32-40 of the β -chain of human Hb was reported to inhibit the angiotensin converting enzyme activity [11]. This peptide

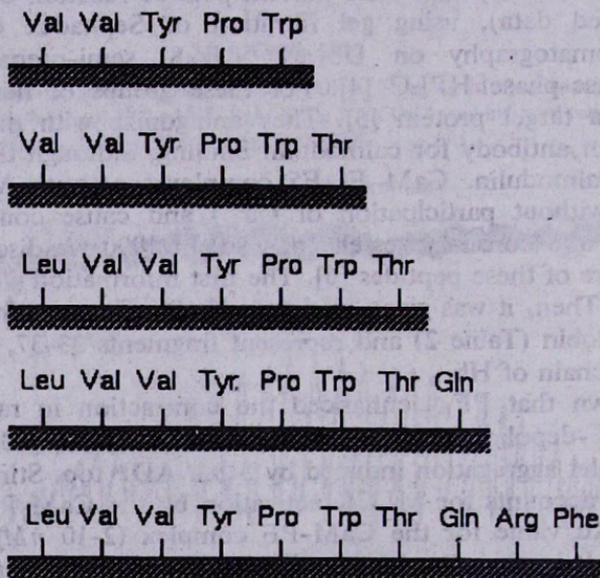
has been originally isolated from human pituitary gland. The peptide designed LVV-hemorphin-7 identical to sequence 32-41 of the β -chain of human Hb has been isolated from cerebrospinal fluid (CSF) of patients with cerebrovascular bleeding [12]. These data suggest that Hb or Hb-like protein is a precursor in the organism during physiological pathological processes as a result of limited proteolysis. We decided to use two intracellular endopeptidases: cathepsin D (aspartic proteinase) and isolated by us from bovine brain HMW proteinase (cathepsin E-like enzyme) for studying the processing of coronary constrictory peptides from β -chain of Hb.

It has been shown that in contrast to cathepsin D HMW proteinase from bovine hypothalamic proteins generates coronary dilatatory neurohormone C-like peptides [13, 14].

Recently, using HPLC, amino acid analysis and Edman degradation for the identification of the products of enzymatic hydrolysis, we have found that HMW proteinase (but not cathepsin D) generates the coronary constrictory peptide or LVV-hemorphin-7, which corresponds to the sequence at position 31-40 of the β -chain of bovine Hb (residue 32-41 of the β -chain of human Hb) by cleavage of the Leu³⁰-Leu³¹ and Phe⁴⁰-Phe⁴¹ bonds of the β -chain of bovine globin [14].

Table 2

Calmodulin-binding coronary constrictory peptides of hypothalamus



Thus, data obtained give us reason to suppose that Hb itself or Hb-like protein is the precursor of the coronary constrictory peptide, which can be formed in the organism during physiological or pathophysiological processes as a result of limited proteolysis of this protein by HMW

aspartic proteinase. It was shown that the fragment 32-37 of hemoglobin β -chain is an immunomodulator (Fonina L.A. et al., 1991).

We cannot exclude the possibility of the existence of a Hb-like protein in nervous tissue which can be a precursor of these peptides. At the same time since erythrocyte membranes contain the HMW aspartic proteins [4], it seems more likely that in some physiological or pathological processes this enzyme can participate in processing of the above mentioned biologically active peptides from Hb. We don't exclude that some peptides can enter the hypothalamus from the blood.

b) Ca-CaM-independent activators of CaM -dependent enzymes.

Three polypeptides of the hypothalamus are stimulators of basal activity of a number of CaM-dependent enzymes (MLCK, cAMP PDE, etc.). The newly discovered peptides, named C-modulins in contrast to CaM did not require Ca^{2+} for activation of the enzymes [15, 16]. One of these stimulators, denoted as C-modulin-3, has been purified to homogeneity by reverse phase HPLC and tentatively identified as thymosin β_4 (1-39) by mass-spectrometry and Edman microsequence analysis [17] (Table 3). We demonstrated the influence on basal activity of rabbit skeletal muscle MLCK, in comparison with that of thymosin a1 and thymosin b4 (16-18, 11-19, 25-31) as well as on the CaM-dependent PDE. C-modulin-3 is a very potent stimulator of MLCK and cAMP PDE without participation of Ca^{2+} and CaM (Fig. 5).

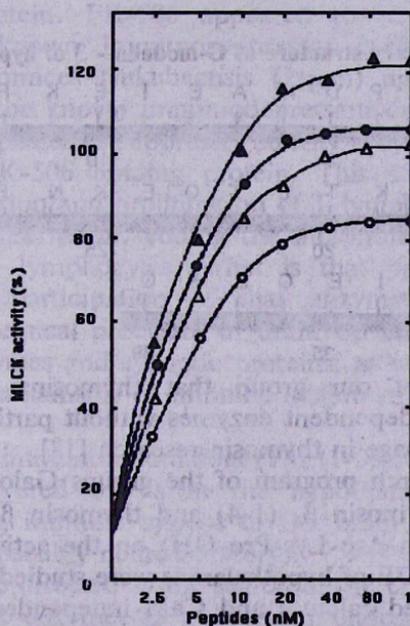


Figure 4. Ca^{2+} - independent activation of myosin light chain kinase by hypothalamic coronary constrictory peptide factors (PF3-R and PF4-x) synthetic peptides (P2- \circ and P3- \bullet). The amount of enzymes producing 50% phosphorylation of myosin light chains at $25^{\circ}C$ for 25 min is taken as 100% MLCK activity.

From the hypothalamus it was isolated also C-modulin-2 and its primary structure was determined: Glu-Lys-Ala-Gln-Gly-His-Pro-Gln-

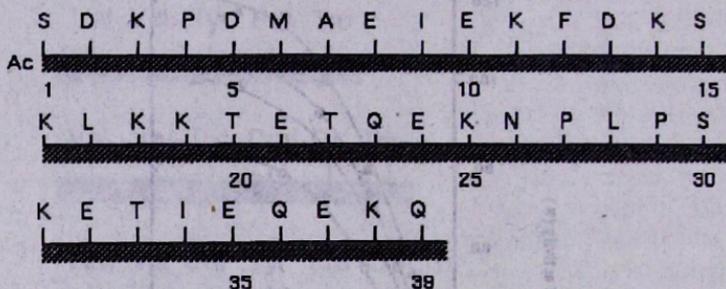
Asp-Gly-Asn-Pro-Val (Galoyan A.A., Gurvits B.Ya., 1991). It was a fragment of Myelin Basic Protein (MBP).

Of particular interest is the finding that each of the indicated enzymes, being CaM+Ca²⁺-dependent, possesses sensitivity to activation by C-modulins, comprises a system of universal Ca²⁺-independent enzyme regulators. They are calcium-calmodulin replacing peptide systems of brain activators of Calmodulin-dependent enzymes. More recently a number of other CaM-dependent enzymes - phosphorylase kinase and CaM-dependent protein kinase - were also found by us to be affected by C-modulins in cooperation with Dr. Livanova et al. from prof. B.Poglasov's laboratory (unpublished results).

Although a great deal is known at the molecular level about Ca²⁺-dependent interactions of calmodulin with other molecules, such as peptides and enzymes, much less is known about the physiological significance of these interactions. It was not known whether calmodulin is the only ubiquitous regulator of a variety of eukariotic processes, including muscle contraction, cell division, cyclic nucleotide metabolism and glycogen metabolism, attributed to changes in the intracellular concentration of Ca²⁺. The presence of Ca²⁺-independent regulators of the so-called CaM-dependent enzymes may cause an ambiguity in the study of CaM-mediated processes [17, 18].

Table 3

The primary structure of C-modulin - 3 of hypothalamus



The findings of our group that thymosins act as C-modulins, regulators of CaM-dependent enzymes without participation of Ca²⁺ and CaM, open a new page in thymosin research [18].

In a joint research program of the groups Galoyan/Volter the effect of fragments of thymosin β_4 (1-4) and thymosin β_9 (1-4) (Ac-Ser-Asp-Lys-Pro and Ac-Ala-Asp-Lys-Pro-OH) on the activity of CaM-sensitive cyclic nucleotide PDE of hypothalamus were studied recently [19].

It was discovered calcium and CaM-independent inhibition of PDE by thymosin β_4 (1-4) and thymosin β_9 fragments. A tetrapeptide Ac-Ser-Asp-Lys-Pro-OH was isolated from calf bone marrow, possessing the ability to inhibit proliferation of hematopoietic pluripotent stem cells [20]. The tetrapeptide appeared to be identical to the aminoterminal part of thymosin β_4 . It cannot be excluded that thymosin β_4 is a precursor of this tetrapeptide. In mammalian tissues thymosin β_4 is very often associated

with another highly homologous peptide of the thymosin family, thymosin β_9 , as well as with modulators of immunity and neuroendocrine circuits [21]. However, the fundamental mechanisms of actions of thymosins and their fragments remain to be resolved. Our suggestion is that the tetrapeptide realizes its effects on lymphocytes stem cells by the mechanism of Ca^{2+} -independent inhibition of cAMP-PDE. The results obtained by us have shown a specific function of Ac-Ser-Asp-Lys-Pro-OH as a releasing factor promoting an entry of coronarodilatory neuropeptides, previously discovered by us in hypothalamus [22, 23], into the general circulation, probably, through changes in the cyclic nucleotide level in the brain (Galoyan A.A., Alexanian, in press).

3. Discovery of immunophilin (FK-BP) in the hypothalamus

In the composition of Ca-CaM replacing peptide systems of brain (coronary constrictory peptides) we were able to isolate new protein(s) and primary structure was determined [24, 25] (Table 4). The search of the corresponding structure according to the bank of peptides showed that the deciphered sequence belongs to the bank of immunosuppressor FK-506 binding, possessing enzymatic activity of peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase. The data of amino-acid analysis together with $M_r=11778.4D$ obtained on the basis of mass-spectra demonstrated full coincidence of the isolated polypeptide structure with the one of the native molecule of FK-506 binding protein. FK-506 appeared to be 10-100 fold more effective than the known immunosuppressor cyclosporin A. FK-506 isolated from streptomices tsukubaensis (Japan) appeared 10-100 fold more effective than the known immunodepressant cyclosporin A. By the way, this compound possesses suppresser activity only in the complex with the specific to it FK-506 binding protein. This activity is noticed in inhibition, differentiation and proliferation of T-lymphocytes as a result of blocking the gen transcription, coding the biosynthesis of interleukin-2, growth factor of T- lymphocytes. What is that protein doing in the hypothalamus? The participation of that enzymatic protein can be supposed in neurochemical processes of brain via changes of conformation of different enzymes and synaptic proteins, as well as in the formation of regulatory mechanisms of immune system of the brain itself and whole organism.

A number of the immunomodulators ($T\beta_4$ (1-39), $T\beta_{11}$, etc.) as well as immunophilins discovered by us in the hypothalamus testify to the existence of a strong immune system of the brain itself, and namely, hypothalamic cells (probably neurosecretory).

Our work must be directed to the search of the endogenous activators and inhibitors of that enzyme, as well as for understanding the rôle of these proteins in the process of transduction in nervous system.

Besides participation of that enzyme in the isomerization of Ca-dependent enzymes, it can participate in Ca metabolism, as calcitonin is one of the substrates of FK-506 BP. Moreover, the complexes of FK-506 with FK -BP and cyclosporin A with cyclophillins participate in Ca metabolism and protein phosphorylation. Taking into consideration the

existence of Iph(s) in the neurosecretory areas of hypothalamus, I believe that the multiple forms of Iph(s) probably are synthesized by hypothalamic neurosecretory nuclei simultaneously with the known neuropeptides produced by these cells Vasopressin, Oxytocin, cardioactive hormones etc., playing an important rôle for the folding as well as for the regulation of Ca^{2+} metabolism in the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum. I think there are endogenous activators and inhibitors of Iph(s), including thymosin β_4 (1-39), β_1 , β_9 . In other words in the brain there are systems of activation and inhibition of immune system. The data obtained by us indicate that Iph(s) may take part in the regulation of metabolism of the secondary messengers (Ca^{2+} , cyclic nucleotides) in the brain. Iph(s) can participate in the mechanisms of transduction in the neurosecretory neurons of hypothalamus.

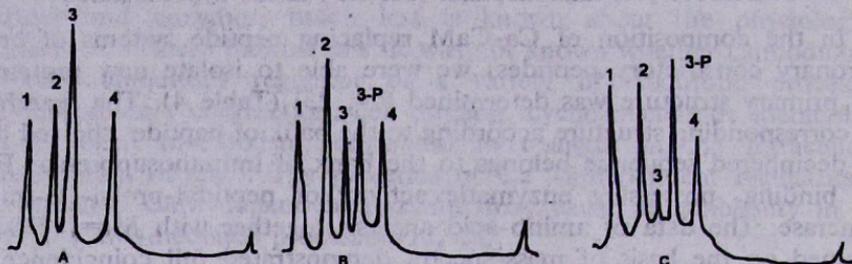


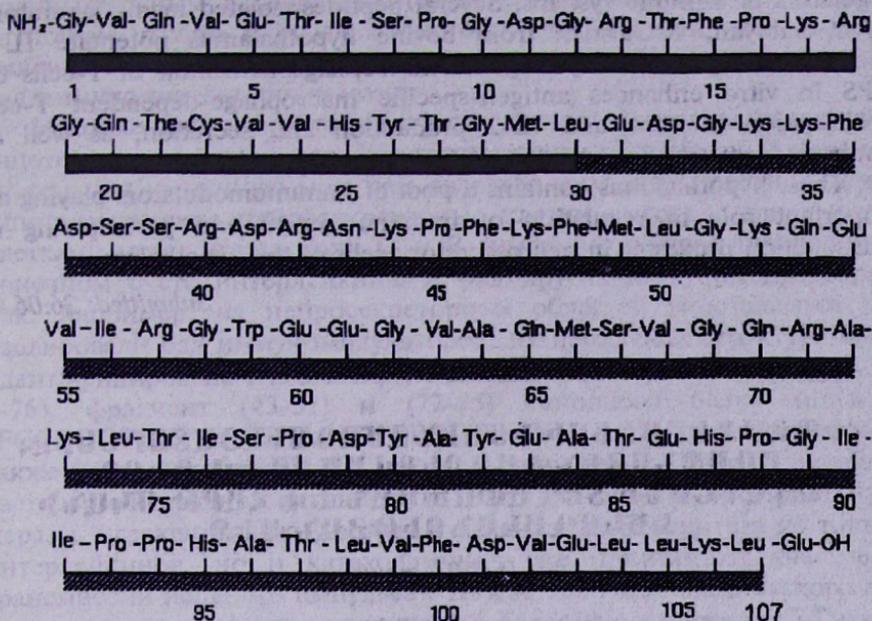
Figure 5. Phosphorylation of LC_2 of a representative myosin preparation. Myosin was incubated with myosin light chain kinase in the absence (A,C) or in the presence (B) of calmodulin. Incubation mixture contained: no effector (A), C-modulin-3 (C) at concentration $50 \mu M$

From the data obtained by the mechanism of action of the cardioactive neuropeptides of the hypothalamus we can conclude the following: the relaxants of the coronary vessels (NC,NG) are the inhibitors of both cAMP PDE and MLCK, as well as of Ca-binding protein and antigens of CaM. The increase of the level of cyclic nucleotides is a relaxation factor [26].

Neurohormone "C" inhibits MLCK and prevents the phosphorylation of the light chain of myosin. Moreover, NC decreasing the level of Ca ions till 10^{-7} - 10^{-8} in the cytoplasm, is switching off the mechanism of Ca^{2+} -CaM MLCK complete formation [27]. Step by step involving this mechanism, NC has a rather positive action during myocardial infarction as well as pancreatitis and pancreonecrosis, having angiogenic role, restoring necrotic vessels of the pancreas. At the same time by their biological effect and by their physico-chemical peculiarities NC and NG differ from those of NK.

On the contrary, the nanomolar concentration of hypothalamic coronary constrictory neuropeptides is a powerful activator of cAMP PDE in one case without Ca^{2+} and CaM in the other, case by binding with CaM without Ca^{2+} -ions participation.

