

ISSN 0514 - 7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻ 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, В.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.Г. Оганов (Россия), С.А. Сисакян, Р.М. Ханамирян,

С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)

Editorial Board

Editor-in-chief	<i>V.P. Hakopian</i>
Assistant editors	<i>A.V. Zilfian, K.G. Adamian</i>
Secretary-in-chief	<i>E.A. Ohanian</i>
<i>V.G. Apoyan, S.Kh. Avdalbekian, V.V. Fanardjian, S.S. Gambarov, V.M. Haroutyunian, R.P Stamboltsian</i>	

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. Khachatrian, M.A. Melik-Pashayan,
R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtchian,
R. G. Oganov (Russia), S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian*

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.82/83 - 612.017.1

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ*(сообщение I)*

А.Ц.Торосян, К.Л.Нагапетян, Л.С.Зографян

*/НИЗ МЗ РА, Республиканский центр по контролю и профилактике**СПИДа/**375051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4***Ключевые слова:** ВИЧ, СПИД, иммунология, эндокринология, цитокины, гормоны.

Проводящиеся в последнее десятилетие интенсивные исследования на стыке иммунологии и нейроэндокринологии показали, что иммунная и нейроэндокринная системы в своей деятельности тесно взаимосвязаны и образуют целостную иммунонейроэндокринную сеть, выполняющую ряд базисных, стержневых функций, таких как обеспечение целостности организма, его адаптационных возможностей и др. [1,13,58]. В связи с растущим пониманием значимости иммунонейроэндокринных взаимоотношений в норме и при патологии, в том числе инфекционной, становится ясно, что патогенез заболеваний, связанных с нарушением иммунной системы, в частности патогенез ВИЧ-инфекции, не может быть адекватно объяснен без интегрального рассмотрения специфической роли взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем. Вместе с тем следует отметить, что несмотря на огромную медико-биологическую значимость указанной роли, в литературе до сих пор нет серьезных теоретических разработок, обобщений и концепций, способствующих построению соответствующего фундаментального знания.

Предложенная работа может быть рассмотрена как попытка выявить нарушения и сдвиги в иммунонейроэндокринных взаимодействиях, являющихся важным звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции и СПИДа. Нами рассмотрены эндокринные нарушения, влияние эндокринных нарушений на иммунный статус и воздействие цитокинов иммунной системы на эндокринную систему при ВИЧ-инфекции.

На сегодняшний день наиболее изученным является состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при ВИЧ-

инфекции. На ранних стадиях CDC II (по классификации CDC [от англ. Centers for Disease Control] Центра по контролю за заболеваниями в Атланте, США, 1986 г.) выявляется повышение базового уровня кортизола в крови на протяжении всего заболевания, вплоть до стадии CDC IV [21,45,73]. Но данные о выделении кортизола в ответ на стимуляцию адренокортикотропным гормоном (АКТГ) неоднозначны. На стадии CDC II регистрировались и нормальные [32] или даже пониженные [47] значения этого показателя. На стадиях CDC III и IV в 8 – 45% случаев отмечалось снижение кортизолового резерва надпочечников [3]. Ряд исследователей не выявили изменений кортизолового резерва [32,45], а у детей было показано повышенное выделение кортизола в ответ на введение АКТГ [50,51]. Выделение кортизола в ответ на стимуляцию кортикотропин-рилизинг гормоном (КРГ) более чем у 50% больных было сниженным, что зависело от истощения гипофизарного резерва, т.к. одновременно наблюдалось сниженное выделение АКТГ [6,45]. Лишь в одном исследовании [6] у 25% инфицированных наблюдался сниженный ответ кортизола на КРГ на фоне нормального ответа АКТГ на КРГ, что свидетельствовало о снижении надпочечникового резерва.

Уровень АКТГ на ранних этапах заболевания (CDC II) может быть повышен, в норме или снижен; по ходу заболевания происходит его повышение, и на поздних стадиях выявляется нормальный или несколько повышенный уровень АКТГ [32,45], хотя может наблюдаться и отчетливое снижение [73]. На стадии CDC III около 25% ВИЧ-инфицированных имеют сниженную секрецию АКТГ в ответ на введение КРГ [6], а на стадии CDC IV она снижена или практически отсутствует у 60% больных [45]. Можно констатировать, что при ВИЧ-инфекциии имеет место гиперактивность ГГНС, которая на поздних стадиях заболевания сменяется ее истощением, причем наиболее характерно истощение гипофизарного резерва.

Учитывая двусторонний характер иммунонейроэндокринной коммуникации [13], следует предположить, что вышеописанные эндокринные нарушения могут быть в значительной мере обусловлены влиянием со стороны иммунной системы и, в свою очередь, сами могут воздействовать на иммунную систему, вызывая некоторые характерные для ВИЧ-инфекции иммунные нарушения. Поскольку со стороны иммунной системы основными посредниками в иммунонейроэндокринных взаимодействиях являются цитокины [14], именно в них, по-видимому, и следует искать одну из основных причин эндокринных нарушений при ВИЧ-инфекции. В частности, было показано, что на всем протяжении заболевания наблюдается повышенная секреция моноцитами/макрофагами так называемых воспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухолей (ФНО) α [5,7]. Причиной этого, по всей видимости, является непосредственное воздействие ВИЧ или отдельных его белков на моноциты/макрофаги, т.к. в культуре человече-

ских мононуклеаров периферической крови происходит повышенная экспрессия гена ИЛ-1 в ответ на стимуляцию ВИЧ [38] и индукция высвобождения ИЛ-1 в ответ на стимуляцию рекомбинантным белком ВИЧ gp120 [4].

Показано, что воспалительные цитокины способны активировать ГГНС, воздействуя на клетки гипоталамуса [63], гипофиза [8], а также путем непосредственного усиления синтеза и секреции кортизола клетками коры надпочечников [59,60]. Цитокины могут активировать ГГНС как по отдельности, так и в сочетании друг с другом; в последнем случае наблюдается эффект синергизма [53,54]. Представляется, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции повышенный уровень кортизола обусловлен не АКТГ (резерв которого к этому времени, по-видимому, уже истощен), а прямым усилением надпочечникового стероидогенеза цитокинами. Косвенным подтверждением этого является обнаружение на стадии CDC IVC2 значимой линейной корреляции между базовым уровнем кортизола, с одной стороны, и уровнем ИЛ-6 и ИЛ-1 β (но не АКТГ) – с другой [12].

Постоянно повышенный уровень кортизола при ВИЧ-инфекции должен отрицательно сказаться на гиппокампе, подавляющем активность ГГНС. Вследствие такого длительного влияния повышенного уровня кортизола происходит сначала снижение количества кортизоловых рецепторов в гиппокампе [61], а затем и гибель нейронов гиппокампа [62]. В результате наряду с постоянным стимулирующим влиянием воспалительных цитокинов снижается ингибирующее влияние гиппокампа на ГГНС. Процесс принимает очертания порочного круга. Подобное может происходить и при ВИЧ-инфекции [51]. У ВИЧ-инфицированных детей с повышенным уровнем базового и АКТГ-стимулированного кортизола авторы выявили атрофию гиппокампа (по данным компьютерной томографии).

Изменения деятельности ГГНС при ВИЧ-инфекции затрагивают не только глукокортикоиды, но и другие гормоны коры надпочечников, в частности дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его метаболиты – дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендон и прочие. Уже в асимптоматической стадии ВИЧ-инфекции (CDC II) выявляется снижение сывороточного уровня как ДГЭА, так и ДГЭА-С [42,73]. В исследовании Laudat et al. [42] снижение уровней ДГЭА удавалось выявить у тех асимптоматических серопозитивных гомосексуальных мужчин, у которых количество CD4 $^{+}$ лимфоцитов составляло 500 клеток/мкл и ниже. По мере развития заболевания снижение сывороточной концентрации ДГЭА прогрессирует и достигает наибольшей степени у больных в стадии CDC IV [42,73]. Только в одном исследовании [21] на стадии CDC II было показано не снижение, а значительное (на 85%) повышение уровня ДГЭА. Но и в этом случае на стадии CDC IVC было выявлено значительное снижение уровня ДГЭА. В работе Findling et al. [32] на

протяжении 2 лет наблюдения определялась сниженная продукция ДГЭА в ответ на введение АКТГ (косинтропина) вне зависимости от стадии заболевания. Причем больные, скончавшиеся от СПИДа на протяжении первых 6 мес. наблюдения, имели более низкие исходные показатели ответа ДГЭА на АКТГ, по сравнению с больными, выжившими на протяжении 2 лет и более. Наконец, в исследовании Honour et al. [39] было показано снижение сургочной экскреции с мочой метаболитов надпочечниковых андрогенов у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом.

В целом можно сказать, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции уровень ДГЭА прогрессивно снижается. Выявлена значимая корреляция между сывороточными концентрациями ДГЭА, его сульфата, а также андростендиона и количеством CD4⁺ лимфоцитов. Установлено, что сывороточная концентрация ДГЭА ниже 6,24 нмоль/л является независимым прогностическим признаком прогрессирования заболевания в сторону СПИДа [40].

Таким образом, для ВИЧ-инфекции характерно длительное постоянное повышение уровня кортизола наряду со снижением уровня надпочечниковых андрогенов. Подобный гормональный статус был ранее описан Parker et al. [52] в качестве адаптивного ответа коры надпочечников на тяжелые заболевания. Авторам удалось показать, что хроническая активация ГГНС приводит к сдвигу метаболизма прогненолона от минералокортикоидов и андрогенов в сторону ГК. Поскольку при ВИЧ-инфекции имеет место и хроническая активация надпочечникового стероидогенеза, было высказано предположение, что снижение уровня ДГЭА и ДГЭА-С может объясняться сдвигом метаболизма прогненолона в сторону кортизола [73].

Вызывает интерес роль α -меланоцит-стимулирующего гормона (α -МСГ), который в настоящее время рассматривается в качестве одного из ключевых компонентов иммунонейроэндокринной регуляторной сети. Основной иммуномодуляторный эффект α -МСГ выражается в antagonизме с цитокинами, продуцируемыми клетками мононуклеарной фагоцитарной системы в ответ на антигены, инфекцию. Показано, что α -МСГ угнетает ряд провоспалительных эффектов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α , в том числе эффекты, обусловленные их влиянием на иммунную систему: мобилизацию и миграцию нейтрофилов [28], подавление активности NK-клеток [76], повышенную продукцию неоптерина человеческими моноцитами *in vitro* [57], образование воспалительного отека [19]. Кроме того, α -МСГ блокирует активирующее влияние воспалительных цитокинов на ГГНС, подавляет, а при определенных концентрациях полностью блокирует повышение сывороточных уровней кортикостерона, кортизола и АКТГ, вызванное ИЛ-1 α и β [28, 76]. *In vitro* α -МСГ угнетает индуцированное ИЛ-1 и ИЛ-6 повышение высвобождения КРГ клетками медиобазального гипоталамуса [46].

Работы о состоянии α -МСГ при ВИЧ-инфекции немногочисленны. In vitro показано, что ВИЧ, наряду с некоторыми другими вирусами, индуцировал продукцию α -МСГ и АКТГ клеточной линией Н-9 (клетки Т-лимфомы) [67]. Gallais et al. [36] описали случай СПИДа, когда пятна гиперпигментации на конечностях, слизистой оболочке ротовой полости и гениталиях сочетались с диффузной меланодермии и повышенным уровнем α -МСГ в крови. Исследование 80 больных СПИДом (стадия CDC IV) выявило увеличение средней концентрации α -МСГ в плазме крови [17]. Интересно, что средняя концентрация АКТГ, кортизола, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у этих больных не отличалась от контрольных показателей. Наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями α -МСГ и АКТГ, α -МСГ и ИЛ-6. Повышенные сывороточные концентрации α -МСГ в определенных пределах положительно коррелировали с 6-месячной выживаемостью больных, между тем как повышенные сывороточные уровни АКТГ, кортизола и ИЛ-6, напротив, положительно коррелировали с высокой лихорадкой. Поэтому авторами сделан вывод о важной роли α -МСГ для выживаемости больных СПИДом. В более поздней работе тех же авторов [18] выявлено повышение сывороточного уровня α -МСГ у ВИЧ-инфицированных на стадиях CDC III и IV, причем оно сочеталось с повышением уровня растворимого рецептора для ФНО (ррФНО) и рецепторного антагониста ИЛ-1 (райЛ-1). Сывороточные уровни ррФНО и райЛ-1 коррелировали с показателями активности заболевания: положительно — с сывороточным уровнем неоптерина и отрицательно — с количеством CD4 $^{+}$ Т-лимфоцитов. В данном исследовании выявить значимую корреляцию между сывороточными уровнями АКТГ или кортизола и сывороточными уровнями ррФНО, райЛ-1 и α -МСГ не удалось. Результаты этой работы позволяют предположить, что на поздних стадиях ВИЧ-инфекции может происходить срыв механизмов, регулирующих активность воспалительных цитокинов, в том числе тех из них, в которых основную роль играет α -МСГ.

Влияние нейроэндокринных факторов на профиль цитокинов, синтезируемых Т-лимфоцитами. Работы последних лет свидетельствуют, что при ВИЧ-инфекции происходит сдвиг профиля цитокинов, синтезируемых Т-хеллерами, от Th1-в сторону Th2-типа. Уже на ранних стадиях заболевания, задолго до снижения количества CD4 $^{+}$ клеток, снижается продукция ими ИЛ-2 [22] и интерферона (ИФН) γ [49]. Выявлено значительное повышение синтеза цитокинов Th2-профиля и снижение продукции цитокинов Th1-профиля Т-клеточными клонами (ТКК), полученными от ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом [48]. Для исключения межиндивидуальных различий Meugaard et al. [48] обследовали двух пациентов, Т-клетки которых были получены до и после инфицирования ВИЧ. При этом было установлено, что процент ИЛ-2- и ИФН γ -продуцирующих клонов после инфицирования снизился, тогда как процент ИЛ-4-продуцирующих клонов, напротив, повысился. Более того,

цитокиновый профиль лимфоцитов периферической крови асимптоматических ВИЧ-носителей смещается в сторону преобладания Th2-типа по мере прогрессирования заболевания [24]. В то же время мононуклеары периферической крови лиц, имевших контакт с ВИЧ, но оставшихся серонегативными, отвечают на стимуляцию антигенами оболочки ВИЧ по Th1-типу, т.е. выработкой ИЛ-2 [25], между тем как мононуклеары ВИЧ-инфицированных лиц при тех же условиях ИЛ-2 не продуцируют [23]. Наконец, в мононуклеарах периферической крови асимптоматических ВИЧ-инфицированных наблюдалась повышенный уровень мРНК для ИЛ-10 и самого ИЛ-10, являющегося одним из компонентов Th2-системы; при этом лица с более тяжелыми нарушениями Т-хелперной функции продуцировали большие количества ИЛ-10 [26]. Наряду с этим происходит пятикратное снижение продукции ИЛ-12 (цитокин Th1-профиля) мононуклеарами периферической крови асимптоматических ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в ответ на стимуляцию *S. aureus* [20]. О наличии Th1→Th2 сдвига при ВИЧ-инфекции свидетельствует также снижение реакций кожной гиперчувствительности [15].

Преобладание Th2-системы при ВИЧ-инфекции может быть, прежде всего, результатом непосредственного влияния самого ВИЧ на Т-хелперы. Collette et al. [27] удалось продемонстрировать, что индуцированная вследствие активации Т-клеток экспрессия гена nef приводит к выраженному снижению продукции как ИЛ-2, так и ИФН γ , тогда как продукция ИЛ-4, ИЛ-9 и ИЛ-13 не изменяется. Сходный профиль продукции цитокинов наблюдался в независимых трансфицированных ТКК, экспрессирующих гены nef от различных изолятов ВИЧ, включая первичные клинические изоляты ВИЧ-1. Угнетение продукции Th1-цитокинов коррелировало с количеством белка Nef в трансфицированных клетках [27].

Однако непосредственным действием ВИЧ на Т-клетки причина Th1→Th2 сдвига не исчерпывается. С одной стороны, сдвиг затрагивает, очевидно, не только ВИЧ-инфицированные, но и неинфицированные клетки. С другой стороны, сдвиг не ограничивается снижением продукции Th1-цитокинов, одновременно наблюдается повышенная продукция Th2-цитокинов. Т-клетки, подвергнутые клonalной рестрикции по антигену, сохраняют значительную гибкость в отношении профиля цитокинов, продуцируемых ими в ответ на стимуляцию антигеном. Какой именно профиль цитокинов будет секретировать Т-клетка, зависит от нескольких факторов, важнейшими из которых, помимо концентрации антигена и пути его введения, являются гормоны и цитокины, воздействующие на данную клетку. Так, ИЛ-1, синтез которого при ВИЧ-инфекции повышен, является костимулятором для Th2-, но не для Th1-клеток [75], что, по-видимому, связано с отсутствием рецепторов для ИЛ-1 на Th1-клетках [2]. Большинство эффектов ИЛ-1 осуществляется посредством простагландинов (ПГ) Е₂, синтез которых моноцитами/макрофагами

при ВИЧ-инфекции значительно повышен и коррелирует с нарушением функций CD4⁺ лимфоцитов [44]. Между тем показано, что ПГЕ₂ угнетает продукцию ИЛ-2 и ИФН_γ Th1-клонами, но не затрагивает продукцию ИЛ-4 и ИЛ-5 Th2-клонами [9].

Особого внимания заслуживает влияние измененного при ВИЧ-инфекции гормонального статуса на профиль синтезируемых Т-клетками цитокинов. Здесь ключевую роль играют, по-видимому, система ГК/ДГЭА, а также α-МСГ. Экспериментальные работы последних лет показали, что ДГЭА играет важную роль в регуляции деятельности иммунной системы, в частности, повышает продукцию ИЛ-2 активированными мышными и человеческими лимфоцитами [69]. Обработка экзогенным ДГЭА Т-клеток от больных СКВ восстанавливала нарушенную продукцию ИЛ-2 [70]. Лимфоциты мышей, которым был введен ДГЭА, продуцировали большие количества ИФН_γ и меньшие количества ИЛ-4 и ИЛ-6, чем лимфоциты мышей, не получавших ДГЭА [41]. Таким образом, можно заключить, что ДГЭА оказывает влияние на профиль цитокинов, продуцируемых мононуклеарными лейкоцитами, сдвигая равновесие от Th2- в сторону Th1-клеток. С другой стороны, показано, что глюкокортикоиды (ГК) осуществляют обратный сдвиг. Так, у мышей, получавших ГК, выявляется отчетливое преобладание Т-клеток, продуцирующих ИЛ-4. Преобладающая продукция ИЛ-4 в ответ на митогенную стимуляцию наблюдается также *in vitro* после преинкубации нормальных лимфоидных клеток с ГК [29]. Поскольку ГК и ДГЭА имеют общие пути метаболизма, то баланс в системе ГК/ДГЭА (или нарушение этого баланса) может играть немаловажную роль в определении профиля цитокинов, продуцируемых примированными Т-лимфоцитами.

В отношении α-МСГ было показано, что он подавляет продукцию ИНФ_γ антиген-стимулированными Т-клетками лимфоузлов [71]. Кроме того, α-МСГ блокирует повышение продукции ИФН_γ примированными Т-лимфоцитами лимфоузлов, вызванное анти-ИЛ-4 антителами, и в этом плане действует подобно ИЛ-4 [72]. Помимо этого, обработка антиген-презентирующих клеток α-МСГ и их последующая инкубация с антиген-стимулированными Т-клетками (которые не обрабатывались α-МСГ) приводят к значительному (на 60–70%) снижению продукции ИФН_γ Т-клетками [72]. С другой стороны, α-МСГ избирательно индуцирует продукцию ИЛ-10 человеческими мононуклеарами периферической крови [11]. Внутривенная инъекция α-МСГ мышам также приводит к значительному повышению сывороточного уровня ИЛ-10 [10].

Таким образом, имеющее место при ВИЧ-инфекции повышение уровня кортизола и α-МСГ и снижение уровня ДГЭА могут служить одной из причин Th1→Th2 сдвига.

Влияние иммунных и нейроэндокринных факторов на течение ВИЧ-инфекции. Течение ВИЧ-инфекции в существенной степени зависит от интенсивности вирусной репликации в клетках-мишениях. Факторы, вли-

яющие на этот процесс, тем самым определяют и скорость прогрессирования заболевания. Показано, что воспалительные цитокины способны активировать латентную ВИЧ-инфекцию до продуктивной. Так, ИЛ-1 индуцирует экспрессию ВИЧ в хронически инфицированных клетках промоноцитарной линии U1; данный эффект угнетается рaИЛ-1 и анти-ИЛ-1 антителами [56]. ФНО α активирует репликацию ВИЧ в хронически инфицированных ТКК [34]. ИЛ-6 индуцирует экспрессию ВИЧ в моноцитах [55]. При комбинированном воздействии цитокинов наблюдается эффект синергизма. Так, ИЛ-6 в сочетании с ФНО α [55] или с ИЛ-1 [56] индуцирует более интенсивную репликацию ВИЧ, чем каждый из цитокинов в отдельности. ФНО α в синергизме с гранулоцит/макрофаг-колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) стимулирует репликацию ВИЧ в альвеолярных макрофагах *in vitro* [43]. Обработка культур эпителиальных клеток и фибробластов ИЛ-6 и ФНО α повышает экспрессию CD4, абсорбцию ВИЧ на неинфицированных клетках и высвобождение инфекционных вирионов из инфицированных клеток [30].

Гормоны нейроэндокринной системы могут также контролировать репликацию ВИЧ. Так, ГК усиливают, а ДГЭА подавляет этот процесс в человеческих лимфоцитах и макрофагах [65]. ДГЭА и его синтетические аналоги, умеренно угнетая репликацию ВИЧ в ФГА-активированных лимфоцитах периферической крови, снижают синцитиеобразование, высвобождение белка p24 и накопление активности обратной транскрипты [37]. Yang et al. [77] показали, что ДГЭА ингибирует реактивацию ВИЧ-инфекции в клетках лимфоцитарной линии АСН-2. Более того, ДГЭА подавляет цитопатический эффект ВИЧ в клеточной культуре МТ-2, инфицированной изолятом вируса, резистентным к азидотимидину [78].

На модели перевиваемых мышиных фибробластов, трансфицированных плазмидой, содержащей длинные концевые повторы (LTR, от англ. long terminal repeat) ВИЧ и хлорамфениколацетилтрансферазу в качестве индикаторной системы, было показано, что дексаметазон индуцирует экспрессию того, что находится под контролем вирусной LTR [35]. В остро инфицированных лимфоидных и моноцитоидных клеточных линиях кортизол и дексаметазон повышали экспрессию генов ВИЧ и продукцию вируса [68]. Дексаметазон может также индуцировать *in vitro* репликацию ВИЧ в нейронах, что сопровождается повышением в клетках продуктов вирусных генов и высвобождением в среду инфекционных дочерних вирионов [74]. Более того, индукция экспрессии ВИЧ наблюдается при синергическом воздействии на хронически и остро инфицированные клетки ГК и воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α [16].

Th1→Th2 сдвиг, имеющий место при ВИЧ-инфекции, также может вести к интенсификации вирусной репликации и прогрессированию заболевания. При этом ведущая роль, по-видимому, принадлежит ИЛ-10.

Хотя сам по себе ИЛ-10 не только не усиливает, но даже подавляет репликацию ВИЧ в моноцитах/макрофагах [64], однако в синергизме с другими цитокинами, такими как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ГМ-КСФ (ситуация, реально имеющая место в ВИЧ-инфицированном организме), ИЛ-10 активирует экспрессию ВИЧ как в хронически инфицированных клетках U1, так и в остро инфицированных макрофагах [31]. Помимо этого, ИЛ-10 угнетает также антивирусный клеточный иммунитет, что осуществляется, по-видимому, путем подавления синтеза цитокинов Th1-системы, в частности ИЛ-12 [33]. Последний играет существенную роль в антивирусной защите при ВИЧ-инфекции, в частности, он усиливает цитотоксическую активность НК-клеток у ВИЧ-инфицированных на разных стадиях заболевания [66], а также *in vitro* восстанавливает нарушенный пролиферативный ответ Т-клеток от ВИЧ-инфицированных лиц на белки ВИЧ, аллоантителы и recall-антителы [20]. Следовательно, ИЛ-10 может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции двояко: усиливая вирусную репликацию и угнетая клеточно-опосредованный ответ на ВИЧ путем подавления Th1-системы.

Таким образом, индуцированное ВИЧ повышение синтеза воспалительных цитокинов ведет к ряду нейроэндокринных и нейроэндокринно-опосредованных иммунных изменений, конечным итогом которых является усиление репликации ВИЧ в клетках организма-хозяина. Анализ вышеупомянутых данных позволяет сделать вывод, что хотя нейроэндокринные нарушения при ВИЧ-инфекции редко проявляются клинически, однако изменение взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем является немаловажным фактором, способствующим прогрессированию заболевания.

Поступила 20.11.96

ՄԻՎ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԻՄՊԻՆԱՅԻՆ-ՆՅԱՐԴԱՆԵՐՁԱՎԱԿԱՆ ՑԱՆՑԻ
ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԱՌԱՋՆԱՎԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (ԶԵԿՈՒՅՈՒՄ I)

Ա.Յ.Թորոսյան, Կ.Լ.Նահապետյան, Լ.Ս.Չուրարյան

Մարդու իմունային անբավարության վիրուսով պայմանավորված վարակի (ՄԻՎ վարակի) ոլորտում կատարված հետազոտությունները ի հայտ են բերել իմունային-նյարդաներզատական ցանցի բազմաթիվ խանգարումներ, հատկապես ներառեալ սարումբ-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգի գերակտիվացում, դեղիդրուէպինեպրոտոստերոնի շիճուկային մակարդակի նվազում եւ α -մելանոցիլ խրանող հորմոնի շիճուկային մակարդակի բարձրացում։ Տվյալ խանգարումները պետք է վերագրվեն բորբոքյալին ցիտոկինների՝ ինտերլիկին [ԻԼ] ԻԼ-1, ԻԼ-6 եւ ուռուցքների նեկրոզի α գործոնի բարձր քանակությունների ազդեցությանը արյան մեջ։ Վերոհիշյալ նյարդաներզատական խանգարումները բորբոքյալին ցիտոկինների հետ մեկտեղ պայմանավորում են իմունային համակարգի երկրորդային խախտումները, մասնավորապես $Th1 \rightarrow Th2$ տեղաշարժը, հակավիրուսային իմունիտետի նվազումը, ինչպես նաև վարակված բջջներում ՄԻՎ-ի վերարտադրության ուժնացումը։ Հնդիանուր առամամբ, ՄԻՎ վարակի ժամանակ տեղի

ունեցող խունային-նյարդաներզատական ցանցի խանգարումները նպաստում են խունային անբավարարության զարգացմանը և հիվանդության առաջընթացին:

Ներկայացված հոդվածը հանդիսանում է ներածական մաս՝ խունային-նյարդաներզատական ցանցի ցիտոլիկներզական դեղինտեզրացման տեսության համար, որը հեղինակների կողմից կմերկայացվի Զեկուցում II-ում:

Peculiarities of Immune-Neuroendocrine Abnormalities in HIV Infection (Report I)

A.Ts.Torossian, K.L.Nahapetyan, L.S.Zohrabian

A number of investigations carried out during the past decade have provided strong evidence of a panoply of subtle endocrine abnormalities in HIV-infected subjects and AIDS patients, including hyperactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis with hypercorticism and decrease of adrenal androgens as well as elevation of serum levels of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH). Some of these abnormalities, particularly low serum dehydroepiandrosterone (DHEA), highly correlate with disease progression to overt AIDS. The reported alterations in endocrine function should be attributed to the influence of proinflammatory cytokines – interleukin (IL) IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF) α , which can cause hypercorticism by stimulating hypothalamic CRH and pituitary ACTH release as well as directly stimulate adrenal cortex to secrete cortisol. Proinflammatory cytokines are also known to suppress DHEA production and action by a number of indirect mechanisms and to contribute to α -MSH release. It is of note that IL-1, IL-6, and TNF α have been shown to be increased in serum of HIV-infected people during all stages of disease. The above mentioned endocrine dysfunctions acting synergistically with proinflammatory cytokines cause secondary immune alterations such as Th1 \rightarrow Th2 switch and collapse of antiviral immunity as well as induce and facilitate HIV replication in infected cells. Thus, disturbances of the immune-neuroendocrine network seen in AIDS are the major cause of the immunodepressive process and disease progression.

Presented article is the introductory part for the theory of the cytokinergic desintegration of immune-neuroendocrine network which will be put forward by the authors in Report II.

ЛИТЕРАТУРА

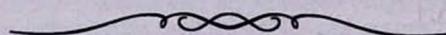
1. Абрамов В. В. Интеграция иммунной и нервной систем. Новосибирск, 1991.
2. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунол., 1995, 3, с.30.
3. Abbott M., Khoo S.H., Hammer M.R., Wilkins E.G. Prevalence of cortisol deficiency in late HIV disease. J. Infect., 1995, 31: 1-4.

4. Ameglio F., Capobianchi M.R., Castilletti C. et al. Recombinant gp120 induces IL-10 in resting peripheral blood mononuclear cells: correlation with the induction of other cytokines. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 95: 455-8.
5. Aukrust P., Liabakk N.-B., Müller F. et al. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF α) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection - correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J. Infect. Dis.*, 1994, 169: 420-4.
6. Azar S.T., Melby J.C. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in non-AIDS patients with advanced HIV infection. *Am. J. Med. Sci.*, 1993, 305: 321-5.
7. Bélec L., Meillet D., Hernann A. et al. Differential elevation of circulating interleukin-1 β , tumor necrosis factor α , and interleukin-6 in AIDS-associated cachectic states. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 1994, 1: 117-20.
8. Bernton E.W., Beach J.E., Holeday J.W. et al. Release of multiple hormones by a direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science*, 1987, 238: 519-21.
9. Betz M., Fox B.S. Prostaglandin E $_2$ inhibits production of Th1 lymphokines but not Th2 lymphokines. *J. Immunol.*, 1991, 146: 108-13.
10. Grabbe S., Bhardwaj R.S., Mahnke K. et al. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone induces hapten-specific tolerance in mice. *J. Immunol.*, 1996, 156: 473-8.
11. Bhardwaj R.S., Aragane Y., Becher E. et al. Alpha-melanocyte stimulating hormone differentially regulates IL-10 by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1994, 102: 586.
12. Biglino A., Limone P., Forno B. et al. Altered adrenocorticotropin and cortisol response to corticotropin-releasing hormone in HIV-1 infection. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133: 173-9.
13. Blalock J.E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.*, 1989, 69: 1-32.
14. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today*, 1994, 15: 504-11.
15. Blatt S.P., Hendrix C.W., Butzin C.A. et al. Delayed type hypersensitivity skin testing predicts progression to AIDS in HIV-infected patients. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119: 177.
16. Bressler P., Poll G., Justemen J.S. et al. Glucocorticoids synergize with tumor necrosis factor α in the induction of HIV expression from chronically infected promonocytic cell line. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1993, 9: 547.
17. Catania A., Airaghi L., Manfredi M.G. et al. Proopiomelanocortin-derived peptides and cytokines: relations in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1993, 66: 73-9.
18. Catania A., Manfredi M.G., Airaghi L. et al. Plasma concentration of cytokine antagonists in patients with HIV infection. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1: 42-9.
19. Ceriani G., Macaluso A., Catania A., Lipton J.M. Central neurogenic antiinflammatory action of alpha-MSH: modulation of peripheral inflammation induced by cytokines and other mediators of inflammation. *Neuroendocrinology*, 1994, 59: 138-43.
20. Chehimi J., Starr S.E., Frank I. et al. Impaired interleukin 12 production in human immunodeficiency virus -infected patients. *J. Exp. Med.*, 1994, 179: 1361-6.
21. Christeff N., Gharakhanian S., Thobie N. et al. Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1992, 5: 841-6.
22. Clerici M., Via C.S., Lucey D.R. et al. Functional dichotomy of CD4 $^{+}$ T helper lymphocytes in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *Eur. J. Immunol.*, 1991, 21: 665.
23. Clerici M., Hakim F.T., Venzon D.J. et al. Changes in interleukin-2 and interleukin-4 production in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91: 759-65.
24. Clerici M., Shearer G.M. A Th1 \rightarrow Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today*, 1993, 14: 107-11.
25. Clerici M., Levin J.M., Kessler H.A. et al. HIV-specific T-helper activity in seronegative health care workers exposed to contaminated blood. *JAMA*, 1994, 271: 42-6.

26. Clerici M., Wynn T.A., Berzofsky J.A. et al. Role of interleukin-10 in T helper cell dysfunction in asymptomatic individuals infected with the human immunodeficiency virus. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93: 768-75.
27. Collette Y., Chang H.-L., Cerdan C. et al. Specific Th1 cytokine down-regulation associated with primary clinically derived human immunodeficiency virus type 1 *nef* gene-induced expression. *J. Immunol.*, 1996, 156: 360-70.
28. Daynes R.A., Robertson B.A., Cho B.-H. et al. α -Melanocyte-stimulating hormone exhibits target cell selectivity in its capacity to affect interleukin 1-induced responses *in vivo* and *in vitro*. *J. Immunol.*, 1987, 139: 103-9.
29. Daynes R.A., Araneo B.A. Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin-2 and interleukin-4. *Eur. J. Immunol.*, 1989, 19: 2319.
30. Dolei A., Serra C., Arca M.V. et al. Mutual interactions between HIV-1 and cytokines in adrenal cells during acute infection. *Arch. Virol.*, 1994, 134: 157-68.
31. Finnegan A., Roebuck K.A., Nakai B.E. et al. IL-10 cooperates with TNF- α to activate HIV-1 from latently and acutely infected cells of monocyte/macrophage lineage. *J. Immunol.*, 1996, 156: 841-51.
32. Findling J.W., Buggy B.P., Gilson I.H. et al. Longitudinal evaluation of adrenocortical function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79: 1091-6.
33. Florentino D.F., Zlotnik A., Vieira P. et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cells to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.*, 1991, 146: 3444-51.
34. Folks T.M., Clouse K.A., Justement J. et al. Tumor necrosis factor α induces expression of human immunodeficiency virus in a chronically infected T-cell clone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86: 2365.
35. Furth P.A., Westphal H., Hennighausen L. Expression from the HIV-LTR is stimulated by glucocorticoids and pregnancy. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1990, 6: 553-60.
36. Galliats V., Lacour J.P., Perrin C. et al. Acral hyperpigmented macules and longitudinal melanonychia in AIDS patients. *Br. J. Dermatol.*, 1992, 126: 387-91.
37. Henderson E., Yang J.Y., Schwartz A. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and synthetic DHEA analogs are modest inhibitors of HIV-1 IIIB replication. *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 1992, 8: 625-31.
38. Herbein G., Keshav S., Collin M. et al. HIV-1 induces tumor necrosis factor and IL-1 gene expression in primary human macrophages independent of productive infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 95: 442-9.
39. Honour J.W., Schneider M.A., Miller R.F. Low adrenal androgens in men with HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *Horm. Res.*, 1995, 44: 35-9.
40. Jacobson M.A., Fusaro R.E., Galmarini M., Lang W. Decreased serum dehydroepiandrosterone is associated with an increased progression of human immunodeficiency virus infection in men with CD4 cell counts of 200-499. *J. Infect. Dis.*, 1991, 164: 864-8.
41. Kim H.R., Ryu S.Y., Kim H.S. et al. Administration of dehydroepiandrosterone reverses the immune suppression induced by high dose antigen in mice. *Immunol. Invest.*, 1995, 24: 583-93.
42. Laudat A., Blum L., Guechot J. et al. Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133: 418-24.
43. Lebargy F., Branellec A., Deforges L. et al. HIV-1 in human alveolar macrophages from infected patients is latent *in vivo* but replicates after *in vitro* stimulation. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10: 72-8.
44. Longo N., Zabay J.M., Sempere J.M. et al. Altered production of PGE2, IL-1 β and TNF- α by peripheral blood monocytes from HIV-positive individuals at early stages of HIV infection. *J. Acqir. Immune Defic. Syndr.*, 1993, 6: 1017-23.
45. Lortholary O., Christeff N., Casassus Ph. et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal function in human immunodeficiency virus-infected men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 791-6.

46. Lyson K., McCann S.M. Alpha-melanocyte-stimulating hormone abolishes IL-1 and IL-6-induced corticotropin-releasing factor release from the hypothalamus *in vitro*. *Neuroendocrinology*, 1993, 58: 191-5.
47. Merenich J.A., McDermott M.T., Asp A.A. et al. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70: 566-71.
48. Meyaard L., Otto S.A., Keet I.P.M. et al. Changes in cytokine secretion patterns of CD4⁺ T-cell clones in human immunodeficiency virus infection. *Blood*, 1994; 84: 4262-8.
49. Murrey H.W., Scavuzzo D.A., Kelly C.D. et al. T4+ cell production of interferon gamma and the clinical spectrum of patients at risk for and with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Int. Med.*, 1988, 148: 1613.
50. Oberfield S.E., Kairam R., Bakshi S. et al. Steroid response to adrenocorticotropin stimulation in children with human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70: 578-81.
51. Oberfield S.A., Cowan L., Levine L.S. et al. Altered cortisol response and hippocampal atrophy in pediatric HIV disease. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1994, 7: 57-62.
52. Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E.T. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60: 947-52.
53. Perlstein R.S., Mougey E.H., Jackson W.E., Neta R. Interleukin-1 and interleukin-6 act synergistically to stimulate the release of adrenocortotropic hormone *in vivo*. *Lymphokine Cytokine Res.*, 1991, 10: 141-6.
54. Perlstein R.S., Whitnall M.H., Abrams J.S. et al. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide *in vivo*. *Endocrinology*, 1993, 132: 946-52.
55. Poli G., Bressler P., Kinter A. et al. Interleukin 6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and in synergy with tumor necrosis factor α by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J. Exp. Med.*, 1990, 172: 151.
56. Poli G., Kinter A.L., Fauci A.S. Interleukin 1 induces expression of the human immunodeficiency virus alone and in synergy with interleukin 6 in chronically infected U1 cells: inhibition of inductive effects by the interleukin 1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91: 108.
57. Rajora N., Ceriani G., Catania A. et al. Alpha-MSH production, receptors, and influence on neopterin in a human monocyte/macrophage cell line. *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59: 248-53.
58. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329: 1246-53.
59. Roh M.S., Drzenovich K.A., Barbose J.J. et al. Direct stimulation of the adrenal cortex by interleukin-1. *Surgery*, 1987, 102: 140-6.
60. Salas M.A., Evans S.W., Levell M.J., Whicher J.T. Interleukin-6 and ACTH act synergistically to stimulate the release of corticosterone from adrenal gland cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 79: 470-3.
61. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. Stress down-regulates corticosterone in a site-specific manner in the brain. *Endocrinology*, 1984, 114: 287-92.
62. Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *J. Neurosci.*, 1985, 5: 1222-7.
63. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G. et al. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science*, 1987, 238: 522-4.
64. Saville M.W., Taga K., Foll A. et al. Interleukin-10 suppresses human immunodeficiency virus-1 replication *in vitro* in cells of the monocyte/macrophage lineage. *Blood*, 1994, 83: 3591.
65. Schinazi R.F., Eriksson B.F.N., Arnold B. et al. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in lymphocytes and macrophages infected with HIV-1 [abstract MCP55]. In: Abstracts of the V International Conference on AIDS, Montreal, 1989.
66. Sirianni M.C., Ansotegui I.J., Aluti F., Wigzell H. Natural killer cell stimulatory factor (NKSF)/IL-12 and cytolytic activities of PBL/NK cells from human immunodeficiency virus type-1 infected patients. *Scand. J. Immunol.*, 1995, 40: 83-6.