The primary structure of FS-506 binding protein of brain
(peptidyl-prolyl-cis-trans-isomerase)



These two groups of peptides activate MLCK and increase phosphorylation of MLC. These two mechanisms are enough for the heart smooth muscle contraction. Thus, new systems of neuropeptides intracellular regulators of secondary messengers metabolism of the smooth muscle contraction were discovered.

It is of a special interest the participation of thymosin β_4 (1-39) and $T\beta_1$ in the relaxation-contraction cycle of the smooth muscle.

It is of a great biological interest the problem concerning the conformational changes that calmodulin undergoes when bound with peptides F1-F5.

The fact that the new peptide system have a regulatory influence on Ca^{2+} -CaM activated enzymes without Ca ions and CaM participation (C-modulins) does not mean that the role of Ca ions in these processes is excluded. On the contrary, the concentration of Ca^{2+} in the cell determines the shift of one type of regulation (with Ca ions participation) into another, without Ca ions.

It is very important, however, to detect the concentration of Ca ions in the organism which are responsible to this shifting.

The results of our investigations testify that there is a number of alternative paths of regulation of both Ca^{2+} -CaM activated enzymes, heart activity and smooth muscle contractility. In this Ca^{2+} -CaM replacing peptide system an important role belongs to C-modulin-3, thymosin β_4 , β_1 , coronary dilatatory neurohormones (Ca ions translocators), hemoglobin and different fragments of $T\beta_1$ and MBP, as well as a new Ca-binding protein and ubiquitin (1-74).

Many of these peptides are the regulators of the cardiac circulation and chemical factors for integration of the functional system in the endocrine hypothalamus-neuroendocrine heart (22, 26, 27), as well as regulators of immune systems. Several peptides isolated in my laboratory by K.Galoyan, R.Galstian from bovine hypothalamus potentiate IL-1 production, and the early stage of macrophage activation of T-cells by LPS in vitro enhances antigen-specific macrophage-dependent T-cell proliferation in vitro and IL-2 production and secretion, as well as antibody formation (V.Aprikian, K.Galoyan, in press).

Thus, hypothalamus contains a pool of immunomodulators playing an important role in regulation of immune system and participating in transduction processes in neurosecretory cells of the hypothalamus.

Submitted: 26.06.95

**ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԻ ԻՄՈՒՆՈՄՈԴՅԱՏՈՐՆԵՐԻ ԼՅԱՏՈՐՆԵՐԸ:
ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԸ ԵՎ ԴԵՐԸ
ԱԶԴԱՆՇԱՆԻ ՏԵՂԱՓՈԽՄԱՆ ԵՎ ՀԱՐԹ ՄԿԱՆԻ
ԿԾԿՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄԵՁ**

Ա. Ա. Գալոյան

Հոդվածում նկարագրված է մեր կողմից հիպոթալամուսից անջատված մի շարք նոր ինունոմոդուլյատորների քիմիական կառուցվածքը, այդ թվում ինունոստայրեսոր FK-506-ի ռեցեպտոր – ինունոֆիլինի քիմիական կառուցվածքը: Վերջինս համարվում է նաև ֆերմենտ-այնպիսի-պրոֆիլ-ցիս-տրանսիզոմերազ: Մեր կողմից հայտնաբերված մի շարք նեյրոպեպտիդներ խթանում են հակամարմինների առաջացումը կամ արգելակում այն:

Առաջ է քաշվում մի հիպոթեզ, ըստ որի հիպոթալամուսի էնդոկրին բջիջների մի մասը գլխալ բջիջների հետ միասին կատարում են T եւ B- լիմֆոցիտների դեր, արտադրում են ինտերլեյկիններ եւ հակամարմիններ, հատկապես նյարդային բջիջների ինֆեկցիոն ախտահարման ժամանակ:

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ГИПОТАЛАМУСА.
ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА И РОЛЬ В ПЕРЕДАЧЕ
СИГНАЛОВ И СОКРАТИМОСТИ
ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ**

А.А.Галоян

Фундаментальная роль иммунокомпетентных Т-клеток, как и В-клеток, продуцирующих антитела против внешних антигенов в иммунной системе, хорошо известна.

Ряд исследований показывает потенциальную структурную связь между нервной и иммунной системами. Ряд нейропептидов избирательно модулирует гематологические и иммунологические свойства

лейкоцитов. Наши исследования показали способность нового класса гипоталамических нейропептидов модулировать антителообразование в индуктивном и продуктивном периодах иммунного ответа к поликлональным Т-зависимым (SRBC), Т-независимым (DNP-ficoll) антигенам *in vitro* и *in vivo*. Многочисленные наши исследования выявили наряду с кардиоактивными гормонами гипоталамуса также ряд иммуномодуляторов в мозге.

Накопленные нами литературные данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что наряду с регулирующим воздействием нервной системы на иммунную мозг сам является иммунным органом и что гипоталамические нейросекреторные клетки вместе с глиальными клетками могут играть роль Т- и В-лимфоцитов, продуцирующих в конечном счете интерлейкины и ряд других иммуномодуляторов. Так, например, из нейросекреторных областей гипоталамуса мы изолировали ряд иммуномодуляторов, их первичная структура была идентифицирована (тимозин β_4 , тимозин β_4 (1-39), тимозин β_1 (1-74, 1-76), фрагмент (43-51) и (72-85) основного белка миелина (FGSDRGPPK) и (EKAQGHHPQDENPY). Был идентифицирован также иммунофилин FK-506, связывающий белок. Этот белок обладает ферментативной активностью пептидил-пролин-цис-транс-изомеразы, играющий важную роль в механизмах биосинтеза не только интерлейкинов, но и катехоламинов (т.е. принимают участие в трансмиссии нервного импульса). Из состава гипоталамического порошка, полученного по методике А.А.Галояна совместно с Б.Гурвиц (1968), нам удалось выделить парвальбумин и расшифровать его первичную структуру. Удалось раскрыть структуру двух больших фрагментов: TDLLHAEDIKKA V GAFSAVD и VGLLKXHDIDVKKVF (х-неизвестная аминокислота). Это парвальбумин альфа (PRVA). Однако структура гипоталамического PRVA не полностью идентична с известными PRVA. Не имеются гомологии в аминокислотной последовательности в положениях N-7, T-21, K-36, K-38, A-40, D-41, K-45. По предварительным данным, ряд изолированных нами иммуномодуляторов, а также PRVA образуют комплекс с иммунофилином. Задача состоит в том, чтобы выделить иммунофилин и другие соединения из отдельных клеток гипоталамуса.

REFERENCES

1. Abrahamian G.E., Chailian S.G and Galoyan A.A. Role of β_1 in the regulation of Ca^{2+} -CaM-dependent processes in brain. *Neurochemistry*, 11, 1982, p.10 (in Russian).
2. Abrahamian G.E., Chailian S.G., Kirakosova A.S. and Galoyan A.A. Purification of CaM-dependent cyclic nucleotide PDE of hypothalamus by affinity HPLC. *Neurochemistry*, 11, 1992, p.21 (in Russian).
3. Thompson W.J., Appleman M.M. Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterase activities from rat brain. *Biochemistry*, 10, 2, 1974, p.311.

4. Galoyan A.A., Barkhudaryan N.H., Valko K., Zakarian T.R. Purification and characterization of coronary constrictory peptide factors of hypothalamus. *Neurochemistry*, 7, 1988, p.519, (in Russian).
5. Barkhudaryan N.H., Orosz F., Liliom K., Barsegian K., Ovadi J., Galoyan A.A. New data about coronary constrictory peptide factors binding with calmodulin. *Neurochemistry*, 10, 1994, p.155, (in Russian).
6. Zakarian T.R., Barkhudaryan N.H., Shuvalova L.A., Ostrovskaya M.B., Sharova N.P., Galoyan A.A. Regulation of smooth muscle contractility by peptide factors of hypothalamus. *Neurochemistry*, 9, 4, 1990, p.444 (in Russian).
7. Barkhudaryan N.H., Kellerman J., Lottspeich F., Galoyan A.A. Hemoglobin as a precursor of coronary constrictory peptide factors. *Neurochemistry*, 10, 1991, p.146 (in Russian).
8. Barkhudaryan N.H., Oberthur W., Lottspeich F., Galoyan A.A., Structure of hypothalamic coronary constrictory peptide factors. *Neurochem. Res.*, 17, 1992, p.1217.
9. Ivanov V.T., Karelin A.A., Karelina V.V., Uljashin V.V., Michaleva I.I., et al. Novel active peptides from bovine brain and bone marrow. In: *Peptides. 1990*, ESCOM Science Publisher, 1991.
10. Ivanov V.T., Karelin A.A., Michaleva I.I., et al. Isolation, structure and properties of new endogenous peptides. *Bioorg.Chem.*, 18, 10-11, 1992, p.1271 (in Russian).
11. Lantz I., Glamsta E.J., Tabaek J., Nyberg F., Hemorphins derived from hemoglobin have inhibitory action on angiotensin converting enzyme activity. *FEBS Lett.*, 287, 1991, p.39.
12. Glamsta E.J., Medyerson B., Slinbering J., Tertenius L. and Nyberg F. Isolation of a hemoglobin-derived opioid peptide from cerebro-spinal fluid of patients with cerebro-vascular bleeding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 184, 1992, 1060.
13. Galoyan A.A., Azaryan A.V., Barkhudaryan N.H. About the three endopeptidases of brain. In: *proc. V-th ESN Meeting (Ed.S.Vizi)*, Budapest, 1984, 229.
14. Barkhudaryan N.H., Kellerman J., Galoyan A.A., Lottspeich F. High molecular aspartic endopeptidase generates coronary constrictory peptide from the β -chain of hemoglobin. *FEBS Lett.*, 329, 1, 1993, 215.
15. Galoyan A.A., Gurvits B.Ya. Calcium independent peptide activator of cyclic nucleotides phosphodiesterase of brain. *Neurochemistry*, 1986, 420 (in Russian).
16. Galoyan A.A., Bobruskin I.D., Gurvits B.Ya. and Abrahamyan G.E. Calcium-independent peptide activator of cyclic nucleotides phosphodiesterase. *Neurochemistry*, 1989, 544 (in Russian).
17. Galoyan A.A., Gurvits B.Ya., Shuvalova L.A., Devis M.T., Shively J.E. and Lee T.D. A hypothalamic activator of calmodulin- dependent enzymes in thymosin β_4 (1-39). *Neurochem. Res.*, 17, 8, 1982, 773.
18. Galoyan A.A. Calcium-Calmodulin (CaM)-replacing peptide systems (CCRPS) of hypothalamus; a new level of regulation of CaM activated enzymes. Twenty-third annual meeting of American Society for Neurochemistry, 1992, Huston, abstracts, 175.
19. Voelter W., Kapurniotu A., Abrahamjan G., Chailian S., Galoyan A.A. The interaction of (1-4) fragments of TP_4 and TP_9 with calmodulin-sensitive cyclic nucleotide phosphodiesterase from hypothalamus. *Neurochem. Res.*, 1994 (in press).
24. Galoyan A.A., Gurvits B.Ya. The discovery of peptidyl-cys-trans isomerase in hypothalamus (its new functions). *Neurochemistry*, 11, 1, 1992, 89-92, (in Russian.)
25. Gurvits B.Ya., Galoyan A.A. Isolation of immunophilin, receptor immunodepressant FK-506 from bovine hypothalamus. In *Abstr. 14-th ISN Biennial Meeting, Montpellier, 1993, LA2D.*

20. Grillon C., Riger K., Bakia J., Schott D., Morgat J.L. Hannapel E., Volter W., Lenfant M. Involvement of Thymosin β 4 and endoproteinase ASP-N in the biosynthesis of the tetrapeptide Ac-Ser-Asp-Lys-Pro, a regulator of hematopoietic system. *FEBS Letters*, 1990, 274, 30.
21. Spangelo B.L., Hall N.R., Goldstain A.L. Biology and chemistry of thymosin peptides. *Modulators of immunity and neuroendocrine circuits. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1987, 496, 196.



ЦУТОКИНС И РИУМАТОИД АРТРИТИС

A. V. Zilfian

*/Scientific-Research Center of Yerevan Medical University
after M. Heratsi, Republic of Armenia/.*

Key words: cytokines, joint synovia, rheumatoid arthritis

Complex of symptoms of immunopathologic changes developing in the composite components of joint synovia is the basis of the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Analysis of literature and our own findings show that in the initiation of immunopathologic disorders of this disease a special place must be given to "molecular carriers of immunity" — lymphocytes, which produce biologically active agents of wide spectrum. It has been determined that unstimulated thymus lymphocyte active products have arthritogenic potencies. This fact testifies to their important role in the pathogenesis of systemic diseases with immune disorders, particularly, at rheumatoid arthritis.

Intravascular injection of lymphocytic mediators in the knee joint causes an unpurulent inflammatory process which has many general features with human rheumatoid arthritis: hyperplastic synovitis, lymphoid follicles formation with local stimulation of lymphoid line cells on the synovial membrane, rheumatoid factor and synthesis of antibodies with pannus development

Development of dystrophic and immunopathologic changes in the urea of arthroidal cartilage is pathognomic for arthritis induced by lymphocytic mediators. This process forestalls "immune inflammation" development in the synovial membrane. That is why the destructive process of composite components of arthroidal cartilage with following development of immunopathologic process in its area is the initial factor of the pathologic changes development. The present process stimulates the course and trend of experimental arthritis which is identified by us with human rheumatoid arthritis.

Special series of experiments revealed possible mechanisms of pathological shifts development in joint synovia. In vitro condition in lymphocytic mediators it has been revealed that antigenic determinants crossly react with C-part of the parathyroid hormone. That is why the joint cartilage and bone tissue resorption processes, accompanied by ionized calcium increase in synovia and blood, testify to the presence of a factor having analogies with parathyroid effect on target-organs in the lymphocyte mediators.

To our opinion the arthritis model opens good prospects for a detailed study of lymphocyte mediators and their role in the pathogenesis of human rheumatoid arthritis.

According to the modern conceptions there are three different structural organizations of pannus. They are distinguished by correlated cells of hematogenous and histogenic lines in granulative tissue. An opinion exists that this "aggressive" tissue plays the main role in the joint destruction by rheumatoid arthritis [1]. Joint cartilage destruction by granulative tissue elements of synovial membrane takes place mainly due to hydrolytic enzymes of the monocyte-phagocytic cells of pannus.

We are of a diametrically opposite opinion, according to which the granulative tissue grows from the side of synovial membrane on a free surface of hyalinous cartilage. It is a secondary process, since it is directed towards the restoration of its integrity.

This point of view is confirmed by following facts: firstly, three types of pannus according to the dynamic development of their loose connective tissue must be considered as chronologically successive stages of granulative tissue differentiation resulting in sclerosis.

Secondly, it is known that pannus fibrous tissue on the later stages of rheumatoid arthritis development is frequently subject to "chondroidal" transformation. The process of "chondroidal" metaplasia causes fibrosis and sclerosis in the pannus tissue. We must also consider this fact in connection with formation of protective and adaptive reactions, since we know that the transformation in limits of one and the same connective tissue occurs in a concrete case owing to relative stability of cartilaginous tissue to oxygen deficit in consequence of locally developed microhemocirculatory and metabolic disorders. The new supposition brought up by us is highly grounded, for reparative-proliferative processes in their biological basis result in partial and complete structure restoration of already injured cartilage and bone tissues. These processes are mainly characterized by the stage development of connective tissue.

An absolutely different view is observed when the anatomical peculiarities of pannus development and outcome of osteofibrous tissue lead to expressed deformation and dysfunction of small and big joints of rheumatoid arthritic patients. At the same time synovial membrane can be the source of production of different biologically active substances (lymphokines, monokines, hydrolytic enzymes, immune components), rendering alternative effect on joint cartilage indirectly, through synovial fluid. However, such a mechanism is included into the general chain of immunopathologic reactions on a definite stage of rheumatoid arthritis formation, that is in the period of development of resorption processes in joint cartilage and adjacent bone.

The etiology of rheumatoid arthritis up to the present is not ascertained. Among the probable infecting agents are viruses, some bacteria, their L-forms, Mycoplasma. However, at the present there is not definite information testifying to the direct participation of microorganisms in the development of the pathological process in the affected joints. Unlike different derivatives of connective tissue, including

synovial membrane, cartilage tissue is a highly favourable object for the microorganisms persistence, for despite its considerable metabolic activity, cartilaginous tissue is deprived of the possibility of mechanisms of nonspecific and specific immunological resistance in its area.

According to Denman A. joint cartilage of patients with rheumatoid arthritis is a base for virus persistence.

Our previous researches [2] have demonstrated that polyarthritic syndrome, induced in rabbits and rats by *Mycoplasma fermentans* is accompanied by relatively prolonged *Mycoplasma* persistence in the joint cartilage and destructive and immunopathologic processes of development in it. It is not excluded, that the interaction of viruses, *Mycoplasma* with cells of gelatinous cartilage may expose "latent" antigenic determinants, causing autoimmune reaction, directed against either joint cartilage or antigen, which is peculiar both to cartilage tissue and provoking infection agent [3].

In this case antibodies must be synthesized against the agent and cartilage tissue as well as their cross reacting antibodies. This process may lead to the formation of immune complexes, both circulating and fixed in tissues, the beginning in the tissues of cartilage and vessels walls and causing activation of cell reaction and local antibody production. These immune complexes form with components of synovial fluid complement larger complexes, which can be phagocitized by macrophages, while the released lysosomal enzymes would support the local prolonged inflammatory process. At the same time the joint cartilage and border bone integrity violation with revealance of chondrocytes hidden antigenic determinants is supposed to be the main factor for microorganisms persistence.

In consequent study of the biological activity of lymphocytic mediators, their protein and lipid fractions [4-8] a question arises — what is the rule of endocrine disorders, connected with calcium regulated system in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. A definite interest represents the fact that the founder of the Russian surgical endocrinology V. Oppel, who performed in 1926 operations of parathyroidectomy in patients with ankylosing polyarthritis pointed to the connection between parathyroid glands function and joint lesion character. However, in rheumatology and arthrology development later on the parathyroid glands were not investigated by special directed research.

We revealed facts which confirm the parathyroid glands participation in the infectious process in particular through lesion of the skeletal system [9]. For the first time it was determined that the famous "saprophyte" of human urogenital tract *Mycoplasma fermentans* induces polyarthritic syndrome development in experimental animals by means of a number of immunomorphological signs resembling human rheumatoid arthritis, which testifies to a possible ethiological role of *Mycoplasma* in this pathology. It is necessary to note that for polyarthritis, induced by *M. fermentans*, highly pathognomonic was the early drawing of the joint cartilage and border bone into the pathological process, which forestalled the development of immunopathologic changes in synovial membrane. It

is highly important that the destructive process in the subchondral and deep parts of the bone tissue, as in case of intraarticular injection to lymphocytic mediators, proceeded by the type of periosteocytic osteolysis, connected with direct influence of parathyroid hormone on target-organ. So, a single intraperitoneal injection of *M. fermentans* to rabbits and rats already on the second day after contagion led to expressed changes in parathyroid gland cytoarchitectonics: light-cell hyperplasia was accompanied during the first week by the increase of parathyroid hormone level, general and ionized calcium level in the blood.

For the first time A. Kennedy [10] analyzed hyperparathyroidism development at rheumatoid arthritis and showed that it causes hypercalcemia.

In Kopyova's T. monograph [11] there are facts about dystrophic changes in cartilaginous and bone tissues of joints with high activity of pathological process in small joints in patients with rheumatoid arthritis, which morphologically was typical for the parathyroid osteodystrophy process (fibrous osteodystrophy) Stecula V. and Moros N. in 1970 considered that on the definite stage of inflammatory process in synovial membrane in patients with rheumatoid arthritis in bone tissue the reparative processes intensify and are accompanied by activation of perichondrium and periosteum cells. At the same time bone tissue osteolysis in its deep parts occurred which, in the authors opinion, takes place as a result of activated osteoclasts penetration into the osteomedullar area.

Researches of Armenian rheumatologists [12, 13, 14] show that on the background of parathormone level increase in blood in patients with rheumatoid arthritis hypocalcemia is observed. Hypocalcemia, in the authors opinion, is connected with vitamin D deficiency in the population of Armenia.

The revealed results allowed them to base the necessity of prolonged monitoring of calcium level in blood at rheumatoid arthritis and separation of patients with firm hypocalcemia into the group of risk of secondary parathyrosis development. This recommendation is well-founded, for according to the existing hypocalcemia classification [15, 16, 17] in the early stage of the development of secondary hyperparathyrosis (variety of organic hypercalcemia in consequence of parathyroid glands hyperfunction) calcium concentration is not increased as compared to norm or even lower. It is not excluded also, that hypercalcemia at rheumatoid arthritis can also arise as a result of acid-base balance disturbance in the blood (acidosis) or endocrine disorders (thyrotoxicosis, hyperthyrosis, adrenal glands failure).

It is known, that hyperparathyroid osteodystrophy is characterized by systemic osteolysis of bone structure. At the same time, with bone structures diffuse resorption under the influence of parathormone in the resorption zones cell-fibrous tissue proliferates.

As a result total transformation of bone organ can develop in compact fibroreticular tissue [18].

At the same time rheumatoid arthritis bone tissue lesion by the type of periosteocytic and pericanalicular resorption is not a general process, but most probably has a local character, restricted mainly in periarticular parts. That is why a doubtful conception exists, according to which, resorption processes in the firm joints tissues are caused by "fibrous osteodystrophy".

An opinion exists according to which bone tissue lesion at rheumatoid arthritis is constantly accompanied by osteoporosis [19, 20, 21]. In the development of systemic osteoporosis an important place is given to hormones of calcium regulating system [22, 23]. Systemic osteoporosis is not a result of parathyroidine hyperproduction, on the contrary, it is hypofunction of parathyroid glands.

Khmelnitsky and co-authors point out that hyperparathyroid osteodystrophy is characterized by systemic osteolysis of bone structure, which is erroneously marked as systemic osteoporosis.

According to [20] bones lesion by rheumatoid arthritis is almost always manifested by osteoporosis which has either a generalized character or is manifested as local periarticular osteoporosis, which is connected with direct influence of different biologically active substances—mediators of inflammation on the periarticular bone tissue.

We are far from the thought that arthrologists, immunologists, pathanatomists, endocrinologists confuse these two notions, so far as morphological findings in bone tissue testify to two diametrically contrary pathogenetic processes, caused in a certain degree by parathyroid gland hyper- and hypofunction. It is not excluded, that both processes are not systemic, but most probably, of symptomatic local character and arise separately at concrete stages during the pathological processes development in the joints.

The obtained experimental and clinical data are clearly kept within a relatively new conception about the role of calcium regulating system in the development of initial stages of the stress-syndrome [24]. So according to the present conception, in the realization of stress syndrome, besides well known mechanism of activation of hypothalamo-hypophysial-adrenal system, sympathoadrenal system, the parathyroid glands hormones are also included. The parathyroid glands are included in the stress-syndrome formation mainly in the anxiety stage, expressed by processes of light cell hyperplasia, hyperparathyroidosis and hypercalcemia.

The above mentioned facts allow us to consider from a new position different changes in the organism, which are, as a rule, induced and accompanied by condition of transitory hyperparathyrosis.

At the same time we want to note an important circumstance, which has not been regarded by immunologists, and radioimmunologists.

Firstly, the parathyroid hormone level in the blood does not testify to its biological activity, in particular, the direct influence on target-organ. Secondly, the parathyroidine concentration in fluids is defined as a rule by radioimmunologic method, often using for this aim commercial Kits to C-end part of parathyroidin, which is not a biologically active en-

part, but rather an immunological. At the same time, the determined antigenic determinants to the C-end part of parathyroidine do not yet witness to the maintenance and all the more, activity of parathyroidine, circulating in the blood. Thirdly, the antigenic determinants to the C-end of parathormone were revealed also in supernatants of incubated intact lymphocytes without their additional stimulation.

Moreover, the lymphocytic mediators had resorptive influence on bone and cartilaginous tissues. It is significant also that the resorptive influence of lymphocytic mediators at their intraarticular injection increased also the ionized calcium level in the synovia and blood, but this process was not accompanied by signs of parathyroid glands activation. It is significant that a similar agent (analogous by its biological and immunological activity) is produced not only by lymphocytes of thymus, but also is the product of monocytic secretion. So, there are given highly convincing facts about the tissue influence of IL-1 on the calcium level and bone structure of intact rats [25]. The authors have established that a subcutaneous injection of recombinant α and β IL-1 lead to the expressed and dose-dependent increase of the calcium concentration in the plasma of intact animals.

By quantitative histomorphometry of bone cuts there are clearly observed resorption processes of bone tissue. Due to the obtained facts, the authors come to an important, to our mind, conclusion, according to which defined effects of IL-1 remind a picture, developed in parathyroid hormone infusion. In favour of the important role of cytokines in the processes of cartilaginous tissue metabolism and destruction justify many researches [26, 27, 28]. It is determined that chondrocytes, stimulated by IL-1 (which is released from mononuclear cells of peripheral blood) produce IL-6, which is regarded by them as one of the mediators of cell interaction at rheumatoid arthritis.

Thus, parathyroidine high level in the blood of patients with rheumatoid arthritis does not indicate the inclusion of this hormone in the general pathological process of connective tissue systemic lesion, which expresses the periosteocytic and pericanalicular osteolysis of the bone tissue.

At present we, undoubtedly, state that the pathogenesis of rheumatoid arthritis is very complicated and multilateral. It is impossible to take into account only "provoking" factors even at concrete stages of the disease. However, the obtained results allow us to distinguish conditionally from the polycomponent endocrine and immune systems two definite integrative links (thymus and parathyroid glands) and to study them at arthritis of different genesis, including also human rheumatoid arthritis.

It is important to note, that the facts defined by us allow us to assume, that the activity of the sphere of influence of cytokines (mainly lymphocytic mediators) is not limited to the participation of immunopathologic mechanism formation. The role of lymphocytic mediators must be considered from the point of view of their participation in physiological processes of intersystemic regulatory development,

differentiation, metabolism of parenchymatous organs, and all varieties of connective tissue.

Researches performed in the Research Center of The Yerevan Medical Institute [4, 7, 8, 29-41] have determined stress-limiting effect of the same lymphocytic mediators. In favour of our advanced conception also testify highly valuable papers [42-47]. We deliberately refrain from detailed analysis of our own and other data, concerning the physiological role of lymphocytic mediators, because these facts will be published in the near future in a special edition of collective scientific works of the Yerevan Medical Institute Research Center under the title of - "The role of lymphocytic mediators in the formation of adaptive syndrome" and in the monograph of Zilfian A. V. "Lymphocytes and adaptive syndrome".

At the same time the analysis of our own and other data allows us to give a brief interpretation of the facts, concerning arthritogenic potencies of lymphocytic mediators.

It is known that a joint represents a limited reserved system with typical peculiarities of metabolism and angioarchitectonics, owing to which intraarticular injection of lymphocytic mediators, even in "physiological" concentrations, can result in composite components of joint synovia symptom-complex, which by its principal signs reminds us of human rheumatoid arthritis.

In conditions of pathology concrete lymphocytic populations apparently produce different by the nature and spectrum of action biologically active substances, which to a certain degree cause pathological process development in joints. Highly fundamental are opinions, according to which the major part of reactions of cell-mediated immunity depends not on the lymphocytes-effectors, but most probably on the soluble products of lymphocytes-lymphokines [48].

In conclusion, we find it necessary to give a brief interpretation of arthritogenic potencies of lymphocytic mediators, their role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

According to the conception, suggested by us, the dystrophic changes in the solid tissues of joints (joint cartilage, border bone) must be considered as the initial and, possibly, the starting point of the development of symptom-complex of structural and immunopathological changes in the synovia of patients with rheumatoid arthritis. We regard that at the early stages of the disease an important, or possibly determining role in the resorption process induction belongs to cytokines and, particularly, lymphocytic mediators, which are effected by short-distance principle - in the concrete cause by the direct alternative influence on the solid tissue of joints. This fact is well demonstrated by [48] : "...mediators in the zone of lesion, for example, released by infected cells, have no paramount importance for the beginning inflammatory reaction. For this purpose lymphocyte excellently fits, because it accompanies all inflammatory cell. It can be shot by mediators exactly there and exactly then, when it is all the more necessary, - in the direct proximity of the target-cell".

What are the possible ways of lymphocytic mediator resorptive effect realization on the bone and cartilaginous tissue of the joint. It is not excluded that in the initial stage of the mentioned process in "periarticular" bone tissue and, possibly, joint cartilage the circulation in the blood of lymphoid line cells occurs, which penetrate by hematogeneous and/or lymphogenic ways into the joint synovia and border bone tissue. In this case the resorption process is realized owing to the production of lymphokines by stimulated lymphocytes in synovia directly in bony basis of joints. Among these lymphokines a factor is presented, analogous by its biological influence on bone tissue with parathyroid hormone. At the same time the stimulated lymphocytes in the synovial membrane can exert direct alternative influence on its composite components, owing to production of wide spectrum of biologically active substances, including the influence of proinflammatory spectrum.

In the development of immunopathologic process on the territory of synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis an important role must be rendered to the local formation of functionally active intercellular cooperation's [lymphocyte-neutrophilic, eosinophilic and basophilic leukocytes, lymphocyte-monocyte]. These cooperations are a function of short-distance mechanism. In the mechanism of formation and duration of (immunologic) inflammation in joints of patients with rheumatoid arthritis, in particular, further destruction of joint cartilage and subchondral bone, an important place must be given to endogenous active factors. These factors possibly are locally produced by lymphocytes which participate in the formation of follicle-like structures in the synovial membrane. Indirect confirmation of spontaneous (autogenic) stimulation of T-cells in hyperplastic synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis is the fact of their relatively high activity and simultaneously weak response to the known mitogen F 9A [49].

In the study of rheumatoid arthritis etiology and pathogenesis it must be investigated the role of different cell association of marrow in the lesion mechanism of deep parts of (periarticular) bone tissue (spongy layer). It is determined, that the marrow like immunogenesis peripheric organs, can be a bridge-head for the persistence of viruses, bacteria, mycoplasma, separate representatives of which have mitogenic potencies as regards to lymphoid line cells. That is why, it is not excluded that the processes of periosteocytic osteolysis and/or osteoporosis in the (periarticular) bone tissue of patients with rheumatoid arthritis arise as a results of direct and/or indirect mediator influence produced by lymphocytes of marrow besides the influence of persisting microorganisms activity and degradation products on the target-organ.

Received new valuable facts about the role of cytokines in the genesis of rheumatoid arthritis are an objective reason for revision of the term Rheumatoid Arthritis [RA].

RA due to its clinical diversity and anatomical manifestations and polymorphism on separate stages of its study is called by different terms: infection nonspecific polyarthritis, chronic deformative rheumatism, chronic-evaluative polyarthritis, deformative arthritis. Some of the above,

mentioned terms have been created on the etiological principle and assume infectious genesis of this disease. At the present time there are no indisputable facts in favour of direct participation of microorganisms in the rise of RA. That is why [50] noted — "Now it is justified, that the understanding of RA as separate nosological forms, is apparently caused by different etiological factors, but united by immunopathological mechanism" [50].

To our mind, as etiological moment can be different endogenous and exogenous factors, including microorganisms, which by their taxonomic peculiarities have prolonged electoral stimulative effect on monocytic and lymphocytic line cells. For this role L-forms of bacteria, mycoplasma viruses are suitable on one hand, which owing to prolonged persistency in the organism have direct alternative effect on the joint synovia, and on the other hand, owing to the electoral mitogenic activity, participate in the processes of lymphocytic mediators and monokines secretion.

That is why all these terms do not reflect the true essence of the disease in etiological and pathogenetic aspects.