67. Smith E.M., Hughes T.K. Jr., Hashemi F., Stefano G.B. Immunosuppressive effects of corticotropin and melanotropin and their possible significance in human immunodeficiency virus infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89: 782-6.
68. Soudeyns H., Gelezunus R., Shyamala G. et al. Identification of a novel glucocorticoid response element within the genome of the human immunodeficiency virus type 1. Virology, 1993, 194: 758-68.
69. Suzuki T., Suzuki N., Daynes R.A., Engleman E.G. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells. Clin. Immunol. Immunopathol., 1991, 61 (2, Pt. 1): 202-11.
70. Suzuki T., Suzuki N., Engleman E.G. et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Clin. Exp. Immunol., 1995, 99: 251-5.
71. Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W. Identification of alpha-melanocyte-stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous tumor. Curr. Eye Res., 1992, 11: 1199-206.
72. Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses antigen-stimulated T cell production of gamma-interferon. Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 188-94.
73. Villette J.M., Bourin P., Doinel C. et al. Circadian variations in plasma levels of hypophyseal, adrenocortical and testicular hormones in men infected with human immunodeficiency virus. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, 70: 572-7.
74. Volsky D.J., Kim H., Sinangil F. et al. Latent/ inducible infection of human neural cells with HIV-1. AIDS Res. Hum. Retrovir., 1990, 6: 105-6.
75. Weaver C.T., Hawrylowicz C.M., Unanue E.R. T helper cell subsets require the expression of distinct costimulatory signals by antigen-presenting cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85: 8181.
76. Weiss J.M., Sundar S.K., Cierpial M.A., Ritchie J.C. Effects of interleukin-1 infused into brain are antagonized by alpha-MSH in a dose-dependent manner. Eur. J. Pharmacol., 1991, 192: 177-9.
77. Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E. Inhibition of HIV-1 latency reactivation by dehydroepiandrosterone (DHEA) and an analog of DHEA. AIDS Res. Hum. Retrovir., 1993, 9: 747-54.
78. Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E. Inhibition of 3'azido-3'deoxythymidine-resistant HIV-1 infection by dehydroepiandrosterone *in vitro*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 201: 1424-32.



THE STRUCTURAL PECULIARITIES OF TUMOR DNA OF SARCOMA 45

Yu.S.Babayan, N.V.Khudaverdian, B.T.Garibjanian

(Yerevan State University, Anticancer Prophylactic Centre, Republic of Armenia)
375049 Yerevan, 1, Alec Manoogian st.

Key words: tumor DNA, 5-methylcytosine, melting temperature

The search of differences between DNA of normal and tumor cells was carried out on the level of primary structure and in physico-chemical aspect. Some reliable changes in the primary structure were established (the level of enzymatic methylation, the relative content of pyrimidine blocks) of some tumor DNAs in comparison with DNA of normal cells[1-4].

The investigation of the primary structure of DNA of leikozis lymphocytes shows that the content of 5-methylcytosine (5 MC) is 5 times more than in lymphocyte DNA of healthy man and the guanine and cytosine content is increased by 2-3% [1]. There are also data of the peculiarities of the secondary structure of DNA of tumor cells in comparison with DNA of normal cells [3, 4], and the differences are due to regeneration of tissues and are not a consequence of enzymatic degradation of DNA which is possible in the process of isolation[5].

For the investigation of peculiarities of the secondary structure of DNA of tumor cells [5] the kinetic formaldehyde method was used which allows to registrate the existence of one defect in 10^4 nucleotide pairs [6]. It was discovered that in DNA of normal tissues, independent of their type and tissue specificity the concentration of defects does not exceed 0.3-0.6 in 10^4 nucleotide pairs. In DNA of injected tumors (hepatoma 22A, carcinosarcoma of Walker, ascite sarcoma 37) the level of defects is 2-4 in 10^4 nucleotide pairs [7]. Data were obtained which testify to the fact that the content of defects in the secondary structure in DNA of tumor cells is naturally connected with the development of tumor process [5]. However, as it was shown later [3], an increased content of firmly bound proteins is observed in tumor DNA. They may be centers of despiralization and misrepresent the results of defining the quantity of defective regions in tumor DNA by kinetic formaldehyde method, which was not accounted in the paper [5]. Besides, the parallel measurement of the concentration of defects of the secondary structure and the content of 5MC in DNA

of tumor tissues revealed the linear dependence between these values, so that some of the defects in the secondary structure of tumor tissue DNA may be due to increased methylation of cytosine [3,8].

The aim of this paper is the elucidation of differences between DNAs isolated from normal and tumor (sarcoma 45) tissues on the basis of analysis of spectrophotometrical and microcalorimetical melting curves, circular dichroism spectra and DNA nucleotide content.

Material and Methods

DNA samples from liver, testicle and spleen of healthy and tumor carrying rats and of the tumor sarcoma 45 were isolated by the method of Marmur in Vanyushin's modification (mol.weight~ 10^7 Dalton).

The content of proteins in DNA from tissues of healthy and tumoral rats was $1.5 \pm 0.2\%$ and in DNA of sarcoma 45 – $1.3 \pm 0.2\%$. The content of RNA in DNA preparations was less than 1%.

Melting of DNA was carried out in neutral pH in 0.1 SSC and in 0.01 SSC (1 SSC=0.15 M NaCL+0.015 M Na citrate; pH 7.3) solution, in acidic pH – in 0.1 M Na acetate buffer and in alkaline pH-0.1 M borate buffer. Before measuring $5 \cdot 10^{-5}$ M of neutralized with NaOH EDTA was added into the cell.

Attempts were made to fix the possible despiralized regions of tumor DNA by glyoxal. The preparation of glyoxal solution and fixing of melted regions of DNA was carried out according to the method given in the paper [9]. The degree of denaturation of DNA was controlled by spectrophotometer in the process of all stages of fixation.

The melting curves were performed with Cary 219 Spectrophotometer, in uninterrupted regime of heating of the DNA solution by rate $0.25^\circ/\text{min}$. The accuracy of temperature measurements $\pm 0.05^\circ\text{C}$ and that of the optical density – 10^{-4} opt.units [10].

Calorimetical measurements were carried out on the differential adiabatic scanning microcalorimeter DASM-1M [11].

Circular dichroism (CD) measurements were carried out with Jasco J500A Dichrograph. pH was measured on pH-meter "pH-673". pH values were determined at 20°C . The DNA bases, including 5 MC, were determined by paper chromatography and then their quantity – spectrophotometrically [8].

Melting curves and those of heat absorption of each sample were obtained 10-12 times. As on the melting curves, obtained with the help of spectrophotometer, the structural peculiarities of DNA were displayed slightly, a transformation to differential melting curves (DMC) was realized according to the method presented in paper [12].

Results and Discussion

In Fig.1 DMC of liver DNA (hDNA) and of the tumor sarcoma 45 (tDNA) are presented. The microcalorimetric curves of heat absorption have

analogous appearances. The appearance of DMC and of heat absorption curves within the limits of measurement error are the same for all DNAs from tissues of healthy and tumoral rats. All further measurements of DNA from healthy tissues were carried out on DNA isolated from healthy rat liver.

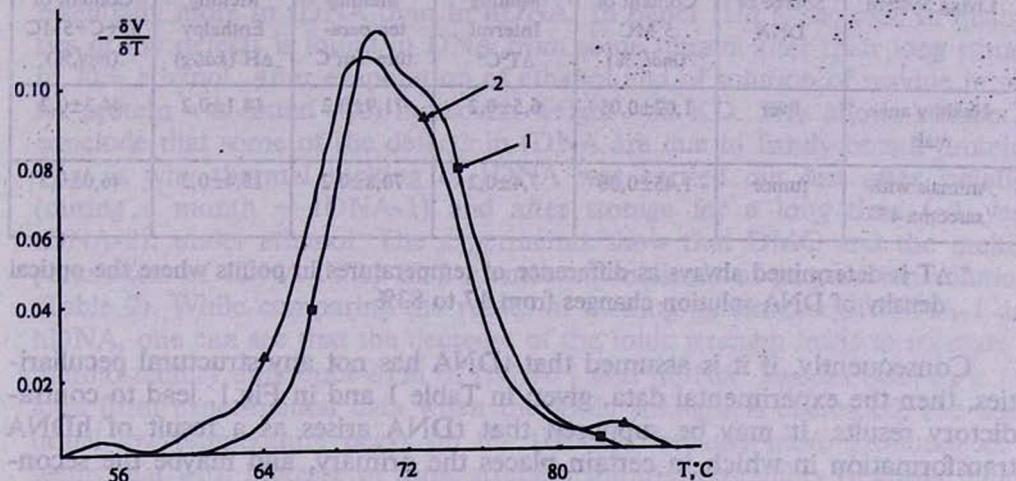


Fig.1. Differential melting curves of liver DNA (1), tumor DNA (2) in 0.1 SSC

As it follows from Fig.1, essential differences between DMC of tDNA and hDNA are observed. DMC of tDNA is shifted in respect of hDNA to the region of low-temperatures; on DMC of tDNA appear additional low-temperature peaks in the region 54-62° C. As the results summed in Table 1 show, besides the common shape of DMC of tDNA the thermodynamic parameters of the melting process change considerably: the melting temperature decreases (~for 1°C), the melting interval (~for 0.7-1°C) and enthalpy (~for 1.2 *kal/g*) increase. As it follows from Table 1, the primary structure of tDNA changes as well: both the content of 5 MC in tDNA approximately for 0.4 *mol%* and the content of G+C+5MC for 1.5-2 *mol%* exceed the corresponding values of hDNA. Increase in G+C+5MC content in tDNA must bring to additional stabilization of its molecule [13]. However, despite the expectation it follows that the melting temperature (T_m) of tDNA approximately for 1°C is less than T_m of hDNA. Hence such a comparison of data by itself given in Table 1 and in Fig.1 shows that the primary and secondary structures of tDNA differ from corresponding structures of hDNA.

This means that either tDNA has almost "nothing in common" with hDNA, or that tDNAs arise at certain changes in primary and secondary structures of hDNA. Suppose that tDNA has a primary structure differing from that of hDNA and has not any differences in the secondary structure. Then the formation of additional peaks on DMC is due to specificity of tDNA primary structure. But as the GC-content of tDNA is more than the GC-content of hDNA it must melt at higher temperatures than the hDNA.

Table 1

The comparative characteristics of DNA isolated from healthy and tumor tissues in the solution 0.1 SSC pH 7.3

Living System	Source of DNA	Content of 5 MC (mol, %)	Melting Interval $\Delta T^{\circ}\text{C}^*$	Melting temperature $T_m^{\circ}\text{C}$	Melting Enthalpy ΔH (kal/g)	Content of G+C+5MC (mol, %)
Healthy animals	liver	1,02±0,03	6,5±0,2	71,9±0,2	14,1±0,2	44,3±0,2
Animals with sarcoma 45	tumor	- 1,45±0,06	7,4±0,2	70,8±0,2	15,4±0,3	46,0±0,3

* ΔT is determined always as difference of temperatures in points where the optical density of DNA solution changes from 17 to 83%

Consequently, if it is assumed that tDNA has not any structural peculiarities, then the experimental data, given in Table 1 and in Fig.1, lead to contradictory results. It may be supposed that tDNA arises as a result of hDNA transformation in which in certain places the primary, and maybe the secondary structures as well are disturbed. It is said that in tDNA there are defective regions (melting of which, probably, leads to formation of additional peaks and to shift of DMC), the nature of which is not clear yet. According to literature data the defective regions represent either regions with disturbed primary (mutations [14] and change of 5MC content [8,15]) or secondary (forming of open regions [1,3,5]) structure, either DNA regions with firmly bound nonhistone proteins[16] or regions with covalent crosslines between DNA strands. There is nothing strange in this consideration. It is known that in tumor cells the process of division is noncontrolled. That is why at isolation of DNA from such cells more probably DNAs with different stages of division of a partially despiralized shape are met. Probably, the mentioned defects in tDNA are due to existence of the despiralized regions and their consequent transformation.

In order to make choice between these considerations we investigated:

- The thermal melting of tDNA and hDNA at low ionic strength of the solution ($2 \cdot 10^{-3}\text{M Na}$).
- The repeated thermal melting of tDNA (heating of the solution was carried out up to the moment of entire melting of the low-temperature peak (~62°C for the solution in 0.1 SSC characteristic for sacroma 45, then it was cooled to 45°C with consequent increase of temperature).
- The thermal melting of tDNA at acidic and alkaline pH.
- The thermal melting of tDNA in the presence of urea (1-3 M).
- The fixation of probable despiralized regions of tDNA by glyoxal.
- The potential possibilities of tDNA to conformational reconstructions in the boundaries of keeping of double-helical structure at increasing temperature and NaCl concentration.

As it was said, one of the possible reasons of forming of tDNA defective regions may be the increased content of firmly bound nonhistone proteins [16]. These proteins stable to protease and alkaline treatment, are found both in tumor and normal cells. However, the content of firmly bound proteins is essentially more in tDNA than in hDNA. In paper [16] a decrease in quantities of the defects is found in DNA from some tumors after their long storage in 70% ethanol. After evaporation of ethanol and of solution of residue in water protein was found with molecular weight ~60 KD. This allows authors to conclude that some of the defects in tDNA are due to firmly bound proteins. That is why thermal melting of tDNA was carried out just after isolation (during a month — tDNA-1) and after storage for a long time (~1 year, tDNA-2), under ethanol. The experiments show that DMC and the melting parameters of tDNA differ in 2 mentioned methods of preparation solutions (Table 2). While comparing the values of melting parameters of tDNA-1 and hDNA, one can see that the decrease of the ionic strength leads to increase of thermostability difference δT_m of tDNA-1 and hDNA. Besides that, as it follows from experimental data when the ionic strength is decreased, the additional low-temperature peaks on the tDNA-1 become more pronounced. It seems that with increase of ionic strength the thermostability of easily melted tDNA defective regions decreases, in consequence of which the melting of defective destabilized regions is not nearly recovered by melting of total DNA.

Table 2

Melting parameters of tumor DNA at two ionic strengths of the solution prepared by the first and the second methods

The method of preparation of solution	tDNA-1				tDNA-2			
	$2 \cdot 10^{-2} M$ Na(0.1SSC)		$2 \cdot 10^{-3} M$ Na(0.01SSC)		$2 \cdot 10^{-2} M$ Na(0.1SSC)		$2 \cdot 10^{-3} M$ Na(0.01SSC)	
Melting parameters	Tm	ΔT	Tm	ΔT	Tm	ΔT	Tm	ΔT
Source of DNA—liver	71.9 ± 0.2	6.5 ± 0.2	66.5 ± 0.2	6.9 ± 0.2	72.0 ± 0.1	6.6 ± 0.2	67.0 ± 0.3	6.8 ± 0.2
Source of DNA—sarcoma 45	70.8 ± 0.2	7.4 ± 0.2	63.5 ± 0.3	7.7 ± 0.2	71.2 ± 0.2	6.8 ± 0.2	67.2 ± 0.2	7.4 ± 0.2

As it follows from DMC of tDNA-2 the additional low-temperature peaks almost disappear. The melting parameters of tDNA change as well: Tm increases and ΔT decreases, approximating to corresponding values for hDNA. Probably these changes of melting parameters and of the shape of DMC of tDNA are due to separation from tDNA of firmly bound proteins because of tDNA longtime storage under ethanol. It must be mentioned that for hDNA

at 2 mentioned methods of preparation of solutions no difference of melting parameters and the shape of DMC is observed.

The repeated melting of tDNA at 0.1 SSC and 0.01 SSC was investigated as well. At repeated melting the additional low-temperature peaks almost disappear. Consequently the extension of easily melted regions, melting of which results in formation of additional peaks on DMC of tDNA-1 is of some hundreds of base pairs. If urea is added to the solution of tDNA urea being a universal denaturant for proteins, at low concentrations of urea (less than 1.5 M) additional low-temperature peaks remain and at higher concentrations (up to 3M) disappear only partially. Hence if denaturation of firmly bound proteins takes place under the influence of urea, they do not dissociate from tDNA. That is why, probably, the additional low-temperature peaks do not disappear either. The character of change of tDNA melting parameters from urea concentration differ next to nothing from analogous dependence for hDNA, obtained in the paper [17].

What else can explain the peculiarities of DMC of tDNA? As it follows from Table 1, the content of 5 MC in tDNA is more than in hDNA. Let us analyse where to hypermethylation of DNA can lead. Methylation of cytosine in the fifth position is of great biological significance and the change of methylation takes place in many pathologies of the cell [1,15]. In the paper [18] the reasons of the seldomly of GC dinucleotides in genomes of vertebrates in comparison with the value which must be at random consequence of links are discussed. It is also shown in the work [18] that this is connected with high methylation of GC dinucleotides. Unamination of 5 MC leads to its transformation into uracil (or thymine) and the disappearance of GC dinucleotides. This process is difficult in regions enriched by GC-pairs because of great stability of such regions. Therefore because of enzymatic unamination of 5 MC the formation of destabilized regions in AT-rich regions tDNA is more probable. The noncomplementary G-T pairs are included into these destabilized regions. As it was already said, besides the formation of destabilized regions methylation leads to additional stabilization of DNA helical regions, which are capable more probably to transformation from B-form into Z-form DNA [19].

Generalizing the above mentioned one can confirm that due to hypermethylation in AT-rich regions destabilized regions arise, which contain G-T noncomplementary pairs. Melting of these regions may lead partially to the appearance of additional low-temperature peaks on DMC of tDNA. Indeed, in the paper [20] the defects of the secondary structure were found in DNA AT-rich regions. In order to clear up the existence of noncomplementary base pairs in tDNA, attempts were made to fix the possible despiralized regions by glyoxal. It is known that glyoxal interacts with adenine, cytosine and guanine, the adduct being stable only with guanine [9].

According to the methods presented in [9] fixation of easily melted regions of tDNA in 0.1 SSC (prepared by 2 methods). However the repeated melting of tDNA didn't show any considerable changes in the melting curve. Therefore

glyoxal did not interact visibly with denatured or easily melting regions of tDNA. This indicates the high content of AT-pairs in easily melting regions of tDNA, or that guanines in these regions are in an inaccessible position for glyoxal molecules.

The thermal melting of tDNA at acidic and alkaline pH was investigated as well. Protonation of 5 MC somehow must differ from protonation of other DNA bases. Therefore investigating the melting of tDNA at acidic and alkaline pH one can judge of the character of 5 MC distribution along tDNA molecule according to changes of the total shape of DMC. pH of the solution was changed from 3.8-11.2 in the experiments. It was shown that the increase and the decrease of pH leads to decrease of T_m and ΔT [21].

Table 3

Melting parameters of DNA at different pH (ionic strength of the solution 0.1 M NaCl)

Animal type	DNA source	pH	Melting temperature ($T_m^{\circ}\text{C}$)	Melting interval ($\Delta T^{\circ}\text{C}$)
Healthy animals	liver	3.8	46.5±0.2	3.2±0.2
		4.0	57.4±0.2	4.5±0.1
		4.5	69.2±0.2	5.2±0.2
		9.2	80.0±0.1	5.7±0.2
		9.7	76.0±0.2	4.8±0.2
Animals with sarcoma-45	tumor	3.8	46.3±0.1	3.7±0.2
		4.0	57.1±0.2	4.6±0.2
		4.5	68.8±0.3	5.3±0.2
		9.2	80.0±0.2	6.0±0.1
		9.7	75.9±0.2	5.1±0.2
		10.6	61.3±0.1	4.8±0.1
		11.2	47.9±0.2	6.1±0.2

In Table 3 values of melting parameters for tDNA and hDNA (the solutions made by both methods) are presented. As it follows from Table 3, at acidic and alkaline pH the general regularities for melting parameters of hDNA and tDNA remain unchanged: T_m of tDNA is always less than T_m of hDNA and ΔT of tDNA is more than ΔT of hDNA. The change of pH to the acidic or alkaline regions leads to a decrease in the difference between corresponding values of tDNA. Let us compare DMC for tDNA-1 and hDNA in acidic (pH 4.0) and alkaline (pH 9.5) mediums (Fig. 2,3). In these mediums on DMC of tDNA again additional low-temperature peaks are observed. They are more pronounced and are seen even on the melting curve. However, in these conditions at repeated melting these peaks almost disappear. At repeated melting the melting rises more steeply in the initial stage and the melting is

late for $\sim 2^{\circ}\text{C}$, e.g. for the solution of tDNA at pH 4.0 melting begins at 48°C and at repeated melting – at 50°C . Therefore, at cooling of partially denatured tDNA (heated up to 52°C for solutions pH 4.0) the despiralized regions do not renature entirely, leading to disappearance of low-temperature peaks at repeated melting. What is the reason for this phenomenon? It should be mentioned that in spite of DMC of tDNA-2 at neutral pH additional low-temperature peaks are almost not observed. At decreasing or increasing of pH these additional peaks become more pronounced. This proves once more that forming of defects is not due to firmly bound proteins only. It is known that in helical regions only guanine, and in melted regions – adenine, cytosine and guanine are protonated. That is why at change of pH to the acidic or alkaline regions additional weakening of bonds between nucleotide pairs and especially between pairs in easily melting regions of tDNA occurs. This leads to increase of melted regions and therefore the ability of restoration of low-temperature peaks at cooling decreases. Let us compare DMC of tDNA and hDNA presented in Fig.2 and 3. As it follows from Fig.2 and 3 the curves don't differ by their shape and localization on the temperature scale. The difference of tDNA and hDNA is observed again only in the initial stage of melting. Hence, probably, 5 MC are distributed in tDNA not in the form of cluster but quasi-randomly, along the all DNA molecules as, otherwise, on DMC new peaks would arise.

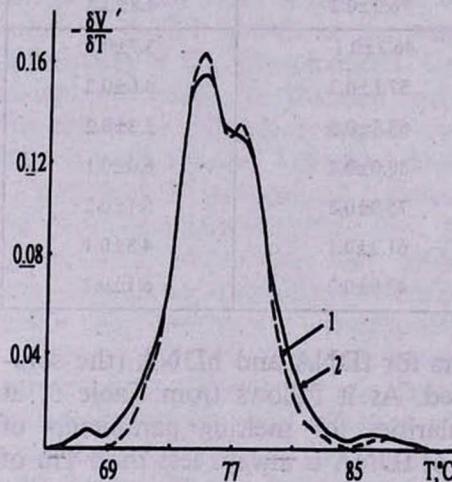


Fig.2. Differential melting curves of hDNA (1) and of tDNA (2) at pH 4.0

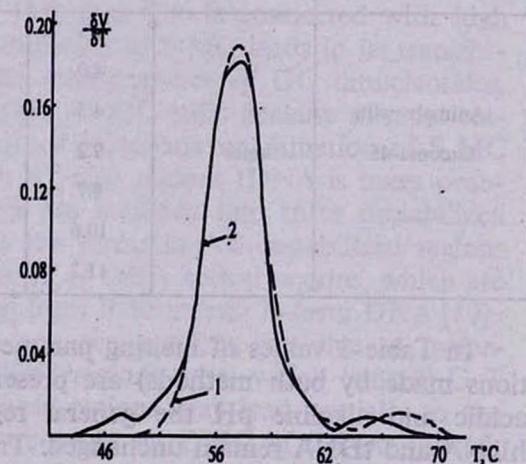


Fig.3. Differential melting curves of hDNA (1) and of tDNA (2) at pH 9.5

As it follows from Fig.2 and 3, additional peaks do not arise at hDNA melting in mentioned conditions either. So, even if the firmly bound proteins

make contribution in formation of low-temperature peaks on DMC of tDNA, they are not the only reason bringing to formation of these additional peaks.

Finally, the potential possibilities of tDNA to conformational reconstructions in the limits of keeping the double-stranded structure were investigated. As it is known [22], for normal DNAs, the hDNA, with increasing temperature in the interval, where it is still in a double-stranded position, some despiralization takes place (in the spectra of CD dichroic absorption at $\lambda=276nm$ increases). As it follows from Fig.4, where the dependence of relative ellipticity at $276nm$ is presented ($\Delta\epsilon_{276}^T$) on temperature for hDNA and tDNA, with increasing temperature the ellipticity almost is not changed for solutions tDNA-1. For tDNA-2 with increasing temperature $\Delta\epsilon_{276}(T)$ is less than for hDNA. That means in tDNA there are regions preventing despiralization of DNA, this being stronger for tDNA-1. Thus, one can suppose that these may be regions with firmly bound proteins or regions with covalent crosslinks between the strands of DNA. In order to clear up what prevents the despiralization of tDNA, the dependence of $\Delta\epsilon_{276}(T)$ was investigated for tDNA solutions in presence of 0.5-4 NaCl.

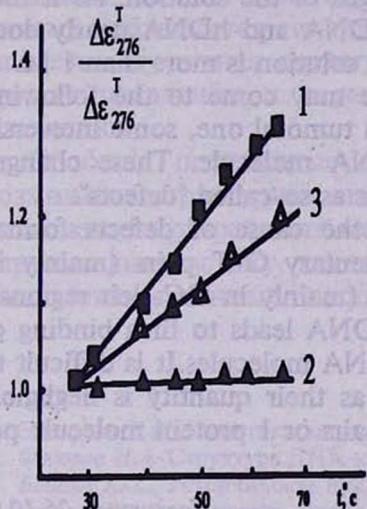


Fig.4. Dependence of relative change of $\Delta\epsilon_{276}$ dichroic absorption at $276nm$ on temperature for hDNA (1), tDNA-1 (2) and tDNA-2 (3) in 0.1 SSC

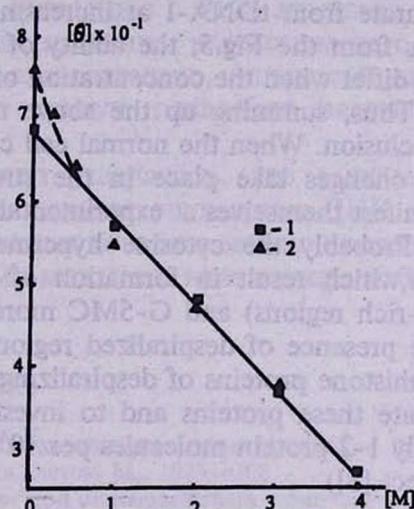


Fig. 5. Dependence of molecular ellipticity on NaCl concentration for hDNA (1) and tDNA-1 (2)

It is clear that the ionic strength will not change the peculiarities of tDNA very strongly if there are covalent crosslinks between the strands of tDNA. It follows from experimental data that with increasing concentration of NaCl the ability of despiralization of tDNA increases at increasing temperature. As it is known [23], with increasing concentration of NaCl twisting of DNA molecule takes place. Therefore for comparison in Fig.5 the dependence of molecular ellipticity $[\Theta]_{276}$ on the concentration of NaCl for tDNA-1 and for hDNA is shown. As it follows from Fig.5 the value of $[\Theta]_{276}$ decreases linearly for hDNA (as one could expect). The linearity of $[\Theta]_{276}$ curve is fringed for tDNA-1 in the region 0-1 M NaCl. In 0.1 SSC the value $[\Theta]_{276}$ for tDNA-1 is more than $[\Theta]_{276}$ for hDNA. It must be mentioned that for tDNA-2 the initial divergence of the curve $[\Theta]_{276}$ (M) nearly disappears. Let us try to explain the obtained value. It is known that proteins, not bound covalently, separate from DNA at high ionic strengths. That is why summing up the data on conformational transformations of tDNA in limits of keeping the double-stranded structure, one can conclude that tDNA-1 contains a heightened quantity of firmly bound proteins, possibly of despiralizing type, the binding of which with DNA leads to despiralization of DNA (this resulting in the increase of $[\Theta]_{276}$) and prevents the despiralization of DNA at increasing temperature. Possibly, these proteins separate from tDNA-1 at increasing ionic strength of the solution. As it follows from the Fig.5, the ability of twisting of tDNA and hDNA nearly does not differ when the concentration of NaCl in the solution is more than 1 M.

Thus, summing up the above mentioned we may come to the following conclusion. When the normal cell changes into a tumoral one, some irreversible changes take place in the structure of DNA molecule. These changes manifest themselves at experimental investigations as so-called "defects".

Probably the cytosine hypermethylation is the cause of defects formation, which result in formation of noncomplementary G-T pairs (mainly in AT-rich regions) and G-5MC more stable pairs (mainly in GC-rich regions). The presence of despiralized regions in tumor DNA leads to firm binding of nonhistone proteins of despiralizing type with DNA molecules. It is difficult to isolate these proteins and to investigate them, as their quantity is negligible (only 1-2 protein molecules per 10^4 nucleotide pairs or 1 protein molecule per defect [5]).

Поступила 26.10.96

**ՍԱՐԿՈՄԱ 45 ՈՒՌՈՒՅՔԻՑ ԱՆՁԱՏՎԱԾ ԴՆԹ-Ի ԿԱՌՈՒՅՔԱԾՔԱՅԻՆ
ԱՌԱՋՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

Յու.Ս.Բարյայան, Ն.Վ.Խուլավերդյան, Բ.Տ.Ղարիքանյան

Ներկա աշխատանքում ուսումնասիրվել է սարկոմա 45 ուռույքից աճատված ԴՆԹ-ի առաջնային եւ երկրորդային կառուցվածքի առանձնահատկությունները: Հայտնի է, որ չարորակ նորագոյացությունների առաջացման պատճառը ԴՆԹ-ի

առաջնային կառուցվածքի փոփոխությունն է: Սուտացիայի ենթարկված ԴՆԹ իր կենսարանական ֆունկցիաները իրականացնելիս ավելի է տրամադրմացվում:

Փորձնական առենուների վրա կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ առողջ կենդանիներից աճատված ԴՆԹ-ի համեմատ սարկոմա 45-ից աճատված ԴՆԹ-ի մոտ դիտվում է ցիտոզինի հիպերմեթիլացում, որի հետեւանքով փոխվում է ԴՆԹ-ի երկրորդային կառուցվածքը և, հետեւարար այն նկարագրող համան կորի տեսքը եւ բնութագրերը: Ընդանրացնելով սուացված փորձնական արդյունքները, կարելի է պետք, որ ուսուցքային ԴՆԹ-ի հնարավոր կառուցվածքային փոփոխությունների պարզաբնումը բույլ կտա մշակելու շարուակ նորագոյացությունների նախնական ախտորոշման մերող, երբ վիզուալ եղանակով հնարավոր չէ նկատել ուսուցքագոյացումը:

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК САРКОМЫ-45

Ю.С.Бабаян, Н.В.Худавердян, Б.Т.Гариджанян

В работе исследованы особенности первичной и вторичной структуры ДНК саркомы-45. Известно, что причиной злокачественного перерождения ткани является изменение первичной структуры ДНК. В клетке вследствие репликации, транскрипции и т.д. ДНК еще больше трансформируется. Опыты, проведенные на экспериментальных животных, показали, что для ДНК саркомы-45 по сравнению с ДНК здоровых животных наблюдается гиперметилирование цитозина, вследствие чего изменяется вторичная структура ДНК и, следовательно, описывающая ее кривая плавления и характеризующие кривую плавления параметры плавления.

Обобщая полученные данные, можно утверждать, что выяснение возможных структурных изменений в молекулах опухолевых ДНК дает возможность разработать метод, при помощи которого можно проводить раннюю диагностику, когда визуальными методами невозможно наблюдать злокачественные новообразования.

REFERENCES

1. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М., 1977, с. 380.
2. Федоров Н.А. Структура ДНК и трансформация клеток. М., 1983, с.128
3. Бабаян Ю.С. Устойчивость нуклеиновых кислот при взаимодействии с биологически активными веществами. Дис. докт. М., 1991.
4. Waring M.J. DNA modification and cancer. Ann. Rev. Biochem., 1981, 50, p. 159.
5. Авакян К.А. Жижина Г.П., Пархоменко Н.И. Состояние вторичной структуры и метилирование ДНК у перевиваемых опухолей и культур эмбриональных клеток, трансформированных онкогенными вирусами. Биохимия., 1979, 44, 8, с. 1436.
6. Lazurkin Yu.S., Frank-Kamenetski M.D., Trifonov E.N. Melting of DNA: its study and application as a research method. Biopolymers. 1970, 9, 10, p. 1253.
7. Жижина Г.П., Бобович С.И., Авакян К.А., Петров О.Е. Дестабилизация вторичной структуры ДНК экспериментальных опухолей. ДАН СССР, 1977, 235, 3, с. 703.
8. Гариджанян Д.В., Степанян Г.М., Даниелян И.С. Бабаян Ю.С., Арутюнян С.Г., Гариджанян Б.Т., Асланян В.М. Изменение специфического метилирования ДНК в тканях

- здоровых и опухоленосящих крыс (с саркомой-45) под влиянием активного канцеролитика алкилирующего типа. Биохимия, 1980, 45, 11, с. 2028.
9. Broude N.E., Budowsky E.I. The reaction of glyoxal with nucleic acid components. Biochim. Biophys. Acta, 1973, 29 p. 378.
 10. Babayan Yu.S., Manzini G., Xodo L., Quadrifoglio F. Base specificity in the interaction of ethidium with synthetic polyribonucleotides. Nucleic Acids Res., 1987, 15, 14, p. 5803.
 11. Бабаян Ю.С., Асланян Л.Л., Ананян Г.В., Гарифян Д.В. Влияние фосфемида в сочетании с дексаметазоном на структуру ДНК саркомы-45. Биофизика, 1985, т. 30, 3, с. 414.
 12. Бабаян Ю.С., Вардеванян П.О., Гарифян Д.В., Арутюнян С.Г., Кулагеа Л.А., Асланян В.М. Применение метода плавления в выявлении различий между ДНК из нормальных и опухолевых тканей. Биофизика, 1984, 28, 2, с. 313.
 13. Ehrlich M., Ehrlich K., Mayo J.A. Unusual properties of the DNA from xanthomonas phage XP-12 which 5-methylcytosine completely replaces cytosine. Biochem. Biophys. Acta., 1975, 395, 2, p. 109.
 14. Reddy E.P., Reynolds R.K., Santos E., Barbacid M. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. Nature, 1982, 300, 11, p. 149.
 15. Doerfler W. DNA methylation and gene activity. Ann. Rev. Biochem., 1983, 52, p. 93.
 16. Скалацкая С.И., Бунина Е.Ф., Круглекова К.Е., Эмануэль Н.М. О природе дефектов вторичной структуры ДНК опухолевых клеток. ДАН СССР, 1982, 265, 5, с 1268.
 17. Бабаян Ю.С. Конформация и термостабильность двусpirальных нуклеиновых кислот в водных растворах мочевины. Мол. биол., 1988, 265, 5, с. 1204.
 18. Adams P.L.P., Eason R. Increased G+C content of DNA stabilizes methyl CpG dinucleotides. Nucleic Acids Res., 1984, 12, 4, p. 5869.
 19. Behe M., Felsenfeld G. Effects of methylation on a synthetic polynucleotide: The B-Z transition in poly (dG-m5dc)*poly (dG-m5dc). Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, 78, 3, p. 1619.
 20. Лигина М.В., Шугалий А.В., Митрохин Ю.И. и др. Модификации ДНК гепатомы Зайделя дуброметилациетатом. Эксперим. онкол., 1982, 4, 2, с. 30.
 21. Сухоруков Б.Н., Мешковский Ю.Ш., Бирштейн Т.М. Спектроскопическое исследование перехода спираль-клубок в ДНК при разных температурах и рН. Биофизика, 1963, 8, 2, с. 294.
 22. Шелкина А.К., Минченкова Л.Е., Иванов В.И. Влияние температуры на параметры двойной спирали ДНК в растворе. Мол. биол., 1977, 11, 2, с. 466.
 23. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот (пер. с англ.). М., 1987, с. 584.

ВЛИЯНИЕ НЕФРОПАТИИ НА МЕМБРАННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЭРИТРОЦИТАХ

А.В.Гюльхандян, С.С.Гамбаров, Р.А.Абрамян, Н.А.Абрамян,
А.П.Погосян, Г.М.Геокчакян, М.Н.Середа, Т.А.Гюльбаязян

/Институт биохимии НАН РА,
Институт хирургии им. А.Л.Микаеляна МЗ РА/
375032 Ереван, ул. Асратяна, 9

Ключевые слова: нефропатия, эритроциты, перекисное окисление липидов, транспорт ионов, фуросемид

Общий патофизиологический фон организма, в частности состояние клеток крови, во многом может определять состояние больного. Поскольку эритроциты участвуют во множестве регуляторных процессов, то нарушение их свойств может усугублять течение болезни.

В литературе имеются данные об изменении физико-химических свойств мембран эритроцитов [10,19] и активности некоторых ферментов [3] у больных, страдающих почечной недостаточностью. Подобные изменения могут приводить к нарушениям функциональных свойств клеток. Одним из показателей, характеризующих функциональные отклонения эритроцитов, может служить содержание K^+ в клетках.

Известно, что при токсикозах беременности, в частности при нефропатиях, часто используют диуретик фуросемид. Выявления мембранных механизмов действия препаратов, применяющихся при той или иной патологии, представляется весьма важным, поскольку позволяет дать более точные рекомендации по его использованию. Установлено, что фуросемид ингибирует Cl^- -активируемый пассивный транспорт K^+ в эритроцитах [7] и Na^+/K^+ -котранспорт [12].

Пассивный выход K^+ из эритроцитов может происходить и при активировании Ca^{2+} -зависимого и K^+ -канала [14,17,20] или при добавлении переносчика K^+ валиномицина [11,13]. Однако неизвестно, как влияет фуросемид на калиевую проницаемость, индуцированную этими способами, в условиях, когда основными внутриклеточными анионами служат Cl^- или другой проникающий анион. Между тем, подобные исследования могут дать информацию о сопряжении с потоками ионов K^+ как протонов (поскольку выход K^+ может происходить в обмен на H^+), так и

различных анионов (может идти симпорт K^+ и анионов) и тем самым помогут уточнить мембранный механизм действия фуросемида.

Нами было проведено исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) и количества K^+ в эритроцитах беременных, страдающих нефропатией различной степени в сравнении с этими же показателями у практически здоровых беременных. Изучено также действие фуросемида на Ca^{2+} -зависимый K^+ -канал и на сопряженный K^+/H^+ -обмен в клетках с разным составом внутриклеточных анионов.

Материал и методы

Эритроциты из гепаринизированной венозной крови беременных, страдающих нефропатией, выделяли центрифугированием и затем дважды промывали в 150 mM NaCl. Контролем служили эритроциты из венозной крови практически здоровых беременных.

Замена внутриклеточного аниона Cl^- на NO_3^- , проводилась по Dunham [7]. Транспорт ионов K^+ и H^+ через мембранны эритроцитов изучали с помощью K^+ - и H^+ -селективных электродов потенциометрическим методом. Количество K^+ в эритроцитах определяли, вызывая гемолиз сапонином.

Эндогенный уровень ПОЛ эритроцитов (выявляли один из конечных продуктов ПОЛ – малоновый диальдегид – МДА) определяли по методу Stocks, Dormandy [18] с небольшими модификациями.

Использовали Ca^{2+} -ионофор A23187 ("Calbiochem"), валиномицин ("Sigma"), 4-ацетамило-4-изотиоцианостильбен-2,2-дисульфоновую кислоту SITS ("Serva"), фуросемид (Paris Chemical).