Having performed our own researches and summarizing facts we may suggest a new term for this disease based on the pathogenetic principle — "Cytokinetogenic arthritis"

Submitted: 15.04.95

ՑԻՏՈԿԻՆՆԵՐԸ ԵՎ ՌԵՎՄԱՏՈՒԴ ՀՈԴԱԲՈՐԸ

Ա.Վ.Չիլֆյան

Ցիտոկինների դերը ռեւմատոիդ հողաբորբերի առաջացման խնդրում հանդիսանում է բանավեճի առարկա: Համաձայն սեփական կոնցեպցիայի՝ հողերի կարծր հյուսվածքների (հողային աճառ, ենթակա ոսկոր) փոփոխությունները հարկ է դիտել որպես սկզբնական հնարավոր է նաև որպես դրոշմ մոսեմա ռեւմատոիդ հողաբորբով տառապող հիվանդների սինովյալ միջավայրի կառուցվածքային եւ իմունաբանական փոփոխությունների սինսպտոմ-կոմպլեքսում:

Գտնում ենք, որ հիվանդության զարգացման վաղ շրջանում ռեգորթիոն պրոցեսների խթանման մեջ կարեւոր, եթե ոչ որոշիչ դերը պատկանում է ցիտոկիններին, մասնավորապես լիմֆոցիտար մոնոկլոնոններին, որոնք որոշակի դեպքերում ուղղակի ախտահարիչ ազդեցություն են ունենում հողերի կարծր հյուսվածքների վրա:

Մեր եւ գրականության տվյալների վերլուծության հիման վրա, նշված հիվանդության պարզեցնետիկ ամրանման առումով, առաջարկում ենք նոր տերմին, այն է՝ "Ցիտոկինոգեն հողաբորբ":

ЦИТОКИНЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

А.В.Зильфян

Дискутируется возможная роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Согласно выдвигаемой собственной концепции, дистрофические изменения в твердых тканях суставов (суставный

хрящ, подлежащая кость) следует рассматривать в качестве инициального, а возможно, и пускового момента в развитии симптомо-комплекса структурных и иммунопатологических сдвигов в синовиальной среде больных ревматоидным артритом. Мы считаем, что на ранних этапах развития заболевания важная, если не определяющая, роль в индукции процессов резорбции принадлежит цитокинам, и в частности лимфоцитарным медиаторам, благодаря их прямому альтерирующему влиянию на твердые ткани суставов.

На основании анализа собственных и литературных данных нами предложен новый термин для обозначения указанного заболевания, основанный на патогенетическом принципе — "цитокиногенный артрит".

REFERENCES

1. *Zvaifler N., Greenberg P.* Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Механизмы иммунопатологии. Пер. с англ., М., 1983, с. 279.
2. *Зильфян А. В.* Патогенез и иммуноморфологическая характеристика экспериментальных артритов, индуцированных микоплазмами *M. arthritidis* и *M. fermentans*. Дис. докт. мед. наук. М., 1986.
3. *Вульфович Ю. В., Каган Г. Я., Зильфян А. В.* Микоплазмы и ревматоидный артрит. В кн.: Микоплазмы в патологии человека. М. ВНИИМИ, 1981, с. 42.
4. *Зильфян А. В., Овсепян Р. С.* О феномене положительного лейкотаксиса. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. (Мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 33.
5. *Саядян Х. С.* Регуляция иммуногенеза гормонами околотитовидных желез. Дис. докт. мед. наук. М., 1991.
6. *Паносян А. Г., Далалян М. Г., Мхитарян Г. С., Григорян Г. Г., Агабабова А.А., Ананян А. Г.* Образование Э-козаноидов в тимусе интактных и облученных крыс. Ереван, 1993.
7. *Довлатян Р. А., Киракосян К. Г., Аветисян Н. Г.* Сдвиги в содержании кортикостерона в крови и надпочечниках иммобилизованных крыс при введении ПЖЛ. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 36.
8. *Арутюнян С. Г.* Роль продуктов жизнедеятельности лимфоцитов в регуляции проницаемости микрогемоциркуляторного русла. Дис. канд. мед. наук. Ереван, 1990.
9. *Баблоян Р. С., Ерицян Л. Н., Арменян А. Г.* Влияние лимфоцитарных медиаторов на содержание нейрореактивных аминокислот в мозге крыс в условиях острого стресса. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. Мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ. Ереван, 1990, с. 38.
10. *Зильфян А. В., Худавердян Д. Н., Гегамян Ж. К., Вульфович Ю. В.* О возможном механизме раннего поражения костной ткани и суставного хряща при экспериментальной микоплазменной инфекции. Биол. науки. М., 1981, 10, с. 28.
11. *Kennedy A., Allam B., Rooney P., Wastom M.* Hypercalcaemia in rheumatoid arthritis: investigation of its causes and implication. *Ann. Rheu. Dis.*, 1979, 38, p. 401.
12. *Габриелян Г. Р., Саядян Х. С., Агабабов С. В., Меликян Е.А.* Запасы витаминов D3 у больных ревматоидным артритом. В кн.: Труды НИИ кардиологии МЗ Армении. Ереван, 1990, вып. 1, с. 23.

13. *Агабабов С. И., Меликян М. А., Габриелян Г. Р., Еолян Р.Л.* Ревматология, 1992, 4, с. 37.
14. *Меликян Е. А.* Изучение показателей кальций-регулирующей системы при ревматоидном артрите. Дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1992.
15. *Yendt E.* The parathyroid and calcium metabolism. In: C. Ezrin, J. Godden, R. Wilson. Systematic Endocrinology. Hagerstown, 1973, 6, p.95.
16. *Buckle R.* Ectopic PTH-syndrome, pseudohyperparathyroidism; Hypercalcemia of malignancy. Clin. Endocr. Metabol., 1974, 3(2), p. 237.
17. *Lammle B., Heer K., Ferste A., Hass H.* Hyperparathyreoides: in Schweismed, Wscher., 1977, 107, 11, p. 365.
18. *Хмельницкий О. К., Некачалов В. В., Зиновьев А. С.* В кн.: Общая патоморфология костно-суставного аппарата. Новосибирск, 1989, с. 132.
19. *Копьева Т. Н.* В кн.: Патология ревматоидного артрита. М., 1980.
20. *Harris F.* The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Textbook Rheumatology, W. B. Sanders Comp., 1989, p. 943.
21. *Avioli L.* Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1987, v. 30, p. 830.
22. *Shimizu S., Shisowa S., Shisowa K., Imira S., Fujita T.* Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1985, 28, p. 25.
23. *Raisz L.* Local and Systemic Factors in the Pathogenesis of Osteoporosis. N. Engl. J. Med., 1988, 318, p. 818.
24. *Слепушкин В. Д., Лишманов Ю. Б., Золотов Г. К., Прум И. А.* Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса. Успехи физиологических наук. М., 1985, т. 16, 4, с. 106.
25. *Sabaniti M., Vocy B., Aufdemore T. et al.* Infusions of recombinant human interleukins-1a and -1b cause hypercalcemia in normal mice. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1988, 14, p. 5235.
26. *Shinei M., Masuda K., Kikuohi T., Shimomura Y.* The role of cytokines in chondrocyte mediated cartilage degradation. J. Rheumatol., 1989, Suppl. 18, p. 32.
27. *Brank H., Van Kampen G., Niefeld I. Et Al.* Comparison of the effect of interleukin-1 and interleukin-6 on proteoglikan synthesis by bovine articular cartilage in vitro Eur. J. Cell. Biol., 1989, Suppl. 29, p. 3.
28. *Bender S., Haubeck H.-D., Van De Leur E., et al.* Interleukin-1b induces synthesis and secretion of interleukin-6 in human chondrocytes. FEBS Lett., 1990, 2, p. 321.
29. *Зильфян А. В., Саядян Х. С., Хачатрян В. Г., Петросян М. С.* Гельфильтрационная характеристика белковых продуктов жизнедеятельности лимфоцитов тимуса. ДАН Арм. ССР, Ереван, 1989, 89, 1, с. 41.
30. *Басмаджян Н. М., Зильфян А. В., Баблоян Р. С., Петросян М. С., Довлатян Р. А.* Влияние продуктов жизнедеятельности лимфоцитов тимуса на состояние периферического тканевого кровотока. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1989, 3, с. 40.
31. *Авакян С. А., Арменян А. Г., Баблоян Р. С., Зильфян А. В.* Влияние лимфоцитарных медиаторов на содержание АКТГ в крови иммобилизованных крыс. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. (Мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 37.
32. *Азгалдян Н. Р., Степанян Л. А., Сисакян А. С.* Сдвиги в содержании биогенных аминов в миокарде крыс, подвергнутых острому стрессу, в условиях предварительного введения ПЖЛ. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 34.

33. *Бакунц Г. Г.* Влияние продуктов жизнедеятельности лимфоцитов на активность серотонинэргических структур гипоталамуса в условиях острого стресса. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ), Ереван, 1990, с. 34.
34. *Григорян Л. С., Геворкян М. И., Саядян Х.С.* Регулярное влияние ПЖЛ на бактерицидную активность лейкоцитов крови. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 43.
35. *Довлатян Р. А., Киракосян К. Г., Аветисян Н. Г.* Сдвиги содержания кортикостерона в крови и надпочечниках иммобилизованных крыс при введении ПЖЛ. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 36.
36. *Мартиросян Н. В., Мартиросян Г. О., Папоян А. С., Хачатрян К. А.* Влияние продуктов жизнедеятельности лимфоцитов на перекисное окисление липидов в условиях иммобилизованного стресса. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ). Ереван, 1990, с. 41.
37. *Суджян Ц. М., Минасянц Р. Т., Вартанян Г. Г.* Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, содержание глюкозо-6-фосфата и пентоз в печени крыс под влиянием продуктов жизнедеятельности лимфоцитов и стресса. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1991, N 3, с. 256-260.
38. *Чилингарян С. Ц., Саркисян Л. С.* Влияние ПЖЛ на рост и размножение золотистого стафилококка. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром (мат. научн. конф. НИЦ ЕрМИ), Ереван, 1990, с. 45.
39. *Хачатрян К. А., Мартиросян М. Е., Папоян А. С., Мартиросян Г. О.* Влияние продуктов жизнедеятельности лимфоцитов на активность органоспецифических ферментов печени в условиях иммобилизационного стресса. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, 1991, 2, с. 173.
40. *Погосян С. Ш.* Роль лимфоцитарных медиаторов в патогенезе ревматоидного артрита. Дис. канд. мед. наук. Ереван, 1992.
41. *Григорян Л. С.* Лимфокины и фагоцитарная активность полиморфно-ядерных нейтрофильных лейкоцитов крови. Ереван, 1993.
42. *Lumpkin M.* The regulation of ACTH Secretion by IL-1. Science, 1987, 4826, p. 452.
43. *Garr D., Blalock J.* A molecular basis for intersystem communication between the immune and neuroendocrine systems. Int. Rev. Immunol., 1989, 3, p. 213.
44. *Green A.* Peptide regulatory factors: multifunctional mediators of cellular growth and differentiation. Lancet, 1989, 8640, p. 705.
45. *Besedovsky H., Del Rey A.* Dynamics of immunoneuroendocrine interactions. 31 Int. Congr. Physiol Sci., Helsinki, 1989, Abstr., p. 138.
46. *Salas M., Evans S., Levell M., Whicher J.* Interleukin-6 ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. Clin. Exp. Immunol., 1990, 3, p. 470.
47. *Marchetti B., Morale M. Culuti N.* et al. Neuroendocrinology, 1990, Suppl. 1, p. 9.
48. *Gohen S., Yoshida T.* Реакции опосредованные лимфокинами. В кн.: Механизмы иммунопатологии. Пер. с англ. М., 1983, с. 62.
49. *Waskman B., Namba J.* Commentary on soluble mediators of immunologic regulation. Cell immnol., 1976, 21, p. 161.
50. *Насонова В. А., Сперанский А. И., Трофимова Т. М.* Иммунопатологические аспекты изучения ревматоидного артрита. Тер. арх., 1976, 48, 11, с. 3.

INTERNUCLEAR INTERACTION BETWEEN EFFECTOR AND TARGET CELLS IN CELL-MEDIATED IMMUNE REACTIONS

N.D.Vardazarian

/The Yerevan State Medical University, Department of Pathological Anatomy, Republic of Armenia/

Key words: cell-mediated cytotoxicity, effector cell, target cell, lethal hit, chromatin fiber

The mechanism of cytotoxic cell-mediated lesion of target cells (TC) is not yet definitely ascertained. It mainly concerns cytotoxic T-lymphocytes (CTL) and natural killers (NK), which are able to kill spontaneously tumoral and infected cells [1, 2, 3]. The effect of the cells killers is regarded as one of the mechanisms of recovery at tumors and many viral infections, due to clearing of the organism from pathologic cells by their destruction [4].

It is known that for the injury of TC a cellular contact is necessary for starting of the lytic mechanism of effector cells (EC). There exist different hypotheses and facts explaining some aspects of this process [5]. A significant attention is paid to the secretory function of EC [6], cytolytic components of CTL granules [7], migrating in the direction of the target. Some importance is given to the cytotoxic factor of NK cells (NKCF) [8, 9], mobilization of CTL calcium, to the rearrangement of the cytoskeleton-associated Golgi apparatus, discharge of soluble lymphokins CDH+ by the cells [14] or destabilization of lysosomes. The morphologic investigations carried out by Malorni et al. (1989) made him to suggest a hypothesis of the "suicidal behavior" of the target cells in NK of cell-mediated lysis.

There are found pre-forming molecules of perforin, discharged by EC, able to damage directly the TC membranes [6].

Young & Cohn (1987) though attach some importance to the role of perforin in the mechanism of the cell-lysis, do not exclude the possibility of existence of other ways of target killing.

For destruction of the cell the main index is a nuclear lesion. By Russel et al. [10] the change in TC was observed at the early stages as a destruction of DNA into small fragments due to the rupture of the nuclear membrane. After the "lethal hit" inflicted by CTL in TC an induced nuclear lesion is observed with following "internal disintegration" of the nucleus and its further destruction into small fragments.

The existing hypotheses and facts are based mainly on the data obtained *in vitro*. Parallel investigations of the cellular kinetics *in vivo* in conditions of a whole organism as well as in patients will allow to solve this problem.

Thus, in the given work I try to present all those peculiar changes, which are observed in EC in interaction with TC at some pathologic processes in human-beings, using the surgical and biopsy material. The data were collated with the results of the experimental investigation of rats after intraperitoneal administration of complete Freund's adjuvant and B group streptococcal culture.

Material and methods

42 ordinary male albino rats with weight 200-220 g were injected intraperitoneally 0,1 ml of Freund's adjuvant (Difco, Lab. Detroit, Michigan, USA). The control group consisted of 6 animals. The rats were decapitated after 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 hours and 3 and 7 days. Membranous preparations from the mesentery on the slides and imprints from the surface of the spleen cut, which were fixed in acetone at 4°C during 15 min were prepared. The slices of the spleen were fixed in acetone during 1 hour. The paraffin sections, imprints and membranous preparations were stained by ordinary histologic methods, Feulgen's reaction on DNA was put.

The method of investigation of the membranous preparations of the rat mesentery cells enabled to study the tissues layer by layer on a large area, where the cellular and tissue elements were observed in plane arrangement without disturbing their form and interaction. The method allows to obtain a whole notion of the cells and their processes, which are in the tissue on different levels. Frequently met fibrous structures, ensuring the contacts between cells on a distance, have usually a form of short stretches on sections. It is practically impossible to reconstruct the three-dimensional picture of the cells' interaction by thin sections. The membranous preparations in light microscopy allow to obtain information about whole cells and their processes in the three-dimensional picture, in natural cellular co-operation, in conjugates in interconnection with the microsurrounding.

Parallely, 20 male albino rats were injected intraperitoneally with B group streptococcal culture (090 R strain) in the dose 6×10^8 microbial bodies in 1 ml of sterile physiologic solution. The animals were killed 1 and 3 months after the infection. The knee joints were studied with a scanning electron microscope (SEM). After removing the skin and subcutaneous fat the cavity of the knee joint was opened. The object was fixed in 2.5% solution of glutaraldehyde on 0.1 M phosphate buffer, pH7, at 4°C during 1-2 hours, then for three times was washed in phosphate buffer during 15 min and after it lyophilized. The surfaces of synovial membranes and from the suprapatellar pocket, medial and lateral walls of the joint capsule were studied with SEM "Jeol JSM-35C" after spraying in "Jeol Finecoa JEM-1100" sprayer.