Полученные данные подвергнуты статистической обработке методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования, отражающие уровень ПОЛ и количество K^+ в эритроцитах при нефропатии и в контроле, приведены в табл. 1, откуда следует, что при нефропатии I степени исследуемые структурно-функциональные параметры эритроцитов не отличаются от контроля, тогда как при нефропатиях II и III степеней происходит достоверное увеличение уровня ПОЛ соответственно на 27 и 32%; количество же K^+ в эритроцитах достоверно уменьшается на 11 и 14,5%. Сравнение же нефропатий II и III степеней показывает, что между ними отмечается небольшая разница как по количеству K^+ в эритроцитах, так и по уровню ПОЛ.

Можно предположить, что одной из причин потери K^+ эритроцитами при нефропатии является интенсификация ПОЛ. Нормальный уровень ПОЛ в эритроцитах поддерживается в основном α -токоферолом (витамин Е), присутствующим в мемbrane [1,6], а также ферментами-антioxидантами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза [4,5]. Увеличение у больных нефропатией II и III степеней содержания

МДА говорит о нарушении соотношения этих антиокислительных систем или их активности.

Таблица 1

Содержание K^+ и величина ПОЛ мембран эритроцитов у беременных, страдающих нефропатией

Степень нефропатии Показатель	Контроль	Нефропатия		
		I ст.	II ст.	III ст.
K^+ , ммоль/л клеток	$91,4 \pm 4,18$ n=14	$90,8 \pm 3,2$ n=11	$81,5 \pm 3,4$ n=10 $p < 0,05$	$78,2 \pm 3,15$ n=11 $p < 0,01$
ПОЛ, мкмоль МДА/л клеток	$6,3 \pm 0,5$ n=12	$6,2 \pm 0,45$ n=11	$7,8 \pm 0,43$ n=10 $p < 0,01$	$8,05 \pm 0,4$ n=11 $p < 0,01$

Ранее нами было показано, что интенсификация ПОЛ мембран эритроцитов вследствие ингибиции каталазы приводит к усилиению пассивной калиевой проницаемости клеток [2]. В работах Maridonneau et al. [15,16] также была выявлена активация выхода K^+ из клеток при добавлении к эритроцитам феназинметосульфата (ФМС), приводящего к генерации свободных радикалов кислорода и к интенсификации ПОЛ.

Таким образом, можно предположить, что повреждение липидного бислоя приводит к уменьшению количества K^+ в эритроцитах. Не исключено, что потеря внутриклеточных ионов K^+ происходит также и вследствие ингибирования Na^+, K^+ -АТФазы или Na^+, K^+ -котранспортной системы. Однако следует отметить, что судя по данным литературы [15], низкие концентрации ФМС, не приводящие к гемолизу, но вызывающие ПОЛ и потерю K^+ , не влияют на активность этих транспортных систем.

Нами было изучено влияние состава внутриклеточных анионов на K^+/H^+ -обмен в эритроцитах, индуцированный переносчиком K^+ -валиномицином и Ca^{2+} -ионофором A23187.

На рисунке представлена картина K^+/H^+ -обмена, вызванная валиномицином в эритроцитах, в которых внутриклеточными анионами служат Cl^- (А) или NO_3^- (Б).

Подсчеты показали, что в среде со 150 mM NaCl (рисунок) величина стехиометрии K^+/H^+ -обмена составляла в среднем 3,3 (интервал 2,5-4). Большая часть K^+ выходит, очевидно, в результате симпорта с Cl^- .

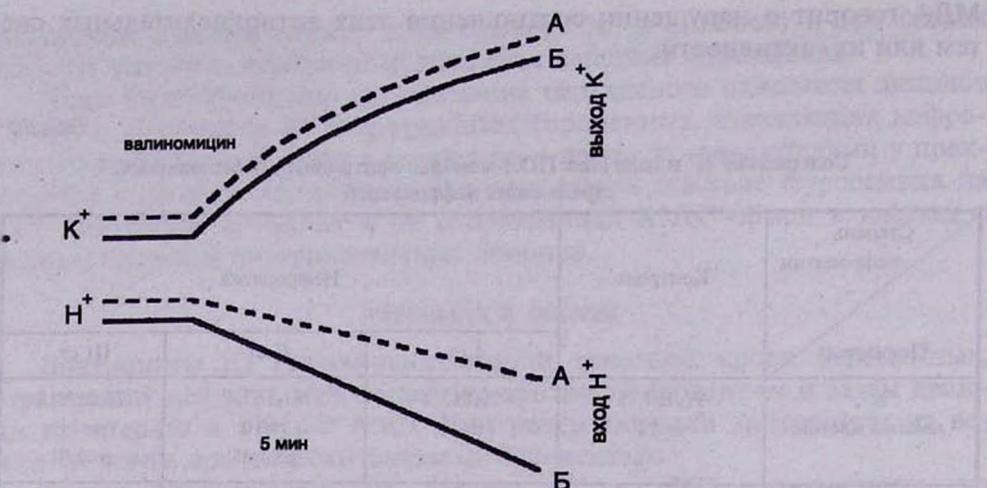


Рис. Индуцируемый валиномицином ($0,6 \mu\text{M}$) K^+/H^+ -обмен в эритроцитах, в которых внутриклеточными анионами служат Cl^- (пунктир, А) и NO_3^- (сплошная линия, Б). А – 0,1 мл эритроцитов ингибируются в среде со 150 mM NaCl и $0,1 \text{ mM}$ KCl ; Б – в среде 150 mM NaNO_3 и $0,1 \text{ mM}$ KCl

При замене внутриклеточного Cl^- на NO_3^- в среде со 150 mM NaNO_3 (рисунок) K^+/H^+ -обмен через мембранны клеток имел стехиометрию, равную 1,25 (интервал 1–1,5). Из рисунка видно, что в случае Б количество вошедшего H^+ по сравнению со случаем А увеличивается.

Мы провели сравнительное изучение влияния фуросемида известного ингибитора транспорта анионов SITS [9] на индуцируемый валиномицином K^+/H^+ -обмен в эритроцитах с различным составом внутриклеточных анионов (табл. 2).

Таблица 2

Влияние фуросемида и SITS на индуцированный валиномицином K^+/H^+ -обмен в эритроцитах с различными внутриклеточными анионами

Ингибитор	Внутриклеточные анионы			
	Cl^-		NO_3^-	
	K^+	H^+	K^+	H^+
Фуросемид, 0,33%	$36,5 \pm 2$	$35,5 \pm 0,5$	9 ± 3	11 ± 4
SITS, 50 μM	$65,5 \pm 1$	58 ± 6	2 ± 1	5 ± 1

Примечание. Ингибирование выхода K^+ и входа H^+ дано в процентах по сравнению с контролем. Приведены средние результаты 3 измерений.

Из табл. 2 видно, что SITS более чем наполовину подавляет выход K^+ и вход H^+ в эритроциты, в которых основным внутриклеточным анио-

ном является Cl^- . Фуросемид также производит ингибирование K^+/H^+ -обмена в "хлорных" эритроцитах, хотя и в меньшей степени. Очевидно, изменение рН в обработанных валиномицином "хлорных" эритроцитах происходит как из-за выхода совместно с ионами K^+ анионов (OH^- , HCO_3^-), движение которых подавляется, так и вследствие противотранспорта H^+ . Однако поскольку основной вклад в электронейтральность выходящего потока K^+ вносят анионы Cl^- , то из данных табл.2 следует, что движение Cl^- подавляется неполностью. Если же внутриклеточным анионом служит NO_3^- , то эффект ингибирования слабо выражен. Можно думать, что в "нитратных" эритроцитах выход K^+ происходит за счет антипорта H^+ .

Опыты по изучению Ca^{2+} -зависимого K^+/H^+ -обмена, индуцированного ионофором A23187, привели к результатам, аналогичным представленным на рисунке. Мы взяли в данных экспериментах концентрацию Ca^{2+} в среде, равной 0,1 μM , т.к. при больших концентрациях Ca^{2+} существенную роль может играть эффект обмена Ca^{2+} на H^+ при увеличении потока Ca^{2+} в клетки. И в этом случае в "хлорных" эритроцитах вход H^+ был сравнительно невелик. Стхиометрия K^+/H^+ -обмена в среднем была равна 3,2 (интервал 2,8–4). При замене внутриклеточного Cl^- на NO_3^- количество вошедшего H^+ существенно увеличивается, и отношение K^+/H^+ составляет в среднем 1,5 (интервал 1–2). При этом возрастает и количество вошедшего K^+ .

В табл.3 показано влияние фуросемида и SITS на A23187-индуцированный выход K^+ и вход H^+ в эритроцитах.

Таблица 3

Влияние фуросемида и SITS на индуцированный A23187 K^+/H^+ -обмен в эритроцитах с различными внутриклеточными анионами

Ингибитор	Внутриклеточные анионы			
	Cl^-		NO_3^-	
	K^+	H^+	K^+	H^+
Фуросемид, 0,33%	41±1,3	91±3	18,5±1	39,5±0,5
SITS, 50 μM	60,5±0,5	94±3	4±2	2±1

Примечание. Ингибирование выхода K^+ и входа H^+ дано в процентах по сравнению с контролем. Приведены средние результаты 3 измерений.

Из табл. 3 видно, что и фуросемид и SITS ингибирует выход K^+ из "хлорных" эритроцитов почти в той же степени, что и в случае с валиномицином. Однако вход H^+ почти полностью подавляется. Можно предположить, что изменение рН, сопутствующее выходу K^+ при обработке эритроцитов A23187 связано в "хлорных" эритроцитах в основ-

ном с движением анионов (OH^- , HCO_3^-). Транспорт этих анионов, вносящих вклад в изменение рН, ингибитируется SITS и фуросемидом. Ионы K^+ выходят, очевидно, совместно с анионами Cl^- , движение которых подавляется частично. Таким образом, можно прийти к выводу, что индуцированный A23187 выход K^+ в "хлорных" эритроцитах человека происходит в симпорте с анионами Cl^- , а также HCO_3^- или (и) OH^- . Антипорт K^+/H^+ играет незначительную роль. В эритроцитах же, в которых Cl^- заменен на NO_3^- , происходит в основном антипорт K^+ и H^+ .

Отметим, что в работе Fuhrmann et al. [8] было показано увеличение индуцированного валиномицином выхода K^+ из эритроцитов при замене внутриклеточного Cl^- на NO_3^- . Авторы пришли к выводу, что NO_3^- является более проникающим через мембрану клеток анионом, чем Cl^- . Однако они не учитывали, что в этих условиях в эритроцитах может происходить интенсивный обмен K^+ на H^+ . Поэтому увеличение скорости выхода K^+ происходит, по всей вероятности, именно вследствие усиления этого обмена, а не по причине большей проницаемости мембран эритроцитов к NO_3^- .

Совсем недавно было показано, что фуросемид может повышать концентрацию K^+ внутри эритроцитов [21]. Отметим, что при применении фуросемида количество K^+ в плазме крови обычно уменьшается. Однако механизм увеличения K^+ в клетках все еще недостаточно ясен. Исходя из наших данных мы можем предположить, что механизм K^+ -сберегающего эффекта фуросемида заключается в его действии на анион-транспортные системы. Ингибируя путь выхода анионов, фуросемид тем самым подавляет и выход K^+ из эритроцитов, поскольку K^+ может выходить совместно с анионами, и калиевая проницаемость мембранны в большей степени лимитируется анионной проницаемостью.

Подобное заключение о механизме действия фуросемида нам кажется важным, поскольку, как показано в данной работе, при нефропатиях II и III степени количество K^+ внутри эритроцитов уменьшается.

Поступила 15.10.96

ՆԵՐՈՊԱԹԻԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆ ԹԱՎԱՆԹԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ
ԳՐԱ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐՈՒՄ

Ա.Վ. Գյուլիսանդամյան, Ս.Ս. Գամբարով, Ռ.Ա. Արքահամյան,
Ն.Ա. Արքահամյան, Ս.Պ. Պողոսյան, Գ.Ա. Գեղկչակյան,
Մ.Ն. Սերեգա, Ժ.Ա. Գյուլբայազյան

Յուլյ է տրված, որ 2-րդ և 3-րդ աստիճանի նեֆրոպաթիայով տառապող հոյի կանանց մոտ էրիթրոցիտներում նվազում է K^+ -ի քանակը և միենալուն ժամանակը բարձրանում է լիալիդների գերօրսիդային օրսիդացման մակարդակը: Հայտնաբերված է, որ էրիթրոցիտներում, որտեղ հիմնական ներքջային անիտը Cl^- է, երիկամային հիվանդությունների ժամանակ օգտագործվող դիուրետիկ ֆուրոսիմիդն արգելակում է խոնֆոր A23187-ով առաջացված Ca^{2+} -ից կախված K^+ -ի ելքը և H^+ -ի մուտքը, ինչպես նաև վայնոմիցինով ինդուկցված K^+/H^+ փոխանակումը:

Բայց եթք հիմնական ներքջային անիոն է ծառայում NO_3^- -ը, ֆուրոսեմիլը բույլ է ազդում K^+ -ի բափանցելիության վրա: Ենթադրվում է, որ ֆուրոսեմիլի էֆեկտի մեխանիզմը պայմանավորված է բաղանքների անիոնտրանսպորտային ուղիների վրա նրա ազդեցությամբ:

THE INFLUENCE OF NEPHROPATHY ON MEMBRANE PROCESSES IN ERYTHROCYTES

A.V.Gyulkhandanyan, S.S.Gambarov, R.A.Abramyan,
N.A.Abramyan, A.P.Pogossyan, G.M.Geokchakyan,
M.N.Sereda, T.A.Gyulbayazyan

It is shown that in pregnant women with nephropathy of 2 and 3 degrees the amount of K^+ in erythrocytes is decreased, and the level of lipid peroxidation is increased. It is revealed that in erythrocytes in which the basic intracellular anion is Cl^- , diuretic furosemid, which is used at kidney pathologies, inhibits Ca_2^+ -dependent K^+ efflux induced by ionophore A23187, as well as K^+/H^+ exchange induced by valinomycin. Under conditions when the basic intracellular anion is NO_3^- furosemid slightly influences potassium permeability. It was suggested that mechanism of furosemid influence is due to its action on anion-transporting pathway of membranes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества. М., 1985.
2. Гольханданян А.В. Биол. ж. Армении. 1987, т. 40, с. 205.
3. Кулакова А.И., Романчук Л.А., Тугушева Ф.А., Чупрасов В.Б. Вопр. мед. химии, 1979, 3, с. 268.
4. Мецлер Д. Биохимия, М., 1980.
5. Фридович И.В. В кн.: Свободные радикалы в биологии (ред. Прайор У.) М., 1979, I, с. 272.
6. Carrel R., Winterbourn C., Rachmilewitz E. Brit. G. Haematol., 1975, 30, p. 259.
7. Dunham P.B., Stewart G.W., Ellory J.C. Proc. Nat. Acad. Sci., USA. Biol. Sci., 1980, 77, p. 1711.
8. Fuhrmann G.F., Hutterman J., Knauf P.A. Biochim. Biophys. Acta, 1984, 769, p. 130.
9. Funder J. Acta Physiol. Scand., 1980, 108, p. 31.
10. Giardini O., Taccone-Galucci M., Lubrano R. et al. Nephron, 1984, 30, p. 235-237.
11. Harris E.J., Pressman B.C. Nature, 1967, 216, p. 918-920.
12. Heilmann L., von Tempelhoff G.F., Ulrich S. Arch. Gynecol. Obstet., 1993, 253 (4), p. 167.
13. Henderson P.G.F., McGivern J.D., Chappel J.B. Biochem. J., 1969, 111, p. 521.
14. Lake W., Rasmussen H., Goodman D.B.P. J. Membrane Biol., 1977, 32, p. 93.
15. Maridonneau I., Braquet P., Garay R.P. J. Biol. Chem., 1983, 258, p. 3107.
16. Maridonneau I., Garay R.P., Braguet P. Biomed. Biochim. Acta, 1983, 11/12, p. 58.
17. Schwartz W., Passow H. Ann. Rev. Physiol., 1983, 45, p. 359.
18. Stocks J., Dormandy T.L. Brit. J. Haematol., 1971, 20, p. 95.
19. Taccone-Galucci M., Giardini O., Lubrano R. et al. Amer. J. Nephrol., 1986, p. 92.
20. Szasz I., Sarkadi B., Gardos G. J. Membrane Biol., 1977, 35, p. 75.
21. Weiss D.I., Evanson O.A., Geor R.I. Vet. Res. Commun., 1994, 18(5), p. 373.

**ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАЗЫ ЗВУКОВОГО ЩЕЛЧКА
НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ
СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ
В НОРМЕ У ЧЕЛОВЕКА**

А.С.Хачунц, Л.Г.Ваганян, Р.А.Багдасарян, Н.Э.Татевосян,
Э.Г.Костанян, И.Г.Татевосян

*/Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА/
375028 Ереван, ул. бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: слуховой вызванный потенциал, полярность звукового щелчка, спектр мощности

В исследованиях, посвященных изучению коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) показано, что амплитудно-временные параметры слухового вызванного потенциала подвержены достаточно закономерным сдвигам при изменении полярности акустических щелчков [1,2,8,9]. Изменения морфологии КСВП, связанные с инверсией полярности щелчка, особенно четки в отношении параметров II и IV компонентов, хотя приводятся данные об изменениях латентных периодов пиков других компонентов, межпикового интервала I-V, а также соотношение амплитуд первого и пятого компонентов (I/V). Вместе с тем в трактовке указанных фактов до настоящего времени не имеется единого мнения. Одним из устоявшихся подходов является утверждение о том, что выявленная разница в морфологии КСВП связана не с наличием фазочувствительных элементов слухового анализатора, а с эффективностью определенной части щелчка (положительного полупериода раздражающего сигнала) и соответственно с разновременной активацией (на один полупериод) рецепторных клеток внутреннего уха. Следует подчеркнуть, что в имеющихся работах нет систематического описания эффектов инверсии полярности звукового стимула на амплитудно-временные показатели КСВП. Кроме того, отсутствуют данные относительно характеристик спектров мощностей при изменении фазы звукового стимула.

Цель настоящей работы состоит в изучении влияния изменений полярности звукового стимула на морфологию КСВП методом спектрального анализа.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 14 испытуемых с нормальным слухом в возрасте 18–45 лет (средний возраст 24 г.). Все основные процедуры исследования КСВП: аналоговая фильтрация, усиление биопотенциалов, предъявление стимулов, усреднение ВП, измерение параметров ответа и распечатка результатов – проводились с помощью нейрофизиологической системы "Nomad-3400" фирмы Gracor Northern (США). Акустическим стимулом служили широкополосные щелчки с начальной фазой разряжения, сжатия и альтерации длительностью 0,1 мсек, подаваемыми монаурально с частотой 11,1 Гц. Фазу щелчка меняли путем изменения полярности генерирующего его электрического импульса.

Маскировку неисследуемого уха осуществляли подачей белого шума интенсивностью на 40 дБ ниже уровня щелчков. Субъективные пороги слуха на щелчки составили 14 дБ с вариацией в пределах 12–15 дБ. Затем для каждого испытуемого устанавливали уровень стимуляции на 60 дБ выше его субъективного порога.

После соответствующей обработки кожи импеданс электродов составлял 700–1100 Ом с межэлектродной разностью 200–300 Ом. КСВП отводили одновременно по двум каналам с использованием следующих коммутаций: CZ-M2 – правое вертексно-мастоидальное и CZ-M1 – левое вертексно-мастоидальное отведения. Заземляющий электрод устанавливали в области центрального лобного отведения. Позиции всех электродов – по международной системе "10–20". Биопотенциалы усиливались в 1×10^{-5} раз при полосе пропускания усилителя 150–3000 Гц. Усредняли 2000 одиночных реализаций. Эпоха анализа составляла 10 мсек, частота дискретизации – 50000 Гц на канал (500 точек) с интервалом 20 мсек.

В качестве основных параметров использовали пиковые латентные периоды волн КСВП, межпиковье интервалы I–III, I–V, а также величину отношений амплитуд I волны и комплекса IV–V.

Для повышения надежности полученных результатов КСВП усредняли дважды и обрабатывали соответственно критериям повторяемости данных, в качестве которых служило различие в пиковом латентном периоде (ЛП) в двух сериях усреднений не более 60 мсек. ЛП измеряли от начала стимула до пика, а амплитуды – от положительного пика до последующего отрицательного.

После регистрации КСВП информация записывалась на гибкие диски и переносилась на IBM совместимый персональный компьютер для дальнейшей спектральной обработки кривых.

В работе использовался алгоритм спектрального анализа, разработанный в лаборатории нейрокибернетики Института физиологии, позволяющий рассчитывать интеграл Фурье. Прямое преобразование Фурье при использовании указанного алгоритма дает более точные результаты для процессов затухающего характера, регистрируемых в ответ на крат-

современное синхронное мощное воздействие. Этим требованиям полностью отвечают КСВП.

После сокращения избыточности данных и сглаживания артефакта стимула проводилось прямое преобразование Фурье для получения спектральных кривых КСВП. Затем по поведению реальной и мнимой составляющих и годографа выделялись основные частотные компоненты спектральных кривых, а в дальнейшем оценивались частотно-мощностные параметры этих компонентов. Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

При анализе амплитудно-временных характеристик КСВП в ответ на звуковые щелчки с начальной фазой разряжения, сжатия и альтерации выявлены закономерные изменения в морфологии КСВП, согласующиеся с таковыми в литературе [2, 4, 6-9]. Нами показано, что различия между КСВП, возникающими в ответ на щелчки разряжения и сжатия, в основном касались I и II компонентов. Последние четко выявлялись при стимуляции щелчками разряжения и имели меньшую амплитуду или не идентифицировались в случае предъявления щелчков сжатия. КСВП, записываемые при стимуляции щелчками альтерации, показывали сходство с КСВП, отводимыми при стимуляции щелчками разряжения и сжатия (рис. 1).

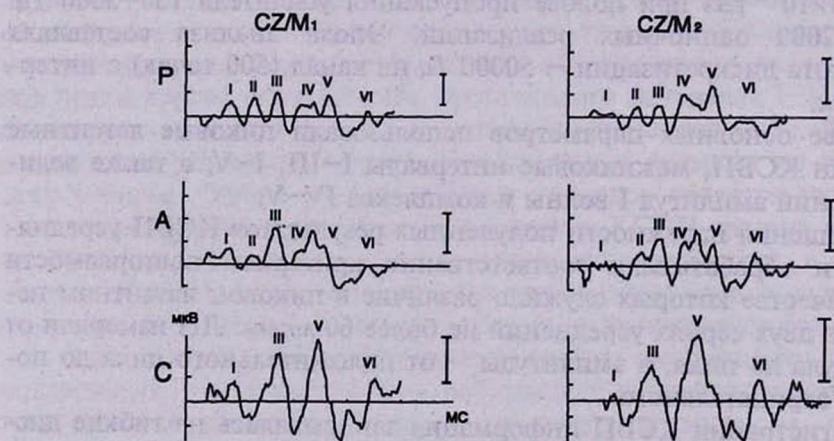


Рис. 1. КСВП, зарегистрированные в ответ на изменение фазы стимула, приложенного к левому уху
CZ/M1 – ипсилатеральное, CZ/M2 – контраплатеральное вертексно-мастоидальное отведения. Р, А, С – здесь, на рис. 2 и в таблицах – звуковые щелчки разряжения, альтерации и сжатия соответственно. Калибровка – 0.5 мкВ. Эпоха анализа – 12 мсек.

Компоненты II и IV, будучи хорошо выражеными при стимуляции щелчками разряжения (Р), при предъявлении щелчка сжатия (С) вовсе не регистрировались. Амплитуда волн III и V повышалась при переходе от щелчков Р к С. В случае раздражения щелчками альтерации (А) эти компоненты имели сравнительно меньшую амплитуду.

В табл. 1 приведены нормальные параметры КСВП при применении щелчков с разной начальной фазой. При переходе от щелчков Р к С амплитуда V компонента и соотношение амплитуд V к I значительно повышались. В случае щелчков А получали примерно средние значения этих величин.

Таблица 1

Амплитудные параметры КСВП при изменении фазы стимула

Фаза щелчков		Ипсилатеральное отведение		Контралатеральное отведение	
		V + VA	V / I	V + VA	V / I
Р	Cр.	0.38	1.95	0.32	2.86
	STD	0.12	1.42	0.11	1.20
А	Cр.	0.47	2.59	0.35	2.49
	STD	0.10	1.20	0.12	0.70
С	Cр.	0.52	3.34	0.42	2.91
	STD	0.14	2.85	0.14	0.85

Латентные периоды компонентов КСВП и межпиковых интервалов при тех же условиях стимуляции показаны в табл. 2. При ипсилатеральном отведении все компоненты, за исключением IV и VI, имели более короткие ЛП при стимуляции щелчками Р. ЛП IV и V пиков были примерно одинаковы. В отношении межпиковых интервалов наблюдалась тенденция к более меньшим значениям при подаче С-щелчков. На контралатеральной стороне наблюдались те же различия во временных и амплитудных параметрах, однако они были менее выражеными.

В результате анализа кривых мощностей в частотной области выявлены три основных компонента КСВП – низкочастотный (НЧ), среднечастотный (СЧ), высокочастотный (ВЧ) и соответствующие им полосы частот. Исходя из того, что инверсия полярности звукового щелчка приводила к весьма специфическим изменениям морфологии КСВП, для оценки информативной ценности каждого из выделенных частотных компонентов было бы целесообразно сравнить параметры кривых спектральных мощностей КСВП, полученных в условиях предъявления разнофазных звуковых стимулов.

Таблица 2

Латентные периоды пиков и межпиковых интервалов КСВП при изменении фазы стимула

Ипсилатеральное отведение														
Фаза щелчков		I	IA	II	III	IV	V	VA	VI	I-III	I-V	III-V	IA-III	IA-V
P	Cр.	1.7	2.23	2.79	3.72	4.86	5.62	6.24	7.23	2.02	3.93	1.91	1.48	3.39
	STD	0.10	0.14	0.15	0.23	0.30	0.26	0.31	0.38	0.23	0.27	0.12	0.17	0.20
A	Cр.	1.72	2.26	2.79	3.73	4.84	5.63	6.27	7.28	2.01	3.91	1.90	1.47	3.37
	STD	0.07	0.17	0.13	0.26	0.33	0.33	0.33	0.35	0.25	0.31	0.15	0.22	0.28
C	Cр.	1.78	2.32	2.96	3.77	4.85	5.59	6.19	7.84	1.98	3.80	1.82	1.45	3.27
	STD	0.08	0.13	0.15	0.29	0.43	0.39	0.28	0.48	0.28	0.38	0.18	0.23	0.34
Контралатеральное отведение														
P	Cр.	1.71	2.25	2.84	3.69	4.79	5.70	6.30	7.21	1.98	3.99	2.00	1.44	3.44
	STD	0.12	0.14	0.18	0.25	0.30	0.30	0.38	0.40	0.28	0.31	0.22	0.25	0.23
A	Cр.	1.72	2.32	2.88	3.72	4.81	5.71	6.31	7.31	2.00	3.99	1.99	1.41	3.39
	STD	0.07	0.17	0.20	0.26	0.25	0.36	0.38	0.39	0.23	0.33	0.16	0.22	0.29
C	Cр.	1.80	2.34	2.98	3.66	4.90	5.62	6.34	7.37	1.86	3.82	1.96	1.32	3.28
	STD	0.09	0.18	0.21	0.33	0.36	0.41	0.36	0.38	0.34	0.40	0.31	0.26	0.32

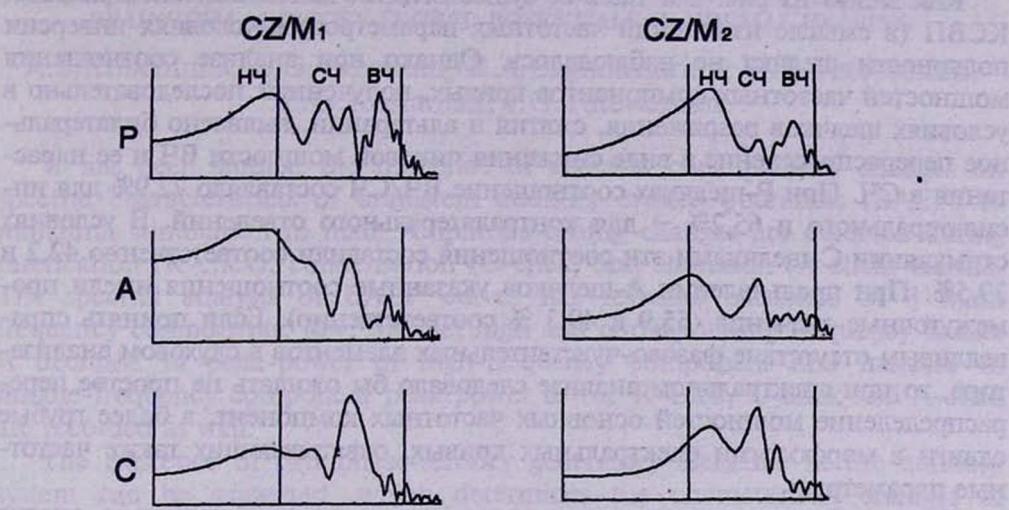


Рис. 2 Кривые спектральных мощностей КСВП при изменении фазы звукового щелчка

По оси абсцисс — частота (Γ_4), по оси ординат — мощность ($10^{-5} \text{ мкВ}^2\text{с}$). Метки соответствуют: ось ординат $15\Gamma_4$ и последовательно 150 и $1500\Gamma_4$. НЧ, СЧ, ВЧ — низко-, средне- и высокочастотные компоненты соответственно. Шкала по оси логарифмическая.

Таблица 3

Пиковые параметры частотных компонент КСВП по кривым спектров мощности

Ипсолатеральное отведение								
Фаза щелчков		НЧ комп.		СЧ комп.		ВЧ комп.		ВЧ/СЧ %
		частота Гц	мошн. $\times 10^{-5}$	частота Гц	мошн. $\times 10^{-5}$	частота Гц	мошн. $\times 10^{-5}$	
P	Cp. STD	127.1 49.2	31.4 10.8	535.8 43.9	36.3 13.2	951.8 126.4	26.5 9.7	72.9
C	Cp. STD	143.3 45.6	38.2 8.8	528.3 36.4	37.9 12.5	1000.1 107.4	15.9 3.6	42.2
A	Cp. STD	119.6 48.2	33.6 12.6	521.5 37.9	35.7 7.7	954.9 127.5	19.9 6.3	55.9
Контролатеральное отведение								
P	Cp. STD	165.3 56.8	31.3 10.7	532.5 119.9	29.8 16.3	1029.0 166.1	19.4 5.9	65.2
C	Cp. STD	140.1 66.8	38.3 14.4	498.7 45.7	34.4 13.8	1016.4 137.0	13.6 7.1	39.5
A	Cp. STD	131.9 62.8	37.5 10.4	506.7 75.5	29.7 13.3	1013.1 105.3	14.7 5.4	49.3

Как видно из рис. 2 и табл. 3, существенных изменений спектральных КСВП (в смысле изменений частотных параметров) в условиях инверсии полярности щелчка не наблюдалось. Однако при анализе соотношения мощностей частотных компонентов кривых, полученных последовательно в условиях щелчков разряжения, сжатия и альтерации, выявлено билатеральное перераспределение в виде снижения пиковой мощности ВЧ и ее нарастания в СЧ. При Р-щелчках соотношение ВЧ/СЧ составляло 72,9% для интраспираторального и 65,2% – для контраполатерального отведений. В условиях стимуляции С-щелчками эти соотношения составили соответственно 42,2 и 39,5%. При предъявлении А-щелчков указанные соотношения имели промежуточные значения (55,9 и 49,3 % соответственно). Если принять справедливым отсутствие фазово-чувствительных элементов в слуховом анализаторе, то при спектральном анализе следовало бы ожидать не простое перераспределение мощностей основных частотных компонент, а более грубые сдвиги в морфологии спектральных кривых, охватывающих также частотные параметры.

Таким образом, наряду с имеющимися в литературе данными, анализ кривых спектральных мощностей КСВП также опровергает распространенное мнение авторов [5,7] относительно активирующей роли исключительно одного полупериода (положительного) звукового щелчка. Фактически в слуховом анализаторе представлены две популяции фазово-чувствительных генераторных элементов, чем и определяются характерные изменения амплитудно-временных и частотно-мощностных параметров КСВП.

Поступила 30.06.96

ԱՐԴՈՒ ՄՈՏ ԼՍՈՂԱԿԱՆ ԳՐԳՈՒ (ԿՏԿՏՈՑ) ՓՈՒԼԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՐՁ ԿԱՂՏՏԻ ԾՐԾՎՆՈՎ ԼՍՈՂԱԿԱՆ ՀՐԱՎՐՎԱԾ
ՊՈՏԵՆՑԻԱԼՆԵՐԻ ԲՆՈՒԹՎԱԳՐԵՐԻ ՎՐԱ ՆՈՐՄԱՑՈՒՄ

Ա.Ա.Խաչոնց, Լ.Գ.Վահանյան, Ռ.Ա.Քաղդասարյան, Ն.Է.Թաղեւոյան,
Է.Գ.Կոստանյան, Ի.Գ.Թաղեւոյան

Մարդկանց մոտ նորմայում միակորմանի գրգռման պայմաններում ուսումնասիրվել է ծայնային գրգռի (կտկտոց) փոփոխության ազդեցությունը կարճ գաղտնի շրջանով լսողական հրահրված պոտենցիալների սպեկտրալ բնութագրերի վրա: Ցույց է տրված նշված պոտենցիալների անպիտու-ժամանակային պարամետրերի փոփոխությունը գրգռի բեկուայնության փոփոխման (նորացում, սեղմում եւ ալտերացիա) պայմաններում: Պոտենցիալների կորերի սպեկտրալ վերլուծությունը բացահայտել է երեք հիմնական բաղադրիչների ցածր, միջին եւ բարձր հաճախականության եւ դրանց համապատասխանող հզորության զոտիների առկայությունը գրգռի բեկուայնության փոփոխման պայմաններում: Կորերի հաճախականության բաղադրիչների հարաբերակցության վերլուծությունը բացահայտել է բարձր հաճախականության կորերի զագարնային հզորության իջեցում եւ միջին հաճախականության կորերի համապատասխան մեծության աճ: Ենթադրվում է, որ կարճ գաղտնի շրջանով լսողական հրահրված պոտենցիալների անպիտու-ժամանակային եւ հաճախականություն-հզորություն բողադրիչների փոփոխությունները պայմանավորված են լսողական վերլուծական համակարգում փուլագացողական գեներատորային էլեմենտների առնվազն երկու պոպուլյացիաների առկայությամբ:

THE INFLUENCE OF ACOUSTIC CLICK POLARITY CHANGES ON THE HUMAN BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN NORMAL HEARING

A.S.Khachunts, L.G.Vahanian, R.A.Baghdassarian, N.E.Tatevossian,
E.G.Kostanian, I.G.Tatevossian

It has been studied the influence of acoustic click polarity changes on spectral characteristics of brainstem auditory evoked potentials (BAEP) to monaural stimulation in man. Amplitude-timing changes are detected during rarefaction (R-click), condensation (C-click) and alteration (A-click) stimuli. The spectral analysis of BAEP curves has revealed existence of 3 main frequency components: low, middle, high and corresponding frequency bands. A decrease in peak-power of high-frequency component and increase in middle-frequency component peak power to the R-click, C-click and A-click are recorded as well.

The existence of two phase-sensory generatory elements in the auditory system can be suggested, which determines the characteristic changes of amplitude-timing and spectral frequency-power parameters of BAEP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оглезнев К.Я., Шестриков С.А., Шубин Е.Б. Вызванные потенциалы ствола мозга и периферических нервов. Новосибирск, 1987.
2. Хечинашвили С.Н., Кеванишвили З.Ш. Слуховые вызванные потенциалы человека. Тбилиси, 1985.
3. Daniel M. Schwartz, Michel D. Morris, John D. Spydell et al. Influence of click polarity on the brainstem auditory evoked response (BAER) revisited. EEG and Clin. Neurophysiol., 1990, 77, 6, p. 445.
4. Ornitz E.M., Walter D.O. The effect of sound pressure waveform on human brainstem auditory evoked responses. Brain Res., 1975, 95, p. 490.
5. Peake W.T., Kiang N.Y-S. Cochlear responses to condensation and rarefaction clicks. Biophys. J., 1962, 2, p. 23.
6. Rosenhamer H.J., Lindstrom B., Lundborg T. On the use of click-evoked electric brainstem responses in audiological diagnosis. I. The variability of the normal response. Scand. Audiol., 1978, 7, p.193.
7. Stockard J.E., Stockard J.J., Westmoreland B.F., Corfits J.L. Brainstem auditory evoked responses. Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. Arch. Neurol., 1979, 36, p. 823.
8. Stockard J.J., Stockard J.E., Sharbrough F.W. Nonpathological factors influencing brainstem auditory evoked potentials. Part.I. Amer. J. EEG Technol., 1978, 18, p. 177.
9. Stockard J.J., Stockard J.E., Sharbrough F.W. Nonpathological factors influencing brainstem auditory evoked potentials. Part II. Amer. J. EEG Technol., 1978, 18, p.186.

TOXICOLOGY EVALUATION OF 2,6,10-TRIAMINO-S-HEPTAZINE

E.A.Babayan, R.D.Hovanessian, S.B.Bagramyan, A.V.Alexandryan,
V.V.Gabuchian, P.A.Bakalian, V.S.Madoyan, L.A.Saryan

*/Institute of General Hygiene and Occupational Diseases,
Yerevan Medical University, Republic of Armenia;
West Allis Memorial Hospital, West Allis, Wisconsin, USA/
2, Atcharian str., Yerevan, Republic of Armenia*

Key words: 2,6,10-Triamino-s-Heptazine, toxicity, harmfulness, TLV

2,6,10-triamino-s-heptazine (Melem) is a new chemical compound related to the s-triazine family. It is synthesized on the basis of dicyandiamide and is used as a component of several new thermostable polymeric materials. Melem is used in production of distendable fireproofing and coating stable to elevated temperature materials for use in aviation, transportation, construction, wood processing, and other spheres of the national economics.

Physical and chemical properties of Melem are shown in Table 1.

Table 1

Chemical and physical properties of Melem

Chemical formula: $C_6H_6N_{10}$

Molecular mass: 218

Aggregate state: White amorphous dust

Aerosol dispersity: Particles with a size of 2 to 5 microns (81%);
particles 5 to 10 microns (19%)

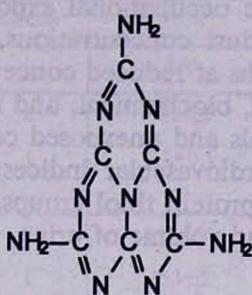
Density: 1.606 grams/cc

Solubility: In water, at 25° C, 3 mg/L; at 100° C, 600 mg/L; in organic solvents, acids, alkalies at room temperature, < 1 to 3 mg/L

Reactivity: Non-flammable, non-explosive, melting point >450°C

Purity: Technical grade Melem typically contains 2-4% melamine as an impurity; the permissible level of melamine impurity in the technical material is up to 10% by weight.

Structural formula



Melem is now manufactured in the Republic of Armenia, its production and use are planned to be increased in future. The increased use of Melem will provide numerous opportunities for human contact with this substance. The data concerning the toxicity of Melem are very scarce in literature. There is only one work dealing with the primary evaluation of toxicity of Melem [3]. This, in its turn, requires evaluation of the hazardous properties of Melem and determination of the allowable limit of Melem dust in air of the working zone. Published data concerning the toxicity of Melem and the character and direction of its effect upon the organism is minimal and insufficient to enable scientists to gauge its danger to human health in acute and chronic exposure. Additional data are required to determine the hygienic threshold limit value (TLV) for Melem in production workshops.

Accordingly, our research was carried out to determine the toxicologic character of Melem in the working zone air.

Material and Methods

Toxicologic evaluation of Melem was carried out according to methodologic guidelines and procedures specified by the Ministry of Health of the former USSR [4,11-18,19]. Statistical treatment of the data was carried out using Student's T-test and two-tailed analysis of variance [3-16].

Experimental animals (white mice, white rats, guinea pigs, and rabbits) were subjected to acute and chronic Melem exposures to assess general toxicity to the animal and effects on specific organ systems. Unexposed control animals were used as a basis for comparison with the exposed groups. Toxicologic criteria included external manifestation of intoxication and death, as well as functional, biochemical, and histomorphologic changes in the internal organs.

In acute experiments for each dosage or concentration 8 animals, in subacute experiments – 20, in chronic – 40 animals were exposed. In intact groups the same number of animals was taken.

Melem was administered acutely to experimental animals on the eye and undisturbed skin, orally and intraabdominally as a suspension in vegetable oil,

and by acute and chronic inhalation. Possible transdermal absorption of Melem was assessed toxicologically. Inhalation experiments were performed using inhalation chambers to mimic occupational exposure; single acute inhalation experiments at high Melem dust concentrations, and 4 hours' daily chronic exposures for up to four months at reduced concentrations were conducted.

A wide range of functional, biochemical, and morphologic parameters were assessed in the exposed animals and unexposed controls, including body mass, oxygen consumption, and cardiovascular indices; hemoglobin, glucose, urea, cholesterol, protein and non-protein thiol groups, GOT and GPT enzymes in blood; specific gravity, pH, and volume of urine, and tests of gonadotrophic action, among others.

Results and Discussion

Acute Intoxication

The basic toxicometric data obtained for Melem are shown in Table 2.

Table 2

Toxicometric parameters of Melem

Oral DL50 in rats	>5000 mg/kg
Oral DL50 in mice	>4000 mg/kg
Intraabdominal DL50 in rats	2170±330 mg/kg
Intraabdominal DL50 in mice	1998±311 mg/kg
Inhalation of dust CL50	>870 mg/kg
Limit of acute toxicity	170 mg/m ³
Limit of chronic toxicity	6 mg/m ³
Safety Index	3 fold
TLV (from this study)	2 ml/m ³

Lethality in rats was observed when Melem was introduced orally as a suspension in vegetable oil at doses of 1250 mg/kg in rats and higher, with a maximum lethality of 37.5% at a dosage of 5000 mg/kg. For mice, initial lethality was observed at 1000 mg/kg.

Intraabdominal introduction yielded LD50 of about 2000 mg/kg for both mice and rats. Acute single inhalation exposures (Table 3) showed that the threshold of acute toxicity is 170 mg/m³, based on changes in oxygen consumption and serum urea concentration. At the maximum concentration tested (870 mg/m³), single exposures did not lead to death, but external signs of animal intoxication were observed (reduced mobility, weakness, loss of nutrition reflex, disturbances of respiratory rhythm).

Table 3

Investigations to determine the limit of acute toxicity of a single inhalation of Melem in rats

Index	Group	Concentrations (mg/m^3)		
		870	527	170
Sum. subthreshold electr. impulses (conditional unit)	E	4.7±0.2*	4.1±0.2*	4.4±0.1
	I	5.7±0.1	5.7±0.1	4.0±0.3
Oxygen consumption ($ml/h 100gr$)	E	127±6*	142±2*	138±2*
	I	153±2	154±1	155±3
Blood glucose ($mg\%$)	E	103±5*	118±8*	88±2
	I	88±3	85±2	87±3
Diuresis (ml)	E	5.7±0.3	6.0±0.4	5.9±0.3
	I	6.1±0.4	6.3±0.5	6.3±0.2
Serum Urea ($mg\%$)	E	3.5±0.1*	3.6±0.1*	3.7±0.2*
	I	2.4±0.1	2.4±0.2	2.2±0.2

* a statistically significant difference between exposed and control groups;
E-experimental group; I-intact group

Effects of Melem following topical application to the eyes and skin were tested. Single applications of Melem did not cause irritation, but suspensions of Melem in water applied to the conjunctive sac of rabbits caused a slight transient redness.

Repeated application to the skin as a paste in lanolin did not cause skin-resorbitive or sensitization effects (Table 4). Melem appeared to have a low order of acute toxicity.

Cumulativity

Cumulativity was studied by daily introduction for 24 days of 420 mg/kg (about 1/5 of the intraabdominal LD50) into the stomach of rats [7]. During and after these experiments no deaths were recorded. Thus, Melem appears to have a low order of cumulativity.

Chronic Inhalation Exposures

Chronic inhalation exposure was used to assess the threshold concentration of Melem and effects of the long term exposure on various organs and organ systems.

Table 4

**Estimation of the skin resorbive action of Melem after 10 applications of Melem paste
in lanolin to cleaned skin**

Index	Group	Rats		Guinea Pigs	
		Before	After	Before	After
Body mass (grams)	E	182±4	186±5	326±8	352±7
	I	183±6	196±5	331±11	358±7
SSI (conditional units)	E	4.6±0.3	4.7±0.1	—	—
	I	4.8±0.3	5.1±0.4	—	—
Oxygen Consumption (ml/h/100g)	E	140±4	4.7±6	—	—
	I	136±3	143±5	—	—
Hemoglobin (gr %)	E	15.1±0.1	14.8±0.1	14.6±0.1	14.5±0.1
	I	14.8±0.2	14.6±0.2	15.1±0.3	14.6±0.1
Leukocytes (1000/ml)	E	11.6±0.2	11.5±0.2	9.7±0.3	10.1±0.3
	I	11.8±0.3	11.2±0.2	9.4±0.4	9.7±0.3
Serum Urea (mg %)	E	3.86±0.2	3.46±0.2	2.9±0.3	3.1±0.3
	I	3.71±0.3	3.65±0.2	3.2±0.2	3.0±0.2

Two series of 4 months' 4 hours per day exposures were carried out at 32 (high concentration) and 6 mg/m³ (low concentration). The data obtained in these experiments are summarized in Tables 5-9. Generally, the data presented are for those indices for which toxic effects ascribed to Melem exposure were observed.

The data show significant disturbances after chronic exposure to Melem of 32 mg/m³. Included is the inhibition of normal increase in body mass and reduced ability to summarize subthreshold electrical impulses. Biochemical indices of blood serum as well as urine are affected; a rise in the frequency of chromosomal alterations in bone marrow cells, morphofunctional effects on the male gonad, and cardiovascular effects are noted.

Data for exposure to Melem of 6 mg/m³ show fewer changes in the noted indices, and of smaller magnitude, and these effects were generally found to be reversible. Effects on the frequency of chromosomal aberration and male gonad were minimal. Obviously, this concentration of Melem is close to the threshold for chronic action.

Table 5

Physiological and biochemical indices in white rats chronically exposed to Melem at 32 mg/m³

Index	Group	After Exposure of			
		30 days	60 days	90 days	120 days
Body Mass (grams)	E	212±2*	205±3*	199±3*	200±4*
	I	226±2	236±4	242±3	268±3
SSI (Conditional units)	E	3.3±0.1*	3.4±0.1	3.3±0.1*	3.6±0.1
	I	4.0±0.1	3.7±0.1	3.8±0.1	3.9±0.1
Oxygen Consumption (ml/h /100 g)	E	205±9*	197±8*	189±10*	210±9*
	I	165±11	156±10	158±10	173±10
Leukocytes (1000 ml)	E	11.6±0.3	11.8±0.4	13.5±0.4*	13.0±0.4*
	I	11.3±0.1	11.1±0.4	10.9±0.3	11.3±0.2
Total Protein (g %)	E	7.7±0.1*	7.2±0.2*	8.1±0.1	8.5±0.2
	I	8.8±0.2	8.9±0.3	8.8±0.2	8.7±0.3
Serum Urea (gr %)	E	2.5±0.1*	2.0±0.1*	2.4±0.1*	2.0±0.1*
	I	3.3±0.2	3.0±0.1	3.2±0.1	3.1±0.1
Serum Choles- terol (mg%)	E	81±3*	75±4*	73±7	80±4*
	I	68±4	66±1	67±4	67±3
Blood Glucose (mg%)	E	81±2	87±7	74±3*	65±4*
	I	86±4	90±3	88±1	86±2
Nonprotein SH-groups (mmol /L)	E	4.1±0.2*	3.5±0.2*	4.4±0.3*	4.9±0.3*
	I	3.3±0.1	2.4±0.2	3.2±0.2	3.2±0.3
Protein SH-groups (mmol/L)	E	15.3±0.5	16.4±0.4	12.5±0.8*	14.0±0.3*
	I	16.8±0.9	16.2±0.8	14.8±0.4	15.7±0.3
Thymol test (cond. unit)	E	2.0±0.3	2.4±0.5	2.0±0.1*	1.9±0.1*
	I	1.5±0.2	1.6±0.4	1.4±0.1	1.3±0.1
GOT activity (mmol/ml/h)	E	0.52±0.03	0.53±0.01	0.62±0.04*	0.56±0.03
	I	0.53±0.02	0.50±0.02	0.51±0.03	0.51±0.03
GPT activity (mmol/ml/h)	E	0.39±0.07	0.40±0.05	0.35±0.03*	0.30±0.04*
	I	0.44±0.08	0.41±0.04	0.44±0.03	0.43±0.04*
Urine pH	E	8.3±0.3*	7.9±0.4	8.0±0.3	8.4±0.5
	I	7.1±0.4	7.3±0.3	7.2±0.3	7.4±0.4
Urine Specific Gravity (g/cc)	E	1.012*	1.010*	1.018	1.017
	I	1.017	1.018	1.017	1.018
Typical SD for each group: ± 0.001 to 0.002					
Diuresis (ml)	E	5.4±0.6	5.3±0.3*	4.9±0.2*	5.1±0.4
	I	6.6±0.4	6.8±0.4	6.9±0.4	6.6±0.6

* — a statistically significant difference between exposed and control groups.

Table 6

Physiological and biochemical indices in white rats chronically exposed to Melem at 6 mg/m³

Index	Group	After Exposure of			
		30 days	60 days	90 days	120 days
Body Mass (grams)	E	217±3	228±3	236±3	245±2
	I	225±3	236±3	242±3	268±5
SSI (conditional units)	E	3.4±0.1*	3.2±0.1*	3.6±0.1	3.8±0.1
	I	4.0±0.1	3.7±0.1	3.8±0.1	3.8±0.1
Oxygen Consumption (ml/h/100g)	E	223±8*	196±7	170±9	201±16
	I	178±12	186±10	163±11	185±8
Leukocytes	E	11.2±0.4	11.4±0.04	12.9±0.3	12.0±0.4
	I	11.3±0.2	11.5±0.4	12.1±0.2	12.4±0.3
Total Protein (g%)	E	8.7±0.1	8.4±0.2	8.4±0.2	8.9±0.2
	I	8.8±0.2	8.8±0.3	8.8±0.2	8.7±0.2
Serum Urea (mg%)	E	2.0±0.1*	2.0±0.1*	2.4±0.2	2.4±0.2
	I	3.4±0.2	3.1±0.1	3.1±0.1	3.1±0.3
Serum Cholesterol (mg%)	E	70±9	69±2	58±6	68±3
	I	68±5	68±2	67±4	67±4
Serum Glucose (mg%)	E	84±3	65±4	91±3	79±3
	I	86±4	81±5	90±7	87±3
Nonprotein (SH-groups, mmol/l)	E	3.7±0.2	3.3±0.2	3.2±0.4	3.5±0.4
	I	3.3±0.1	3.4±0.2	3.2±0.2	3.2±0.3
Protein SH-groups (mmol/l)	E	15.7±0.4	16.4±0.5	13.6±0.8	13.7±0.4*
	I	16.8±0.9	16.2±0.9	14.8±0.4	15.6±0.3
Thymol test (conditional units)	E	1.7±0.3	1.8±0.1	2.0±0.1	2.1±0.1
	I	1.4±0.2	1.6±0.4	2.0±0.1	2.0±0.6
GOT activity (mmol/ml/h)	E	0.57±0.06	0.51±0.02	0.58±0.09	0.60±0.04
	I	0.53±0.02	0.50±0.02	0.62±0.03	0.65±0.09

Table 7

Cardiovascular action of Melem after 4 months inhalation exposure

Index	Group	Concentrations	
		32 mg/m ³	6 mg/m ³
ECG in second lead	E	0.053±0.002*	0.053±0.001
	I	0.042±0.002	0.048±0.003
QRS (sec)	E	0.027±0.001	0.023±0.002
	I	0.026±0.002	0.026±0.002
S-T interval (sec)	E	0.021±0.002*	0.028±0.003
	I	0.036±0.002	0.030±0.001
T-P interval (sec)	E	0.049±0.010	0.030±0.019
	I	0.033±0.004	0.028±0.006
R-R interval (sec)	E	0.180±0.010	0.192±0.021
	I	0.184±0.006	0.170±0.006
P (mV)	E	0.09±0.01	0.10±0.01
	I	0.08±0.01	0.09±0.01
R (mV)	E	0.54±0.06	0.60±0.10
	I	0.59±0.04	0.60±0.01
S (mV)	E	0.15±0.02*	0.20±0.03
	I	0.21±0.02	0.23±0.03
T (mV)	E	0.11±0.01	0.11±0.01
	I	0.12±0.01	0.10±0.01
ECG in chest lead, tooth amplitude	E	0.10±0.01*	0.09±0.01
	I	0.08±0.01	0.09±0.01
R, (mV)	E	0.96±0.11	1.00±0.08
	I	0.88±0.06	0.96±0.08
S, (mV)	E	0.15±0.02*	0.25±0.04
	I	0.25±0.02	0.30±0.04
T, (mV)	E	0.08±0.01	0.10±0.02
	I	0.09±0.01	0.11±0.01
Integral rheography of vessels (blood minute volume, ml/min)	E	27.5±1.0*	24.8±1.0
	I	23.7±1.4	24.2±1.2
Blood stroke volume (ml/min)	E	0.056±0.003*	0.059±0.001
	I	0.066±0.002	0.061±0.002
Total peripheral	E	396.4±12.8*	368±14.6
	I	350.3±12.4	362.0±12.8

Table 8

Frequency of chromosomal alteration in bone marrow cells of white rats exposed to Melem aerosol

Groups	Concentrations	
	32 mg /m ³	6 mg /m ³
Exposed 60 days	2.00±0.55 %	1.40±0.27%
Exposed 120 days	3.06±0.32%*	1.50±0.30%
Intact	1.74±0.41%	1.69±0.30%

Table 9

Gonadotropic action of Melem after 2,5 monts inhalation exposure

Index	Group	Concentrations	
		32 mg/m ³	6 mg/m ³
Testicular weight index (%)	E	0.70±0.01*	0.96±0.06
	I	1.03±0.04	1.03±0.04
Osmotic Resistance of Spermatozoa (%)	E	3.53±0.019*	4.40±0.23
	I	4.90±0.10	4.90±0.10
Spermatozoa Mobility time (min)	E	165.3±22.6*	207.5±11.3
	I	215.6±12.4	215.6±12.4
Number of Dead Spermatozoa (%)	E	42.5±1.3*	22.0±0.8
	I	20.3±1.3	20.3±1.0

The lower limit threshold concentration of chronic action for Melem was found to be 6 mg/m³. Taking into account that Melem has relatively low toxicity, and low cumulativity not associated with the development of long-term effects, a minimal safety factor of three fold is suggested. In December 1994, based on the data obtained by the Armenian research team, the Government Committee of Hygienic Standardization of the Russian Federation promulgated a TLV of 2 mg/m³ for Melem. In our opinion, the TLV of 2mg/m³ will assure adequate safety for Melem worker.

Поступила 30.01.96

2,6,10-ՏՐԻԱՄԻՆՈ-ՏԵՊՏԱԶԻՆԻ ԹՈՒՆԱԲԱՆԿՎԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

Է.Ա.Քարայան, Ռ.Դ.Հովհաննիսյան, Ս.Բ.Քաղրամյան, Ա.Վ.Ալեքսանդրյան,
Վ.Վ.Գարուչյան, Պ.Հ.Քակալյան, Վ.Ս.Մադոյան, Լ.Ա.Սարյան

Լաբորատոր կենդանիների վրա դրված տուր, ենթասուր և խրոնիկական փորձերում ուսումնասիրվել են 2,6,10-տրամինո-Տ-հեպտազինի (մելեմի) քունավոր հատկությունները։ Ստամոքս-աղիքային ճանապարհով առնետների և մկների օրգանիզմ ներմուծելու դեպքում մելեմի իրեն դրսեւորել է որպես քիչ քունավոր նյութ։ Ներորովվայնային ճանապարհով մերմուծելիս սահմանվել են միջին մահացութեաւելյալ դրամները՝ մկների համար 1998 ± 212 մգ/կգ, առնետների համար 2170 ± 330 մգ/կգ։ Ընչառական ճանապարհով 4 ժամ տեսողությամբ միանվագ ազդելու դեպքում առնետների մոտ մահացու ելքեր չեն առաջացել 113 -ից մինչեւ 870 մգ/մ³ խոտություններից, իսկ տուր ազդեցության շեմքը գտնվել է 170 մգ/մ³ մակարդակի վրա։

Մելեմի օրգանիզմում կուտակվելու հատկությունները քոյլ են արտահայտված; 4 ամսվա ընթացքում, օրենքան 4 ժամ տեսողությամբ շնչառական ճանապարհով ազդելու դեպքում մելեմի $32 \pm 1,1$ մգ/մ³ խոտությունը սպիտակ առնետների մոտ առաջացրել է օրգանիզմի ընդհանուր քունավորում, որը դրսեւորվում է կենտրոնական նյարդային և սիրտանոքային համակարգերի, շնչառական օրգանների, լյարդի և երիկամների կողմից ֆունկցիոնալ և հյուսվածախտարարանական վիզովիտություններով։ Այդ խոտությունը առաջացրել է նաև առնետների արական վերարտադրութական ֆունկցիայի խանգարում։

$6,0 \pm 0,5$ մգ/մ³ խոտության ազդեցությունը առաջացրել է քիչ տարածված և քոյլ արտահայտված անցողիկ բնույթի փոփոխություններ, որոնք գնահատվել են որպես շեմքային։ Հիմնավորվել է աշխատաբարային գոտու օրում 2,6,10-տրիամինո-Տ-հեպտազինի սահմանային քույլատրելի խոտությունը՝ 2 մգ/մ³։

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА 2,6,10-ТРИАМИНО-Տ-ГЕПТАЗИНА

Э.А.Бабаян, Р.Д.Ованесян, С.Б.Баграмян, А.В.Александрян,
В.В.Габучян, П.А.Бакалян, В.С.Мадоян, Л.А.Сарьян

В острых, подострых и хронических опытах на лабораторных животных изучены токсические свойства 2,6,10-триамино-Տ-гептазина (мелем). При введении в желудок мелем проявил себя как малотоксичное вещество. При внутрибрюшинном введении установлены следующие среднесмертельные дозы: для мышей – 1998 ± 212 мг/кг, для крыс – 2170 ± 330 мг/кг. При однократной ингаляционной затравке концентрациями от 113 до 870 мг/м³ в течение 4 часов смертельных исходов не отмечалось. Пороговой при остром ингаляционном воздействии оказалась концентрация 170 мг/м³. Кумулятивные свойства мелема слабо выражены. При 4-месячной ежедневно по 4 часа ингаляционной затравке белых крыс в концентрации $32 \pm 1,1$ мг/м³ развивается общая интоксикация организма, которая проявлялась функциональными и патоморфологическими нарушениями со стороны ЦНС, ССС, дыхательных органов, печени и почек. Эта концентрация вызвала также нарушения со стороны мужской репродуктивной функции крыс.

Концентрация $6,0 \pm 0,5 \text{ мг/м}^3$ вызвала лишь маловыраженные и нераспространенные проходящие изменения, которые были расценены как пороговые. Обоснована ПДК 2,6,10-триамино-s-гептазина в воздухе рабочей зоны на уровне 2 мг/м^3 (аэрозоль, III класс опасности).

REFERENCES

1. *Alexandrian A.V.* Peculiarities of the Action on the Organism of Melamine Cyanurate, Melamine, and Cyanuric Acid and Their Hygienic Standardization in the Air of the Working Zone. 24, Leningrad, 1985 (in Russian).
2. *Babayan E.A., Hovhannessian R.D., Martirosian N.S.* The First Toxicologic Estimation of Melem: Scientific Report. State Registration 0880062459. Yerevan, 1989 (in Russian).
3. *Beiley.* Statistical Methods in Biology. Moscow, 1964 (in Russian).
4. *Elizarova O.P.* Estimation of Threshold Doses of Industrial Poisons. In: Cases of Peroral Introduction, Moscow, 1971 (in Russian).
5. *Falomeeva V.N.* Photocalorimetric Ultramicromethod for the Quantitative Estimation of SH-Groups of Protein and Nonprotein Compounds in Blood. J. of Lab. Aff., 1961, 6, p.10 (in Russian).
6. *Gurvich A.E.* Paper Serum Electrophoresis. In: Methodologic Letter, 4th ed., Moscow, 1959 (in Russian).
7. *Kagan Y.S., Stankevich V.V.* Cumulation Index as a Quantitative Criterion for Estimation of the Cumulative Action of Poisons. In: Actual Questions of Industrial Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology in the Petrochemical Industry. Ufa, 1964, p.48 (in Russian).
8. Methodologic Guidelines for the Thymolic Blood Test Kit. Prague, 1984.
9. *Kolb V.G.* Cholesterol According to the method by ILK. In Clinical Biochemistry. Minsk, 1976 (in Russian).
10. *Mercov O.* Sanitary Statistics. Moscow, 1974, (in Russian).
11. Methodologic Guidelines for Research to Establish the Sanitary Standards of Harmful Substances in Air of the Working Zone. Moscow, 1981 (in Russian).
12. Methodologic Guidelines for Research in Hygienic Standardization of Industrial Agents. Moscow, 1970 (in Russian).
13. Methodologic Guidelines for Chemical Reagents to Determine Urea in Blood. Prague, 1984.
14. Methods of Experimental Investigation to Establish the Threshold of Action of Industrial Poisons on the Generative Function. Moscow, 1978 (in Russian).
15. Principles and Methods of Experimental Estimation of the Action of Harmful Substances on the Cardiovascular System with the Aim of Hygienic Standard Determination. Moscow, 1979 (in Russian).
16. *Prozorowski V.B.* Use of the Method of Least Squares for Probit Analysis of Curves of Lethality. In: Pharmacology and Toxicology, 1962, 1, 115 (in Russian).
17. *Reinhardt C.F., Brittelli M.R.* Heterocyclic and Miscellaneous Nitrogen Compounds. In: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 2a., New York, 1981.
18. *Shestakov N.S.* Rheographic Interpretation in Investigations of Cardiovascular System Function in Occupational Diseases. In: Occupational Diseases, 43, p.60 (Russian, 1972).
19. *Trakhtenberg I.M., Timoflevskaya I.A., Kviatkovskaya I.J.* Methods of Study of Chronic Action of Chemical and Biological Pollutants. Riga, 1988 (in Russian).
20. *Zahm S.H., Weisenburger D.D., Cantor K.P., Holmes F.F., Blair A.* Role of the Herbicide Atrazine in the Development of Non-Hodgkins Lymphoma. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 1993, 19, p. 108.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ В ПЕДИАТРИИ

А.Г.Лазарян, Э.С.Габриелян

*/Армянское агентство по лекарствам и медицинским технологиям/
375002 Ереван, Екмаляна, 6*

Ключевые слова: антибиотики, рациональное использование, пневмония, принципы назначения, ошибки

По частоте заболеваний органов дыхания в детском возрасте после ОРВИ и бронхитов важное место занимают пневмонии. Борьба с инфекцией играет первостепенную роль во всех схемах лечения, поэтому правильный выбор и назначение антибактериального средства в соответствии с этиологией во многом определяет исход заболевания. Антибиотикотерапия должна отвечать следующим критериям:

1. Ранняя и курсовая, с учетом состояния больного.
2. Направленная против установленного или предполагаемого возбудителя.
3. Адекватная по выбору препарата (фармакокинетике и фармакодинамике), допустимости дозы (разовая и суточная) и способу применения.
4. Корrigируемая в процессе лечения в зависимости от клинического эффекта, чувствительности возбудителя и возможности побочного действия.

Поскольку первостепенное место в этиологии заболевания занимает пневмококк, пенициллин является препаратом группы выбора. В случае его непереносимости можно применять цефалоспорины или эритромицины [7,8]. Однако необходимо помнить, что штаммы микроорганизмов неодинаково чувствительны не только к одному антибиотику, но и к их комбинациям, и поскольку чувствительность различных микроорганизмов к одному и тому же антибиотику неодинакова, то и величина эффективной концентрации будет различна в зависимости от вида возбудителя. Кроме того, биоусвояемость препаратов у детей труднопредсказуема и обычно широко варьирует, т.к. при острой инфекции, при гипертермии возникают колебания pH и кровоснабжения слизистой оболочки желудка и кишечника, а также, имеет значение влияние микрофлоры кишечника [3].

Чрезмерное использование антимикробных препаратов является главным фактором в развитии резистентности по отношению к ним, а также общих побочных реакций со стороны организма [6,10]. К сожалению, как показывают исследования, неправильное назначение и использование антибиотиков – широко распространенное явление. Выбор препарата может быть определен местными факторами, такими как спектр чувствительности и его тенденция к изменению, цена, традиционное их предпочтение [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение и выявление принципов антибиотикотерапии в детской патологии, а также изыскание путей ее оптимизации.

Материал и методы

Исследования проводились в 3 однотипных отделениях больниц г. Еревана. Возраст больных варьировал от 2 месяцев до 11 лет. Однако большую часть составляли больные дети до года. Неосложненная форма пневмонии наблюдалась у 26% больных. У всех остальных она протекала осложненно: с бронхобструктивным и кардиореспираторным синдромами, дыхательной недостаточностью различной степени, а также с сопутствующими заболеваниями: ракит, гипотрофия, экссудативно-катаральный диатез, увеличение вилочковой железы и др.

Таблица 1

Оценка рациональности антибиотикотерапии

Препарат	Разовая доза	Путь введения	Кратность введения -	Курсовая доза	Анализ на чувствительность	Заключение
Ампициллин	+	+	-	-	-	++
Цефазолин	+	+	-	+	-	+++
Гентамицин I	+	+	-	+	-	+++
Ампициллин I	-	+	-	+	-	++
Цефазолин	-	+	-	+	-	++
Ампициллин	+	+	-	-	-	++
Цефазолин	+	+	-	+	-	+++
Клоксациллин	+	-	-	-	+(-)	+
Доксициклин	-	-	-	-	-	-
Цефазолин	+	+	-	+	+	++++

Примечание: Гентамицин I

Ампициллин I – одновременное назначение препаратов

+ рационально; - нерационально; ++ рационально по 2; +++ по 3; +++++ по 4 критериям.

+(-) в графе "анализ на чувствительность" – нерациональный выбор антибиотика при наличии анализа на чувствительность

Лечение антибактериальными средствами оценивалось по основным критериям: наличие анализа на чувствительность микроорганизмов к антибиотикам; разовая доза; путь введения; кратность введения в течение суток; курсовая доза.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что наиболее часто используемый антибиотик – гентамицин (26,09%), затем: цефазолин (19,57%), ампициллин (15,2%), канамицин (9,78%), клоксациллин, полимиксин (2,17%) и доксициклин, ампиокс, дурицеф (1,09%) (рис. 1).

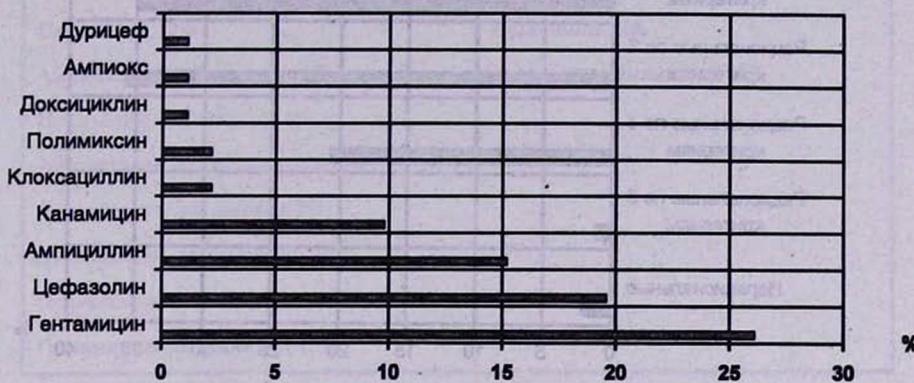


Рис. 1. Частота использования различных антибиотиков

Почти у половины больных (23) лечение проводилось одним антибиотиком, у 16 – двумя, у 9 – тремя и у 2 – четырьмя антибиотиками. У 11 из них применялись 2 антибиотика одновременно. В 85,87% случаев отсутствовал лабораторный анализ на чувствительность. В остальных случаях выбор антибиотика не соответствовал данным анализа, т.е. назначался антибиотик, к которому возбудители были нечувствительны.

Как было выявлено, наибольшее число нерациональных случаев приходилось на графу "анализ на чувствительность", затем – на графу "кратность введения" (59,78%). Предпочтение в основном отдавалось двукратному введению (в 100% случаев в/м назначение препаратов пенициллинового ряда и цефалоспоринов), невзирая на фармакокинетику препарата. Это можно объяснить стремлением по возможности меньше травмировать детей (с учетом арсенала препаратов, которые назначаются кроме антибактериальных средств).

Курсовая дозировка препаратов была нерациональной в 39,1% случаев (больному первые 2 дня назначался ампициллин, затем лечение продолжалось цефазолином, причем смена препарата в курсусах не объясняется). В некоторой степени это можно объяснить назначением препаратов исходя из наличия. В 27,2% случаев разовая доза лекарств была

нерациональной. В этой группе допускались колебания от 20 до 100 тыс. ед. с учетом тяжести заболевания. В 5,43% случаев назначения были нерациональны по графе "пути введения": в 83,7% случаев предпочтение отдавалось внутримышечному и только в 16,3% — пероральному введению препаратов (рис.2).

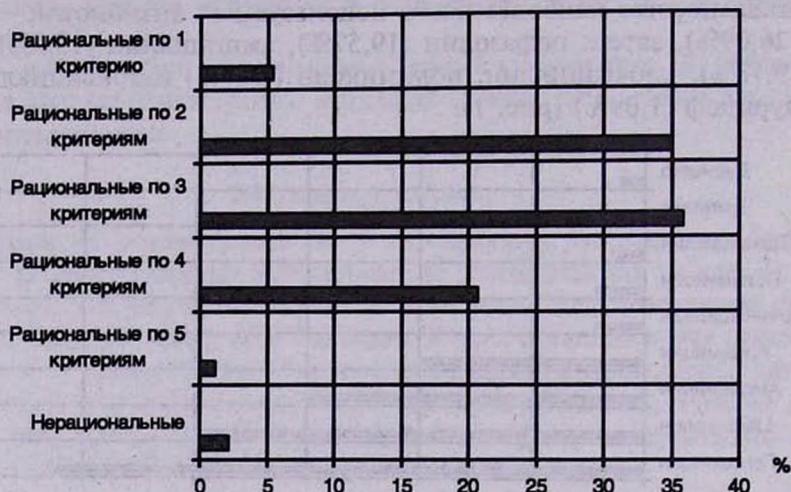


Рис. 2. Степень рациональности назначения антибиотиков

Основной причиной такого результата можно считать назначение антибиотиков без учета чувствительности микроорганизмов. Это привело к образованию замкнутого круга: полипрагмазия и эмпирические назначения привели к образованию устойчивых штаммов, что вынуждало к применению комбинаций антбактериальных средств, а это усиливало перекрестную устойчивость, и в конечном итоге мы имеем определенный мало изученный спектр устойчивых колоний микроорганизмов (об этом можно судить по длительности и тяжести заболевания). Это приводит к вынужденному назначению все более новых дорогостоящих и сильных антбактериальных средств, которые не лишены серьезных побочных действий. Поэтому основным условием проведения рациональной и безопасной антбактериальной терапии является изучение спектра устойчивости микроорганизмов, в основе которого лежит лабораторное определение чувствительности к антибиотику [6].

Среднее число койко-дней, проведенных в стационаре больными пневмонией в остром периоде — 17. По данным же литературы, положительная динамика при адекватном лечении неосложненной формы пневмонии наблюдается на 2–3-й, а осложненной — на 4–5-й день.

Таким образом, данное исследование позволило определить выбор антибиотиков по группам (табл. 2).

Таблица 2

Группа I выбора	Группа II выбора
Гентамицин 36%	цефазолин 26%
Пенициллин 28%	гентамицин 12%
Ампициллин 28%	пенициллин 8%
Цефазолин 12%	канамицин 18%
Ампициллин-гентамицин 4%	цефазолин-канамицин 10%
Цефазолин-гентамицин 4%	
Ампициллин-цефазолин 2%	
Ампициллин-канамицин 2%	
Ампициллин-левомицетин 10%	
Пенициллин-полимиксин 10%	
Гентамицин-пенициллин 10%	

Данные планирования закупов лекарств и реального поступления (включая гуманитарную помощь) свидетельствуют о преобладании антибиотиков группы I выбора над альтернативными. Однако, как отмечалось выше, потребление гентамицина преобладает. Возможным объяснением этому может быть: несостоятельность больничных лабораторий определять чувствительность к антибиотику и в связи с этим стремление врачей избежать возможных осложнений и получить быстрый и хороший эффект или традиционное предпочтение того или иного препарата.

Стартовой точкой для рациональной антибиотикотерапии по источникам ВОЗ является мониторинг чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам и необходимость создания национальных справочных лабораторий, которые будут осуществлять мониторинг местной структуры резистентности [2]. Это будет способствовать правильному отбору и использованию антимикробных средств. Базой для таких мероприятий должны явиться лабораторные исследования.

Для обеспечения рациональной антибиотикотерапии необходимо руководствоваться таблицей выбора антибиотиков, исходя из литературных данных [1,3,5] (табл. 3).

Таблица 3

Возбудитель	Классификация по Граму	Нозология	Препарат I группы выбора	Альтернативные препараты
Стрептококк (диплококк)	гр. положит.	пневмония	пенициллин G или V	цефалоспорины I-го поколения), хлорамфеникол, ципрофлоксацин, эритромицин, ванкомицин
Золотистый стафилококк	гр. положит.	пневмония	пенициллин G или V, пенициллиназо-резистентный пенициллин, имипенем	амоксициллин+ клавулановая кислота, цефалоспорины, ципрофлоксацин, бактим, клиндамицин, ванкомицин, имипенем
Сибиреязвенная палочка	гр. положит.	пневмония	пенициллин G	цефалоспорины (I-го поколения), эритромицин, тетрациклин
Бактероиды	гр. отриц.	легочные инфекции	пенициллин G	тетрациклин, хлорамфеникол, пиперациллин, азлоциллин, мезлоциллин, цефокситин, цефотетан
Нейсерии	гр. отриц.	респираторные инфекции	амоксициллин+ клавулановая к-та	цефпероксим, цефотаксим, цефтирохоксим, тетрациклин
Хламидии	простейшие	пневмония	эрбитромицин	сульфонамид
Гемофильная палочка	гр. отриц.	фарингиты, пневмония	цефотаксим, цефтриаксон	азtreонам, триметоприм-сульфометоксазол
Кlebsiella	гр. отриц.	пневмония	цефалоспорины	гентамицин, тобрамицин, амикацин, тетрациклин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, триметопримсульфометоксазол
Пневмоцисты	простейшие	пневмония у больных с иммунодефицитом.	триметопримсульфометоксазол	пентамидин, дапсон

Поступила 15.11.96

ՀԱԿԱԲԻՈՏԻԿԱՅԻՆ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ԲՈՒԺՄԱՆ ՈՐՈՇ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ ՄԱԿԱԲՈՒԺԱԿԱՆ ՈԼՈՐՏՈՒՄ

Ա.Հ.Լազարյան, Է.Ս.Գաբրիելյան

Ուսումնասիրությունները կատարվել են Երևան քաղաքի հիվանդանոցների երեք նմանատիպ քաժանմունքներում: Հիվանդների տարիքը եղել է 2 ամսեկանից մինչեւ 11 տարեկան: Բուժումը գնահատվում էր հինգ չափանիշներով՝ հարուցիչների զայնության հակարիտակների նկատմամբ լարորատոր հետազոտության արդյունքի առկայությունը, միանվագ դեղաչափը, ընդունման ուժին, ընդունման հաճախականությունը 24 ժամվա ընթացքում, կուրսային դեղաչափը: Վիճակագրական տվյալների մշակման արդյունքում պարզվել է հետեւյալ՝ ամենահաճախ օգտագործվող հակարիտակները հանդիսացել են գենտամիցինը (26,09%), այնուհետեւ՝ ցեֆազոլինը (19,57%), ամպիցիլինը (15,2%), կանամիցինը (9,78%): Հազվադեպ օգտագործում են գտել կոլիսացիլինը, պոլիմիքսինը (2,17%), դրսիցիլինը, ամպիլոքը, դուրիցեֆը (1,09%): 85,87% դեպքերում հարուցիչների զգայունության լարորատոր ըննությունները բացակայում են եւ 11,96% դեպքերում առկա են, սակայն հակարիտակների ընտրությունը չէր համապատասխանում այդ ըննության տվյալներին: Հիվանդներից 23-ի բուժումը անց է կացվել մեկ հակարիտակով, 2-ով՝ 16 երեխաների, 3-ով՝ 9, 4-ով՝ երկու երեխայի մոտ: 11 երեխա բուժվել են երկուական հակարիտակնով միաժամանակ: 59,78% դեպքերում բուժումը զնահատվել է ոչ ռացիոնալ՝ «ընդունման հաճախականություն 24 ժամվա ընթացքում» չափանիշով, «կուրսային դեղաչափ»՝ չափանիշով՝ 39,1% նշանակումների դեպքերում, «միանվագ դեղաչափ»՝ 27,2% դեպքերում: Ներերակային նշանակումներ կատարվել են 83,7% դեպքերում, եւ միայն 16,3% նշանակվել են ներքին ընդունման համար: Արդյունքում ստացվել են հետեւյալ տվյալները՝ ոչ ռացիոնալ են զնահատվել 2,17% եւ ռացիոնալ՝ 1,09% նշանակումները բույր չափանիշներով: 20,65% նշանակումները ռացիոնալ են զնահատվել չորս չափանիշներով, 35,87% երեք, 34,78% երկու, 5,43% մեկ չափանիշով:

SOME ASPECTS OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC DISEASES

A.H.Lazarian, E.S.Gabrielian

This investigation was conducted in three similar hospital departments in Yerevan. The age of patients was from 2 months to 11 years. Most of the patients were children under 1 year of age. Assessment of antibiotic therapy was carried out by 5 criteria: test of microbes susceptibility to antibiotic(s), single dose, route and frequency of administration, dosage of the whole course. In result of the research we found that the most frequently used antibiotic was gentamicin (26,09%), then cefazolin (19,37%), ampicillin (15,2%), canamycin (9,78%). The less frequently used were: cloxacillin(2,17%), polymyxin (2,17%), doxycycline(1,09%), ampiox(1,09%), duricef (1,09%). In 85,87% of cases the test of susceptibility was absent, in 11,96% present, nevertheless the prescriptions inappropriate. 23 patients received 1 antibiotic; 16 patients received two; 9 patients – 3; 2 patients – 4 antibiotics. 11 of them received 2 antibiotics simultaneously. The most inappropriate prescription was by criteria "frequency" (59,78%), then by criteria "dosage of the course" (39,1%) and by

criteria "single dose" (27,2%). Intramuscular route was performed in 83,7% of cases and 16,3% - oral.