For transmission electron microscopy (TEM) small bits of the spleen were fixed in 2.5% solution of quadric oxide of osmium. After dehydration in spirits of increasing concentration the bits were put in araldid. From each block there were prepared semithin sections with 1 μm thickness, going along the whole area of the bit. On the basis of those sections ultrathin sections were prepared, contrasted by uranyl acetate and lead citrate and were studied under the microscope. Semithin sections were stained with Methylene Blue.

MESENTERY. In membranous preparations 1 h after intraperitoneal administration of Freund's adjuvant it is observed a moderate inflammatory reaction with the presence of plural neutrophilic leukocytes, macrophages and lymphocytes. After 4 hours in the exudate parallel with leukocytes there are found out groups of cells with spherical and elongated nuclei. It is peculiar the appearance of cells with comma-shaped nuclei during 1-2 h, which during next days are revealed in form of focal and diffuse accumulations.

There are met effector: target (E:T) conjugates with lysis of TC nuclei. As EC the lymphocytes with spherical and elongated nuclei react in a close contact with the nucleus of TC.

1 h after the administration of Freund's adjuvant in the connective tissue there appear long, up to 500 μm , basophilic fibers, coming out of EC nuclei.

Most of them have contact with TC nuclei by their terminal end. The fibers are not stained on fibrin by Weigert and show weak PAS-positive reaction. The initial part of the fiber has a narrow layer of cytoplasm, which disappears at the terminal part. Within the structure there are no organellas, but in case of both electron and light microscopy most of the fibers are not homogeneous. In some of them the axial Feulgen-positive part is electron-dense, in others it consists of thin parallel fibers of chromatin. The connection with EC nucleus, basophilia and positive reaction on DNA allow to consider them as chromatin fibers (CF).

The nuclei, giving off CF, have different shapes. In one case they are bean-shaped or spherical, give off usually two CF (fig. 2), in other case they are spindle-shaped, one end gradually lengthening and becoming a thin and long CF. Some have nuclei with a shape of a canopy and thin fibers of chromatin stretching and gathering into one long CF.

Light microscopy enables to reveal two morphologic variants of CF:

- 1) fibers with the length up to 100 μm with wide and narrow areas along their length. The fibers, consisting of gradually connected 2-3 blocks of chromatin, the medium parts of which are significantly thin, are very interesting. In the area of the connection of blocks the chromatin is mainly decondensated and shows a weak Feulgen-positive reaction.

The terminal from EC block is the most thin, the end is sharp, acerous. Sometimes its end has a granule from compact chromatin;

- 2) fibers which are interrupted, like a thin homogeneous thread from chromatin with a length up to 800 μm . Gradually becoming thinner, the CF end becomes sharp or has a granule of chromatin.

Some of them are in contact with the TC by their terminal parts and resemble a taut string between the nuclei of two cells.

The CF, coming out of the nucleus in 2 or more are evenly thin and don't have a block construction.

Dependent on the interaction with the surrounding cells in the connective tissue, there are revealed two structural-functional varieties of ICF: fibers in contact with the nuclear membrane of TC and fibers with free ends. More often the CF begins from the peak of the cone-shaped nucleus of EC and its terminal part ends on the nuclear membrane of TC. In absence of contact with TC nucleus the CF is fibrous, has curves, passing at the neighbouring cells, and usually does not have a granule of chromatin on its end.

Judging by the morphologic signs one may say that the CF are the forms, that come out of TC after the "lethal hit" and their fate in future is unknown. It is necessary to carry out auxiliary investigations in order to find out the answer. Nuclei, which give off 2 or more CF are not often met. They appear 6 hours after the beginning of the experiment and are observed during 6 days. Their chromatin is homogeneous, compact, shows Feulgen positive reaction and is stained intensively by hematoxylin.

There are observed as well cells with three or four long, up to $150 \mu\text{m}$ ICF, having a shape of processal cells. The nucleus giving off three CF is triangular, has a shape of neuron with long processes, consisting of nuclear substance. In case of presence of four or more CF in the place of the nucleus it is revealed an intensively stained granule from compact chromatin.

SPLEEN. In the prints, taken from the surface of the spleen sections after a single administration of the adjuvant in all rats after 3 hours up to the third day there are determined E:T conjugates with intercytoplasmic and internuclear ponticuli. In the composition of the conjugates there are met three morphologic varieties of killers:

- 1) lymphocytes with spherical nuclei;
- 2) cells with elongated or pear-shaped nuclei, which in the cellular conjugate have contact with the nuclei of one or two targets;
- 3) elongated cells with comma-shaped nuclei with one sharp aceros end.

In semi-thin sections there are well observed cells, which have contact with simultaneously 2-3 lymphocytes. In these E:T conjugates the nuclei of TC are intensively stained, chromatin is compact and closely adjoins cytoplasm of the TC nucleus. Such TC are unchanged in condition of karyolysis or sometimes, karyorrhexis.

By their morphologic signs during two hours EC killers are lymphocytes and cells with elongated nuclei.

Subsequently, there appear plural cells with comma - shaped nuclei with sharp ends. In a role of the target act mainly the lymphocytes with spherical nuclei.

In all terms of the experiment beginning from the first hour and during 7 days the contact of such EC with the target lymphocyte ends in cell-mediated lympholysis.

The mechanism of the damaging effect of a cell with a comma-shaped nucleus of the lymphocyte consists of a few stages. The cellular interaction begins with adhesion of the killer with the lymphocyte.

Gradually, EC envelops TC in a form of a half-moon. When the ends of the comma-shaped nucleus meet and its both poles merge around the lymphocyte a "nuclear ring" is formed. The narrowing of the ring of EC, lysis of the cytoplasmic membranes in the area of the contact is accompanied by merging of the nuclei of both cells. The process ends in lysis of the nucleus of the lymphocyte in "embrace" of the EC nucleus. A similar picture is frequently observed with neutrophilic leukocytes and macrophages. The cells with comma-shaped nuclei co-operate with the TC nucleus having a sharp end as well.

The activation of the cells with comma-shaped nuclei under the influence of the adjuvant is accompanied by the appearance of extremely long elements forming CF.

Such elements co-operate with TC nucleus not only by a ring-shaped embrace with a long CF, but by the terminal end too. The contact takes place on the level of the nuclear membrane of the TC, into which the end of the CF penetrates through the cytoplasm of the cell.

Nucleus to nucleus interaction in the E:T conjugates of the spleen is found also in the contact of the cells on the level of the cytoplasmic membranes. On semithin sections between the nuclei of the interacting cells it is revealed a chain of chromatin granules, connecting the nuclear membranes.

EXPERIMENTAL STREPTOCOCCAL ARTHRITIS. In the knee joints of the rats 15 days after a single intraperitoneal administration of E group streptococcal culture there are revealed destructive changes of the articular cartilage and moderate inflammatory reaction of synovial membranes.

There are observed signs of proliferation of synoviocytes. By SEM between the fibers there are revealed plural long intercellular ponticuli. Morphologically they are identical to filopodia of EC in contact by their terminal end with synoviocytes of the target. On the third month synovial membranes are acutely stripped, sclerosed, synoviocytes are scarcely observed and, there are observed intercellular ponticuli with destructive changes of synoviocytes. At the same time in the freeze-etch images of the joint capsule there are observed plural large cells in contact with lymphocytes and extracellularly persisting streptococci.

For the study of the morphology of EC killers in the process of their interaction with TC and revelation of the mechanisms of the cytotoxic effect an experimental investigation was carried out.

It was established that in the connective tissue there are revealed interacting cells, forming E:T conjugates. The main morphologic sign of the cellular reaction is a close contact of the EC nucleus with the TC nucleus. During the contact the nucleus of the killer cell gives a "lethal hit" to the TC nucleus. These data are new and have never been described before by other authors. Only J. Russel et al. [10] expressed the

idea that an agent, causing a nuclear lesion of TC is initiated through CTL. The character of this agent is not known yet.

There are observed as well long fibers of chromatin, stretched out from the nuclei of separate EC, contacting by their distal ends with the TC nucleus on a distance.

The adhesion with TC, its embrace in a form of a half-moon, formation of lysating "nuclear ring" of EC around the lymphocyte and merging of nuclei after the lysis of cytoplasmatic membranes end with karyolysis of the TC nucleus. This process in its dynamics is described for the first time, and it is a morphologic documentation of cell-mediated immune lympholysis.

In this case the EC nucleus acquires a form of a stretched spindle with 50-60 μm length with some thickening in the middle. These cells morphologically are like elements described by G.Grossi et al. [11], Malorni et al. [12] in cell culture at investigation by SEM. Human T lymphocytes bearing CD3-associated T-cell receptors form a distinct uropod, and in the final phase of adherence, omit long filopodia ending with adhesion plaques. According to my data, the basis of filopodium is a nucleus, which stretching in a form of CF ends with a granule of chromatin or button-like formation of Feulgen- positive substance on the terminal end.

The appearance of the cells with comma-shaped nuclei under the influence of the adjuvant in the experiment is the result of cytodifferentiation, directed towards insuring of the realization of the specialized cellular function. The cells with comma-shaped nuclei realize a "lethal hit" to the nuclei of the TC with their stretched ends or with CF. The stretched end in a shape of a short CF often completely wraps macrophages and neutrophilic leukocytes. Frequently there are observed two CF from both poles of the nucleus, where the cell interacts simultaneously with two targets.

The destruction of TC takes place not only in result of the nucleus lysis, but because of karyopyknosis, karyorrhexis and apoptosis. Disintegration of a nucleus with DNA fragmentation develops, which according to A.Wyllie [7] is connected with activation of the nuclear endonuclease.

The structural analysis of cellular interactions in the spleen and connective tissue of the rat after administration of Freund's adjuvant in streptococcal arthritis show that CMIR is accompanied by stimulation of two populations of EC. One population shows the quality of the killer, realizing the cytotoxic effect on TC by contact to the nuclei. The second population has a double function on the base of the informative and destructive cellular reactions. Affecting directly the nucleus of EC as a killer, simultaneously it gives information to the nucleus of another killer through CF. These contacts in the spleen tissue take place by transcytoplasmatic transmission of chromatin granulations in a form of a chain from the nucleus of one cell to another in their contact on the level of cytoplasmatic membranes.

The structural information of cells, as a manifestation of cellular reactions, takes place in limits of the connective tissue, which is a self-regulating system functioning in norm and pathology on the base of the inverse connection [13]. In other words it is a matter of immunologic control in the focus of inflammation.

Submitted: 15.05.95

ԷՖԵԿՏՈՐ ԵՎ ԹԻՐԱԽ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ՄԻՋԵՎ ՄԻՋԿՈՐԻԶԱՅԻՆ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԶԻԶՆԵՐՈՎ ՄԻՋՆՈՐԴԱՎՈՐՎԱԾ ԻՄՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Լ. Դ. Վարդազարյան

Փորձի պայմաններում առնետների մոտ ուսումնասիրվել է էֆեկտոր եւ թիրախ բջիջների փոխհարաբերության ձեւաբանությունը, բջիջներով միջնորդավորված իմունաբանական ռեակցիաների (ԲՄԻՌ) ժամանակ:

Ֆրեյնդի աղյուսանտի ներորոպայնային ներարկումից հետո 24 ժամվա ընթացքում ուսումնասիրվել են կենդանիների փայծաղի եւ միջնդերքի թաղանթների պատրաստուկները: Էլեկտրոնային մանրադիտակով հետազոտվել են Ելսմբի ստրեպտոկոկով վարակված կենդանիների ծնկան հողի սինովիալ թաղանթները:

Հայտնաբերվել է բջիջների միջեւ միջկորիզային փոխազդեցության հետաքրքիր փաստ, որն ընկած է ԲՄԻՌ հիմքում: Էֆեկտոր բջիջը իրականացնում է իր «մահացու հարվածը» թիրախ բջջին իր կորիզի միջոցով: Մի դեպքում այն կատարվում է երկու բջիջների կորիզների անմիջական հպման միջոցով, մյուս դեպքում՝ քրոմատինային թելերի օգնությամբ, որոնք արձակվում են էֆեկտոր բջիջների կորիզների կողմից տարածության վրա:

Կախված էֆեկտոր բջջի կորիզի ֆունկցիոնալ ակտիվությունից, նա կարող է միաժամանակ փոխազդեցության մեջ մտնել մեկից մինչեւ յոթ թիրախ բջջի հետ:

Այս մեխանիզմը ունիվերսալ է, գործում է շարակցական հյուսվածքի եւ իմուն համակարգի բջիջների միջեւ տեղեկատվության հաղորդման համար:

МЕЖЪЯДЕРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ЭФФЕКТОРНЫМИ КЛЕТКАМИ И МИШЕНЯМИ ПРИ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Н.Д.Вардазарян

В эксперименте на крысах изучалась морфология эффекторных клеток в условиях взаимодействия с клетками-мишенями при клеточно-опосредованных иммунных реакциях (КОИР).

После однократного внутрибрюшинного введения адьюванта Фрейнда изучались препараты из селезенки и пленки из брыжейки. Сканирующим электронным микроскопом исследовали синовиаль-

ные оболочки коленного сустава крыс, инфицированных В-стрептококком.

Выявлен интересный факт межъядерного взаимодействия между эффекторными клетками и клетками-мишенями, лежащий в основе КОИР.

Эффекторная клетка осуществляет "летальный удар" посредством своего ядра. В одном случае это осуществляется путем непосредственного контакта обоих ядер, в другом — посредством хроматинового волокна, которое испускается из ядра эффекторной клетки на расстоянии. В зависимости от функциональной активности эффекторной клетки ее ядро одновременно может взаимодействовать с ядрами до 7 клеток-мишеней.

Данный механизм универсальный, действует также для передачи информации между клетками соединительной ткани и иммунной системой.

REFERENCES

1. *Herberman R.B., Reynolds C.W. and Ortaldo J.R.* Mechanism of cytotoxicity by Natural Killer (NK). *Cell. Ann. Rev. Immunol.*, 1986, 4, 651.
2. *Jondal M.* The human NK cell. A short overview and a hypothesis on NK recognition. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987, 70, 255.
3. *Trinchieri G. and Perussia B.* Human natural killer cells. Biologic and pathologic aspects. *Lab. Invest.*, 1984, 50, 489.
4. *Zinkernagel R., Kreeb G., Althage A.* Lymphohemopoetic origin of the immunologic virus-antigen-presenting cell triggering antiviral T-cell responses. *Clin. Immunol., Immunopathol.*, 1980, 15, 565.
5. *Lanzavecchia A.* How many ways can a killer cell kill. *Intern. Rev. Immunol.*, 1984, 4, 109-114.
6. *Henkart P.A.* Mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Ann. Rev. Immunol.*, 1985, 3, 313.
7. *Wyllie A.H.* Apoptosis: cell death in tissue regulation. *J. Pathol.*, 1987, 153, 313.
8. *Oh S.H., Trinchier G., Bandyopadhyay S., Starr S.* Natural killer cell-mediated lysis of Herpes simplex virus- infected Fibroblasts. Inability of detect soluble factors that contribute to lysis. *Cell. Immunol.*, 1990, 127, 221.
9. *Wright S.C., Weitzen M.L., Kahle R., Granger G.A., Bonevoda B.* Studies of the mechanism of natural killer cytotoxicity. II coculture of human PBL with NK-sensitive or resistant cell lines stimulates release of natural killer cytotoxic factors (NKCF) selectively cytotoxic to NK-sensitive target cells. *J. Immunol.*, 1983, 130, 2479.
10. *Russell J.H., V.Masakowski., Rucinski T., and G. Phillips.* Mechanism of immune lysis. III Characterization of the nature and kinetics of the cytotoxic T-lymphocyte-induced nuclear lesion in the target., *J. Immunol.*, 128, 2087.
11. *Grossi C.E., Ciccone E., Migone N., Bottino C., Zarcone D., Mingari M. C., Ferrini S., Tambussi G., Viale O., Casarati G., Millo R., Moretta L. and Moretta A.* Human T-cell expressing the T-cell receptor (TcR-1): C1 and C2- encoded forms of the receptor correlate with distinctive morphology, cytoskeletal organization, and growth characteristics. *Immunology*, 1989, 86, 1619.
12. *Malorni W., Arancia G., Iosi F., Donelli G., Zarcone D., Moretta A., Grossi C.E.* A scanning electron microscopy analysis of human cytotoxic cell subsets

and of their mode conjugation with tumor cell targets. Scann. Microscopy, 1989, 3, 919.