It is concluded that rational prescription by all criteria was found in 1,09% of cases. Inappropriate prescriptions by all criteria were found in 2,17% of cases. Rational by 4 criteria in 20,65%, by 3 criteria - in 35,87%, by 2 criteria - in 34,78%, by 1 criterium - in 5,43% of cases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л., 1983.
2. Использование основных лекарственных средств. Пятый доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1993.
3. Рациональная антибиотикотерапия (справочник), 4-е изд., М., 1982.
4. Частная пульмонология, т. 2., (под ред. Н.Р.Палеева). М., 1989.
5. Шабалов Н.П. Детские болезни (3-е изд.). СПб, 1993.
6. Antibiotic Guidelines, 8th Edition, Published by Victorian Medical Postgraduate Foundation Inc., Australia, January, 1994.
7. Basic and Clinical Pharmacology, Ed. by Bertram G. Katzung, fourth edition, Appleton & Lange, Norwalk, California, 1989.
8. D.R.Laurence, P.N.Bennett. Clinical Pharmacology, Churchill Livingstone, London, 1990.
9. Respiratory Drug Guidelines, 1st Edition, Printed by Jenkin Baxton Printers Pt. Ltd, Melbourne, 1994.
10. Roger T. Malseed Pharmacology. Drug therapy and nursing considerations. Third Edition., J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1990.



Следует отметить, что в исследовании было выявлено, что в 10,1% случаев назначение лекарства было необоснованным. При этом в 10,1% случаев это было обусловлено тем, что в лекарстве отсутствовало какое-либо из четырех критериев, определенных в исследовании. В 20,65% случаев назначение лекарства было обусловлено тем, что в лекарстве отсутствовало три из четырех критериев, определенных в исследовании. В 35,87% случаев назначение лекарства было обусловлено тем, что в лекарстве отсутствовало два из четырех критериев, определенных в исследовании. В 34,78% случаев назначение лекарства было обусловлено тем, что в лекарстве отсутствовал один из четырех критериев, определенных в исследовании. В 5,43% случаев назначение лекарства было обусловлено тем, что в лекарстве отсутствовали все четыре критерия, определенные в исследовании.

СОДЕРЖАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА В АИРЕ БОЛОТНОМ АРМЯНСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ

Н.А.Барсегян, Л.В.Ревазова, Р.Г.Бороян

/Кафедра клинической фармакологии и фармакогнозии с ботаникой
Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци/
375025 Ереван, ул.Корюна, 2

Ключевые слова: аэренхима, идиобласти, примордии, транспирация,
осмиофильные, тилокоиды, терпенодогенные

Аир болотный (*Acorus calamus* L., сем. *Araceal* Juss) – ценнейшее лекарственное растение флоры Армении. Растение долгие годы считалось исчезнувшим и не приводилось в перечне флоры Армении [3]. В течение последнего десятилетия обнаружены три популяции этого вида в окрестности Эчмиадзина [9], у сел Мхчян Арташатского района и Цахкунк Эчмиадзинского района [2, 3].

Восстановление и расширение природных популяций аира болотного как ценного лекарственного растения актуально для Армении, с одной стороны, для расширения и сохранения генофонда, с другой – для получения одного из самых дорогостоящих эфирных масел и сырья аира болотного для нужд здравоохранения. Поскольку в научной литературе отсутствуют данные о количественном содержании эфирного масла в различных органах растения армянских популяций, нами с целью восполнения этого пробела проведено определение количественного содержания эфирного масла во всех органах аира болотного по фазам вегетации. Полученные нами данные могут оказаться полезными для более рационального и бережного использования популяций этого вида.

Изучение анатомии и морфологии надземных вегетативных органов аира болотного позволило обнаружить большое сходство в их структуре. Основной тканью во всех этих органах является аэренхима с многочисленными идиобластами [7]. Особое внимание удалено строению почек аира болотного. В морфологическом ряду фитомеров почки от чешуй до листовых примордии отмечено постепенное усложнение их внутренней структуры. Во всех без исключения фитомерах обнаружены идиобласти, в которых накапливается эфирное масло [8].

Материал и методы

Объектом исследования являлись образцы аира болотного, собранные у сел Цажкунк и Мхчян. Часть собранных растений нами культивируется в частной коллекции. Кроме того, исследовались экземпляры из коллекции Ботанического сада НАН РА (Ереван), которые были пересажены в сад из Мхчянской и Паракарской популяций [1]. Количественное определение содержания эфирного масла в надземных органах аира болотного проводились по соответствующей статье Государственной Фармакопеи (XI издание) – метод 26 (перегонка с водяным паром).

Исследовались воздушно-сухие корневища, корни, листья и початки аира болотного (фармакопейным сырьем являются только корневища растения). Исследования биологии и морфологии аира болотного позволили нам выявить следующую закономерность: в естественных популяциях растения початки практически не образуются, тогда как в культуре на 1 m^2 образуется 4 початка [7]. Для проводимых нами исследований были отобраны початки из коллекции Ботанического сада НАН РА (сбор 1996 года).

При высушивании корневищ потеря в массе составила 30%, а при высушивании корней, листьев и початков – соответственно 27, 24 и 40%.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований (таблица) свидетельствуют, что количественное содержание эфирного масла в различных органах аира зависит от характера распределения идиобластов в них [5]. В частности, содержание эфирного масла в листьях аира болотного, собранных в начале вегетации, составляет 2,5% и практически равно содержанию эфирного масла в корнях растения, собранных в период цветения. Необходимо отметить, что содержание эфирного масла в корневищах армянских популяций достигает 5,3%, что превышает требование ГФ в 2,7 раза. Результаты проведенных нами исследований также показали, что при хранении сырья (цельные корневища) в течение 3 лет количество эфирного масла в них уменьшается с 5,3 до 3,5%. Однако и это количество эфирного масла в корневищах аира болотного армянских популяций превышает требование ГФ в 1,7 раза. По содержанию эфирного масла сырье аира болотного армянских популяций полностью отвечает фармакопейным требованиям.

Корни аира болотного армянских популяций также содержат большое количество идиобластов и эфирного масла в них (до 2,5%), которое по составу не отличается от эфирного масла, полученного из корневищ. Корни аира болотного армянских популяций очень душисты. Содержание эфирного масла в корневищах и корнях аира болотного превышает требования ГФ в 2,7 раза.

Таблица

Содержание эфирного масла в различных органах аира болотного армянских популяций

Орган	Год сбора сырья	Период вегетации	Содержание эфирного масла в %
Корневища	1996	начало вегетации	5.3
Корневища	1993	цветение	3.5
Корни	1996	цветение	2.5
Корни	1993	цветение	1.7
Листья	1996	начало вегетации	2.5
Листья	1993	конец вегетации	1.6
Початки	1996	цветение	1.5

Проведенные нами фармакогностические исследования аира болотного армянских популяций выявили высокий процент эфирного масла во всех органах растения. Это свидетельствует о тропическом происхождении аира болотного. Эфирные масла аира болотного представляют определенную физиологическую ценность для растения, поскольку они могут вовлекаться в цитохимические процессы и способны регулировать транспирацию. Не исключено, что пары эфирных масел предохраняют растение от слишком сильного нагревания днем и охлаждения ночью.

Некоторые исследователи обращают внимание на то, что в осмифильных участках оболочки пластид, а также в полостях тилокоидов терпенодогенных клеток аира болотного происходит накопление эфирного масла, причем эти участки после фиксации имеют такой же контраст, как и изолированное из этих растений эфирное масло [10].

Создание соответствующей нормативно-технической документации (такая документация разработана только для корневищ) существенно расширит сырьевую базу этого ценного лекарственного растения, будет способствовать экономическому использованию популяций аира болотного в Армении.

Поступила 19.07.96

ԵԹԵՐՎԱԾՈՒՂԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԱՀԱՎԱՅՆ ԽՆԿԵԴԵԳԻ
ՀԱՅԱԿԱՆ ՊՈՊՈՒԼԱՑԻԱՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ն.Ա.Բարսեղյան, Լ.Վ.Ռեվագովա, Ռ.Դ.Բորյան

ճահճային խնկեղեզի հայկական պոպուլյացիաների արմատները պարունակում են մեծ քանակությամբ իդիոբաստիներ՝ եւ եթերայուղեր՝ մինչեւ 2,5%, որոնք ոչնչով չեն տարբերվում կոճամատերից ստացված եթերայուղից։ Հայկական պոպուլյացիայի ճահճային խնկեղեզի արմատները շատ բուրավեն են։

Սեր կողմից ծեռարկված հայկական ճահճային խնկեղեզի ֆարմակազնոստիկ լասումնափրությունները ցույց են տալիս եթերայուղերի բարձր պարունակություն բույսի բույրը օրգաններում առանց բացառության, որը պարզորդ ցույց է տալիս, որ բույսը արեւադարձային ծագում ունի:

Ճահճային խնկեղեզի եթերայուղերը կատարում են շատ կարևոր ֆիզիոլոգիական ֆունկցիա, մասնակցելով բույսերի մոտ տեղի ունեցող քջաքիմիական պրոցեսների կարգավորմանը, ունակ են մեղմացնելու տրանսպիրացիան: Չի բացառվում, որ եթերայուղերի գոլորշիները պահպանիչ դեր են կատարում ցերեկը շատ ուժեղ տաքից, իսկ գլխերը՝ հնարավոր ցրտող:

Որոշ հետազոտողներ հակած են ենթադրելու, որ եթերայուղերը առաջանում են խնկեղեզի պլաստիդների քաղանքի օսմիոֆիլ հատվածներում ու հատուկ խոռոչներում տերպենոզների քջիների մասնակցությամբ:

THE CONTENT OF ETHER OILS IN *ACORUS CALAMUS L.* OF ARMENIAN POPULATIONS

N.A.Barsegian, L.V.Revasova, R.G.Boroyan

Roots of *Acorus calamus L.* contain considerable quantities of ideoblasts and ether oils (up to 2,5%). The composition of these substances is similar to those from the rhizome of the plant.

Roots of *Acorus calamus L.* of Armenian population are very sweet-scented.

Examination of different parts (organs) of the plant have revealed high per cent of ether oils, showing that the plant has a tropical origin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсегян Н.А. Опыт выращивания аира (*Acorus calamus L.*) в Ереванском ботаническом саду. В сб.: Традиционная народная медицина (тез. докл.). Ереван, 1992, с. 90.
2. Бороян Р.Г., Барсегян Н.А. Аир болотный и перспективы его выращивания в Армении в качестве лекарственного растения. В сб.: Современные вопросы фитотерапии в традиционной медицине (тез. докл.). Ереван, 1993, с. 23.
3. Бороян Р.Г., Барсегян Н.А. Культура аира болотного (*Acorus calamus L.*) и его неизвестная популяция на территории Армении. В сб.: Современные вопросы традиционной медицины (тез. докл.). Ереван, 1995, с. 34.
4. Бороян Р.Г., Барсегян Н.А. К вопросу о произрастании аира болотного на территории Армении (исторический аспект). Там же, с. 36.
5. Васильев А.В. Функциональная морфология секреторных клеток растений. Л., 1971.
6. Государственная Фармакопея, XI изд., 1989, с. 591.
7. Оганезова Г.Г., Бороян Р.Г., Барсегян Н.А. Морфолого-анатомические особенности вегетативных частей аира болотного. Биол. ж. Армении, 3-4, 1997.
8. Оганезова Г.Г., Барсегян Н.А. Особенности морфологии и структуры подземных побегов аира болотного. Бот. журн., СПб.
9. Таманян К.Г. О двух "исчезнувших" видах флоры Армении (Araceae, Orchidaceae). Биол. ж. Армении, 1985. т. XXXVIII, 10, с. 907.
10. Amelunxen F., Gronau G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den olrellen von *Acorus calamus L.* Z.Pflanzenphysiol, 1969, 60, 2, p.156

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИЛАТАЦИИ ИНФАРЦИРОВАННЫХ И НЕИНФАРЦИРОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

К.Г.Адамян, А.Л.Чилингарян

/НИИ кардиологии МЗ РА им. Л.А.Оганесяна/
375044 Ереван, ул. П.Севака, 5

Ключевые слова: растяжение инфарцированной зоны, дилатация, инфаркт миокарда

Растяжение инфарцированной зоны (РИЗ), часто наблюдаемое при остром переднем трансмуральном инфаркте миокарда (ОТИМ) и выявляемое обычно на 5-й день, может привести к дилатации левого желудочка [3,4,6,7]. В более поздние сроки ОТИМ часто обнаруживается дилатация неинфарцированных сегментов (ДНС), приводящая к постинфарктной дилатации левого желудочка [13].

Данное исследование посвящено выявлению сроков наступления ДНС, возможности ее наступления без предшествующего РИЗ или отсутствия ее при наличии РИЗ. Эти вопросы освещены в литературе крайне противоречиво [8,9,13].

Материал и методы

Исследованию подверглись 30 мужчин в возрасте 45-70 лет с первым ОТИМ, поступивших в течение 24 ч от начала болезни. Диагноз подтвержден ЭКГ и уровнем МВ КФК в плазме крови. Больные не страдали сердечной недостаточностью, аритмией больших градаций, несердечным заболеванием, укорачивающим жизнь. ЭхоКГ проводилось всем больным на 1,5, 20, 90-й дни болезни с вычислением длины переднего и заднего сегментов паракстернальным доступом по короткой оси на уровне папиллярных мышц, которые служили маркером разграничения переднего и заднего сегментов (рис.1). Для точности позиция трансдьюсера была одинаковой для всех больных при серийных ЭхоКГ исследованиях. Кроме того, измерялись величины конечно-sistолического, конечно-диастолического и ударного объемов с последующим вычислением их индексов (ИКСО, ИКДО, ИУО), а также фракции выброса.

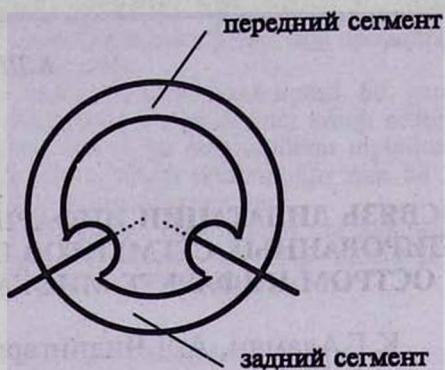


Рис.1. Определение переднего и заднего сегментов левого желудочка по ЭхоКГ (парастернальная короткая ось)

Площадь поверхности тела (ППТ) измерялась по формуле De Bois [12]:

$$\text{ППТ} = \text{вес в кг}^{0,425} \times \text{рост в см}^{0,725} \times 0,007184.$$

Исследования проведены аппаратом Hewlett Packard Sonos 100 следующим методом.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных таблицы, в 1-й день ОТИМ дилатации левого желудочка не выявлено. На 5-й день у 66,7% больных обнаружено РИЗ ($n=21$; $11,2 \pm 0,3$, $p < 0,05$), ДНС не отмечалось ни у одного больного ($5,5 \pm 1,5$).

На 20-й день выявлено дальнейшее РИЗ у тех больных, у которых оно уже отмечалось на 5-й день ($12,2 \pm 0,2$, $p < 0,05$), а также у 3 больных без РИЗ ($11,4 \pm 0,2$, $p < 0,05$). У 6 больных с РИЗ произошел регресс длины инфарцированной зоны (с $11,5 \pm 0,2$ до $10,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Одновременно в этот срок у 46,7% (14 больных) обнаружена ДНС, которая была только у больных с РИЗ на 5-й день ($7,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$). У больных с РИЗ, выявленным только на 20-й день, а также с регрессом РИЗ ДНС не отмечалось ($6,3 \pm 1,0$, $p > 0,05$).

ИУО был понижен в 1- и 5-й дни болезни у всех больных ($31,5 \pm 1,1$) с большей тенденцией к понижению у больных с РИЗ ($30,3 \pm 1,2$, $p = 0,05$) (рис.2). На 20-й день ИУО повысился до нормального уровня у всех больных ($42,1 \pm 1,2$), однако с тенденцией к выраженному повышению у больных с ДНС ($43,2 \pm 1,3$, $p = 0,05$).

На 90-й день исследования отмечалось дальнейшее прогрессирование РИЗ и ДНС у больных с уже имеющейся дилатацией. У остальных же больных дилатации левого желудочка не наблюдалось. В этот срок ИУО у всех больных не увеличился по сравнению с 20-м днем (рис.2).

Таблица

Наличие и степень прогрессирования РИЗ и ДНС в различные сроки ОТИМ

Число больных	РИЗ	ДНС	РИЗ	ДНС	РИЗ	ДНС	РИЗ	ДНС
	1-й день		5-й день		20-й день		90-й день	
1	-	-	+	-	++	+	++	++
2	-	-	-	-	+	-	++	+
3	-	-	+	-	++	+	+++	++
4	-	-	+	-	++	+	+++	++
5	-	-	+	-	++	+	++	++
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	+	-	+	+	+++	++
8	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	+	-	++	+
10	-	-	+	-	+	+	++	++
11	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	+	-	++	+	++	++
13	-	-	+	-	++	+	+++	++
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	+	-	++	+	+++	++
16	-	-	+	-	++	+	+++	++
17	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	+	-	++	+	+++	++
19	-	-	+	-	+	+	-	-
20	-	-	+	-	++	+	+++	++
21	-	-	+	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	+	-	+	+	-	-
24	-	-	-	-	+	-	++	+
25	-	-	+	-	-	-	-	-
26	-	-	+	-	-	-	-	-
27	-	-	+	-	-	-	-	-
28	-	-	+	-	-	-	-	-
29	-	-	+	-	-	-	-	-
30	-	-	+	-	-	-	-	-

Примечание. +, ++, +++ — степень прогрессирования
— — отсутствие РИЗ или ДНС

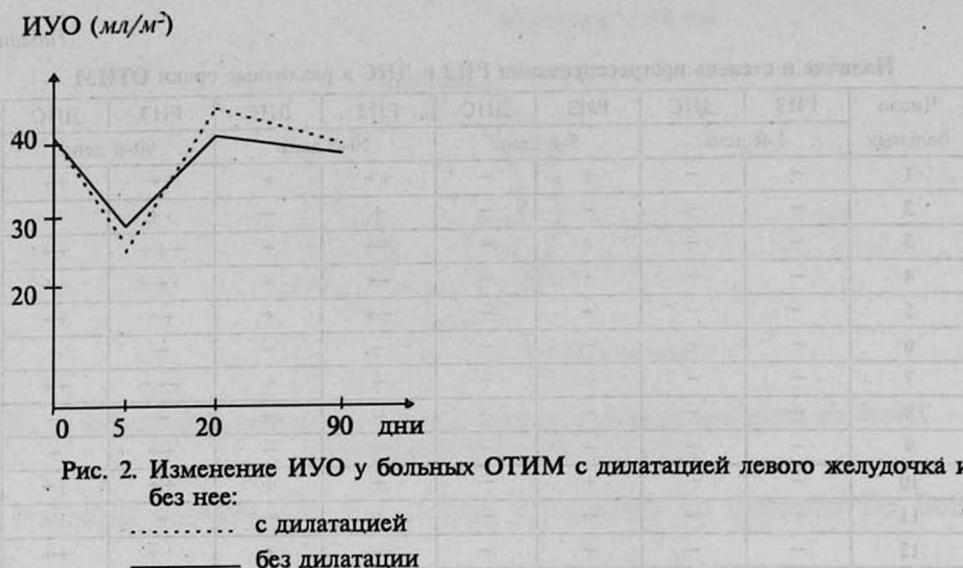


Рис. 2. Изменение ИУО у больных ОТИМ с дилатацией левого желудочка и без нее:

..... с дилатацией

— без дилатации

По данным литературы, РИЗ выявляется по ЭхоКГ на 5-й день болезни. Исследования, проведенные нами в этот срок, обнаружили наличие РИЗ. ДНС регистрировалась на 20-й день и только у больных с РИЗ, что, очевидно, говорит о том, что РИЗ является главным фактором риска последующей дилатации непораженных сегментов левого желудочка и фактически ранним и надежным прогностическим признаком его ремоделирования. ДНС развивается позже и только при наличии РИЗ, т.к. для дилатации неинфарцированного миокарда необходимо более длительное действие повышенного диастолического внутриполостного давления, причиной которого является РИЗ [1,11]. Об этом свидетельствует отсутствие ДНС у больных с регрессом РИЗ.

Учитывая, что причиной ДНС является патологический стимул, можно предположить о возможной компенсаторной роли ДНС в нормализации функции левого желудочка [10]. Действительно, ИУО в нашем исследовании повысился на большую величину, чем у больных без дилатации. Однако у больных только с РИЗ ИУО был понижен, что говорит о том, что РИЗ в отличие от ДНС является некомпенсаторным процессом.

В результате повышения диастолического внутрижелудочкового давления увеличивается напряжение на неинфарцированную стенку, "засставляя" ее гипертрофироваться для снижения напряжения по закону Ла Пласа, а при длительном действии – дилатироваться, что также уменьшает пристеночное напряжение по тому же закону [10]. Это, в свою очередь, приводит к повышению ИУО, ибо до определенной стадии дилатированный желудочек способен обеспечить нормальный ударный объем меньшим циркулярным укорочением волокон – механизм, не за-

висяющий от закона Франка-Старлинга. Однако на 3-ем месяце исследования ИУО оставался на уровне 20-го дня, несмотря на дальнейшую дилатацию левого желудочка (рис. 2). По-видимому, это явление длится до определенных объемов, за которыми происходит снижение ИУО в покое.

Ранее нами было показано, что дилатация левого желудочка является компенсаторной в срок до 1 месяца от начала ОТИМ, затем процесс становится некомпенсаторным, так как не позволяет повышать ИУО во время нагрузки при полном отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности [3].

Для решения вопроса, когда и при каких объемах левого желудочка начинается снижение ИУО в покое и возникают клинические проявления сердечной недостаточности, требуются дополнительные исследования.

Поступила 14.03.95

ԱԽՏԱՀԱՐՎԱԾ ԵՎ ՈՉ ԱԽՏԱՀԱՐՎԱԾ ՀԱՏՎԱԾՆԵՐԻ ԼԱՅՆԱՅՄԱՆ
ՀԱՐՄԵՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄՐՏԱԿԱՆԻ ԱՌԱՋԻՆ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Կ.Գ.Ադամյան, Ա.Լ.Չիլինգարյան

Ե՞րբ է սկսվում ինֆարկտային օջախի լայնացումը եւ որքանո՞վ է այն ազդում ոչ ախտահարված սրտամկանի հետագա լայնացման վրա: Սրտամկանի առաջին սուր ինֆարկտով 30 տղամարդկանց մոտ կատարվել է դինամիկ ուլտրաձայնային հետազոտություն: Որոշվել են էնդոստոպոլիկ, էնդոլիստոպոլիկ, հարվածային ծավալների ինդեքսները, արտանման ֆրակցիան, ինչպես նաև առաջնային եւ հետին պատերի երկարությունները իիվաճորության 1-ին, 5-, 20-, 90-րդ օրերին:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ իիվաճորության 5-րդ օրը նկատվող ինֆարկտային օջախի լայնացումը կարենի է դիտելու որպես ծախ փորոքի հետագա լայնացմանը նպաստող, ինչպես նաև պրոգնոստիկ չափանիշ: Ի տարբերություն ոչ ախտահարված հատվածի լայնացմանը, այն չունի կոմպենսատոր բնույթ:

RELATIONSHIP BETWEEN DILATATION OF INFARCTED AND NONINFARCTED SEGMENTS IN THE FIRST ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

K.G.Adamian, A.L.Chilingarian

To determine the time and course of noninfarcted segments dilatation and its relationship to infarct expansion 30 men aged between 45-70 years with the first acute anterior Q-wave myocardial infarction were undergone to serial EchoCG measurements of endsystolic volume index, enddiastolic volume index, ejection fraction, stroke index, cardiac index, lengths of anterior and posterior segments in 1, 5, 20, 90 days.

Results have shown, that infarct expansion is of an important predictive etiologic value of further left ventricular dilatation. It most probably occurs on the 5th day of myocardial infarction and appears to be noncompensatory unlike noninfarcted segments dilatation improving functional cardiac state in a limited period.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г. Современные тенденции лечения инфаркта миокарда. Медицинская наука Армении, 1995, XXXV, 1–2, с.42.
2. Адамян К.Г., Чилингарян А.Л. Частота встречаемости растяжения инфарцированной зоны при острых трансмуральных инфарктах миокарда в зависимости от типа гемодинамики. В сб.: Современные аспекты реконструктивной хирургии, Ереван, 1994, с.208.
3. Адамян К.Г., Чилингарян А.Л. Ремоделирование левого желудочка: компенсаторное или нет. В сб.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ереван, 1995, с.12.
4. Asinger R.W. et al. Serial changes in left ventricular wall motion following anterior myocardial infarction. Am. Heart J., 1988, 116, 50.
5. Dietz R. Improvement of cardiac function by ACE inhibition. Circulation, 1993, 87 [suppl. IV]: IV-108-IV-116.
6. Eaton L.W. Regional cardiac dilatation after myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1979, 300, p. 57.
7. Erlebacher A.M., Eaton L.W. Late effects of acute infarct dilatation on heart size. Am. J. Cardiol., 1982, 49, p. 1120.
8. Hutchins G.M. Infarct expansion versus extension. Am. Heart J., 1978, 41, p. 1127.
9. Lamas G.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. Am. Heart J., 1991, 121, p. 1194.
10. Le Jemtel Th.H., Sonnenblick E.H. Heart failure: adaptive and maladaptive processes. Circulation, 1993, 87 [suppl. VII]: VII-1-VII-4.
11. McKay R.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. Circulation, 1986, 74, 4, p. 693.
12. Merck manual. Merck & Co, Inc. 1977: 376.
13. Picard M.H. Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction. Circulation, 1990, 82, p. 484.



ДИНАМИЧЕСКОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В ПЕРИИНФАРКТНОЙ ЗОНЕ

Р.П.Стамболцян, Ф.С.Никогосян, Л.М.Михаелянц,
М.Ф.Дрампян, К.Д.Аветисян, А.Г.Шаумян

/Кафедра внутренних болезней N 2 Ереванского государственного
медицинского университета им. М.Гераци; Акционерное объединение
"Диагностика"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: ИБС, инфаркт миокарда, прекордиальное картирование,
биохимические и электрокардиографические сдвиги, пе-
риинфарктная зона

Инфаркт миокарда (ИМ) характеризуется острым развитием ишемического очага с его последующей трансформацией в некроз сердечной мышцы, обусловленный резким уменьшением или прекращением доставки крови в миокард в результате патологических процессов в системе коронарных артерий. Возникновение некроза происходит не одномоментно (мгновенно), а постепенно [2,3,11], при этом в одних случаях некрообразование идет беспрерывно, в других – волнообразно [1,4,11].

Ишемия миокардиальной ткани, длившаяся в течение 20 мин, не всегда приводит к ее некрозу в результате восстановления естественного тока крови в коронарных сосудах и регенерации поврежденных клеток [10]. Наличие приспособительных реакций в сердечной мышце позволяет допустить, что перииинфарктная зона является той жизнеспособной частью поврежденной сердечной мышцы, которая при определенных благоприятных условиях может восстановить свою прежнюю функциональную целостность. Последнее свидетельствует о больших регенераторных (репарационных) возможностях сердечной мышцы [5,9,12]. Течение и исход ИМ обусловлены не только процессами, происходящими в самом некротическом очаге, но и процессами, имеющими место в перииинфарктной зоне, т.е. в зоне повреждения и в зоне ишемии [6–8].

Изучение процессов, протекающих в перииинфарктной зоне имеет важное значение для выявления возможностей ограничения величины инфарктного очага, однако в клинике оно встречает значительные методические затруднения.

Разработанный нами количественный метод анализа электрокардиограммы в прекардиальных 35 отведениях открывает новые возможности для изучения перииинфарктной зоны [8]. С помощью данной методики удается разграничить участки некроза от зон повреждения и ишемии.

Определение величины интегралов зубцов Q, R, ST-T дает возможность проследить за динамикой процессов, происходящих в указанных зонах. Электрокардиографические исследования мы сочетали с динамическим определением концентрации некоторых ферментов — миоглобин (МГ), креатинфосфокиназы (КФК) и его сердечной фракции (МБ-КФК), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), свидетельствующих о бионекротических изменениях. Пользуясь указанным методом динамического исследования, мы смогли изучить процессы, происходящие в перииинфарктной зоне.

Материал и методы

Обследованы 166 больных острым ИМ. Ежедневно в течение всего периода наблюдения (30 дней пребывания в стационаре), в 6, а у 33 больных в 35 грудных отведениях производились динамические ЭКГ исследования с последующим количественным анализом временно-амплитудных параметров зубцов Q, R, ST-T.

Параллельно у больных забиралась кровь для изучения активности бионекротических показателей — МГ, КФК, МБ-КФК, АсАТ, ЛДГ, АлАТ. МГ определялся радиоиммunoлогическим, а ферменты — ферментативным методом реактивами фирмы "Лахема".

Методом многофакторного корреляционного анализа, примененного для обработки полученного материала, выявлена высокая прямая корреляционная связь между величиной патологического зубца Q и биохимическими показателями — МГ, КФК, МБ-КФК.

Результаты и обсуждение

Выявленная корреляционная связь указывает на преобладание некротических процессов, происходящих в очаге поражения. Разработанная нами методика позволяет изучать и состояние перииинфарктной зоны. Анализируя изменение зубца R и концентрацию фермента АсАТ в крови, мы пришли к выводу, что некротическая зона переходит в зону повреждения миокардиальной ткани, а последняя в зону ишемии. Этот факт подтверждается тем, что при сопоставлении динамических исследований конечной части желудочкового комплекса ЭКГ (ST-T) с показателями АлАТ, ЛДГ получена положительная корреляционная связь.

Картирование ЭКГ показателей в 35 грудных отведениях позволило не только выявить характер разнообразных процессов, происходящих в очаге поражения сердечной мышцы, но определить степень выраженности этих процессов, их глубину и площадь поражения. Для вычисления

указанных параметров выработана специальная методика подсчета площади и глубины поражения зон некроза, повреждения и ишемии [7].

Изменения патологических процессов, протекающих в соответствующих зонах, количественно оценены баллами. Число отведений с ЭКГ отклонениями, характеризует площадь данной зоны, а сумма величин отклонений ЭКГ данных от нормы указывает на глубину процесса.

Результаты наших исследований показали, что у 7 из 33 больных на протяжении всей болезни наблюдалась положительная динамика всех изучаемых параметров ЭКГ и ферментов, что подтверждалось гладким течением и благоприятным исходом болезни.

У 5 больных на протяжении всего периода исследования было выявлено резкое повышение концентрации АлАТ и ЛДГ с последующей их нормализацией к концу наблюдения. Эти сдвиги сопровождались усугублением отклонений конечной части желудочкового комплекса (ST-T) в ишемической зоне очага поражения, при этом у двух больных патологические отклонения заключались в увеличении и площади, и глубины поражения, у одного — только площади, а у двух — только глубины поражения.

Течение болезни у 5 больных было тяжелым, но исход был благоприятным.

У остальных 16 больных серийно проведенные исследования выявили выраженные патологические отклонения всех биохимических показателей с разнообразными ЭКГ отклонениями. Так, если у 7 больных эти показатели нормализовались перед выпиской больного, то у 9 нормализации не произошло. У этих больных происходили повторные повышения концентраций ферментов, сопровождающихся усугублением патологических отклонений всего желудочкового комплекса (зубцы Q, R, ST-T), что нами расценивалось, как возникновение новых или расширение прежних очагов поражения. Изучение данных прекардиального картирования показало, что из 16 больных у 8 имело место расширение очага поражения по глубине и площади, у 6 — по глубине, а у 2 — только по площади.

Резюмируя полученные данные, мы пришли к выводу, что наблюдение за изменчивостью показателей ЭКГ в 35 прекардиальных отведениях и биохимических показателей в острой стадии ИМ, создает реальную возможность получить представление о динамике разнообразных процессов, происходящих в перинфарктных зонах, с определением их площади распространения и глубины поражения в каждом конкретном случае.

Поступила 12.12.96

**ՀԱՐԻՆՁԱՐԿԱՅԻՆ ՏԵՂԱՄԱՍԵՐՈՒՄ ԳՆԱՑՈՂ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵԼԵԿՏՐԱՍՐԱԳՐԱԿԱՆ ԵՎ
ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԿԱՆ ՏԵՂԱԾԱՐԺԵՐԻ ԴԻՆԱՄԻԿ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՍՐ**

Ռ. Պ. Ստամբոլցյան, Ֆ. Ս. Նիկողոսյան, Լ. Մ. Միքայելյանց,
Մ. Ֆ. Դրամպյան, Կ. Դ. Ավետիսյան, Ա. Գ. Շահումյան

Սրտամկանի ինֆարկտի (ՍԻ) ընթացքը եւ ելքը կախված են ոչ միայն մեռուկային օջախում կատարվող փոփոխություններից, այլ նաև այն պրոցեսների ընթացքից, որոնք տեղի են ունենալու հարինֆարկտային՝ թերանուցման եւ ենթամեռուկային վճասման գոտիներում:

ԷՍԳ եւ կենսաքիմիական տեղաշարժերի հետազոտության մեջ մեր առջև խնդիր ենք դրել իրականացնել հարինֆարկտային տեղամասերում զնացող պրոցեսների ուսումնասիրությունը:

35 արտածմամբ ԷՍԳ քարտեզագրության մեթոդը հնարավորություն է տալիս որոշել ոչ միայն ինֆարկտի ժամանակ սրտամկանում զնացող տարարնույթ պրոցեսների կոնկրետ տեղակայումը, այլև ախտորոշել տվյալ գոտու մակերեսը եւ պրոցեսի խորության արտահայտվածությունը: Հաշվերով յուրաքանչյուր գոտուն բնորոշ ԷՍԳ շեղումներով ընթացող համապատասխան արտածումների քանակը, որոշում ենք ախտարանական տվյալ գոտու մակերեսը, իսկ գումարելով բնականնից շեղված բոլոր չափանիշները, գաղափար ենք կազմում տվյալ գոտուն ընթացող պրոցեսի խորության մասին:

Պարբերաբար որոշված հետազոտությունների քազմագործոն համադրական վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ ՍԻ-ի սուր շրջանում, հետեւելով էլեկտրասրտագրության եւ կենսաքիմիական ցուցանիշների պարբերաբար որոշված արդյունքներին, կարող ենք գաղափար կազմել սրտամկանում զնացող տարարնույթ պրոցեսների դինամիկայի մասին, իսկ կատարելով էլեկտրասրտագրության քարտեզագրություն 35 կրծքային արտածմամբ հնարավորություն ենք ստանում հայտնաբերել ինֆարկտի ժամանակ սրտամկանում ընթացող տարարնույթ պրոցեսների դինամիկ փոփոխությունները եւ մակերեսով, եւ խորությամբ:

**THE DYNAMIC STUDY OF ELECTROCARDIOGRAPHIC AND BIOCHEMICAL
PROCESSES TAKING PLACE IN THE PERIINFARCTION ZONE**

R.P.Stamboltsian, F.S.Nikoghossian, L.M.Mikaelyants,
M.F.Drampian, K.D.Avetissian, A.G.Shahoumian

The course and outcome of myocardial infarction (MI) greatly depend not only on the changes taking place in the necrotic zone, but also on the processes going on in the periinfarction regions, e.g. zones of affection and ischemia.

Our research, based on collation of shifts of biochemical and ECG indices in periinfarction zone allowed to determine the localization of different processes as well as their size, depth and expressiveness.

The method of ECG mapping by 35 leads gave the opportunity to estimate the dynamics of different shifts going on in the mentioned regions, to determine the exact area and depth of affection at acute stage of MI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов А.В. Актуальные вопросы клиники инфаркта миокарда. Кардиол., 1983, 9, с.5.
2. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Гельфанд И.Н. и др. Клиническое значение величины массы некроза и темпов ее образования в остром периоде инфаркта миокарда. Кардиол., 1984, 9, с.31.
3. Виноградов А.В., Алоев Р.С., Журавлева И.А., и др. Возможности электрокардиографии в оценке процесса некротизации при заднем инфаркте миокарда. Кардиол., 1988, 11, с.58.
4. Гватуа И.А., Александрова Л.А., Кравцов В.Л. и др. Оценка размеров и динамики зоны некроза у больных острым инфарктом миокарда. Кардиол., 1979, 10, с.22.
5. Полежаев Л.В., Ахабадзе Л.В., Музлаева Н.А., Явич М.П. Стимуляция регенерации мышцы сердца. М., 1965.
6. Рябыкина Г.В., Дорофеева З.З. Оценка состояния периинфарктной зоны у больных ОИМ по данным 35 прекордиальных отведений. Кардиол., 1977, 8, с.89.
7. Стамболцян Р.П., Михаелянц Л.М., Дрампян М.Ф. Новый принцип прекордиального картирования и его значение в изучении величины и динамики очага инфаркта. Кардиол., 1988, 7, с.21.
8. Стамболцян Р.П., Дрампян М.Ф., Михаелянц Л.М., Петросян Н.К., Стамболцян П.Р. О новой методике количественного анализа величины и динамики инфарктного очага и периинфарктных зон при ишемической болезни сердца. Экспер. и клин. мед. АН РА, 1992, 1, с.7.
9. Barrie H.J., Urback P.G. The cellular changes in myocardial infarction. Canad. Med. Ass. J., 77, p. 100.
10. Jennings R.B., Ganote C.E., Reimer K.A. Ischemic tissue injury. Amer. J. Path., 1975, 69, p. 422.
11. Mazur-Cichocka M., Stasiski T. Ocena wybranych wskaznikow poszerzenia strefy martwicy zawału serca. Pol. Tyg. Lek., 1984, v.39, p.1501.
12. Smith A.J. On the histological behavior of the cardiac muscle in two examples of organization of myocardial infarct. Univ. Penn. Med. Bull., 1904-1905, 17, p. 227.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЙ

С.В.Гургенян, С.Х.Ватинян, К.Г.Никогосян, Л.Б.Эдилян,
М.И.Оганесян

/Институт кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА/
375044 Ереван, ул. П.Севака, 5

Ключевые слова: Пограничная артериальная гипертония, гипертоническая болезнь, вторичная артериальная гипертония, гемодинамика, ренин-ангиотензинная система

Исследованиями последних лет установлено, что при артериальной гипертонии (АГ) нарушаются функции различных систем организма, контролирующих артериальное давление (АД), в том числе системное кровообращение и активность циркулирующей ренин-ангиотензинной системы (РАС) [1,5,10,11]. Хотя изучение этих вопросов не раскрывает этиологии АГ, однако способствует выяснению патофизиологических механизмов повышения АД и выбору препаратов, корrigирующих экстракардиальные нарушения и предотвращающих стабилизацию АД.

Материал и методы

Обследованы 60 больных пограничной АГ (39 мужчин и 21 женщина в возрасте 33.4 ± 0.7 лет), 266 — гипертонической болезнью — ГБ (136 мужчин и 130 женщин в возрасте 52.8 ± 1.2 лет) и 224 — вторичной АГ (хронический пиелонефрит), 116 мужчин и 108 женщин в возрасте 43 ± 0.5 лет. Исследование больных включило клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику по этапам обследования, предложенную Институтом кардиологии им.А.Л.Мясникова ВКНЦ РАМН.

По уровню диастолического АД (по рекомендациям ВОЗ 1978 г. [15]) больные распределены на пограничную АГ и три стадии ГБ и вторичной АГ (I,II и III стадии). Исследование гемодинамики проводили радионуклидным методом с использованием альбумина человеческой сыворотки, меченого ^{131}I по общепринятому методу [3]. В связи с выраженным разбросом индивидуальных величин сердечного индекса (СИ) при пограничной АГ и в пределах каждой стадии ГБ и вторичной АГ по классификации Sannerstedt R. [13] выделены следующие гемодинамические типы кровообращения: гипер-, нормо- и гипокинетический. Оцен-

ка гемодинамического типа кровообращения проводилась по описанной ранее методике [2]. Активность циркулирующей РАС определяли радиоиммунным методом с использованием наборов реактивов "Sb-Ren-2" фирмы "International-CIC" (Франция).

Контрольную группу составили 48 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 30 до 55 лет с АД ниже 140/90 мм рт.ст.

Результаты и обсуждение

У больных пограничной АГ наиболее характерным гемодинамическим типом кровообращения является гиперкинетический (63,4%); нормо- и особенно гипокинетический типы наблюдаются значительно реже (28,8 и 7,8 соответственно). У больных ГБ и вторичной АГ гемодинамическая неоднородность обнаруживается в пределах каждой стадии. Гиперкинетический тип кровообращения регистрируется у 47,3% больных I стадии ГБ и у 67,2% больных вторичной АГ; у больных II стадии ГБ – 28,4% и в 50,0% случаев – при вторичной АГ. У больных III стадии ГБ гиперкинетический тип кровообращения не обнаруживается, в то время как при вторичной АГ он регистрируется довольно часто (40,1%). Нормокинетический тип кровообращения обнаруживается почти с одинаковой частотой во всех стадиях ГБ и вторичной АГ, в среднем колебляясь от 30 до 45,1%. Гипокинетический тип кровообращения регистрируется во всех стадиях ГБ; по мере стабилизации АД частота его выявления возрастает: в I стадии – 22,5%, во II – 30,7% и в III стадии – 53,9%. Гипокинетический тип кровообращения не обнаруживается у больных I стадии вторичной АГ, во II и III стадиях этот тип кровообращения регистрируется в 13 и 23,1% случаев (соответственно).

Анализ основных показателей гемодинамики проводился по клиническим формам АГ, стадиям и типам кровообращения. Как видно (табл.1), у больных пограничной АГ с гиперкинетическим типом кровообращения высокий СИ сопровождается увеличением ударного индекса (УИ) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Объем крови легких (ОКЛ) достоверно увеличен; объем циркулирующей крови (ОЦК) и общее периферическое сопротивление (ОПС) регистрируется в пределах контрольных величин. При нормокинетическом типе кровообращения ОПС достоверно повышен, при гипокинетическом типе СИ и УИ значительно снижены и достоверно повышен ОПС.

В табл. 2 и 3 приводятся данные анализа изменений гемодинамики у больных ГБ и вторичной АГ. Как видно, у больных с гиперкинетическим типом кровообращения независимо от клинической формы болезни высокий СИ обусловлен увеличением УИ и ЧСС. У больных I стадии ГБ и вторичной АГ ОПС колеблется в пределах нормальных величин; в поздних стадиях этот показатель значительно повышается. Достоверно увеличен ОКЛ, а ОЦК не превышает контрольный уровень. У больных с нормокинетическим типом кровообращения основным механизмом ги-

гипертонии является высокое ОПС. Гипокинетический тип кровообращения характеризуется низким СИ и высоким ОПС. У этих больных увеличены ЧСС и ОКЛ, ЧСС относительно больше у больных ГБ. У больных вторичной АГ регистрируется достоверное увеличение ОЦК.

У больных пограничной АГ средние величины циркулирующей РАС (5.3 ± 0.9 нг/мл/час) достоверно выше данных контрольной группы (2.9 ± 0.4 нг/мл/час). В связи с выраженным разбросом индивидуальных величин циркулирующей РАС (от 0.1 до 9.2 нг/мл/час), значительно превышающим таковые у здоровых лиц (от 1.1 до 5.7 нг/мл/час), выделены следующие группы: с высокой активностью циркулирующей РАС (7.1 ± 1.03 , $P < 0.05$) – 23 (38.5%), с нормальной активностью (3.9 ± 0.9 , $P < 0.05$) – 23 (38.5%) и с низкой активностью (0.8 ± 0.08 нг/мл/час, $P < 0.05$) – 14 больных (23.0%).

Гормональная неоднородность обнаруживается также у больных ГБ и вторичной АГ в пределах каждой стадии. Для больных ГБ характерна большая частота случаев с низкой активностью циркулирующей РАС по сравнению со вторичной АГ (в среднем 31.6 против 7.4%). Одновременно с этим у больных ГБ обнаруживается обратная связь между частотой выявления случаев с низкой активностью циркулирующей РАС и тяжестью болезни (I стадия – 50.0%, II – 44.8% и III – 36.8%). В то же время при вторичной АГ по мере стабилизации АД активность циркулирующей РАС значительно повышается (I стадия – 35.7%, II – 64.3% и III – 66.7%).

Таблица 1

Гемодинамические показатели у больных пограничной артериальной гипертонией, $M \pm m$

Показатель	Гемодинамический тип кровообращения			Контрольная группа (n = 48)
	гиперкинетический (n = 30)	нормокинетический (n = 23)	гипокинетический (n = 7)	
АД сист., мм рт.ст.	130.3 ± 3.1	136.2 ± 4.3	132.4 ± 5.1	126.3 ± 3.7
АД диастол., мм.рт.ст.	94.3 ± 1.3*	91.3 ± 2.1*	93.0 ± 1.1*	77.3 ± 2.5
СИ, л/мин/м ²	4.5 ± 0.30*	3.7 ± 0.21	3.2 ± 0.14*	3.8 ± 0.11
УИ, мл/мин/м ²	56.3 ± 1.4*	47.1 ± 2.1	41.3 ± 1.8*	46.5 ± 1.2
ОЦК, мл/кг	64.1 ± 3.1*	62.3 ± 1.4	63.3 ± 2.3	61.0 ± 1.2
ОКЛ, мл	620.8 ± 23.3*	638.5 ± 33.5*	587.3 ± 43.1	510.0 ± 24.0
ОПС, дин/сек.см ⁻⁵	1003.2 ± 23.1	1269.1 ± 53.3	1458.4 ± 45.3*	1100.0 ± 21.0
ЧСС, уд/мин	90.4 ± 2.0*	83.4 ± 2.5	80.2 ± 4.1	74.0 ± 1.2

*здесь и в последующих таблицах $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2

Гемодинамические показатели у больных гипертонической болезнью, $M \pm m$

Стадия болезни Показатель	I (n=81)			II (n=96)			III (n=89)		Контроль- ная группа (n=48)
	Тип гемоди- намики (n=39) гиперкине- тический	нормокине- тический (n=25)	гипокине- тический (n=17)	гиперкине- тический (n=28)	нормокине- тический (n=36)	гипокине- тический (n=32)	нормокине- тический (n=43)	гипокине- тический (n=46)	
АД сист., мм.рт.ст.	150.2±1.3*	148.4±1.0*	155.7±1.1*	170.1±2.0*	169.1±1.3*	171.3±1.5*	190.3±2.1*	194.1±1.3*	126.3±3.7
АД диаст., мм.рт.ст.	97.2±1.0*	99.0±0.8*	98.1±0.5*	109.6±1.0*	108.3±1.8*	113.3±1.5*	126.8±1.7*	125.6±1.4*	77.3±2.5
СИ, л/мин/м ²	4.6±0.10*	3.8±0.09	3.3±0.04*	4.5±0.09*	3.9±0.12	3.2±0.10*	3.7±0.08	3.1±0.09*	3.8±0.11
УИ, мл/мин/м ²	58.0±1.0*	47.1±1.1	42.1±1.3*	53.4±1.2*	44.9±1.3	40.2±0.80*	44.3±1.0	38.3±0.9*	46.5±1.2
ОЦК, мл/кг	60.8±0.7	60.4±0.9	61.0±1.2	62.3±1.1	60.8±0.9	62.4±1.0	59.9±1.1	61.3±0.9	61.0±1.2
ОКЛ, мл	610.1±36.1*	500.7±30.3	608.6±24.3*	630.5±20.3*	528.0±26.7	590.3±20.8*	643.8±19.4*	711.0±26.7*	510.0±24.0
ОПС, дин/сек·см ⁻⁵	1124.0±28.1	1340.8±26.0*	1578.3±41.1*	1324.2±26.6*	1456.3±34.1*	1670.8±30.8*	1600.0±24.8*	1940.8±40.8*	1100.0±21.0
ЧСС, уд/мин	89.1±1.9*	76.0±1.1	78.4±1.0	93.3±2.3*	73.6±2.1	91.3±1.2*	80.9±2.2	97.3±1.0*	74.0±1.2

Таблица 3

Гемодинамические показатели у больных вторичной артериальной гипертонией, $M \pm m$

Стадия болезни Показатель	I (n=59)		II (n=66)			III (n=99)			Контроль- ная группа (n=48)
	гиперкине- тический (n=39)	нормокине- тический (n=20)	гиперкине- тический (n=33)	нормокине- тический (n=23)	гипокине- тический (n=10)	гиперкине- тический (n=40)	нормокине- тический (n=36)	гипокине- тический (n=23)	
АД сист., <i>мм.рт.ст.</i>	149.0±1.5*	150.2±1.2*	175.1±1.8*	170.2±1.5*	172.5±1.6*	191.2±2.5*	190.5±3.1*	198.1±2.3*	126.3±3.7
АД диаст., <i>мм.рт.ст.</i>	96.2±1.0*	98.1±1.1*	112.1±1.4*	110.8±2.0*	113.8±1.3*	120.7±2.1*	123.7±1.8*	122.7±2.0*	77.3±2.5
СИ, <i>л/мин/м²</i>	4.7±0.15*	3.9±0.10	4.4±0.12*	3.8±0.21	3.3±0.17*	4.2±0.20*	3.7±0.30	3.2±0.18*	3.8±0.11
УИ, <i>мл/мин/м²</i>	63.3±2.5*	47.4±1.2	63.0±1.5*	46.3±1.1	41.0±1.3*	62.7±2.1*	45.7±1.8	38.9±1.4*	46.5±1.2
ОЦК, <i>мл/кг</i>	61.9±0.8	60.7±1.1	61.7±1.0	61.0±1.4	68.8±2.1*	62.1±1.3	60.9±1.8	69.8±1.7*	61.0±1.2
ОКЛ, <i>мл</i>	620.2±30.7*	510.8±20.8	609.3±30.1*	530.0±21.8	680.4±14.8*	670.0±30.8*	610.8±34.6*	690.6±26.1*	510.0±24.0
ОПС, <i>дин/сек·см⁻⁵</i>	1000.8±20.9	1360.0±30.5*	1308.3±18.1*	1500.5±23.1*	1700.8±30.5*	1498.0±18.9*	1711.4±20.5*	1980.3±60.7*	1100.0±21.0
ЧСС, <i>уд/мин</i>	92.1±1.3*	75.0±1.0	90.4±2.7*	79.3±3.1	90.5±1.5*	92.8±2.8*	80.3±2.3	96.0±2.3*	74.0±1.2

При оценке средних величин циркулирующей РАС установлено недостоверное ее повышение у больных I стадии ГБ; по мере стабилизации АД активность циркулирующей РАС относительно снижается, не выходя, однако, за пределы нормальных колебаний (I стадия – 5.4 ± 0.8 , $P > 0.05$; II – 5.1 ± 0.6 , $P > 0.05$; III – 3.3 ± 0.6 нг/мл/час, $P > 0.05$). И напротив, у больных I стадии вторичной АГ активность циркулирующей РАС достоверно повышена; по мере стабилизации АД ее активность еще больше повышается (I стадия – 6.8 ± 1.0 , $P < 0.05$; II – 8.9 ± 1.7 , $P < 0.05$; III – 10.5 ± 1.2 нг/мл/час, $P < 0.05$).

Настоящее исследование показало, что при пограничной АГ формируется гемодинамическая и гормональная неоднородность болезни, характерная также для больных ГБ и вторичной АГ. Не исключается, что эти изменения у большинства больных пограничной АГ носят транзиторный характер и не приводят к развитию стабильных форм гипертонии. Однако, учитывая, что у больных пограничной АГ в три раза чаще развивается АГ по сравнению с лицами с нормальным АД и что это состояние рассматривается как "предгипертоническое" [7], выявленные нарушения можно расценить как инициальные механизмы развития АГ. И действительно, независимо от клинической формы АГ в формировании гемодинамического типа кровообращения принимают участие одни и те же механизмы. Так, например, при гиперкинетическом типе кровообращения повышение сердечного выброса обусловлено увеличением УИ и ЧСС, что подчеркивает важную роль сердечного фактора в развитии гипертензивного состояния [6, 14]. Однако кардиальный механизм – не единственный фактор увеличения сердечного выброса. Увеличение ОКЛ предполагает, что высокий сердечный выброс при гиперкинетическом типе кровообращения обусловлен также перераспределением объема крови из большого круга в малый круг кровообращения в результате активной вазоконстрикции и этот феномен – результат активации симпатико-адреналовой системы [6]. Увеличение ОКЛ при нормо- и гиперкинетических типах кровообращения предполагает, что в формировании сердечного выброса периферические механизмы имеют второстепенное значение – ведущая роль сохраняется за кардиальным механизмом, а именно, уровень сердечной деятельности определяет высокий, нормальный или низкий сердечный выброс.

Увеличение сердечного выброса само по себе не может вызвать артериальной гипертонии, если не сопровождается артериальной вазоконстрикцией или отсутствием компенсаторной периферической вазодилатации. В ответ на увеличение системного кровотока локальные саморегулирующие механизмы вызывают генерализованную вазоконстрикцию и ограничивают кровоток соответственно метаболическим нуждам организма. К определенному времени вазоконстрикция увеличивает периферическое сопротивление, и артериальная гипертония стабилизируется [8].

Тесная взаимосвязь между кардиальными и периферическими механизмами обнаруживается и в стадии стабильной гипертонии, когда сердечный выброс снижается. В этой стадии периферические механизмы способствуют поддержанию сердечного выброса на уровне, необходимом для нормального метаболизма периферических органов и тканей, что достигается за счет активации нейрогенных и гуморальных факторов. У больных ГБ с гипокинетическим типом кровообращения периферические механизмы компенсации обеспечиваются за счет активации симпатико-адреналовой системы – увеличения ЧСС и ОКЛ. У больных вторичной АГ с гипокинетическим типом кровообращения левожелудочковая деятельность поддерживается за счет увеличения ОКЛ и ОЦК; усиление адренергических влияний на сердце выражено относительно меньше.

Отдельную гемодинамическую группу составляют больные III стадии вторичной АГ с гиперкинетическим типом кровообращения. Существует мнение, что этот тип кровообращения при тяжелой гипертонии почти всегда указывает на симптоматическую форму АГ [9]. Гемодинамические показатели у этих больных не соответствуют основной концепции прогрессирования АГ, утверждающей, что стабилизация АД – результат снижения сердечного выброса и повышения ОПС.

Гормональная неоднородность АГ – известный фактор, однако до настоящего времени нет единого мнения относительно механизмов развития этого состояния. Не исключается, что при различных клинических формах и стадиях болезни различные механизмы могут быть ответственны в развитии высоко-, нормо- и низкоренинных форм АГ. Можно предположить, что в начальных стадиях болезни высокая активность циркулирующей РАС обусловлена повышенной активностью симпатико-адреналовой системы, о чем косвенно свидетельствуют изменения гемодинамических показателей: увеличение СИ, УИ, ЧСС и ОКЛ. В то же время увеличение случаев с высокой активностью циркулирующей РАС у больных вторичной АГ по мере стабилизации АД предполагает другой механизм – повреждение сосудов почек, сопровождающееся высокой активностью циркулирующей РАС, выраженным повышением ОПС и АД [12]. Существует также мнение, что АГ с низкой активностью циркулирующей РАС является самостоятельным вариантом болезни, так называемая низкоренинная гипертония, характеризующаяся дисфункцией гуморального звена регуляции: гипофиз–кора надпочечников [4].

Таким образом, гемодинамическая картина АГ, независимо от клинической формы и стадии болезни складывается из взаимодействия кардиальных и периферических механизмов контроля кровообращения. В трансформации гемодинамического типа кровообращения и стабилизации АД решающая роль отводится гемодинамическому фактору; при вторичной АГ наряду с гемодинамическим фактором в стабилизации АД важное значение приобретает также гуморальный фактор – активность циркулирующей РАС.

Поступила 12.08.96

**ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԱԼԵՐԻ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ԵՎ ՀԵՄՈԴԻՆԱՍԻԿ
ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ**

Ս.Վ.Գուրգենյան, Ս.Խ.Վաթինյան, Կ.Գ.Նիկողոսյան, Լ.Բ.Էդիլյան,
Մ.Ի.Հովանեսյան

Հետազոտվել են 60 հիվանդ սահմանային զարկերակային հիպերտոնիայով, 266 հիպերտոնիկ հիվանդությամբ և 224 երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայով՝ կապված խրոմիկական պիելունեֆրիտի հետ։ Կենտրոնական և ծայրամասային արյան շրջանառության ցուցանիշները որոշվել են ռադիո-սրտագրության, շրջանառող ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ակտիվությունը՝ ռադիոհիմուն մեթոդով։

Հայտնաբերվել է, որ սահմանային զարկերակային հիպերտոնիայի դեպքում արդին ծեսավորվում է հորմոնալ և հեմոդինամիկ տարասեառություն, որը հայտնաբերվում է նաև հիպերտոնիկ հիվանդությամբ և երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայի հիվանդների մոտ։ Սահմանային զարկերակային հիպերտոնիայի դեպքում արյան շրջանառության համար առավել բնորոշ տիպն է հանդիսանում հիպերկինետիկը։ Հիպերտոնիկ հիվանդությամբ և երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայով հիվանդների մոտ հեմոդինամիկ տարասեառությունը նկատվում է յուրաքանչյուր փուլում։ Հիպերտոնիկ հիվանդության համար բնորոշ հեմոդինամիկ առանձնահատկությունն է հիպերկինետիկ տիպի բացակայությունը III փուլի հիվանդների մոտ, իսկ երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայի դեպքում՝ հիպոկինետիկ տիպի բացակայությունը I փուլի հիվանդների մոտ։

Շրջանառող ռենին-անգիոտենզինային համակարգի բարձր և նորմալ ակտիվություն հայտնաբերվել է սահմանային զարկերակային հիպերտոնիայի դեպքում միանման հաճախականությամբ։ Հիպերտոնիկ հիվանդությամբ հիվանդների մոտ գրանցվել է շրջանառող ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ցածր ակտիվության դեպքերի ավելի մեծ հաճախականություն, քան երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայով հիվանդների մոտ։ Հիպերտոնիկ հիվանդությամբ հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է հակադարձ կախվածություն շրջանառող ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ցածր ակտիվության և հիվանդության ծանրության միջև։ Երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայի դեպքում զարկերակային հիպերտոնիային ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ակտիվությունը զգալի ավելանում է։

HORMONAL AND HEMODYNAMIC ASPECTS OF ARTERIAL HYPERTENSION

S.V.Gourgenyan, S.Kh.Vatinyan, K.G.Nikoghossian,
L.B.Edilyan, M.I.Hovanessian

60 patients with borderline arterial hypertension, 266 with essential hypertension and 224 with secondary arterial hypertension (chronic pyelonephritis) have been examined. Indices of central and peripheral hemodynamics were determined by radiocardiographic and the activity of circulating renin-angiotensin system by radioimmune methods.

It is established that hormonal and hemodynamic heterogeneity is formed already in borderline arterial hypertension which is revealed also in patients with essential hypertension and secondary arterial hypertension. The most characteristic hemodynamic type in patients with borderline arterial hypertension is a hyperkinetic type of circulation. Hemodynamic

heterogeneity is observed within each stage in patients with essential hypertension and secondary arterial hypertension. Characteristic hemodynamic feature of essential hypertension is the absence of hyperkinetic circulatory type in III stage of the disease and in I stage patients with secondary arterial hypertension-hypokinetic one.

High and normal activity of circulating renin-angiotensin system is found with the same frequency in patients with borderline arterial hypertension. High frequency of cases revealed with low activity of circulating renin-angiotensin system is registered in patients with essential hypertension in comparison with patients with secondary arterial hypertension. Reverse dependence between low activity of circulating renin-angiotensin system and disease gravity heaviness in patients with essential hypertension has been revealed. The activity of circulating renin-angiotensin system in secondary arterial hypertension considerably increases as the arterial pressure becomes stable.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Артериальные гипертензии. Л., 1983.
2. Гургенян С.В., Микаелян Е.С., Григорян Т.З. и др. Состояние центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью и вторичной артериальной гипертонией. Кардиол., 1989, 6, с.50.
3. Малов Г.А. Радиокардиография с помощью ^{131}I - альбумина (методика исследования). Мед.радиол., 1966, 2, с.38.
4. Устинова С.Е. Низкорениновая форма гипертонической болезни: клинические особенности, морфофункциональное состояние системы гипофиз-кора надпочечников- почки: вопросы лечения. Автореф.докт. дисс.М., 1990.
5. Шхвацабая И.К., Юрьев А.П. Гипертоническое сердце. Кардиол., 1988, 12, с.5.
6. Conway J. Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. Physiol. Rev., 1984, 64, p.617.
7. Grimm R.H. Should mild hypertension be treated? Early intervention. Med.Clin. N.Amer., 1984, 68, p.477.
8. Guyton A.C., Coleman T.G., Bower J. et al. Circulatory control in hypertension. Circulation Res., 1970, 26-27(suppl. 1), p.135.
9. Ibrahim M.M., Tarazi R.C., Dustan H.P. et al. Hyperkinetic heart in severe hypertension: A separate clinical hemodynamic entity. Am.J. Cardiol., 1975, 35, p.667.
10. Cawano Y., Fukiyama K., Takeya Y. et al. Elevated plasma catecholamines without alteration in cardiovascular responsiveness in young man with borderline hypertension. Am.Heart J., 1982, 104(6), p.1351.
11. Laragh J.H., Letcher R.L., Pickering T.C. Renin profiling of diagnosis and treatment of hypertension. JAMA, 1979, 241, p.151.
12. Morganti A., Pickering T.C., Lopez-Ovejero O., Laragh J.H. High and low renin subgroups of essential hypertension: differences and similarities in their renin and sympathetic responses to normal and nonnormal stimuli. Am.J.Cardiol., 1980, 46, p.306.
13. Sannerstedt R. Differences in hemodynamic patterns in various types of hypertension. Traindle, 1970, 9, p.293.
14. Tarazi R.S., Fouad F.M., Ferrario C.M. Can the heart initiate some forms of hypertension? Fed. Proc., 1983, 42, p.2691.
15. WHO Technical Report Series, 628, 1978.

**АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ**

Н.Н.Худабашян, А.Б.Наргизян, А.Ш.Камалян, Т.Г.Амазаспян,
Б.Г.Чобанян, Ш.Г.Мартиросян, Г.М.Мкртчян

*/Институт кардиологии им. Л.А.Оганесяна МЗ РА/
375044 Ереван, ул. П.Севака, 5*

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гемодинамика, нарушение ритма сердца, ренин–ангиотензин–альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

Сердечная недостаточность (СН) часто сочетается с нарушениями ритма сердца (НРС), особенно желудочковыми, что весьма отрицательно оказывается на течении и исходе заболевания [9,18]. Из 40% больных, умерших внезапно при СН, в 80% случаев основной причиной смерти являются НРС высоких градаций [5,6]. Однако лечение этого грозного осложнения остается все еще нерешенной проблемой [17]. Это связано с потенциально негативным влиянием практически всех антиаритмических препаратов (ААП) на сократимость миокарда [5], склонностью некоторых из них к повышению постнагрузки [1] и часто наблюдаемым аритмогенным действием ААП при СН[1,6,17]. Вышесказанное приводит к необходимости устранения патогенетических факторов аритмогенеза. Известная, по данным литературы [2–4,20,14,19], активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС) при СН, особенно выраженная в случаях с сопутствующими НРС, придает особую актуальность изучению функционального состояния этой системы с целью проведения патогенетического лечения, рассчитанного на эффект угнетения активности РААС и купирования аритмий.

Материал и методы

Обследовано 39 больных (мужчин – 31, женщин – 8) с хронической СН в сочетании с НРС в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) в возрасте от 41 до 70 лет, развившейся на фоне ИБС и митральных пороков сердца. Больных с начальными проявлениями СН (I-II стадия по классификации Н.Д.Страженко и В.Х.Василенко) было 17, с тяжелой

стадией СН (II Б стадия) – 22. В динамике проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование больных. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась в М-режиме на аппарате "Alokass D-710" (Япония) с вычислением фракции выброса (ФВ), степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка (% S), средней скорости укорочения волокон миокарда ($V_{cf} \text{сек}^{-1}$). Радиоиммунологическим методом оценивалось функциональное состояние PAAC, при этом определялась активность ренина плазмы (АРП) и концентрация альдостерона плазмы (КАП). Проводилась ортостатическая проба по Schellong на выявление толерантности к физической нагрузке. Мониторный контроль за ритмом сердца осуществлялся с помощью системы суточного мониторирования ЭКГ. При анализе НРС основывались на классификации Лауна. Критерием эффективности лечения служили снижение количества ЖЭ на 70% и более, а также излечение ЖЭ высоких градаций (ранние, политопные, групповые). При лечении применялись препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – каптоприл (капотен, лоприл, тенциолин) в суточной дозе 37,5–70 мг и эналаприл (вазотек, ренитек, ксанефф) в суточной дозе 5–20 мг в виде курса монотерапии 18 больным (I группа) и в комбинации с сердечными гликозидами (СГ) – 21 (II группа).

Всем больным в начале лечения назначались диуретики. Пациенты со склонностью к гипотонии в число обследуемых не включались.

Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что с прогрессированием СН закономерно нарастает активация PAAC и учащаются случаи НРС (табл.)

Таблица

Показатели АРП и КАП и частота НРС по стадиям СН

Стадия СН		I - II А n=17	II Б n=22	Достоверность различий
Показатель	АРП нг/мл/час	8,5±2,7	16,7±2,6	P<0,02
PAAC	КАП нг/мл	92,7±4,3	183,7±24,2	P=0,02
Частота НРС (в %)		30,6	42,7	

Монотерапия ИАПФ (I группа) в начальных стадиях СН привела в ближайшие дни к значительному улучшению клинического состояния: спаду интенсивности одышки, увеличению диуреза, что позволило в большинстве случаев отказаться от назначения мочегонных препаратов. Наряду с регрессией симптомов СН в обеих группах отмечена положительная динамика функционального состояния миокарда по данным

ЭхоКГ. Так, к концу курса лечения у больных I группы отмечалось увеличение: ФВ – от $46,5 \pm 3,2$ до $54,7 \pm 6,0$ ($P < 0,05$), $\% \Delta S$ от $21,4 \pm 1,9$ до $27,4 \pm 2,1$ ($P < 0,05$), $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ – от $0,8 \pm 0,1$ до $0,99 \pm 0,01$ ($P < 0,05$). У больных II группы (получавших СГ и ИАПФ) с начальными проявлениями СН наблюдалась идентичная направленность изменений гемодинамических параметров – увеличение: ФВ – от $42,3 \pm 1,5$ до $47,3 \pm 1,4$, $\% \Delta S$ – от $21,1 \pm 1,3$ до $26,3 \pm 0,7$ ($P < 0,05$), а $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ – от $0,8 \pm 0,01$ до $0,9 \pm 0,01$ ($P < 0,05$).

У 33% больных с НРС в каждой группе удалось полностью купировать ЖЭ, а у остальных – получить удовлетворительный антиаритмический эффект (ААЭ) – уменьшение количества ЖЭ в пределах 70% от исходного.

У больных с тяжелой стадией СН (III стадия) как в I, так и во II группе в процессе лечения отмечена также регрессия клинических симптомов – уменьшилась интенсивность одышки, увеличился диурез, сократились размеры печени, значительно уменьшились или полностью исчезли периферические отеки. Установлена положительная динамика функциональных показателей миокарда по данным ЭхоКГ. Так, у больных I группы отмечено увеличение: ФВ от $35,2 \pm 2,6$ до $42,3 \pm 8,0$ ($P > 0,05$), $\% \Delta S$ от $17,0 \pm 1,7$ до $21,0 \pm 0,8$ ($P > 0,05$), а $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ от $0,8 \pm 0,1$ до $0,9 \pm 0,04$ ($P > 0,05$). Более наглядно возросли ЭхоКГ параметры во II группе: ФВ от $32,9 \pm 1,5$ до $45,0 \pm 1,7$ ($P < 0,05$), $\% \Delta S$ от $17,2 \pm 0,8$ до $24,7 \pm 0,6$ ($P < 0,01$), $V_{cf} \text{сек}^{-1}$ от $0,82 \pm 0,04$ до $0,95 \pm 0,04$ ($P < 0,05$). У больных с тяжелой стадией СН I группы (леченных ИАПФ) НРС удалось купировать в 50% случаев, у 25% больных получен удовлетворительный ААЭ, а еще в 25% удалось снизить градации НРС от III до II, т.е. были купированы политопные ЖЭ при сохранении монотопных и в меньшем количестве.

У больных с тяжелой стадией СН II группы (получавших ИАПФ в комбинации с СГ) достигнут ААЭ в 80% случаев, причем полный – в 40%, удовлетворительный – в 30%, у остальных больных лечение НРС оказалось безрезультатным.

При закономерном возрастании активности РААС с прогрессированием СН различий в изучаемых показателях (АРП и КАП) в зависимости от фонового заболевания нами не выявлено, что соответствует результатам других исследований [10].

ИАПФ тормозят чрезмерно вредную при СН активацию циркулирующей и тканевой ренин-ангиотензинной системы (РАС), уменьшая превращение неактивного ангиотензина-I в биологически активный А-II. По некоторым данным [11], ИАПФ тормозят также инактивацию предсердного натрий-уретического фактора и тем самым увеличивают высвобождение в кровь эндогенного вещества, оказывающего вазодилатирующее и натрийуретическое действие. Это, естественно, имеет большое значение в регуляции баланса электролитов, нарушение которого является одним из главных факторов аритмогенеза. Между тем, приме-

нение других периферических вазодилататоров (нитратов, антагонистов кальция—нифедипина) приводило также к регрессии симптомов СН и положительным гемодинамическим сдвигам, что, однако, не сопровождалось ААЭ [8].

Следовательно, ИАПФ реализует ААЭ главным образом через нормализацию гуморальных факторов — торможение образования А-II, снижение концентрации альдостерона, нормализация электролитного баланса плазмы, а не за счет улучшения функционирования миокарда. Однако полностью исключить значение гемодинамического фактора не представляется возможным, так как с ним, безусловно, связана положительная динамика заболевания.

Согласно литературным данным [7] ИАПФ по эффективности лечения начальных стадий СН превосходят дигиталис, ибо улучшают диастолическую функцию сердца, на что СГ не оказывают влияния [15,18]. Поэтому рекомендуется [16,21] использовать ИАПФ на ранних стадиях СН, когда в основе ее прогрессирования лежит нарушение именно диастолической функции.

Большой эффективностью отличаются ИАПФ и при лечении больных в тяжелых стадиях СН. У них также наблюдалась регрессия клинических симптомов СН, улучшились гемодинамические параметры, достигался выраженный ААЭ. Однако факт выявления у тяжелых больных II группы достоверного увеличения фракции укорочения ЛЖ ($P<0,01$) отражает положительный инотропный эффект сердечных гликозидов вкупе с уменьшением постнагрузки в результате вазодилатирующего свойства ИАПФ. У тех же больных к концу курса лечения более выражено повышение толерантности к физической нагрузке, чем у больных с тяжелой стадией СН, принимавших только ИАПФ и, тем более, леченных только СГ.

ААЭ строфантина выявлен нами в прошлых исследованиях в 38% случаев, причем он был более выражен у больных на ранних стадиях СН [12]. Это означает, что с точки зрения улучшения качества жизни при тяжелой стадии СН следует назначать ИАПФ в сочетании с СГ.

Итак, ИАПФ являются группой наиболее эффективных препаратов для лечения НРС при СН. ААЭ их достигается на всех стадиях недостаточности сердца и реализуется главным образом через нормализацию гуморальных факторов.

Между тем, необходимо отметить некоторое изменение параметров РААС в процессе лечения ИААФ. Так, в наших наблюдениях у больных с тяжелой стадией СН снижение КАП (от $183,7\pm24,2$ до $152,8\pm15,4$ нг/мл) привело к увеличению АРП (с $16,7\pm2,6$ до $23,12\pm6,3$ нг/мл/час), что можно объяснить (по механизму отрицательной обратной связи) уменьшением внутрипочечного подавления секреции ренина ангиотензином-II. Это необходимо учитывать при назначении ИАПФ и соблюдать принцип постепенного снижения дозы препарата во избежание развития "синдрома отмены".

Поступила 26.02.96

**ԻՆՀԻԲԻՏՈՐՆԵՐԻ ԱՆԳԻՈՏԵՆՍԻՎԻ ՎԵՐԱԾՈՂ ՖԵՐՄԵՆՏԻ
ՀԱԿԱՍՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐԴՅՈՒՆՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆ ՄՐՏԱՅԻՆ
ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՍԹ ԵՎ ՓՈՐՊՔԱՅԻՆ ԷՔՍՏՐԱՍԻՍՏՈԼԱՆԵՐՈՎ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ն.Ն.Խուդաբաշյան, Ա.Բ.Նարգիզյան, Հ.Օ.Քամալյան, Տ.Գ.Համազասայյան,
Բ.Գ.Չորանյան, Ը.Գ.Մարտիրոսյան, Գ.Մ.Մկրտչյան

Սրտի իշեմիկ հիվանդության եւ ռեսմատիկ միթրալ արատների հետեւաճրով զարգացող սրտային խրնիկական անբավարարությամբ եւ ոիթմի խանգարումներով տառապող 74 հիվանդի մոտ ուսումնասիրվել է ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի (ՌԱԱՀ) դերը. որպես առիթմոզենեզի հնարավոր գործոն: Սրտային անբավարարության ծանրության ախտորոշումը կատարվել է կլինիկական զննման եւ լարորատոր-գործիքային (էլեկտրասրտագրություն, արձագանքասրտագրություն, օքրոստատիկ փորձ) հետազոտումների հիման վրա: Անց է կացվել նաև շորջօրյա էլեկտրասրտագրական մոնիթորային հսկողություն: ՌԱԱՀ ակտիվությունը որոշվել է ռադիոիմունարանական մեթոդով, հաշվարկվել են պլազմայի ռենինի ակտիվությունը եւ պլազմայի ալդրուստերոնի խստությունը:

Բացահայտվել է, որ սրտային անբավարարության սաստկացման հետ զուգահեռ աճում է ոիթմի խանգարումների հաճախականությունը եւ օինաշափորեն ավելանում են պլազմայի ռենինի ակտիվությունը եւ ալդոստերոնի խստությունը: Ապացուցվել է անգիոտենզինի վերածող ֆերմենտի հնիիրտորների հակառիքմիկ արդյունավետությունը, որը զուգակցվում է հեմորինամիկ արդյունավետության հետ եւ կապված է հումորալ գործոնների կարգավորման հետ:

**ANTIARRHYTHMIC EFFECTIVENESS OF ANGIOTENSIN CONVERTING INHIBITORS
IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE AND VENTRICULAR EXTRASYSTOLE**

N.N. Khoudabashian, A.B. Nargizian, H.Sh. Kamalyan,
T.G. Amazaspian, B.G. Chobanian, Sh.G. Martirossian, G.M. Mkrtchian

The rate of cardiac rhythm disturbances and renin-angiotensin-aldosterone system activity as one of the supposed factors of arrhythmogenesis were studied in 74 patients with chronic cardiac insufficiency. Monitor control of cardiac rhythm was carried out using circadian ECG monitoring. The degree of renin-angiotensin-aldosterone system activity was determined by radioimmunologic method with determination of renin activity and aldosterone blood plasma concentration. It is established that as cardiac insufficiency progresses, the rate of renin-angiotensin-aldosterone system activity is increased and cardiac rhythm disturbances become more frequent. Significant antiarrhythmic effect of angiotensin converting enzyme inhibitors is revealed which is realized on the whole by normalization of the humoral factors and improvement of the myocardium functional state.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вангели Р.С. и др. Антиаритмическое и аритмогенное действие дигоксина при желудочковых нарушениях ритма у больных с недостаточностью кровообращения. Тер. арх., 1987, 9, с. 81.
2. Горбусенко С.А. и др. Влияние дигоксина на желудочковые нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью: взаимосвязь с состоянием симпатоадреналовой системы. Кардиол., 1992, 4, с.20.
3. Глезер Г.А., Шварц Г.Я. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии и недостаточности кровообращения. Кардиол., 1984, 3, с.105.
4. Кикнадзе М.П. Ренин-ангиотензинная система сердца. Кардиол., 1995, 3, с. 56.
5. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.С. Клинико-фармакологическое взаимодействие дигоксина с этомозином, дизапирамидом и амиодароном. Кардиол., 1988, 2, с. 74.
6. Курбанов Р.Д. Сравнительная характеристика аритмогенного действия антиаритмических препаратов. Кардиол., 1991, 2, с. 35.
7. Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности. Достижения и перспективы. Кардиол., 1991, 12, с.5.
8. Мареев В.Ю. и др. Влияние периферических вазодилататоров на нарушение ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиол., 1992, 4, с. 30.
9. Мухарлямов Н.М. Сердечная недостаточность и нарушения ритма. Тер.арх., 1987, 9, с.4.
10. Попович М.И. Активность ренина и концентрация альдостерона в плазме больных застойной кардиопатией. Тер.арх., 1986, 11, с. 65.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. Кардиол., 1995, 35, 2, с. 81.
12. Худабашян Н.Н. и др. Действие строфантина на желудочковые нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью. Кровообращение, 1990, XXIII, 4, с. 29.
13. Brachmann et al. Heart failure and arrhythmias. Warzburg, 1990.
14. Dargie Interrelation of electrolytes and renin-angiotensin system in congestive heart failure. Amer.J.Cardiol., 1990, 65, 10, p. 28.
15. Denolte T. et al. La function diastolique du ventricule gauche dans hypertension. Relation avec hypertrophie. Inform.cardiol., 1989, 13, p. 649.
16. Francis J.S., Kubo S.H. Prognostic Factors Affecting Diagnosis and Treatment of Congestive Heart Failure. Curt. Probl. Cardiol., 1989, 14, 11, p. 631.
17. Helfant R.H. Short-and-term mechanisms of sudden cardiac death in congestive heart failure. Amer. J. Cardiol., 1990, 65, 23, p. 43.
18. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. Amer. J.Cardiol., 1990, 65, 19, p. 42.
19. Packer M. et al. Immediate and long-term pathophysiologic mechanisms underlying the genesis of sudden cardiac death in patients with congestive heart failure. Amer. J. Med., 1987, 82, 53A, p. 4.
20. Packer M. Pathophysiologic mechanisms underlying the effects of beta-adrenergic agonists and antagonists of functional capacity and survival in chronic heart failure. Circulation, 1990, 82, suppl.2, p. 177.
21. Swan H. Доклад на I международном симпозиуме "Сердечная недостаточность: механизмы и лечение". Иерусалим, 1989.
- 22 White W.B. et al. The effect of long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor:cilazapril on casual, exercise and ambulatory blood pressure. Clin. Pharmac. Ther., 1988, 44, p. 174.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ АНТИОКСИДАНТНЫХ И НОВЫХ ПРООКСИДАНТНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.М.Арутюнян, М.А.Симонян, М.Б.Чакарян, Г.С.Акопян,
Р.М.Симонян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
РМЦ "Армения", Институт биохимии НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, антиоксиданты, металлокомплексы, ПОЛ, прооксиданты, активные соединения кислорода

У больных периодической болезнью (ПБ) [4], как и при различных проявлениях оксидативного стресса [17,19,22], активизируются процессы ПОЛ клеточных мембран [13,15] с одновременным уменьшением активности антиоксидантных систем организма [10,20,28].