13. *Serov V.V. and Shechter A. V.* Connective tissue. Moscow, 1981.

14. *Tite J.P. and Jonewey C.A.* Colonel helper T-cell can kill B lymphoma cell in the presence of specific antigen: via restriction in and congate VS noncognate interaction in cytotoxicity. Eur. J. Immunol., 1984, 14, 878-885.



SYNAPTIC MECHANISMS OF THE FACIAL NUCLEUS ACTIVITY

V.V.Fanardjian

*L.A.Orbeli's Institute of Physiology, National Academy of Sciences,
Republic of Armenia*

Key words: facial nucleus, reflex, trigemino-facial interrelations, spinal cord, brainstem, cerebellum, subcortical structures

Mixed facial nerve innervates facial muscles, those of head surface, helix and middle ear and also lacrimal and salivary (sublingual and submandibular) glands. It relays the gustatory sense from the anterior two thirds of the tongue. The facial nucleus (FN) is a purely motor unit - facial nerve's great motor root is formed by the axons of facial motoneurons. The most complete activation of mimic muscles is reflected in the motivation- emotional realization activity of the organism. In a large majority of higher mammals the mimics is developed so that it is possible by means of those facial reactions to follow the emotional state of animals. However, at the present time, systematic investigation on the descending control of facial motoneuron activity have not been carried out. According to morphological data in many animal species there are no direct cortico-motoneuronal connections in the brainstem, including those with FN. On the other hand, there are a lot of facts suggesting an important role of the subcortical structures in the organization of descending effects. This is revealed most distinctly during electrical stimulation of various parts of the hypothalamus, resulting in activation of structures responsible for the regulation of posture and facial mimics. Polysynaptic organization of descending influences on facial motoneurons implies the presence of an interneuronal apparatus for transmission and integration of the signals on various levels of the brainstem. The available data evidence about extensive connections of FN with many brainstem structures that requires its functional confirmation.

The present investigation is an attempt to consider and summarize the data on synaptic mechanisms of regulation FN activity in the light of general knowledge of structural and functional organization of FN.

Results

Analysis of reflex activation of mimic muscles evoked by peripheral impulses shows that there are three main afferent links in the general

system of FN reflex arcs, which provide the contraction of facial muscles: 1) afferent fibers of trigeminal nerve; 2) afferent fibers of facial nerve; 3) afferent fibers of a neck branch of vagus nerve.

Trigeminal nerve system provides the main afferent input in FN. This nerve is the basic sensory nerve of head, relaying the information on tactile, pain and temperature sensitivity of skin and greater part of mucous membranes of mouth cavity and nose. Relay of signals from proprioceptors, mechanoreceptors and other types of nerve endings as well as from specialized sensory hairsprings-vibrissae is implemented by trigeminal nerve. Efferent vegetative fibers are often joined to the trigeminal nerve branches on the periphery.

Excitatory Postsynaptic Potentials (EPSPs) have been registered in facial motoneurons in response to stimulation of afferent fibers of trigeminal and hypoglossal nerves [1].

At the same time excitation of the mentioned afferent fibers resulted in the appearance of inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs) and EPSP-IPSP sequence in some motoneurons innervating ear muscles [2]. Afferent fibers of hypoglossal nerve are included in a vagus nerve structures distal to ganglion nodosum.

Reflex activation of mimic muscles can be also evoked by impulsion from facial nerve afferent fibers. It was revealed that ipsilateral stimulation of a facial posterior auricularis branch together with antidromic activation of facial neurons results in EPSPs [3].

Analysis of synaptic influence of facial afferents on FN motoneurons has revealed that ipsilateral stimulation of its three main branches (posterior auricularis, dorsalis, ventralis) evokes two types of reactions in motoneurons: constantly revealed antidromic action potentials following them.

Stimulation of posterior auricularis branch after intracranial section of a vagus nerve evoked only the first antidromic response in FN motoneurons [4]. Morphological investigation have revealed that posterior auricularis is connected with auricularis branch of vagus nerve at level of stylomastoid foramen. Vagus nerve fibers in the composition of afferent fibers of auricular facial branch transmit the information to FN motoneurons through the neurons set in the spinal trigeminal nucleus or around it [4].

SPINAL CORD. Some morphological investigations state the existence of a direct projection of spinal afferents to FN motoneurons. Electrophysiological confirmation of this fact has been obtained for cats [1] due to the registration of mono- and polysynaptic EPSPs in FN motoneurons in response to the electrostimulation of ipsilateral anterolateral fasciculus of a spinal cord [5]. It was revealed that stimulation of ipsi- and contralateral peripheral nerves of anterior limb doesn't lead to the activation of FN motoneurons. Therefore, spinal afferent fibers below the IV cervical segment of spinal cord don't contribute to the formation of spinofacial projections having exclusively excitative nature [5].

BRAINSTEM. Brainstem nuclei play great role in transmitting influences in FN. Projection of axons neurons located in a cat brainstem motoneurons of facial, hypoglossal and trigeminal nuclei have been shown by the methods of anterograde degeneration and autoradiographic investigation using radioactive amino acids. These neurons are mainly localized in reticular formation of the inferior part of brainstem. Their axons, while grouping, form the lateral and medial propriobulbar systems of fibers [6].

It was shown that the stimulation of interstitial nucleus of Cajal, nucleus of Darkschewitsch, nucleus reticularis parvocellularis of medulla oblongata, oculomotor nucleus, substantia nigra, nucleus of Edinger-Westphal and periaqueductal gray evokes mainly monosynaptic EPSPs in FN motoneurons [7]. Monosynaptic EPSPs in response to the stimulation of solitary tract nucleus in FN motoneurons are described [8].

The presence of rubro-facial fibers has been revealed in many animal species. Electrophysiologically it was shown that the stimulation of contralateral red nucleus evokes monosynaptic EPSPs in facial motoneurons [9, 10].

Data on projections from pretectal area to FN were obtained. Termination of pretectofacial fibers in the region of representation of zygomatico-orbital branch of facial nerve is shown. Electrophysiological analysis of tactofacial pathways in cats has been carried out. Monosynaptic EPSPs in FN motoneurons to contralateral collicular [11] and pretectal area [7] stimulation are shown. Excitatory and inhibitory monosynaptic influences from ipsilateral locus coeruleus and inhibitory mono- and polysynaptic influences from contralateral locus coeruleus on cat facial motoneurons are revealed. Direct projections from vestibular nuclei to FN of cat and rat are shown. In vestibular nuclei the neurons projecting on FN overlap populations connected with oculomotor nucleus and neck motoneurons. The most probable role of vestibular projection to FN is to coordinate face movements with those of eyes and head. Antidromic activation of Daiter's nucleus neurons to FN stimulation was revealed [12]. Primary fibers forming the trigeminal nerve root and descending then in the structure of a spinal tract were shown to be distributed somatotopically in a spinal trigeminal tract.

Many investigators consider the caudal nucleus of spinal trigeminal tract to be a rostral extension of dorsal horns of spinal cord. Presynaptic processes in primary afferents of trigeminal nerve were determined [13]. Activation of facial neurons to stimulations of caudal trigeminal nucleus was revealed electrophysiologically. Intracellular investigation has made it possible to register the following four varieties of synaptic activation on FN motoneurons to single stimulation of spinal trigeminal nucleus: 1. EPSPs generating single action potentials; 2. Gradual shift of depolarization with evoked multiple action potentials; 3. Grouped action potentials arising at the low level of depolarization; 4. EPSPs and sequence EPSP-IPSP [14, 15].

CEREBELLUM. Trigeminal afferents were shown to activate cerebellar neurons via mossy and climbing fibers [16].

There are morphological data suggesting projection from motor nuclei of cranial nerves to cerebellum. In contrast to afferents from inferior olive, pons and lateral vestibular nucleus projecting to broad cerebellar zones fibers from motor nuclei of cranial nerves involve limited parts of cerebral cortex [17]. Fibers from FN projecting on flocculus were stated to be not collaterals of FN motoneuron axons but represent axons of separate population of projecting neurons. Projection from cerebellar nuclei mainly from interposite ones to facial motoneurons belonging chiefly to dorsal branch of facial nerve has been shown by microelectrode investigation on cats [9].

SUBCORTICAL STRUCTURES. Complex of subcortical nuclei of limbic system and basal ganglia contributes largely to the formation of motivation- emotional activity of the organism. Stimulation or destruction of the mentioned structures decisively influence the mimic muscles.

Electrical stimulation of certain parts of the hypothalamus in cats calls forth the activation of structures responsible for posture regulation (animal gets ready for a jump, struggle) as well as face mimic is accompanied by vocal displays and vegetative reactions [18].

Stimulation of amygdala also leads to those evoked by the hypothalamic stimulation. The latter are implement of hypothalamic mechanisms through the ventral amygdalofugal pathway [19].

Electrostimulation of different parts of mesencephalon, extending from mesodiencephalic connection up to the level of decussation of brachium conjunctivum called forth the behavior identical to the one evoked by hypothalamic stimulation [18]. Local destruction of ventral region of the mesencephalic tegmentum blocks the attacking behavior of animal in response to the region of mesencephalic tegmentum was revealed to be followed by degenerated descending fibers in structures of brainstem, FN in particular, as well as in main sensory and spinal trigeminal nuclei; whereas the ascending fibers terminate in hypothalamus and near the thalamic middle line, i. e. in the regions defined as the areas which evoke affective attack [17].

Stimulation effects of head of nucleus caudatus, globus pallidus, central nucleus of amygdala and lateral hypothalamus on the facial motoneuron activity have been studied [14]. Reactions to stimulation of head of nucleus caudatus, nucleus entopeduncularis and globus pallidus have been represented by polysynaptic EPSPs of FN motoneurons. Lateral hypothalamic stimulation also evoked polysynaptic EPSPs of FN motoneurons [20]. Excitation of amygdalar central nucleus evoked EPSPs that could be divided into two groups according to their characteristics [20]: monosynaptic and polysynaptic EPSPs. The high degree convergence of influences from the investigated structures as well as from ventral part periaqueductal grey matter and pretectal area on facial motoneurons has been observed. The wide range of projection to FN from the structures, varying their functional peculiarities points out to the active participation of mimic musculature in motor and motivation emotional activity of organism.

CEREBRAL CORTEX. Cerebral cortex has a leading role in realization and regulation of numerous reactions including cranial reflexes. Motor cortex in human and in monkey is shown to have direct connection with FN [21]. While the morphological investigation on other animal species haven't revealed any direct connection of axons of cortical pyramidal cells with brainstem motoneurons [22]. Corticofugal influences in brainstem motoneurons are transmitted through the system of interneurons by the analogy with spinal motoneurons [21].

Lesion of facial zone of motor cortex in monkeys has been followed by bilateral degeneration of corticofugal fiber terminals in ventral and lateral FN regions, ventral region of motor trigeminal and hypoglossal nuclei.

Stimulation of sensorimotor cortex evoked polysynaptic EPSPs and IPSPs in cat FN motoneurons. Such reactions have been also recorded from interneurons localized near FN.

The stimulation of contralateral pyramidal tract also leads to di- and polysynaptic EPSPs and IPSPs in facial motoneurons. Synaptic influences on cat facial motoneurons in response to the stimulation of rostral part of ipsilateral orbital gyrus of cerebral cortex were studied. Recorded reactions include EPSPs, EPSP-IPSP sequence and isolated IPSPs [23].

Descending influences from motor cortex, gyrus preureus and pyramidal tract on cat facial neurons were studied [14, 20]. Reactions recorded were represented by EPSPs, EPSP-IPSP sequence and isolated IPSPs. Relationship between the types of postsynaptic responses varied depending on the source of descending inputs. IPSPs recorded to preoral stimulation were twice as those recorded to the stimulation of motor cortex.

The descending flow of impulses substantially contributes to the large premotor system formed of interneurons and localized in the brainstem in the immediate vicinity of FN. Such neuronal organization determines greater sensitivity of FN neurons to afferent signals as well as variety of mechanisms of the afferent control of FN activity. All these factors are responsible for a large scale FN participation in various reflex reactions of the organism providing higher plasticity and mosaic character of motor reactions of the face muscles [17].

Conclusion

Presented facts characterize FN as a compound differentiated structure directly contributing to the activation of mimic muscles accompanying various motor and motivation-emotional reactions of the animal.

A number of brainstem structures are shown to have direct connections with FN. Many subcortical structures contribute to the regulation of FN activity. Highly developed convergence of cortical and hypothalamic signals of facial motoneurons is shown (71,4%) [20]. In this connection the fact should be mentioned that some investigators in neurology distinguish between two varieties of central or supernuclear paralysis of facial muscles: voluntary and emotional [13]. The first is

caused by a disease of facial field of motor cortex or corticofugal pathway, while the emotional type of supernuclear paralysis is represented as a result of a disease deeply located in hypothalamus, mesencephalic tegmentum, indicating the important role the latter has in regulating FN activity.

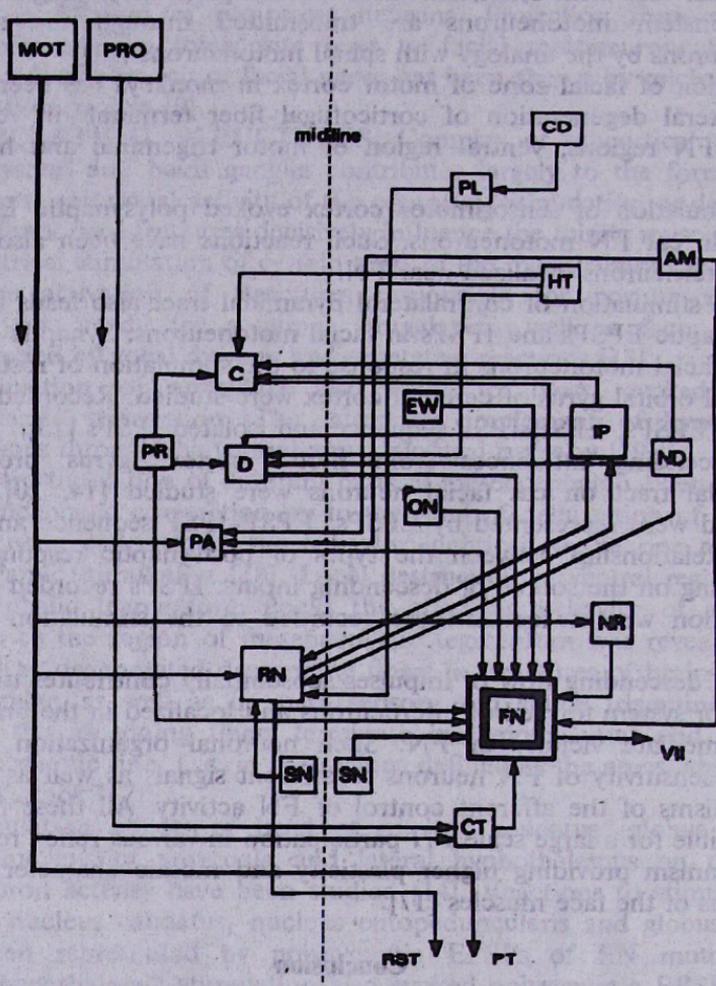


Fig. 1. Schematic depiction of neuronal organization of descending influences onto the facial nucleus. Arrows indicate the synapses and the direction of information transmission. Abbreviations: MOT-motor cortex; PRO-gyrus proteus; CD-caudate nucleus; PL-globus pallidus; AM-amygdala; HT-hypothalamus; C-interstitial nucleus of Cajal; EW-Edinger-Westphal nucleus; PR-protectal area; D-nucleus of Darkschewitsch; IP-nucleus interpositus; ND-nucleus dentatus; ON-oculomotor nucleus; PA-periaqueductal gray; NR-nucleus reticularis parvocellularis of the medulla; RN-red nucleus; FN-facial nucleus; SN-substantia nigra; CT-caudal trigeminal nucleus; RST-rubrospinal tract; PT-PY-pyramidal tract.