Известно, что промежуточные продукты ПОЛ, особенно гидроперекиси, в умеренных концентрациях изменяют структуру и функцию клеточных мембран, в частности путем изменения активности мембраносвязанных ферментов, устойчивости липидно-липидных и липидно-белковых комплексов, и тем самым регулируют физиологическую активность клеток, т.е. умеренно выраженное ПОЛ является составной частью жизнедеятельности организма. При чрезмерной активации ПОЛ в биологических мембранах накапливаются конечные продукты пероксидации – альдегиды, кетоны, окисленные жирные кислоты, которые токсически воздействуют на клетки путем нарушения митоза, безвозвратно инактивируют ферменты и повреждают мембранны [2].

ПОЛ инициирует активные интермедиаты кислорода (АИК) (O_2^- ; HO^\cdot ; ROO^\cdot ; H_2O_2 и т.д.), которые в физиологических количествах являются нормальными метаболитами свободно радикальных аэробных окислительных процессов [21].

Физиологический уровень АИК и ПОЛ в организме поддерживается системой антиоксидантной защиты клетки (глютатион редуктаза, глютатион пероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза и т.д.).

Любые нарушения существующего равновесия между содержаниями систем продуцирующих и утилизирующих активные метаболиты кислорода приводят к возникновению патологического состояния [6,11,27].

Задачей настоящей работы является выявление количественных характеристик антиоксидантных (Cu, Zn, супероксиддисмутаза (СОД), каталазы) и прооксидантных (цитохром $b_{558\text{III}}$, $b_{558\text{IV}}$ и супрол) металлопротеинов в крови больных ПБ на различных стадиях заболевания.

Материал и методы

Стабилизированную на цитрате кровь, забранную из локтевой вены у 12 больных ПБ без осложнений в возрасте 17–38 лет вне приступа (ОП-1) и во время приступа (ОП-2) и у 15 доноров (К) того же возраста, исследовали на предмет определения: СОД и каталазы (из гемолизата эритроцитов), супрола (из сыворотки крови) и цитохромов ($b_{558\text{III}}$ и $b_{558\text{IV}}$) из мембран эритроцитов. Указанные вещества выделяли и очищали по способу [8], используя методы ионообменной хроматографии на целлюлозах DE-52 и KM-52 (фирма "Whatman", Англия) и гель-фильтрации на биогелях P-60 и P-150 (фирма "Reanal", Венгрия).

Супероксиддисмутазную активность полученных функций определяли нитротетразолиевым (HTC) методом [23], принимая за единицу активности то количество фермента, которое способно ингибировать процесс образования формазана при восстановлении HTC супероксидными радикалами (O_2^-) на 50%.

Каталазную активность определяли по методу [9], принимая за единицу активности то количество фермента, которое вызывает расщепление (за 1 мин при 20°C) H_2O_2 в количестве $\Delta A 240=0,01$ (это разница величин оптического поглощения перекиси водорода до и после подачи фермента при 240 нм). Активность ферментов была определена в расчете 1 мл белковой фракции.

Продукт ПОЛ – малоновый диальдегид (МДА) как количественный показатель для супрола определяли по общезвестному методу Владимира и др. [3] в присутствии аскорбата, его количественно выражали в н/моль на 1 мг белка по величине оптического поглощения этого липопротеина при 425–430 нм, для цитохромов $b_{558\text{III}}$ и $b_{558\text{IV}}$ – при 560 нм (окисленное состояние гемопротеинов).

Супрол активизировали путем присоединения этого липопротеина к следам Fe^{+3} , как это показано в работе [7].

O_2^- -продуцирующую способность супрола определяли нитротетразолиевым и адреналиновым методами на основании прироста поглощения формазана при 588 нм ($\Delta A 588$) или адренохрома – при 500 нм ($\Delta A 500$).

Содержание белка определяли методом Лоури [18]. Оптические спектры поглощения регистрировались прибором "Specord" (Германия) с длиной оптического пути – 1 см, при 20°.

В процедуре выделения и очистки белковых веществ были использованы центрифуги K-23 и K-24 (фирма "MLW Zentrifugenbaum Engelsdorf", Германия). Всего было проведено 4 выделения вышеуказанных белков (при каждом выделении брали 20 мл цельной крови).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли общизвестным методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При ПБ активность антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы) падает в 1,5-2 раза, особенно во время приступа. Содержание же новых прооксидантных гемопротеинов прооксидантного характера цитохромов b_{558III} и b_{558IV} повышенено в 2-3 раза, и это также более ощутимо во время приступа (табл. 1).

Таблица 1

Активность СОД, каталазы и количество (плотность оптического поглощения при 560 нм) цитохромов b_{558III} и b_{558IV} у больных ПБ, Р<0,05

Металлопротеины и активность ферментов	К	ОП-1	ОП-2
Цитохром b_{558III} (A_{560})	0.2±0.02	0.38±0.01	0.68±0.02
Цитохром b_{558IV} (A_{560})	0.12±0.02	0.17±0.03	0.24±0.02
Супероксиддисмутазная активность (ед/мл)	320±8	240±5	150±3
Каталазная активность (ед/мл)	1200±10	970±12	610±4

Таблица 2

Количество (оптическое поглощение), O_2^- -продуцирующая активность супрола, а также концентрация МДА в растворах активизированного супрола в сыворотке крови больных ПБ

Биохимические показатели	К	ОП-1	ОП-2
Плотность поглощения супрола при 430 нм	0.05±0.01	0.12±0.02	0.21±0.02
O_2^- -продуцирующая активность супрола (ΔA_{558})	0.20*	0.15**	0.22***
МДА нмоль/мг белка	85±2	123±6	210±8

Примечание. * — рост поглощения формазана при восстановлении НТС супероксидными радикалами в присутствии 5 нг супрола из донорской крови по сравнению с пробами без добавления супрола к реакционной смеси; ** — то же в присутствии 12 нг супрола из крови больных ПБ вне приступа; *** — то же во время приступа ПБ. Аналогичные результаты получаются и при окислении адреналина в адrenoхром (ΔA_{500}) супероксидными радикалами, генерированными активным супролом в таких же количествах (эти данные не приводятся)

Заметно повышается также количество супрола в сыворотке крови больных ПБ, особенно во время приступа (в 2–4 раза) (табл.2).

Фактический прирост количества белков прооксидантного характера цитохромов $b_{558\text{III}}$ и $b_{558\text{IV}}$, а также супрола происходит на фоне уменьшения активности антиоксидантных ферментов СОД и каталазы. Видимо, это связано с повышением уровня ПОЛ у больных ПБ, особенно во время приступа с участием активных соединений кислорода, которые способны различными механизмами инактивизировать СОД и каталазу [6,10,28].

Несмотря на то, что содержание супрола при ПБ повышенено приблизительно в 4 раза (количество МДА также повышается приблизительно в 2 раза), адекватного повышения активности этого липопротеина не происходит, более того, его активность продуцирования O_2^- падает (теряется способность активирования ионами Fe^{+3}).

В условиях *in vitro* показано, что при инкубировании раствора супрола в аэробных условиях при 4°C в течение 8–10 дней количество МДА в самом супроле возросло приблизительно в 2 раза и почти настолько же упала O_2^- -продуцирующая активность супрола [7].

Т.е. в условиях *in vitro* и *in vivo* в результате перекисного окисления супрола падает его способность активироваться ионами Fe^{+3} .

Возможно, и в условиях *in vivo* происходит активирование супрола в результате нарушения метаболизма железа (возможно при ПБ образуются "свободные" Fe^{+3} , которые всегда присутствуют в синовиальных и цереброспinalных жидкостях [16]). Адекватное повышение содержания цит. $b_{558\text{III}}$ и $b_{558\text{IV}}$, супрола и МДА предполагают участие этих прооксидантов в процессах ПОЛ, хотя бы путем продуцирования O_2^- , который является энергичным инициатором процесса ПОЛ [25]. Надо учесть и тот факт, что цитохромы $b_{558\text{IV}}$ являются субстратами для НАДРН-зависимых оксидоредуктаз, локализованных в мембранах форменных элементов крови и субклеточных образований. Эти ферменты продуцируют O_2^- , HO^- ; H_2O_2 , которые в физиологических концентрациях обезвреживают различные антигены (это один из возможных механизмов иммунной защиты) [12,24,26].

Полученные результаты дают основание предположить, что применение экзогенных антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, перулю-плазмин, трансферин, особенно их комбинация) даст хороший терапевтический эффект при ПБ путем регулирования активности процессов перекисеобразования и уровня эндогенных антиоксидантов. Тем более, что эти препараты широко применяются при лечении различных заболеваний оксидативно-стрессорного характера уже около 15 лет [14], и по своим антиоксидантным свойствам они гораздо эффективнее, чем витаминные антиоксиданты, применяемые для лечения больных ПБ [1,5].

Поступила 10.12.96

ՀԱԿԱԳՐԻ ԴԱՆՏԱՅԻՆ ԵՎ ՆՈՐ ՊՐՈՊՐԻՎԻԴԱՅԻՆ
ՄԵՏԱԼԱՊՐՈՏԵՐՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱՎՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՊԱՐՔԵՐԱՎԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՍՐ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵԶ

Վ.Ա.Հարույնյան, Մ.Ա.Սիմոնյան, Մ.Բ.Չակարյան,
Գ.Ա.Հակոբյան, Ռ.Մ.Սիմոնյան

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ժամանակ հակաօքսիդանտային ֆերմենտների (սուպերօքսիդիմուտազ և կատալազ) ակտիվությունը, հատկապես նոպայի ժամանակ, հզնուն է 1,5-2 անգամ, իսկ նոր պրոօքսիդանտային բնույթի հեմոպրոտեինների ցիտոպրոտոմներ b_{558III} , b_{558IV} և սուպրոլի քանակը բարձրանում է 2-3 անգամ:

Այս տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ՊՀ ժամանակ ակտիվացած են լիպիդների ազատ ռազմակալային օքսիդացման պրոցեսները, և էկզողեն հակաօքսիդանտային ֆերմենտների կիրառումը կարող է տալ լավ թերապետիկ արդյունք:

THE CHANGES OF ANTIOXIDANTS AND NEW PROOXIDIC METALOPROTEINES
LEVELS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH PERIODIC DISEASE

V.M.Haroutyunian, M.A.Simonian, M.B.Chakarian,
G.S.Hakopian, R.M.Simonian

In case of periodic disease (PD) the activity of antioxidant enzymes, (superoxide dismutase and catalase), decreases by 1,5-2 times, especially during the attack, while the level of haemoproteins of new prooxidants type, like cytochromes b_{558III} и b_{558IV} and suprole, is increased by 2-3 times.

All these data allow to make a conclusion that in PD the processes of oxidation of lipids free radicals are activated, and the administration of exogenic antioxidant enzymes will give a good therapeutic effect.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян Г.С. Некоторые подходы к патогенетическому лечению периодической болезни. Автореф. канд. дис., Ереван, 1993.
2. Бурлакова Е.Б., Джалабова М.И. Влияние липидов мембран на активность ферментов. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембронах. М., 1972.
4. Закарян А.Е., Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Интенсивность хемилюминесценции плазмы крови у больных периодической болезнью. Ж. Экспер. и клин. мед., 1993, 1-2, с.44.
5. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
6. Симонян М.А. SOD и новые системы продуцирования активных соединений кислорода. Автореф. докт. дис., Ереван, 1996.
7. Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симонян Р.М. NADPH-содержащая, O_2^- -продуцирующая липопротеиновая фракция из сыворотки крови. Выделение, очистка, краткая характеристика и механизм действия. Биохимия, 1996, 61(5), с. 932.
8. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. Способ получения металлопротеинов. Изобретение N 000610. Патентное управление РА, Ереван, 1996.

9. Abel H. Methods of enzymatic analysis — Ed. Bergmeyer U. Acad. Press., N.Y. 1974, 2, p. 673.
10. Anneren K.G., Epstein C.J. Lipid peroxidation and SOD-1, and glutathione peroxidase activities in trisomy - 16 fetal mice and human trisomy - 21 fibroblasts. *Pediat. Res.*, 1987, 21(1), p.88.
11. Fridovich I. O_2^- - and SOD -s. *Ann. Rev. Biochem.*, 1995, 64, p.97.
12. Gabig T.G., Lefker B.A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, 118, p.430.
13. Girotti A.W., Thomas J.P. O_2^- - and H_2O_2 -dependent lipid peroxidation in intact and triton-dispersed erythrocyte membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, 118(2), p.474.
14. Greenwald R.A., Long T.J. SOD and catalase as therapeutic agents for human diseases. A critical review. *Free Rad. Biol. Med.*, 1990, 8(2), p. 201.
15. Gutteridge J.M.C. The role of O_2 and HO-radicals in phospholipid peroxidation catalyzed by iron salts. *FEBS Lett.*, 1982, 150(2), p. 454.
16. Gutteridge J.M.C., Rowley D.A., Halliwell B. *Biochem. J.*, 1981, 199, p. 263.
17. Kihara H. Stress and O_2^- -production by human neutrophils. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1992, 650 p. 307.
18. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. *J. Biol. Chem.*, 1951, 193, p. 265.
19. Luca A., Fsterbauer H. Lipid peroxidation in human diseases: Evidence of red cell oxidative stress after circulatory shock. *Free Rad. Biol. Med.*, 1989, 6(2), p.167.
20. Matkovics B., Laszlo A., Szabo L. A comparative study of SOD, catalase and lipid peroxidation in red blood cells from muscular dystrophy patient and normal controls. *Clin. Chim. Acta.*, 1982, 118(2-3), p.284.
21. Muller M., Dumdey R., Rappoport S. O_2^- in the metabolism of the red cell. *Biochim. Biophys. Acta*, 1983, 42(11-12), p.297.
22. Nishida T. Oxidative stress. Review. *Chikusan no Kenkyu*, 1994, 48(11), p. 1198.
23. Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K. The occurrence of O_2^- in the reaction of reduced PMS and O . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 46(2), p. 849.
24. Rossi P. The O_2^- -forming NADPH oxidase of the phagocytes:nature, mechanisms of activation and function. Review. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, 853(1), p.65.
25. Tien M., Svingen B.A., Aust S.D. O_2^- dependent lipid peroxidation. *Feder. Proceed.*, 1981, 40(2), p.179.
26. Segal A.W., Cross A.R., Garcia R.C. N. *Engl. J. Med.*, 1983, 308, p.245.
27. Tsan M.F. SOD and pulmonary oxygen toxicity. *Proceed. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1993, 203(3), p. 286.
28. Winterbourne C.C. Free radical toxicity and antioxidant defence. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, 22(11), p.877.

ВЛИЯНИЕ САЛБУТАМОЛА НА Е-РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

В.А.Аствацатрян, Л.А.Клоян, Р.А.Петросян

/Кафедра педиатрии №1 Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци,
Республиканская детская клиническая больница/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: β_2 -адренорецепторы, β_2 -адrenomиметик, периодическая болезнь, салбутамол, Т-лимфоциты, катехоламины

Иммунологические и нейрогенные (в частности, вегетативные) аспекты периодической болезни (ПБ) на сегодняшний день сложны и до конца не выяснены [1,2,5,6].

Циклическое течение ПБ диктует необходимость проведения исследований в обоих периодах заболевания: в приступе и межприступном периоде.

Целью настоящей работы являлось изучение действия β_2 -адrenomиметика салбутамола на Е-розеткообразование Т-лимфоцитов крови детей с ПБ в зависимости от периода заболевания.

Материал и методы

Обследовано 40 детей, из которых 27 страдали ПБ, не осложненной амилоидозом; 13 практически здоровых детей составили контрольную группу. Салбутамол употреблялся в концентрациях $10^{-5} M$ и $10^{-9} M$. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли из гепаринизированной периферической крови центрифугированием в одноступенчатом градиенте фиколл-верографин [6]. Для оценки влияния салбутамола на Е-розеткообразование лимфоциты в количестве $2 \cdot 10^6$ клеток/мл инкубировали с испытуемым препаратом в течение 15 мин, отмывали и ставили реакцию спонтанного розеткообразования с нативными эритроцитами барана [7]. В качестве контроля лимфоциты тех же здоровых и больных детей инкубировали в эквивалентном количестве среды 199.

Результаты обработаны статистически [3]. Достоверность различий между средними величинами определяли по "t" критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, средний уровень Т-лимфоцитов при ПБ у детей остается в пределах нормы и не обнаруживает существенной зависимости от периода заболевания. Так, в межприступном периоде имеется достоверное снижение уровня Т-лимфоцитов по сравнению с контролем, тогда как в периоде приступа независимо от используемой дозы салбутамол не влияет на Е-розеткообразование.

Для более тщательного анализа полученных данных мы разделили период приступа на 2 фазы: I фаза — высота приступа, когда болевой синдром резко выражен, II фаза — 2–3-й день приступа.

Таблица

Влияние салбутамола на Е-розеткообразование лимфоцитов крови детей с ПБ в различные периоды заболевания

Период заболевания	Содержание Т-клеток без инкубации, %	Содержание Т-клеток после инкубации с препаратом в дозе $10^{-5} M$, %	Содержание Т-клеток после инкубации с препаратом в дозе $10^{-9} M$, %
Межприступный	59.4±2.4	48.0±3.4*	48.0±3.6*
Приступ			
I фаза	57.0±2.6	61.0±3.5	58.0±3.5
II фаза	53.5±1.2	48.6±3.5	49.4±2.5
В целом	56.1±2.1	56.2±2.2	55.0±2.2
Здоровые	55.0±1.8	56.0±2.2	55.0±2.3

*—статистически достоверная разница с контролем

Из данных таблицы следует, что на высоте приступа салбутамол не влияет на Е-розеткообразование лимфоцитов крови. Во II фазе заболевания имеется тенденция к восстановлению данного явления — недостоверное незначительное снижение числа Т-лимфоцитов по сравнению с контролем. Вероятно, разница в эффекте связана с увеличением количества эндогенных катехоламинов в периоде выраженного болевого синдрома с тенденцией к снижению на 2-3-й день по сравнению с межприступным периодом.

Таким образом, адреномиметик салбутамол оказывает дозонезависимый ингибирующий эффект в межприступном периоде, не влияя на экспрессию Е-рецепторов на Т-лимфоцитах во время приступа, что свидетельствует о взаимосвязи симпатoadреналовых и иммунологических механизмов в патогенезе ПБ и диктует необходимость продолжения дальнейших исследований.

Поступила 03.08.94

**ՍԱԼԲՈՒՏԱՄՈԼԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ
Ե-ՎԱՐԴԱԿԱԳՈՅԱՅՑԱՎԱՆ ՎՐԱ ՊԱՐՔԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՏԱՐԲԵՐ
ՓՈՒԼԵՐՈՒՄ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Վ.Ա.Աստվածատրյան, Լ.Ա.Կծոյան, Ռ.Ա.Պետրոսյան

Ուսումնասիրվել է β_2 -ադրենոմիմետիկի ազդեցությունը պարբերական հիվանդությամբ տառապող երեխաների արյան լիմֆոցիտների Ե-վարդակագոյացման վրա: Որպես β_2 -ադրենոմիմետիկ օգտագործվել է սալբուտամոլ՝ հայտնի β_2 -ադրենոմիմետիկ, 10^{-5} Մ, 10^{-9} Մ խտություններով: Լիմֆոցիտների ինկորացիայի տևողությունը դեղամիջոցի հետ եղել է 15 րոպե:

Հաստատվել է, որ սալբուտամոլը, ազդեցություն չգործելով արյան լիմֆոցիտների վրա նոպայի շրջանում, ցուցաբերում է դրայից անկախ արգելակիչ ազդեցություն միջնոպյական շրջանում:

Ստացված ցուցանիշները խոսում են իմուն և սիմպաթոպարենալյային մեխանիզմների կապի մասին հիվանդության պարզենեցում և թելադրում են հետազոտությունների շարունակության անհրաժեշտությունը:

**THE SALBUTAMOL INFLUENCE ON E-ROSETTE FORMATION IN BLOOD
LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH PERIODIC DISEASE AT DIFFERENT STAGES**

V.A.Astvatsatryan, L.A.Ktsoyan, R.A.Petrosian

The influence of adrenoreceptor agonist salbutamol on the lymphocytes E-rosette formation has been investigated in different periods of periodic disease. The data obtained showed that inhibition of the E-rosette formation by salbutamol was absent during the fits. We observed decrease of the E-ROC after lymphocytes incubation with salbutamol between the attacks of the disease. The continuation of the research is necessary.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь, Ереван, 1982.
2. Астվածատրյան В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
3. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической и экспериментальной медицине. М., 1967.
4. Назаретян Э.Е., Овсепян А.А., Абрамян М.К. и др. О роли катехоламинов и гистамина в генезе воспаления при ПБ и перитонитах различного происхождения. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1983, XX111, 6, с.560.
5. Шахсуваров А.В., Кирақосян С.Е., Гамбаров С.С. и др. Изучение иммунопатологического статуса у детей с периодической болезнью. В кн.: Иммунология и иммунопатологические состояния у детей (тез. докл. Всес. научн. конф.) М., 1983, с. 298.
6. Bojum A.B. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968. 21, 27, p.77.
7. Jondal M., Holm Q., Wigzell H. J. Exp. Med., 1972, 136, p.207.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ

А.А. Саркисян, М.М. Папазян, Г.Г. Азатян, Н.А. Арикянц,
А.С. Баблоян, Э.Лойман

*/Кафедра детской хирургии и оперативной нефрологии НИЗ,
Детский лечебный центр "Арабкир",
Университетская детская клиника, Цюрих, Швейцария/
375014, Ереван, ул. Фурманова, 30*

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, дети, Армения

Со времен первого описания Брайтом в 1836г. острого постинфекционного (постстрептококкового) гломерулонефрита (ОПГН) отмечены многочисленные эпидемии заболевания в различных регионах мира. Распространенность ОПГН находится в непосредственной зависимости от социально-экономического уровня развития общества [15]. Последние десятилетия характеризуются непрерывным падением кривой заболеваемости ОПГН в мире [8,12,15]. На фоне подобной тенденции начиная с 1992 г. в Армении отмечается значительный рост числа детей с этой патологией.

Настоящая работа предпринята с целью выявления особенностей этиологии, клинических проявлений, течения и прогноза ОПГН в период пика заболеваемости в республике.

Материал и методы

Обследовано 157 детей в возрасте от 1 до 16 лет, поступивших в нефрологическое отделение с 1992 по 1996 г. Большинство пациентов были дошкольного и младшего школьного возраста, и только один ребенок был младше двух лет. Соотношение мальчиков и девочек составило 1,5:1, что соответствует данным литературы [1,8,15]. Диагноз ОПГН устанавливали при наличии по меньшей мере трех из нижеперечисленных четырех критериев: 1) развитие заболевания через 7–12 дней после предшествующей инфекции; 2) проявление в виде нефритического (отеки + гипертензия + макрогематурия) синдрома; 3) низкий уровень С3 компонента комплемента сыворотки крови; 4) высокий (>200 ИЕ/мл) титр антистрептолизина-О (АСЛО).

С3 компонента комплемента исследовали методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием чашек NOR-Partigen (Behring, США). Уровень АСЛ-О определяли в реакции латекс-агглютинации со стрептолизином-О (RapiTex, Behring, США). Катамнестические исследования результатов анализов мочи, почечных функций и С3 компонента комплемента проводили в сроки 3 и 6–12 месяцев от начала заболевания.

Нефрбиопсия проведена у 4 больных. Показаниями были отеки и/или гипертензия, сохраняющиеся более 3–4 недель, прогрессирующее снижение почечных функций, персистирующая гипокомплементемия и упорная продолжительная макрогематурия.

Всем детям назначали 14-дневный курс антибактериальной терапии пенициллином или его аналогами. При наличии отеков и гипертензии применяли симптоматические средства (диуретики, гипотензивные препараты). Один ребенок нуждался в проведении гемодиализа (8 сеансов). Троє больных с отеком легкого находились на искусственной вентиляции. Иммуносупрессивную терапию преднизолоном и циклофосфамидом получили трое пациентов с быстропрогрессирующими гломерулонефритом (БПГН). Реконвалесценцию констатировали при ликвидации отеков, гипертензии и стабильно нормальных анализах мочи.

Результаты и обсуждение

На заре изучения этиологии ОПГН в качестве предшествующей стрептококковой инфекции (СИ) нередко выступала скарлатина. В последующем до 85% случаев ОПГН ассоциировались с ангиной [1,14]. В тропических странах частой причиной ОПГН является кожная СИ [4]. Анализ этиологической структуры ОПГН у наших детей выявил, что наряду с респираторной инфекцией значительную роль в возникновении заболевания продолжает играть скарлатина. Нередкой причиной ОПГН была также кожная инфекция (импетиго). Любопытно отметить, что у большинства больных гнойнички на коже были вторичными по отношению к чесотке (рис.1).

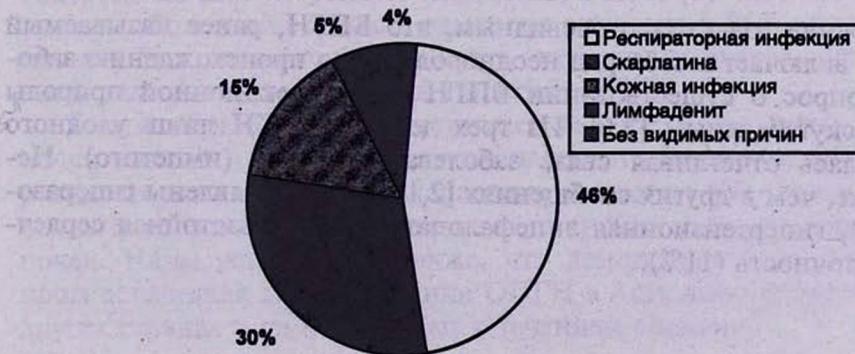


Рис. 1. Заболевания, предшествующие ОПГН (n=157)

Классический ОПГН протекает по типу нефритического синдрома. Однако в большинстве случаев (50–80%) отмечается субклиническое течение (изолированный мочевой синдром), которое затрудняет диагностику [12,13]. У подавляющего большинства наших пациентов ОПГН проявился нефритическим синдромом. Лишь у 1/5 больных имелся изолированный мочевой синдром. Причиной обращаемости в лечебные учреждения у них была макрогематурия. Мы уверены, что многие случаи ОПГН, единственными проявлениями которого были небольшие изменения в анализах мочи, оставались недиагностированными. Отдельные авторы сообщают о том, что у 20% детей ОПГН является результатом контакта с СИ в семье [7]. В связи с этим вполне обоснована рекомендация исследования мочи у всех детей в случае наличия в семье больного ОПГН. Семейные случаи заболевания нами отмечены в 4 случаях (9 пациентов). Нефротический синдром с гематурией и/или гипертензией в дебюте ОПГН встречается крайне редко и требует дифференциальной диагностики с другими вариантами гломерулонефрита [11]. Он отмечен у троих наших пациентов, у которых последующая нефробиопсия выявила полуулунный БПГН (рис. 2).

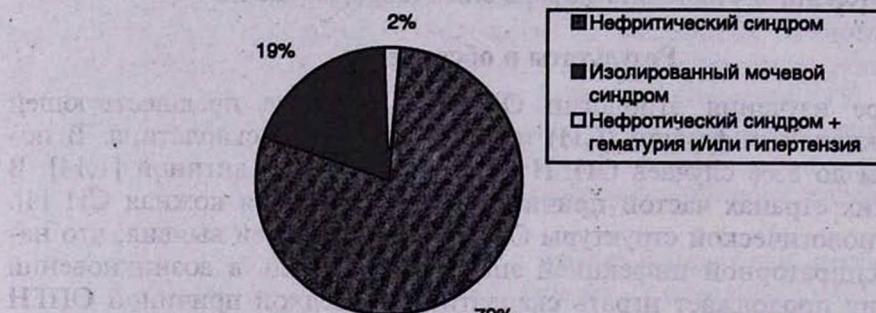


Рис. 2. Клиническая характеристика ОПГН у детей (n=157)

За последние годы стало очевидным, что БПГН, ранее называемый подострым, включает в себя ряд неоднородных по происхождению заболеваний. Вопрос о существовании БПГН постинфекционной природы остается дискутирующим [2,6]. Из трех детей с БПГН лишь у одного прослеживалась отчетливая связь заболевания с СИ (импетиго). Несколько реже, чем в других сообщениях [2,14], нами выявлены гиперазотемия (31%), гипертензионная энцефалопатия (4%) и застойная сердечная недостаточность (11%).

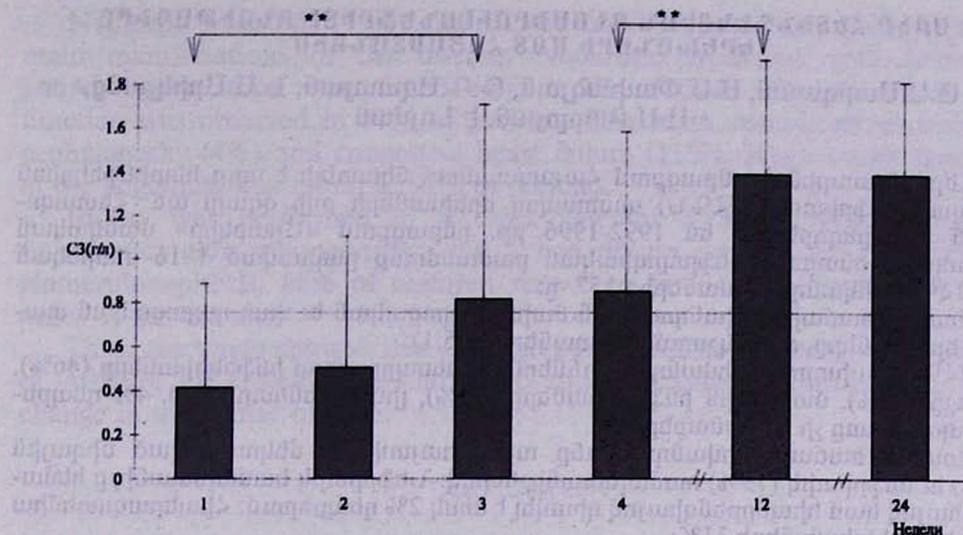


Рис. 3. С3 компонент комплемента сыворотки крови детей с ОПГН в различные сроки от начала заболевания ($n^*=222$).

* Количество проведенных анализов

** $P<0.02$

--- Нижняя граница нормы

На рис. 3 представлена эволюция уровня С3 компонента комплемента в зависимости от сроков его определения от начала ОПГН. Гипокомплементемия отмечена у 91% пациентов, обследованных на первой неделе заболевания. Уже на третьей неделе нормализация уровня С3 произошла у половины больных. Через 3 месяца лишь 1 ребенок имел гипокомплементемию. Различия между средними значениями показателя в зависимости от сроков заболевания были достоверными ($p < 0,02$).

Благоприятный прогноз ОПГН у большинства детей подтверждается данными литературы [5,9,10]. Лишь у немногих пациентов (в отдельных исследованиях до 20%) в ходе длительного наблюдения определяется гипертензия или умеренные изменения в моче [3]. Уже к 6-му месяцу от начала заболевания стойкая ремиссия отмечена у 86% наших детей. Относительная непродолжительность катамнестического наблюдения не позволила оценить отдаленный прогноз ОПГН.

Таким образом, ОПГН занимает важное место среди заболеваний почек у детей Армении. Наиболее частыми причинами ОПГН являются респираторная инфекция, скарлатина и кожная СИ, своевременное лечение которых в большинстве случаев может предотвратить поражение почек. Нами установлено также, что демографическая, клиническая и прогностическая характеристики ОПГН в Армении сходны с таковыми в других странах и не изменились с течением времени.

Поступила 30.07.1996

**ՍՈՒՐ ՀԵՏԻՆՅԵԿՑԻՈՆ ԳԼՈՍԵՐՈՒԼՈՆԵՖՐԻՏԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ
ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ**

Ա.Ա.Սարգսյան, Մ.Մ.Փափազյան, Գ.Գ.Ազատյան, Ն.Ա.Արիկյանց,
Ա.Ա.Բաբլոյան, Է.Լոյման

Վերջին տարինքի ընթացքում Հայաստանում նկատելի է սուր հետինֆեկցիոն զլոմերովանեֆրիտով (ԱՀԳՆ) տառապող երեխաների թվի զգայի աճ: Հետազոտման մեջ ընդորևկած են 1992-1996 թթ. ընթացքում «Արարակիր» մանկական բուժական կենտրոնի նեֆրոլոգիական բաժանմունք ընդունված 1-16 տարեկան 384 ԱՀԳՆ հիվանդ երեխաներից 157 -ը:

Սուսակե հաճախ հիվանդացել են նախադաշտական եւ վաղ դպրոցական տարիքի երեխաները, գերակշռում են տղաները (1.5:1):

ԱՀԳՆ նախորդող հիվանդություններն են ուսայիրատոր ինֆեկցիաները (46%), բութեղ (30%), մաշկային հնֆեկցիաները (15%), լիմֆադենիտը (5%), 4% դեպքերում պատճառը չի հայտնաբերվել:

Սուսակե հաճախ հիվանդությունը արտահայտվել է մեկուսացված միզային (19%) եւ նեֆրիտիկ (79%) համախտանիշներով: Նեֆրիտիկ համախտանիշը հեմատորիալ կամ հիպերթենզիայով դիտվել է սույ 2% դեպքերում: Հիպերազոտեմիա ունեցել են հիվանդների 31%:

Հիմնական բարդություններն են երե՛կիալ հիպերթենզիան, հիպերենզիոն էնցեֆալոպաթիան (4%) եւ սրտային կանգային անբավարարությունը (11%):

Հիվանդության սկզբում հիպոկոնդրենտեմիան հայտնաբերվել է 91% դեպքերում:

4 հիվանդների մոտ կատարվել է երիկամային բիոպսիա, որից 3-ում ախտորոշվել է հարաճող զլոմերովանեֆրիտ, 1 հիվանդի մոտ դիֆուզ պրոլիֆերատիվ էնզոկալիար զլոմերովանեֆրիտ:

Կլինիկալարորատոր բնմիսիա է դիտվել 86% մոտ հիվանդության սկզբից 6 ամիս եւ ավելի ժամկետներում:

Այսահուն, մեր կողմից ցոյց է տրված, որ ԱՀԳՆ դեմոգրաֆիկ, կլինիկական եւ երային բնութագրերը Հյաստանում ու այլ երկրներում նույնանման են եւ ժամանակի ընթացքում չեն փոփոխվել:

**CHARACTERISTIC FEATURES OF ACUTE POSTINFECTIOUS
GLOMERULONEPHRITIS OF CHILDREN IN ARMENIA**

A.A.Sarkissian, M.M.Papazian, G.G.Azatian, N.A.Arikants,
A.S.Babloyan, E.Leumann

The number of children with acute postinfectious (poststreptococcal) glomerulonephritis (APIGN) has considerably increased in Armenia during recent years. The aim of the present study was to determine special features of etiology, clinical manifestations and prognosis of APIGN epidemics in Armenia. The study covered 157 out of 384 children with APIGN in the age of 1 to 16 years, admitted to nephrology department of our centre from 1992 to 1996. The disease most often occurred in children of preschool and younger school age with male preponderance (1:1.5). APIGN was preceded by respiratory infection (46%), scarlet fever (30%), pyoderma (15%), lymphadenopathy (5%). The cause of APIGN was not determined in 4% of cases.

Nephritic syndrome (79%) and isolated urine abnormalities (19%) were the main manifestations of the disease. Nephrotic syndrome with hematuria and/or hypertension were noted only in 2% of cases. The decreased renal function was observed in 31% of patients. The main complications were encephalopathy (4%) and congestive heart failure (11%). Hypocomplementemia at the beginning was found in 91% of patients.

Biopsy was performed in 4 cases whereof 3 had rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis, and 1 had diffuse proliferative endocapillary glomerulonephritis. 86% of children recovered in 6 to 12 months from the onset of the disease.

Thus, the study showed that demographic, clinical and prognostic features of APIGN in Armenia are similar to those of other countries and didn't change in the course of time.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисян А.А. Этиологическое и патогенетическое значение стрептококковой инфекции при первичном гломерулонефrite у детей. Автореф. канд. дисс. М., 1991.
2. Angangoco R., Thiru S., Esnault V.L. M. et al. Does truly "idiopathic" crescentic glomerulonephritis exist? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, 9: 630.
3. Baldwin D.S., Gluck M.C., Schacht R.G., Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann. Int. Med.*, 1974, 80: 342.
4. Blumberg R.W., Feldman D.B. Observation on acute glomerulonephritis with impetigo. *J. Pediatr.*, 1962, 60: 677.
5. Clark G., White R.H., Glasgow E.F. et al. Poststreptococcal glomerulonephritis in children: clinicopathological correlation and long-term prognosis. *Pediat. Nephrol.*, 1988, 2: 381.
6. Couser W.G. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy. *Am. J. Kidney Dis.*, 1988, 11: 449.
7. Dodge W.F., Sparago B.H., Travis L.R. et al. Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children. *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286: 273.
8. Oner A., Demircin G., Bulbul M. Poststreptococcal acute glomerulonephritis in Turkey. *Acta Paediatr.*, 1995, 84: 817.
9. Popovic-Rolovic M., Kostic M., Antic-Peco A. et al. Medium and long-term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephron*, 1991, 58: 393.
10. Potter E.V., Lipschulte S.A., Abidh S. et al. Twelve to seventeen-year follow-up of patients with poststreptococcal glomerulonephritis in Trinidad. *N. Engl. J. Med.* 1982, 307: 725.
11. Prekash J.J. Nephritic syndrome in poststreptococcal glomerulonephritis. *J. Ind. Med. Assoc.*, 1986, 84: 105.
12. Roy S. III: Changing perspectives in children with poststreptococcal acute glomerulonephritis (PSAGN). 21-st Ann. Meet. Soc. Nephrol. San Antonio, 1988: 66.
13. Tejani A., Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and pathological concepts. *Nephron*, 1990, 51: 1.
14. Vancure A. Pathogenesis of acute glomerulonephritis. *Acta. Med. Scand.*, 1946, 134: 378.
15. Yap H-K., Chia K-S., Murugasu B. et al. Acute glomerulonephritis - changing patterns in Singapore children. *Pediat. Nephrol.*, 1990, 4: 482.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Р.Г.Мокациян, А.М.Кушлян, М.И.Агаджанов

/Ереванский государственный медицинский университет
им. М.Гераци, медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: воспалительные заболевания женских половых органов, окислительный стресс, свободные радикалы, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС).

Оксилительный стресс – совокупность метаболических и структурно-функциональных сдвигов в биомембранах, клетках и тканях, индуцированных повышенным уровнем свободных радикалов.

Свободные радикалы – это химические соединения с неспаренными электронами, обладающие высокой реакционной способностью. Реакции свободнорадикального окисления лежат в основе многих процессов, имеющих существенную биологическую значимость: ПОЛ, синтез и метаболизм простагландинов, простатицинов, тромбоксанов, лейкотриенов и стероидов; фагоцитоз, иммуногенез, детоксикация ксенобиотиков и т.д. В физиологической концентрации свободные радикалы нередко проявляют регуляторную роль, выступая в отдельных случаях в виде вторичных мессенджеров [18].