Results obtained in the investigation have formed the basis for a diagram of neuronal organization of descending pathways to FN (Fig.). Several projections can be distinguished. The basic pathways of

corticofugal influences include the caudal trigeminal nucleus as well as nucleus reticularis parvocellularis of the medulla oblongata, periaqueductal grey and the red nucleus. Single and group action potentials as well as a excitatory and inhibitory reactions are evoked through the caudal trigeminal nucleus. Hypothalamic influences are transmitted through ventral part of midbrain tegmentum: interstitial nucleus of Cajal, nucleus of Darkschewitsch and periaqueductal gray. These influences are exclusively excitatory by their nature. Amygdala has direct connection with FN, although its influences can also be realized through periaqueductal gray. There is the evidence that cerebellar structures can use interstitial nucleus of Cajal and nucleus of Darkschewitsch in sending their influences to FN motoneurons, as well as the red nucleus is considered to be one of the main structures of this kind. It also serves as a relay for signals from globus pallidus. Influences from caudate nucleus to facial motoneurons can be realized through a number of brainstem structures including pons and medulla.

The diagram presented is only a fragment of multiple network serving as a structural basis of descending influences, which regulate the activity of FN motor cells. However, this fragment well demonstrates the basic canals of descending control, relay structures of these canals, presenting the premotor system of FN, as well as structural basis for converging influences from various nuclei which affect the FN neuronal system. These peculiarities would certainly provide large participation of FN, as well as grater sensitivity and responsibility of mimic muscles in the realization of diverse reactions of the organism.

The wide range of facial nucleus links with different brain structures is conditioned by its responsibility to various synaptic signals. Clarification of peculiarities of facial nucleus afferent inputs organization is the key for understanding complex integrative processes, taking place in the nucleus itself and determining the selective action of its motor output. This is confirmed in neurological clinic when the lesion of brain with various localization results in voluntary and emotional type of paralysis.

Submitted: 17.05.95

ԴԻՄԱՅԻՆ ՆՅԱՐԴԻ ԿՈՐԻՉԻ ԳՈՐԾՈՒՆԵՈՒԹՅԱՆ ՄԻՆԱՊՍԱՅԻՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Վ. Բ. Ֆանարջյան

Ներկայացվում են դիմային նյարդի կորիզի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ կազմավորման և ժամանակակից կոնցեպցիաները:

Վեր են լուծվում դիմային նյարդի կորիզի ռեֆլեկտոր աղեղները: Բացառապես են արիզեմինո-ֆասցիզիալ փոխհարաբերությունները: Դիտարկվում են դիմային նյարդի կորիզի աֆերենտ համակարգի նյարդային սինապսային կազմավորման մեխանիզմները՝ նկատի ունենալով մաե ողնուղեղից, ուղեղաբնից, ուղեղիկից, ենթակեղևային կորիզներից և ուղեղի կեղեից դուրս եկող մուսքերը:

Դիմային նյարդի կորիզի ուղեղի տարբեր բաժինների հետ լայնամասշտաբ կապերը պայմանավորում են նրա բարձր պատասխանատվությունը տարբեր

սինապսային ազդակների նկատմամբ: Դիմային նյարդի կորիզի աֆերենս մուտքի կազմավորման առանձնահատկությունների բացահայտումը հանդիսանում է այն բարդ բացասական պրոցեսների հասկանալու բանալին, որոնք տեղի են ունենում իր իսկ կորիզում եւ բնորոշում են նրա շարժիչ մուտքի ընտրողականությունը: Այդ իր հաստատումն է զտնում մատ նյարդաբանական կլինիկայում, երբ ուղեղի տարրեր տեղակայում ունեցող ախտահարումները վերածվում են կամային կամ էնցիոնալ տիպի պարալիչի:

СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЯДРА ЛИЦЕВОГО НЕРВА

В.В. Фанарджян

В статье представлены современные концепции по структурной и функциональной организации ядра лицевого нерва. Анализируются рефлекторные дуги ядра лицевого нерва. Показаны механизмы тригемино-фациальных взаимоотношений. Рассматриваются нейроны и синаптические механизмы организации афферентной системы ядра лицевого нерва, включая входы из спинного мозга, ствола мозга, мозжечка, подкорковых структур и коры мозга.

Широкие связи ядра лицевого нерва с различными отделами мозга обуславливают его высокую ответоспособность на различные синаптические послылки. Выяснение особенностей организации афферентных входов ядра лицевого нерва является ключом к пониманию сложных интегративных процессов, разыгрывающихся в самом ядре и определяющих избирательность его моторного выхода. Это находит подтверждение в неврологической клинике, когда поражения мозга с различной локализацией результируются в произвольный или эмоциональный тип паралича.

REFERENCES

1. *Tanaka T., Yu H., Kitai S. T.* Trigeminal and spinal inputs to the facial nucleus. *Brain Res.*, 33, 1971, 504.
2. *Tanaka T.* Afferent projection in the hypoglossal nerve to the facial neurons of the cat. *Brain Res.*, 99, 1975, 140.
3. *Iwata N., Kitai S. T., Olson S.* Afferent component of the facial nerve; its relation to the spinal trigeminal and facial nucleus, *Brain Res.*, 43, 1972, 662.
4. *Tanaka T.* Synaptic activation of facial afferents on the facial neurons of the cat. *Brain Res.*, 123, 1977, 378.
5. *Tanaka T.* Further electrophysiological analysis of a spinofacial pathway in the cat. *Brain Res.*, 138, 1977, 545.
6. *Holstege D., Kuypers H. G. J. M., Dekker J.J.* The organization of the bulbar fiber connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei. *Brain*, 100, 1987, 265.
7. *Fanardjian V. V., Manvelian L. R.* Mechanisms regulating the activity of facial nucleus motoneurons. IV. Influences from the brainstem structures, *Neuroscience*, 20, 1987, 845.

8. *Tanaka T., Asahara T.* Synaptic actions of vagal afferents on facial motoneurons in the cat. *Brain Res.*, 212,1981,188.
9. *Fanardjian V. V., Manvelian L. R.* Peculiarities of cerebellar excitation of facial nucleus motoneurons. *Neurosci. Lett.*,49, 1984,265.
10. *Yu H., DeFrance J. P., Iwata N., Kitai S. T., Tanaka T.* Rubral inputs to the facial motoneurons in the cat. *Brain Res.*, 42, 1972,220.
11. *Vidal P. P., May P. J., Baker R.* Synaptic organization of the tectal- facial pathways in the cat. I. Synaptic potentials following collicular stimulation. *J. Neurophysiol.*, 60,1988,769.
12. *Fanardjian V.V.* Descending control of the activity of the brainstem structures. *Sov. Sci. Rev. F. Physiol.Gen. Biol.*,Horwood Academic Publishers, 2,1988,127.
13. *Ironsides R.* Disorders of laughter due to brain lesions. *Brain*, 79, 1956, 589.
14. *Stewart W. A.,King R. B.* Fiber projection from the nucleus caudalis of the spinal trigeminal nucleus. *J.Comp. Neurol.*, 121,1963,271.
15. *Fanardjian V. V., Kasabian S. A., Manvelyan L.R.* Mechanisms regulating the activity of facial nucleus motoneurons. II. Synaptic activation from the caudal trigeminal nucleus. *Neuroscience*, 9,1983,823-835.
16. *Fanardjian V. V., Manvelian L. R., Kasabian S. A.* Mechanisms regulating the activity of facial nucleus motoneurons. 1. Antidromic activation, 1983, 815.
17. *Cody F. W. J., Richardson H.* Mossy and climbing fibre mediated responses evoked in the cerebellar cortex of the cat by trigeminal afferent stimulation. *J.Physiol. (London)*,287, 1979.
18. *Fanardjian V.V., Manvelian L. R.* Neuronal organization of nucleus nervi facialis. Physiological aspects, *Nauka. St- Petersburg*, 1992,239 (in Russian).
19. *Bandler R. J., Flynn J.P.* Visual patterned reflex present during hypothalamically elicited attack. *Science*, 171, 1971, 817.
20. *Hilton S. M.,Zbrozyna A. W.* Amygdaloid region for defence reactions and its afferent pathways to the brainstem. *J.Physiol.*, London. 165,1983,160.
21. *Fanardjian V.V., Manvelian L. R.* Mechanisms regulating the activity of facial nucleus motoneurons. III. Synaptic influences from the cerebral cortex and subcortical structures. *Neuroscience*, 20,1987, 835.
22. *Kuypers H.G.J.M.* An anatomical analysis of cortico- bulbar connections to the pons and lower brain stem in the cat. *J. Anat.*,92,1958,198.
23. *Brodal A., Szabo T., Torvik A.* Corticofugal fibers to sensory trigeminal nuclei and nucleus of the solitary tract. An experimental study in the cat. *J. comp. Neurol.*, 106,1956, 527.
24. *Wessolossky J. L., Mizuno N., Clemente C.D.* Effects of orbital cortical stimulation of facial motoneurons in the cat. *Exp. Neurol.*, 66, 1979, 343.



НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Редакция журнала сочла целесообразным информировать читателя о некоторых основополагающих направлениях развития фундаментальных исследований медико-биологического профиля в республике.

Долгие годы в нашей республике усиленно развивались основополагающие направления теоретической и клинической медицины, в частности, в области нейрофизиологии, кардиологии, эндокринологии и иммунологии. Широко разрабатывались также аспекты этиологии, патогенеза и лечения периодической болезни.

Ряд объективных и субъективных факторов обусловили низкий уровень развития фундаментальных исследований медико-биологического профиля, что весьма отрицательно отразилось на службе практического здравоохранения. Необходимо было в наикратчайшие сроки осуществить комплекс научно-организационных мероприятий по целенаправленной координации НИР в плане выбора основополагающих для республики направлений с учетом многолетнего опыта сложившейся отечественной медицины и потребностей практического здравоохранения.

В указанном плане весьма творческой оказалась деятельность Национальной Академии наук Республики Армения (НАН РА). Реорганизация в системе НАН РА, в частности, формирование научных Советов при отделениях Президиума Академии явилась своевременной кампанией, предопределяющей дальнейшее развитие науки в Армении. Так, с 1994 года при отделении естественных наук, возглавляемом вице-президентом академиком Э.С.Габриеляном, функционирует специализированный Медико-биологический Совет, руководимый академиком А.А.Галояном. Совет укомплектован высококвалифицированными специалистами системы НАН РА, а также аппарата министерства экономики, здравоохранения, высшего образования и науки республики, что наделяет его широкими полномочиями при планировании науки и реализации принятых соответствующих решений на правительственном уровне.

Основную свою задачу Совет видит в разработке наиболее приоритетных направлений развития медико-биологических наук путем тесного кооперирования учреждений и ведомств системы НАН РА и вышеуказанных министерств.

На одном из заседаний Совета был рассмотрен перспективный план развития науки по ряду актуальных направлений фундаментальной медицины, к осуществлению которых должна быть привлечена широкая сеть профилирующих учреждений:

1. Выделение и идентификация органотропных метаболически активных новых нейрогормонов и специфических белков; химическая

структура и молекулярные механизмы действия иммуномодуляторов мозга, генная инженерия пептидных гормонов, изучение металлсодержащих ферментов, липидов, нейротранслиттеров и биоэнергетики.

Дальнейшее развитие нейрофизиологических исследований должно осуществляться также и с целью поиска новых физиологически активных соединений адаптогенного (резистогенного) спектра действия, корректирующих деятельность сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем.

Учреждения-исполнители: Институт нейрохимии им. Г.Х.Бунятыана, Институт молекулярной биологии, Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна, Институт физиологии им. Л.А.Орбели, ЕрГМУ, ЕГУ, Академия сельскохозяйственных наук (АСХН) и Центр биофизики.

2. Механизмы пластичности (приспособляемости) нервной системы: центральная регуляция двигательной активности и функций внутренних органов.

Учреждения-исполнители: Институт физиологии им. Л.А.Орбели, Институт молекулярной биологии, Институт нейрохимии им. Г.Х.Бунятыана, Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна, ЕГУ, ЕрГМУ, АСХН и Армянский педагогический институт им. Х.Абовяна.

3. Адаптационный синдром и стресс.

Учеными-медиками Армении будут проведены многопрофильные исследования, направленные на выяснение патогенетических основ стресс-реакции, поиск и апробацию новых биологически активных веществ эндо- и экзогенного генеза в качестве стресс-лимитирующих факторов или "кофакторов", направленно-активизирующих реакции адаптации.

Учреждения-исполнители: Центр стресса, ЕрГМУ, Институт молекулярной биологии, Институт нейрохимии им. Г.Х.Бунятыана, Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна, ЕГУ.

4. Аспекты этиологии, патогенеза и терапии периодической болезни.

Учреждения-исполнители: ЕрГМУ, ЕГУ, Институт нейрохимии им. Г.Х.Бунятыана, Институт молекулярной биологии.

В последующих наших изданиях читателю будет предоставлена конкретная информация о научно-практической деятельности медицинских учреждений и институтов системы НАН РА.

Надеемся, что информационная деятельность журнала в указанном направлении окажется весьма плодотворной, поскольку открываются широкие перспективы для обсуждения и коррекции основополагающих направлений фундаментального и прикладного характера, а также научного сотрудничества ученых-медиков стран ближнего и дальнего зарубежья.



ОРГАНИЗАЦИЯ РЕДАКТОРСКОГО ДЕЛА

**ОБРАЗОВАНА ВСЕМИРНАЯ АССОЦИАЦИЯ
РЕДАКТОРОВ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ
(WAME)**

С 13 по 17 марта сего года в Белладжио (Италия) проходила конференция, посвященная международному сотрудничеству между редакторами рецензируемых журналов, на которой была создана Всемирная Ассоциация редакторов медицинских журналов. Устав новой организации находится в процессе обсуждения и будет утвержден в ближайшее время.

Редакторы медицинских журналов, врачи и ученые (22 участника из 13 стран) собрались в Белладжио благодаря финансовой поддержке Фонда Рокфеллера, чтобы обсудить сложный комплекс проблем, с которыми сталкиваются редакторы в своем стремлении поддерживать и улучшать качество научных медицинских статей. Если учесть, что публикация результатов медицинского исследования является конечным итогом дорогостоящих научных программ, оплачиваемых налогоплательщиками, то становится ясной острота и значимость указанных проблем. WAME будет оказывать помощь редакторам в сложной работе, находить средства для повышения их квалификации и профессиональных стандартов, ставя своей конечной целью повышение качества медицинской науки и практики.

Важнейшим компонентом деятельности новой Ассоциации станет развитие электронной компьютерной связи между редакторами медицинских журналов. Такая компьютерная сеть уже организована для участников встречи в Белладжио при содействии Национальной медицинской библиотеки США. При WAME создана специальная рабочая группа, в задачи которой входит развитие этой инициативы.

WAME приглашает к сотрудничеству редакторов рецензируемых журналов, а также ученых, связанных с редакторской деятельностью.

МОНОГРАФИИ УЧЕНЫХ-МЕДИКОВ АРМЕНИИ

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ
КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА
ГОЛОВНОГО МОЗГА***С.А. Мирзоян, В.П. Акопян, А.В. Топчян*

В монографии обобщены фундаментальные исследования, проведенные авторами на протяжении 25 лет, в которых впервые выявлены способность ГАМК индуцировать церебральную вазодилатацию, наличие значительного содержания ГАМК и специфической цереброваскулярной локализации ферментов ее метаболизма, а также ГАМК-рецепторов в ткани мозговых артерий.

Авторами установлены (вскрыты) качественно новые "нетрадиционные" механизмы аутокринной регуляции мозгового кровообращения, регулируемые прямым модулирующим влиянием на стенки церебральных сосудов ключевых нейромедиаторов ГАМК-эргической системы.

Изд-во "Зеркало", Москва, 1994, 200 с.

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС АРМЕНИИ*А.С. Айриян*

Монография включает современные представления об окружающей природе, социально-экономических и культурно-бытовых условиях, а также производственных факторах и санитарно-гигиенических показателях Республики Армения. "Медико-экологический атлас Армении" является капитальным научно-картографическим трудом и будет служить источником научно обоснованной информации по медицинской экологии, прежде всего в целях здравоохранения, оздоровления и охраны окружающей среды.

Изд-во "Арагентац" Армянского фонда "Прогресс и защита прав человека", Ереван, 1995, 836 с.

ЦИТОКИНЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ*А.В. Зильфян*

Автором с качественно новых позиций дискутируются аспекты патогенеза ревматоидного артрита.

Впервые выдвинута концепция, согласно которой поражение околосуставной костной и хрящевой ткани следует рассматривать в

качестве инициального, а возможно, и пускового фактора индукции патологического процесса в суставах больных ревматоидным артритом.

Высказана новая точка зрения о патогенетической роли цитокинов, в частности лимфокинов и монокинов, в процессе резорбции твердых тканей суставов на начальных этапах развития заболевания, в связи с чем автором научно обосновывается и предлагается новый термин для обозначения заболевания - "цитокиногенный артрит". Выдвинутые в монографии положения являются новым словом в ревматологии и, несомненно, послужат основой проводимой при ревматоидном артрите симптоматической и патогенетической терапии.

Изд-во Ереванского государственного университета, Ереван, 1994, 73 с.



ФОРУМЫ

(конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции)

1995

Октябрь: Международная конференция на тему
"Перспективы эндоскопической хирургии в Армении"

Для справок обращаться:
375032 Армения, Ереван, ул. Д. Варужана 28а,
Медицинский центр "Малатия"
Тел: (8852) 773000; 773867, Факс: (8852) 774650

1996

Февраль 15-17 21-я Интернациональная конференция,
посвященная мозговой циркуляции

Для справок обращаться:
San Antonio, American Heart Association, Scientific and
corporate meetings, 7272 Greenville Ave. Dallas,
TX 752331-4596.
Тел: 214-706-1511; Факс: 214-373-3406

Март 13-16

36-я ежегодная конференция, посвященная эпидемиоло-
гии и предохранению от сердечно-сосудистой болезни.

Для справок обращаться:
San Francisco, California American Heart Association,
Scientific and corporate meetings,
7272 Greenville Ave. Dallas, TX 752331-4596;
Тел: 214-706-1511; Факс: 214-373-3406

Июнь 15-20

11-я конференция Европейского общества нейрохимии.

Для справок обращаться: Laboratory Centre Section
Neurobiochemistry, University Hospital, 9713 EZ,
Groningen (The Netherlands)
Тел: 31-50-612647; Факс: 31-50-696740

Август 4-10

6-я Мировая конференция, посвященная клинической
фармакологии и терапии.

Для справок обращаться: Buenos Aires - Argentina.
Section of Clinical Pharmacology of the International Union
of Pharmacology.

CCPT96 and ISCT VI.

Marcelo T. de Alvear 1980. 1122 Buenos Aires, Argentina.

Тел: (54-1)811-6650; Факс: (54-1)814-2733

Сентябрь 17-20 50-я ежегодная конференция и научные сессии.

Для справок обращаться: American Heart Association,
Scientific and corporate meetings, 7272 Greenville Ave. Dallas,
TX 752331-4596.

Тел: 214-706-1511; Факс: 214-373-3406



К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Профиль журнала

В журнале "Медицинская наука Армении" публикуются оригинальные клинические и экспериментальные работы, освещающие вопросы фундаментальной и практической медицины, современные подходы к традиционным и нетрадиционным методам диагностики, профилактики и лечения заболеваний, а также к применению лекарственных препаратов и использованию современной медицинской техники.

Оформление статей

1. Статья должна представляться в двух экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Предпочтительнее представление статьи на 5,25- или 3,5-дюймовых магнитных дискетах, подготовленных для IBM совместимых компьютеров, используя обычный Нортонский текстовый редактор.

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Статья печатается через два интервала, ширина полей 2,5 см. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также адрес и номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском языке и на армянском (если статья написана на русском языке, и наоборот) прилагаются на отдельных страницах.

5. Рисунки представляются в двух экземплярах с указанием на обороте инициалов и фамилий авторов, с обозначением "верха" рисунка. Подписи к рисункам приводятся на отдельной странице. В тексте указываются номера рисунков и схем, на полях — места их расположения. Число рисунков должно быть ограничено (3-4).

6. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная с полной информацией о цитируемом источнике (автор, полное наименование статьи, год, том, выпуск, страница). Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

7. Статьи должны быть тщательно отредактированы. Изложение должно быть кратким, предельно ясным.

INFORMATION FOR AUTHORS

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original clinical and experimental articles concerning the problems of fundamental and practical medicine, contemporary approaches to traditional and nontraditional methods of diagnosis, prophylaxis and treatment of diseases as well as the application of preparations and modern medical technique.

Design of the articles

1. Two copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It would be more preferable if the article were presented on a disk for IBM compatible computer (5,25", 3,5"), using a Norton text editor.

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The article must be typed in double-spaced interval with margins of 2,5 width. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK (УДК) index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The number of figures ought to be limited (3-4). Photos must be contrast, figures clear, drawings and diagrams drawn with black Indian ink. Two clear copies of the figures must be presented: on the back side of them there must be the initials and surnames of the authors and the "top" of the figure marked. Legends to the figures must be given on a separate page. In the article in brackets the places where the figures and tables are to be placed should be marked on the margins.

6. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources with complete information about the source (author(s), title, year, volume, issue, page). References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

7. The paper should be thoroughly edited, the text must be concise.

8. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles or publish them as short communications.

9. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

10. Each person or institution can subscribe the journal, transferring to the bank account of the editorial house the sum for a whole or several years. The editors must be informed about the transfer.

The sum is transferred to the adress:

375025 Yerevan, Isahakian str. 12,
Myasnikian dpt. of Armeconombank, bank account 141606.

10

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ 7

С.А.Варданян

МЕДИЦИНА АРМЕНИИ (исторический очерк)..... 7

Г.Д.Варданян, Р.А.Багдасарян, В.М.Арутюнян

РИТМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ..... 17

В.А.Аствацатурян, Е.Х.Торосян, Л.М.Епископосян, С.С.Арустамян, Г.Г.Амарян, Ф.Х.Антонян, С.Г.Сарксян

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ (этиопатогенетические аспекты, классификация, клиника, перспективы лечения) 30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ..... 42

К.Г.Адамян

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА 42

Ц.И.Адамян, О.Г.Баклавиджян, С.Г.Саакян, В.С.Гулян, Э.В.Даян

ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НЕЙРОНОВ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗОН КОРЫ 51

Г.Г.Арицруни, А.Г.Арменян

ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ НА ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ..... 59

С.С.Гамбаров, А.В.Гюльханданян, К.М.Маркосян, К.Г.Нагапетян, С.С.Арутюнян, А.В.Акопян, П.М.Танашян, Т.К.Дагтян

СОПРЯЖЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ИОНОВ Ca^{2+} , K^{+} и H^{+} В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА 66

К.Г.Карагезян, М.Д.Сафарян, А.В.Мельсумян, М.К.Карагезян, С.С.Овакимян, Л.М.Овсепян

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ФОСФОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ

ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ И ФОРМИРОВАНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	75
---	----

<i>К.Г.Карагезян, А.В.Мелкумян, Д.М.Геворкян, С.С.Овакимян, М.К.Карагезян, А.Ю.Погосян, М.М.Эдилян, Г.А.Геворкян, Л.Л.Данилова, В.В.Ордян, Г.В.Элбакян</i>	
ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ К ПЕРЕКИСНОМУ ГЕМОЛИЗУ В КЛИНИКЕ ОСТРОГО КРУПНООЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	80

<i>Н.М.Оганесян, А.С.Погосян, К.В.Асрян, А.К.Абрамян, С.А.Маликоян, Г.М.Тиролян</i>	
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ АРМЕНИИ, ПРИНИМАВШИХ УЧАСТИЕ В ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС.....	87

<i>С.С.Оганесян</i>	
ПЕРИТОНИТЫ И АБСЦЕССЫ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С УЧАСТИЕМ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНОЙ АНАЭРОБНОЙ МИКРОФЛОРЫ.....	93

<i>Л.А.Сарьян, Э.А.Бабаян, Р.Д.Оганесян, Л.Г.Авакян, Р.О.Оганян, В.Б.Кафян, Л.Д.Вардазарян</i>	
ГИГИЕНА ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩЕГО ХРУСТАЛЯ.....	103

<i>А.А.Ярилин, И.М.Беляков, С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев, Н.М.Надежина, Н.В.Короткова, Л.В.Карканица, М.Е.Комаровская</i>	
ЦИТОКИНЫ В СЫВОРОТКЕ ЛЮДЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ ФАКТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ.....	111

ТЕОРИИ, КОНЦЕПЦИИ, ГИПОТЕЗЫ.....	120
----------------------------------	-----

<i>Э.С.Габриелян, С.Э.Акопов, Э.А.Амроян, А.Г.Айвазян</i>	
ПРОСТАЦИКЛИН КАК МЕДИАТОР ГЕМАТОВАЗАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙ- СТВИЙ.....	120

<i>А.А.Галоян</i>	
ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ГИПОТАЛАМУСА. ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА И РОЛЬ В ПЕРЕДАЧЕ СИГНАЛОВ И СОКРАТИМОСТИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ.....	130

<i>А.В.Зильфян</i>	
ЦИТОКИНЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ.....	144

Н.Д. Вардазарян

МЕЖЪЯДЕРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ
ЭФФЕКТОРНЫМИ КЛЕТКАМИ И МИШЕНЯМИ ПРИ КЛЕТОЧНО-ОПОС-
РЕДОВАННЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ156

В.В. Фанарджян

СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЯДРА ЛИЦЕВОГО
НЕРВА165

ИНФОРМАЦИЯ174

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ174

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕДАКТОРСКОГО ДЕЛА176

ОБРАЗОВАНА ВСЕМИРНАЯ АССОЦИАЦИЯ РЕДАКТОРОВ
МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ (WAME)176

МОНОГРАФИИ УЧЕНЫХ-МЕДИКОВ АРМЕНИИ177

С.А. Мирзоян, В.П. Акопян, А.В. Топчян

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И
МЕТАБОЛИЗМА ГОЛОВНОГО МОЗГА177

А.С. Айриян

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ АТЛАС АРМЕНИИ177

А.В. Зильфян

ЦИТОКИНЫ И РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ177

ФОРУМЫ (конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции)179

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ181

CONTENTS

REVIEWS.....	7
<i>S. A. Vardanian</i>	
MEDICINE IN ARMENIA (historical review).....	7
<i>G.D. Vardanian, R.A. Baghdassarian, V.M. Haroutyunian</i>	
THE WORKING RATES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NORM AND PATHOLOGY.....	17
<i>V.A. Astvatsatrian, E.Kh. Torossian, L.M. Yepiskopossian, S.S. Aroustamian, G.G. Amarian, F.Kh. Antonian, S.G. Sarkissian</i>	
FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN ARMENIAN CHILDREN (ethiopathogenetic aspects, classification, clinical features and treatment perspectives).....	30
ORIGINAL ARTICLES.....	42
<i>K.G. Adamian</i>	
CONTEMPORARY WAYS OF MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT.....	42
<i>Ts.I. Adamian, H.G. Baklavadjian, S.G. Sahakian, V.S. Goulian, E.V. Dayan</i>	
EFFECT OF VIBRATION ON THE ACTIVITY OF VESTIBULAR NEURONS OF THE MEDULLA OBLONGATA AT ELECTRICAL STIMULATION OF DIFFERENT CORTICAL AREAS.....	51
<i>G.G. Artzruni, A.G. Armenian</i>	
THE INFLUENCE OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELD ON METABOLIC PROCESSES IN LIVER TISSUE.....	59
<i>S.S. Gambarov, A.V. Gjulkhandanian, K.M. Markossian, K.G. Nahapetian, S.S. Haroutyunian, A.V. Hakopian, P.M. Tanashian, T.K. Davtian</i>	
THE COUPLED TRANSPORT OF Ca^{2+} , K^{+} AND H^{+} IONS IN HUMAN LYMPHOCYTES.....	66
<i>K.G. Karageuzyan, M.D. Safaryan, H.V. Melkoumyan, M.K. Karageuzyan, S.S. Hovakimian, L.M. Hovsepian</i>	
BIOCHEMICAL DISORDERS IN PHOSPHOLIPID METABOLISM IN PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF LUNGS AND IN FORMATION OF GENERALIZED SYNDROME OF HYPOXIA.....	75

<i>K.G.Karageuzyan, H.V.Melkoumyan, D.M.Gevorkyan, S.S.Hovakimian, M.K.Karageuzyan, A.Y.Poghossian, M.M.Edilyan, G.A.Gevorkian, L.L.Danilova, V.V.Ordyan, G.V.Elbakian</i>	
HYPOXIC SYNDROME AS PATHOGENETIC COMPONENT IN DISORDERS OF ERYTHROCYTE RESISTANCE TO PEROXIDIC HAEMOLYSIS IN ACUTE CARDIAC INFARCTION CLINIC.....	80
<i>N.M.Hovanissian, A.S.Poghossian, K.V.Assrian, A.K.Abrahamian, S.A.Malikoyan, G.M.Tiroyan</i>	
HEALTH STATE OF ARMENIAN PEOPLE WHO TOOK PART IN LIQUIDATION OF CONSEQUENCES OF CHERNOBYL ACCIDENT.....	87
<i>S.S.Hovanissian</i>	
PERITONITES AND ABSCESSSES OF THE ABDOMINAL CAVITY AT PARTICIPATION OF NONCLOSTRIDAL ANAEROBIC MICROFLORA.....	93
<i>L.A.Saryan, E.A.Babayan, R.D.Hovanessian, L.G.Avakian, R.O.Ohanian, V.B.Kaphian, L.D.Vardazarian</i>	
INDUSTRIAL HYGIENE OF WORKERS HEALTH CONDITION IN THE MANUFACTURE OF LEAD CRYSTAL.....	103
<i>A.A.Yarilin, I.M.Belyakov, S.A.Ketlinski, A.S.Simbirtsev, N.M.Nadezhina, N.V.Korotkova, L.V.Karkanitsa, M.Ye.Komarovskaya</i>	
CYTOKINES IN THE SERUM OF PERSONS SUBJECTED TO THE INFLUENCE OF THE CHERNOBYL ACCIDENT AGENTS.....	111
THEORIES, CONCEPTIONS, HYPOTHESES.....	120
<i>E.S.Gabrielian, S.E.Akopov, E.A.Amroyan, A.H.Ayvazyan</i>	
PROSTACYCLIN AS MEDIATOR OF HEMATO-VASAL INTERACTIONS.....	120
<i>A.A.Galoyan</i>	
IMMUNOMODULATORS OF THE HYPOTHALAMUS: PRIMARY STRUCTURE AND ROLE IN SIGNAL TRANSDUCTION AND SMOOTH MUSCLE CONTRACTILITY.....	130
<i>A.V.Zilfian</i>	
CYTOKINES AND RHEUMATOID ARTHRITIS.....	144
<i>N.D.Vardazarian</i>	
INTERNUCLEAR INTERACTION BETWEEN EFFECTOR AND TARGET CELLS IN CELL-MEDIATED IMMUNE REACTIONS.....	156

SYNAPTIC MECHANISMS OF THE FACIAL NUCLEUS ACTIVITY.....	165
INFORMATION.....	174
SCIENTIFIC-ORGANIZATIONAL ACTIVITIES.....	174
ORGANIZATION OF THE EDITORIAL WORK	176
WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS (WAME).....	176
MONOGRAPHS OF ARMENIAN MEDICAL SCIENTISTS	177
<i>S.H.Mirzoyan, V.P.Hakopian, H.V.Topchian</i>	
NEUROCHEMICAL ASPECTS OF REGULATION OF BRAIN CIRCULATION AND METABOLISM	177
<i>A.S.Hairian</i>	
THE MEDICOECOLOGICAL MAP OF ARMENIA	177
<i>A.V.Zilfian</i>	
CYTOKINES AND RHEUMATOID ARTHRITIS.....	177
FORUMS (congresses, meetings, symposiums, conferences).....	179
INFORMATION FOR AUTHORS	181