Токсический эффект повышенного уровня свободных радикалов в клетках реализуется повреждением биомембран, белков, ДНК, РНК, снижением активности ферментов, гормонов, целым рядом нарушений метаболизма, иммуногенеза и антиоксидантной защиты.

ПОЛ – это физиологический многоступенчатый процесс, протекающий на определенном стационарном уровне во всех биомембранах, регулирующий их структуру и функцию. Активность и направленность ПОЛ меняется под влиянием различных воздействий как внутренней, так и внешней среды, являясь своеобразным индикатором состояния гомеостаза в физиологических и экстремальных условиях.

Интенсификация ПОЛ является компонентом пускового механизма перестройки метаболизма при стрессе и адаптации [9]. Нами установлено, что при физиологически протекающей беременности и срочных родах адаптационные перестройки метаболизма аналогичны фазе срочной адаптации и проявляются некоторым активированием ПОЛ с одновре-

менной мобилизацией АОС, с ростом уровня α -ТФ в плазме крови и активированием антиоксидантных ферментов [10]. Степень участия ПОЛ в патогенезе той или иной патологии и заболевания различна: в одних случаях интенсификация ПОЛ является одной из причин возникновения и развития болезни, в других – дисбаланс в активности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты наступает на более поздних стадиях заболевания, в результате деструкции мембран, усугубляя тем самым метаболические сдвиги и замедляя процесс выздоровления.

Свободные радикалы играют определенную роль в патогенезе воспалительного процесса [14, 29]. При воспалении в фагоцитах увеличивается скорость образования кислородсодержащих радикалов и синглетного кислорода, которые, помимо разрушения патогенных микроорганизмов, повреждают ткани, во многом определяя сам процесс воспаления [23]. Установлено, что некоторые антибиотики (тетрациклин, доксициклин) наряду с антисептическим и противомикробным эффектом проявляют антиоксидантную активность [16].

В настоящем сообщении представлены результаты исследования активности ПОЛ, АОС, структурно-функциональной организации биомембран при воспалительных заболеваниях женских половых органов, обусловленных моно- и смешанными инфекциями. Несмотря на резкое различие в биологических свойствах возбудителей, все они вызывают сходные заболевания мочеполовой системы, что дает возможность условно объединить их по клинической характеристике в единую группу [7]. Эти инфекции объединяет прежде всего наклонность к длительному хроническому течению воспалительного процесса с частыми рецидивами и тенденцией к распространению (восходящая инфекция), возможность трансплацентарной передачи плоду, а также многосимптомность, схожесть и тяжесть осложнений. Иммунологические перестройки в организме при этих инфекциях характеризуются отсутствием стойкого иммунитета.

Учитывая возможность перехода заболевания в бессимптомное, латентное состояние, рекомендуется проводить комплексное лечение, включающее наряду с этиотропными антибактериальными лекарствами также патогенетические препараты. В этом аспекте изучение патогенетических основ оксидативного стресса при воспалительных заболеваниях женских половых органов является актуальным.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилась 61 пациентка, из них 30 – здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функциями составили 1-ю (контрольную) группу. Средний возраст женщин этой группы составлял $24,5 \pm 2,1$ года. Во 2-ю (основную) группу вошли пациентки (31) с воспалительными заболеваниями женских половых ор-

ганов, вызванных моно- и ассоциированными инфекциями (урогенитальный хламидиоз, уреоплазмоз, гарднерелез и генитальный вирус). У 10 женщин этой группы был выявлен хронический эндометрит с сальпингоофоритом, у 6 – хронический эндометрит, у 5 – хронический сальпингоофорит, у 10 – эндоцервичит.

У 22 пациенток воспалительные заболевания женских половых органов были вызваны моноинфекцией: у 11 – отмечался урогенитальный хламидиоз, у 9 – уреоплазмоз, у 2 – генитальный герпес. У 9 пациенток была выявлена смешанная инфекция: у 7 – были ассоциированы две инфекции (хламидиоз и уреоплазмоз; хламидиоз и генитальный герпес; хламидиоз и гарднерелез), у 2 – три (хламидиоз, уреоплазмоз, генитальный герпес; хламидиоз, уреоплазмоз и гарднерелез).

Нарушение менструального цикла было выявлено у 12 пациенток; вторичная аменорея (синдром Ашермана) – у одной: у 3 – дисфункциональные маточные кровотечения, у 8 – альгоменорея. Репродуктивная функция была нарушена у 16 пациенток: у 11 – отмечалось первичное бесплодие, у 3 – вторичное бесплодие, у 2 – невынашивание. Средний возраст женщин 2-ой группы составлял $26,6 \pm 1,1$ годам.

Активность ПОЛ в эритроцитарных мембранах определяли в системах индуцированного аскорбатзависимого переокисления (АЗП) и NADPH-зависимого (НЗП) колориметрическим методом по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [4].

Мембранны эритроцитов выделили по методу Limber [21]. В качестве модели биомембран была выбрана эритроцитарная, т.к. метаболические перестройки ее липидной фазы как "зеркало" отражают общие направления обмена в других биомембранах [8].

Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах и плазме крови ацилгидроперекисей (АГП), дисновых конъюгантов (ДК) определяли спектрофотометрически [5,6], МДА – колориметрически [28], шиффовых оснований (ШО) – флуорометрически [10]. Уровень а-токоферола (α -ТФ) в эритроцитарных мембранах и плазме крови определяли флуорометрически по Duggan [15]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе феназинметосульфат NADH – нитротетразолий синий [25]. Активность глукозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли спектрофотометрически по увеличению интенсивности поглощения при 340 nm [17], активность глутатионредуктазы (ГР) – по Pinto, Bartley [26], суммарную пероксидазную активность (СПА) плазмы крови – по А.А. Покровскому [11]. Активность гистидазы и уроканиназы [2], а также содержание средних молекул [3] в плазме крови определяли спектрофотометрически, содержание белка в пробах – по Lowry [24].

Результаты и обсуждение

На модели эритроцитарной мембраны нами установлено, что при воспалительных заболеваниях женских половых органов в биомембранных в результате дисбаланса в степени активирования систем, генерирующих липоперекиси, и мобилизации АОС реализуется окислительный стресс. Активность АЗП и НЗП возрастает примерно в 2,5 раза (табл. 1). В плазме крови и эритроцитарных мембранных значительно накапливаются агрессивные продукты свободнорадикального окисления липидов. Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ – АГП, ДК и МДА – повышается примерно в 1,6–2 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Конечные продукты ПОЛ ШО образуются при взаимодействии МДА со свободными амино-группами белков и других биополимеров. Повышение их концентрации нарушает структуру биомембранных, рецепторов, изменяет активность ферментов. Модификация белков с помощью МДА усиливает примерно в 4–8 раз их иммуно-химические свойства [27]. У МДА модифицированных белков выявлена способность к аутоиммуногенезу [12,19]. При ожогах установлена обратная корреляция между уровнем МДА в плазме крови и способностью нейтрофилов к фагоцитозу. Антиоксидантная коррекция интенсивности ПОЛ защищает в определенной степени фагоцитарную функцию нейтрофилов [13]. Высказано предположение, что адекватность адаптивных процессов ПОЛ в тканях на клеточном уровне соответствует динамике МДА в плазме крови [20]. У пациенток 2-ой группы установлено резкое увеличение (в 6 раз) количества ШО в эритроцитарных мембранных и на 40% в плазме крови (табл. 1).

Результаты наших исследований и литературные данные обосновывают возможную патогенетическую роль оксидативного стресса в иммунных перестройках при урогенитальных инфекциях.

Система реакций ПОЛ состоит из большого числа взаимосвязанных составляющих, изменение количественных и качественных характеристик каждого отдельного компонента индуцирует сдвиги по всей цепи, регуляция процесса осуществляется по замкнутому контуру, по принципу отрицательной обратной связи [1].

Динамическая стационарность реакций свободнорадикального окисления липидов обеспечивается четкой работой АОС, включающей комплекс ферментов антирадикальной защиты и ряд биоантиоксидантов. α -ТФ – полифункциональное соединение, регуляторная роль которого реализуется многогранно, является структурным компонентом всех биомембранных, определяет плотность упаковки ее липидной фазы, защищает ненасыщенные жирные кислоты от ПОЛ. α -ТФ гасит агрессивные формы кислорода – синглетный кислород, супероксидный анион-радикал, а также обрывает цепь свободнорадикального окисления липидов путем детоксикации перекисных радикалов [1, 22].

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП (nM МДА на mg белка), содержание АГП ($\text{ед}/\text{mg}$ белка, $\text{ед}/\text{ml}$ плазмы), ДК (nM/mg белка, nM/ml плазмы), МДА (nM/mg белка и nM/ml плазмы), ШО ($\text{ед}/\text{mg}$ белка, $\text{ед}/\text{ml}$ плазмы) в эритроцитарных мембранах и плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($M \pm m$)

Группа	АЗП	НЗП	АГП		ДК		МДА		ШО	
			плазма	эритроци-тарная мембрана	плазма	эритроци-тарная мембрана	плазма	эритроци-тарная мембрана	плазма	эритроци-тарная мембрана
1-я группа n=30	1,8±0,1	2,19±0,3	2,3±0,2	1,59±0,2	4,55±0,4	1,85±0,2	5,5±0,3	1,5±0,2	0,46±0,4	0,015±0,002
2-я группа n=31	4,64±0,2*	5,1±0,3*	4,0±0,27*	3,07±0,4*	7,15±0,3*	3,2±0,2*	7,9±0,7*	2,99±0,2*	0,64±0,06*	0,09±0,007

* Различия статистически достоверны по отношению к показателям контрольной группы. В табл. 2-4 обозначения те же

Наши исследования выявили у пациенток 2-ой группы три типа вовлеченности биоантиоксиданта α -ТФ в адаптационные перестройки метаболизма в экстремальной ситуации (табл. 2, рис. 1)

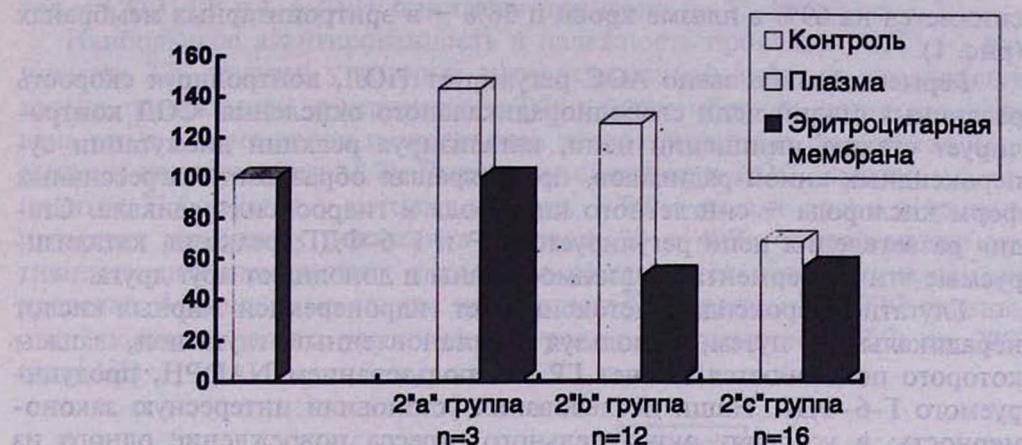


Рис. 1. Содержание α -ТФ (в % по отношению к контролю) в эритроцитарных мембранных и плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов

Таблица 2

Содержание α -ТФ в плазме крови (мг %) и эритроцитарных мембранных (мкг/мг белка) при воспалительных заболеваниях женских половых органов (M±m)

Группа	Плазма крови	Эритроцитарная мембрана
1-я группа n=30	1,02 ± 0,06	0,48 ± 0,03
2-я группа n=31	0,7 ± 0,01* n=16	0,27 ± 0,01* n=28
	1,33 ± 0,04* n=15	0,483 ± 0,01 n=3

При вовлеченности типа "а" – 2'a" группа (3 пациентки – 9,7%) – на фоне контрольного уровня α -ТФ в мембранных содержание его в плазме крови возрастает на 44% (рис. 1). Эти метаболические сдвиги соответствуют стадии острого стресса и срочной адаптации, когда мобилизация эндогенного α -ТФ из депо с перераспределением между биомембранными различных тканей направлена на коррекцию свободнорадикальных реакций с целью предотвращения повреждающих последствий стрессовых воздействий. При вовлеченности типа "б" – 2'b" группа (12 пациенток – 38,7%) – адаптационный прирост уровня α -ТФ в плазме крови на 27% происходит при выраженному антиоксидантном дефиците его в биомембранных (понижено на 48%). Это соответствует фазе повторяемого стресса,

когда мобилизация адаптивных механизмов не покрывает антиоксидантную недостаточность, возникшую от чрезмерной активации ПОЛ. И, наконец, при вовлеченности третьего типа – 2 "с" группа (16 пациенток – 51,6%) – выявляет срыв адаптационных систем – содержание α -ТФ снижается на 69% в плазме крови и 56% – в эритроцитарных мембранах (рис. 1).

Ферментативное звено АОС регулирует ПОЛ, контролируя скорость различных стадий цепи свободнорадикального окисления. СОД контролирует стадию инициации цепи, катализируя реакции дисмутации супероксидных анион-радикалов, предотвращая образование агрессивных форм кислорода – синглетного кислорода и гидроокисил радикала. Стадия разветвления цепи регулируется ГР и Г-6-ФДГ; реакции, катализируемые этими ферментами, взаимосвязаны и дополняют друг друга.

Глутатионпероксидаза детоксицирует гидроперекиси жирных кислот нерадикальным путем, используя восстановленный глутатион, запасы которого пополняются за счет ГР с использованием NADPH, продуцируемого Г-6-ФДГ. Наши исследования установили интересную закономерность: в условиях окислительного стресса повреждение одного из компонентов АОС вызывает адаптационную мобилизацию других звеньев. В случае дистресса выявляется выраженная антиоксидантная недостаточность со снижением активности почти всех компонентов АОС.

Наибольшую лабильность проявляет СОД: у 28 пациенток ее активность понижается на 48,4% и только у 3 находится на уровне контроля с некоторой тенденцией к повышению (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД (ед/мг белка), ГР (мМ/ми 1'), Г-6-ФДГ (нМ/мг белка) в крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов (M±m)

Группа	СОД	ГР	Г-6-ФДГ
1-я группа n=30	45,82±2,8	178,95±6,3	0,25±0,01
2-я группа n=31	23,66±1,6* n=28	95,4±5,8* n=20	0,18±0,008* n=15
	52,5±2,16 n=3	255,5±11,2* n=11	0,36±0,002* n=16

Активность ГР понижается на 46,7% у 20 пациенток и повышается на 43% у 11 (табл. 3). Диаметрально противоположные сдвиги в активности Г-6-ФДГ наблюдаются примерно у одинакового числа больных. У 15 пациенток активность Г-6-ФДГ понижается на 28%, и у 16 – повышается на 44% (табл. 3). Индивидуальные адаптационные перестройки в уровне биоантиоксиданта α -ТФ и активности антирадикальных ферментов проявляются в различном сочетании (рис. 1, 2).

Характер адаптационных сдвигов в АОС в экстремальных условиях зависит в каждом случае от исходного индивидуального антиоксидантного статуса. У пациенток 2 "а" группы ($n=3$) регуляция ПОЛ обеспечивается мобилизацией α -ТФ, т.к. активность антиоксидантных ферментов – СОД, ГР и Г-6-ФДГ понижена примерно на 25-40% (рис. 1,2).

Наибольшую адаптированность и надежность проявляет АОС у 3 пациенток 2 "б" группы, у которых антиоксидантный дефицит проявляется только понижением содержания α -ТФ в биомембранных, тогда как уровень его в плазме крови и активность антиоксидантных ферментов превышают контроль (рис. 1,2). Выраженный дефицит АОС выявлен у 6 пациенток 2 "с" группы, у которых уровень α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранных понижен в пределах 20 – 40%, одновременно активность антиоксидантных ферментов подавляется примерно в тех же пределах. Аналогичные сдвиги наблюдаются у 4 пациенток 2 "б" группы, отличающиеся только увеличением уровня плазменного α -ТФ на 28% (рис. 1,2)

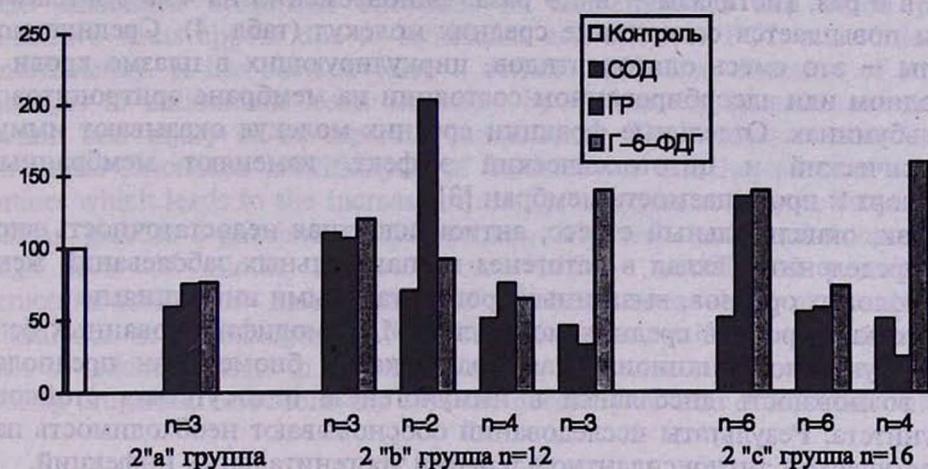


Рис. 2. Активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю) в крови женщин при воспалительных заболеваниях женских половых органов

Итак, несовершенство адаптационных метаболических перестроек АОС в условиях чрезмерной интенсификации ПОЛ при воспалительных заболеваниях женских половых органов проявляется дисбалансом в реакциях свободнорадикального окисления и значительным антиоксидантным дефицитом как в ферментативном, так и неферментативном звене.

Известно, что активация ПОЛ при стрессе, дефицит α -ТФ, накопление агрессивных продуктов свободнорадикального окисления, модификация количественного и качественного состава фосфолипидов мембран изменяют структурно-функциональную организацию биомембран [9].

У женщин 2-ой группы выявлено повреждение мембран эритроцитов и гепатоцитов по повышению активности маркерных ферментов в плазме крови (табл.4).

Таблица 4

Активность гистидазы ($\text{мкМ}/\text{л} \cdot 1'$), уроканиназы ($\text{мкМ}/\text{л} \cdot 1'$), Г-6-ФДГ ($\text{nМ}/\text{мл}$), СПА ($\text{ед}/\text{мл}$), средних молекул в плазме крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов ($\text{M}\pm\text{m}$)

Группа	Гистидаза	Уроканиназа	СПА	Г-6-ФДГ	Средние молекулы
1-я группа n=30	3,39±0,26	0,01±0,008	1,17±0,3	0,14±0,004	0,12±0,006
2-я группа n=31	6,38±0,3*	0,06±0,01*	15,2±1,2*	0,29±0,02*	0,175±0,009*

Активность СПА возрастает в 13 раз, Г-6-ФДГ – в 2 раза, уроканиназы – в 6 раз, гистидазы – в 1,9 раза. Одновременно на 45,8% в плазме крови повышается содержание средних молекул (табл. 4). Средние молекулы – это смесь олигопептидов, циркулирующих в плазме крови в свободном или адсорбированном состоянии на мемbrane эритроцитов и на альбуминах. Отдельные фракции средних молекул оказывают иммунотоксический и цитотоксический эффект, изменяют мембранный транспорт и проницаемость мембран [3].

Итак, окислительный стресс, антиоксидантная недостаточность вносят определенный вклад в патогенез воспалительных заболеваний женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями.

Высокий уровень средних молекул и МДА-модифицированных белков, структурно-функциональная модификация биомембран предполагают возможность дисбаланса в иммуногенезе и отсутствия стойкого иммунитета. Результаты исследований обосновывают необходимость патогенетической антиоксидантной терапии урогенитальных инфекций.

Поступила 12.12.96

**ՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ՍՏՐԵՍԸ ԿՎԱՅԻ ՍԵՌԱՎԿԱՆ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Հ.Հ.Մոկայան, Ա.Ա.Կուշկյան, Մ.Ի.Աղաջանով

Կանայի սեռական օրգանների բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ, որոնք ի հայտ են գալիս մոնուն- և աստցացված (միացյալ) ուրոզենիտալ ինֆեկցիաների շնորհիվ (խամիդիոզ, ուրեոպլազմոզ, գարդներելեզ և գենիտալ հերպես) բիոմեմբրաններում և արյան պլազմայում շնորհիվ լիալիդային գերօքսիդացման ռեակցիաների չափազանց մեծ ակտիվացմանն ու հակաօքսիդանտային անբավարությանը առաջ է գալիս օքսիդացիոն ստրեն: Բացահայտված է հակաօքսիդանտային ստրենի աղապտացիոն վիզովությունների որոշակի ինդիկիվուալ ուղղվածություն, որն արտահայտվում է նրա առանձին բաղադրամասների նորիլի-

զացիայի եւ վնասվածության տարրեր համակցումներով: Օրսիդացիոն ստրեսը ինդուկցում է էրիթրոցիտների եւ հեպատոցիտների բիոմեմբրանների կառուցվածքաֆունկցիոնալ մոդիֆիկացիան, որի մասին է վկայում արյան պլազմայիմ մարկերային ֆերմենտների (գլուկոզ-6-ֆուչատեհիդրօգենազա, հիստիդազա եւ ուրոկանինազա) ակտիվության բարձրացումը:

Միջին մոլեկուլների եւ ՍԴ-մոդիֆիկացված սախտակուցների բարձր մակարդակը, բիոմեմբրանների կառուցվածքաֆունկցիոնալ մոդիֆիկացիան կարող են թերեկ համունուզենեզի դիրքալանսի:

Ստացված տվյալները հիմնավորում են օրսիդացիոն ստրեսի պարզենենուկ դերը խրոնիկական, ուժգույներն ընթացող բորբոքային ալրոցներում ուրոգենիտալ ինֆեկցիաների ժամանակ, ինչպես նաև նրանց հակաօքսիդանտային թերապիայի անհրաժեշտությունը:

AN OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF WOMEN SEXUAL ORGANS

R.G.Mokatsian, A.M.Kushkian, M.I.Aгаджанов

During inflammatory diseases of women sexual organs caused by mono- and associated urogenital infections in biomembranes and blood plasma oxidative stress appear due to significant activation of POL and antioxidant insufficiency. It has been revealed a definite individual direction of adaptive changes in antioxidant stress expressed by various combinations of mobolization and injury of its separate components. The oxidative stress induces structural-functional modification of erythrocytes and hepatocytes biomembranes which leads to the increase of marker enzymes activity in blood plasma (SPA, glucose-6-phosphatedehidrogenase, histidase and urokaninase). The high level of middle molecules and MDA-modified proteins, the structural-functional modification of biomembranes show a possibility of disbalance in immunogenesis. The received data testify to the pathogenetic role of oxidative stress in chronic relapsing character of inflammatory process during urogenital infections and also the necessity of their antioxidant therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты. Успехи химии, 1985, IV, 9. с.1540.
2. Бурубин В.А., Лихачева Н.В., Абгарова Е.А. Определение активности уроканиназы в сыворотке крови и ткани печени (микрометод). Лаб. дело, 1978, 11, с.650.
3. Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Габриелян Н.И. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. Анестезиол. и реаниматол., 1987, 2, с. 37.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранных. М., 1972.
5. Гаврилов В.В., Меликорудко М.И. Ацилгидроперекиси плазмы крови. Лаб. дело., 1983, 3, с. 11.
6. Голиков П.П., Давыдов П.П., Матвеев С.Б. Механизм активации перекисного окисления липидов и мобилизация эндогенного антиоксиданта α -токоферола при стрессе. Вопр. мед. химии, 1987, 33, 1 с. 47.

7. Козлова В.И., Пухнер А.Б. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1995.
8. Попухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Каган Э.М. Холестериноз. М., 1983.
9. Микаелян Э.М. Регуляция перекисного окисления липидов при стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1989.
10. Мокациян Р.Г. Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови рожениц и их новорожденных при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дис. канд. Тбилиси, 1990.
11. Покровский А.А. Определение незначительных концентраций гемоглобина, растворенного в плазме крови. Биохимические методы исследования в клинике. Мед., 1969.
12. Amara A., Constans J., Changier C. et al. Autoantibodies to malondialdehyde-modified epitope in connective tissue diseases and vasculitides. Clin. Exp. Immunol., 1995, 101(2), p. 233.
13. Chai J., Guo Z., Shoug L. Protective effects of vitamine E on impaired neutrophil function in patients with severe burn. Chung. Hua. Cheng. Hsing Shao Shang. Wai. Ko. Tsa. Chin., 1995, Jun., 11(1), p. 32.
14. Del Meastro R.F. Free radical injury during inflammation. Free Radic. Mol. Biol. Aging and Disease Meet., Washington D.C., Oct. 6-8, 1983, New York, 1984, p. 87.
15. Duggan D.D. Spectrofluorometric determination of tocopherols. Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
16. Firatli E., Unal T., Onan U., Sandalli P. Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. J. Can. Periodontal., 1994, Nov., 21(10), p. 680.
17. Glock G.E., McLean P. Further studies on properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate hydrogenase of rat liver. Biochem. J. 1963, 55, 3, p. 400.
18. Housset B. Free radicals and respiratory pathology. C.R. Sciences Soc. Biol. Fil., 1994, 188(4), 321.
19. Jansen H., Ghanem H., Kuypers J.H., Birkenhager J.C. Autoantibodies against malondialdehyde-modified LDL are elevated in subjects with an LDL subclass pattern B. Atherosclerosis, 1995, Jun., 115(2), p. 255.
20. Karlov V.N., Balandina T.N. New methodological approaches in assessing adaptive body reactions in the system of flight medicine expertise. Aviakosm. Ekolog. Mod., 1995, 29(2), p. 28.
21. Limber G.B., Davie R.E., Baur A.M. Acrylamine gelectrophoresis studies of human erythrocyte membrane. Blood, 1970, 36, 2, p. 111.
22. Littari G., Lippa S., de Sole P. et al. Quenching of singlet oxygen by D-l-tocopherol in human granulocytes. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1984, 119, 3, p. 1056.
23. Londale D. Free oxygen radicals and diseases. Year Nutr. Med., 1986. New Canaan, Conn., 1986, p. 85.
24. Lowry O.H., Rosenbrong N.S., Fars A.L. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
25. Nishikimi M., Rao N.A., Vadi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
26. Pinto R.E., Barley V. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activites and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. Biochem. J., 1969, 112, p. 109.
27. Tani H., Matsuda T., Nakamura R. Enhancing effect of malondialdehyde modification on the mouse IgE response to protein antigens. Agric. Biol. Chem., 1995, 54(9), p. 2323.
28. Yoshioka T., Kawada, Shinado T., Mori M. Lipid in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 372.
29. Zima T., Stipek S., Tesar V. et al. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. Cas. Lek. Cesk., 1995, 134(10), p. 291.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

Г.А.Галстян, С.Г.Карапетян, А.В.Антаранян, Г.С.Карапетян,
Д.А.Симонян

*/Кафедра детской хирургии Ереванского государственного
медицинского университета им. М.Гераци/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: доброкачественные опухоли костей, аутотрансплантация, резекция опухоли

Одной из актуальных проблем детской ортопедии в настоящее время является лечение детей с доброкачественными опухолями и опухолевидными поражениями костей. Многие из этих процессов имеют склонность к малигнизации, поэтому немаловажная роль принадлежит их раннему выявлению и хирургическому лечению.

До последнего времени в вопросах лечения данной категории больных существовали определенные разногласия. Так, открытым остается вопрос об объеме производимого вмешательства (экскюхлеация или резекция), не решена окончательно проблема выбора адекватного костно-пластика материала для замещения дефектов, образующихся при удалении патологического очага.

Настоящая работа основана на материалах клинических наблюдений 59 больных с доброкачественными опухолями костей, оперированных на клинических базах кафедры детской хирургии (4-я ДКБ и ДБСП) за последние 15 лет.

Таблица 1

Нозологическая форма	Число больных
Остеохондрома	27
Остеоид-остеома	3
Остеома	2
Остеобластокластома	8
Солитарная костная киста	6
Хондрома	13
ВСЕГО	59

В табл. 1 показано распределение больных по нозологическим формам. Аналогичные данные приведены в литературе [3,8]. В табл. 2 представлено распределение опухолей по анатомическим зонам.

Таблица 2

Анатомическое расположение	Количество очагов
Бедренная кость	15
Плечевая кость	8
Большеберцовая кость	8
Малоберцовая кость	4
Фаланги пальцев кисти	9
Фаланги пальцев стопы	3
Кубовидная кость	3
Плюсневые кости	3
Пястные кости	1
Пяточная кость	1
Таранная кость	1
Локтевая кость	1
Лучевая кость	1
Грудина	1
Лопатка	1
ВСЕГО	60

У 2 больных было по 2 очага (остеохондромы обеих наружных лодыжек и хондromы обеих 5-х плюсневых костей). 7 детей поступили в клинику с патологическими переломами (5 – с остеобластокластомами и 2 – с солитарными кистами). Все больные перед операцией консультировались у онколога. Диагноз подтверждался патогистологическим исследованием операционного материала.

В первые 3 года всем оперированным производилась экскохлеация опухоли (11 больных). Из них у 7 размеры опухоли не превышали 2 см. В 5 из 7 случаев отдаленные результаты оказались хорошими и удовлетворительными. У 4 детей с размерами опухоли, превышающими 2 см экскохлеация не привела к излечению (во всех случаях опухоль рецидивировала через 6–7 месяцев после операции).

В связи с таким большим количеством неудовлетворительных результатов возникла необходимость применения радикальной методики – резекции кости в пределах здоровой ткани. При образовании дефектов для их закрытия использовался метод аутотрансплантации.

Экспериментальные разработки и многолетний клинический опыт свидетельствуют о высокой эффективности аутокости, а отсутствие проблем, связанных с антигенной несовместимостью донора и реципиента,

позволяет использовать ее в условиях любой клиники, добиваясь отличных результатов [1,2,4-7].

При аутотрансплантации мы применяем методику "вязанки хвороста", предусматривающую заполнение дефекта 8-10 тонкими пластина-ми, связанными несколькими кетгутовыми лигатурами.

Удаление опухоли в пределах здоровых тканей было применено нами у 47 больных. У 23 из них резекция была дополнена аутотрансплантаци-ей костью, взятой с гребня большеберцовой кости.

Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Б-ой А.С., 14 лет, поступил 17.08.92 г. в травматолого-ортопедическое отделение 4-й ДКБ с диагнозом "остеобластокластома верхней трети правой большеберцовой кости". 20.08.92 г. под общим обезболиванием произве-дена резекция опухоли в пределах здоровой кости с последующей ауто-трансплантацией костью, взятой из гребня большеберцовой кости другой ноги. Патогистологический диагноз — тот же. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением. На контрольной рентгенограмме через 6 месяцев видны следы склероза, через 1 год — полное срастание трансплантата с реципиентной костью и отсутствие рентге-нологических признаков рецидива. Функция конечностей не нарушена, болей в области голеней нет.

В отношении больных, поступивших в клинику с патологическими переломами, мы придерживались следующей тактики: при неагрессив-ных опухолях накладывалось скелетное вытяжение или гипсовая повязка, а после консолидации перелома производилось вмешательство. При агрессивных в онкологическом плане новообразованиях (например, ли-тическая форма остеобластокластомы) операция производилась в сроч-ном порядке после соответствующей предоперационной подготовки.

У одного ребенка через 12 часов после операции по поводу остеобла-стокластомы шейки бедренной кости наступила смерть при явлениях геморрагического шока. У остальных детей послеоперационный период протекал гладко, лишь у одного больного он осложнился нагноением операционной раны. Отдаленные результаты изучены у 40 больных в сроки от 3 месяцев до 7 лет. У одного ребенка после наступившей ма-лигнизации гигантоклеточной опухоли нижней трети бедренной кости была произведена верхняя ампутация бедра, и больной был отправлен в онкологический центр на последующую лучевую и химиотерапию. В ос-тальных 39 случаях результаты лечения были хорошими и удовлетвори-тельными.

Таким образом, предлагаемая нами тактика является весьма рацио-нальной, дающей небольшое число неудовлетворительных результатов.

Поступила 02.04.96

**ՈՍԿՐԵՐԻ ԲԱՐՈՐԱՎԿ ՈՒՋՈՒՑՔՆԵՐԻ ՎԵՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ՈՐՈՇ
ՀԱՐՑԵՐԸ ԵՐԵԽԱՎՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Գ.Ա.Գալստյան, Ս.Գ.Կարապետյան, Ա.Վ.Անտարանյան,
Գ.Ս.Կարապետյան, Դ.Ա.Սիմոնյան**

Տվյալ հոդվածում ներկայացված է հեղինակների կողմից ուսկըների քարորակ ուսուցքներով 59 հիվանդ երեխաների բուժման փորձը: Ցույց է տրված մոտեցումների էվլումագիան՝ էրսկինիացիայից մինչեւ առողջ հյուսվածքներում սահմանների կատարվող ուսպեկցիան, անհրաժեշտության դայրում լրացնելով այն առանձ-
տարանապատճեցիայով:

Հետազոտված են հեռակա արդյունքները, արված են եզրակացություններ:

**SOME ASPECTS OF OPERATIVE TREATMENT OF BONE'S BENIGN
TUMORS IN CHILDREN**

**G.A.Galstian, S.G.Karapetian, A.V.Antaranian,
G.S.Karapetian, D.A Simonian**

In this article the experience of authors in treatment of patients with benign tumors of bones in children is analyzed. The evolution of approaches to this contingent of patients is shown – from excochleation to more radical removal of the tumor within the limits of healthy tissues with further autotransplantation, if necessary. On the base of investigation of long-term results expedience of above mentioned tactics has been proved.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков М.В., Бизер В.А. Гомотрансплантация костной ткани у детей. М., 1969.
2. Зацепин С.Т. Сохранные операции при опухолях костей. М., 1984.
3. Марин И.М. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей костей. Кишинев, 1981.
4. Ткаченко С.С. Костная гомопластика. Л., 1970.
5. Чаклин В.Д. Костная пластика. М., 1971.
6. Чаклин В.Д. Опухоли костей и суставов. М., 1974.
7. Brunelli D.J. et al. Autograft Versus Allograft for benign lesions in children. Clin. Orth., 1982, 262, p. 26.
8. Graham W.H. Bone tumors. London, 1966.



ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ КРОВОСНАБЖЕНИЯ КУЛЬТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЕЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ

М.М.Мириджанян, В.Г.Оганесян

/Кафедра хирургии N1 Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци/
375025 Ереван, ул. Корюна 2

Ключевые слова: кровоснабжение, культи, двенадцатиперстная кишка

Возможности компенсации кровоснабжения культи двенадцатиперстной кишки (ДПК) после перевязки желудочно-двенадцатиперстной, верхних поджелудочно-двенадцатиперстных и атипичных сосудов изучены достаточно полно [1-4]. Однако вопрос о развитии ишемических некрозов культи в зависимости от вариантов образования поджелудочно-двенадцатиперстными сосудами артериальных дуг освещен недостаточно.

В связи с этим нами изучено 50 рентгеноангиограмм культи ДПК. Исследования проводились на трупах людей в возрасте от 18 до 72 лет. Во всех случаях рентгеноконтрастный водный раствор сурика вводили в верхнюю брыжеечную, а в 32 – и в желудочно-двенадцатиперстную артерию одномоментно под давлением 180 мм.рт.ст. при температуре раствора 37–40°С. Полученные рентгеноангиограммы позволили составить схематическое изображение сосудов артериальных дуг (рис. 1).

При инъекции сосудов культи ДПК только через верхнюю брыжеечную артерию в одном из 18 случаев не заполнились сосуды ее начального участка (рис. 2). При этом на ангиограмме не контрастировались передняя и задняя поджелудочно-двенадцатиперстные артериальные дуги, а определялись лишь нижние передняя и задняя поджелудочно-двенадцатиперстные артерии. Во втором случае не заполнились контрастным раствором сосуды задней стенки культи ДПК (рис.3). На ангиограмме определялась передняя поджелудочно-двенадцатиперстная артериальная дуга и задненижняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия. В этом случае для предупреждения вытекания контрастного раствора была предварительно перевязана желудочно-двенадцатиперстная артерия в месте ее деления на переднюю и заднюю верхние ветви. Поэтому

му контрастный раствор из передней артериальной дуги не мог попасть в верхнюю заднюю поджелудочно-двенадцатиперстную артерию.

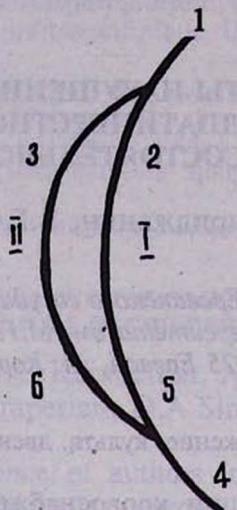


Рис.1 Схема сосудов и артериальных дуг ДПК:

- I – передняя поджелудочно-двенадцатиперстная артериальная дуга;
II – задняя поджелудочно-двенадцатиперстная артериальная дуга;
1 – желудочно-двенадцатиперстная артерия; 2 – передняя верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 3 – задняя верхняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 4 – верхняя брыжеечная артерия; 5 – передняя нижняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия; 6 – задняя нижняя поджелудочно-двенадцатиперстная артерия



Рис.2 Рентгеноангиограмма культи ДПК с бессосудистым участком

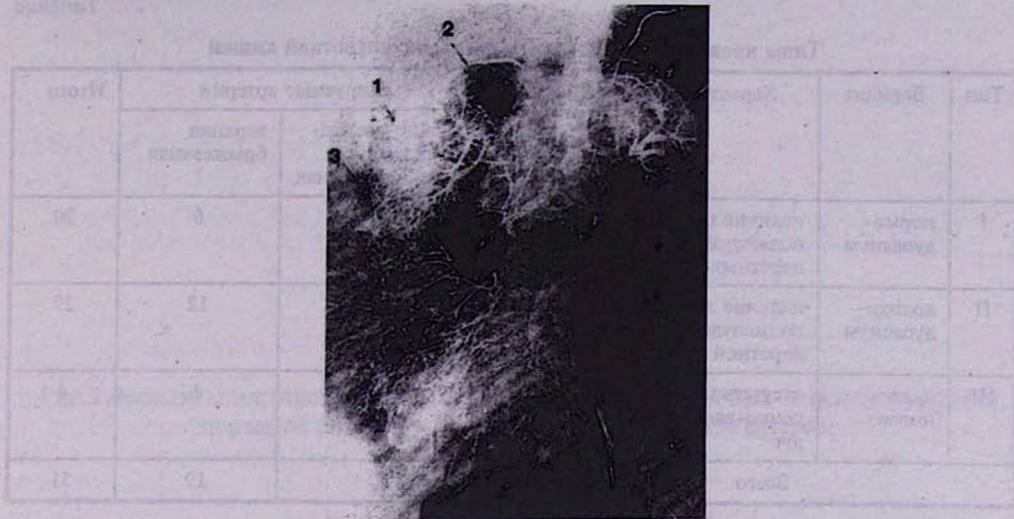


Рис.3 Рентгеноангиограмма культуры ДПК после рассечения ее с последующим расправлением на препаровальном столике:

1—задняя "бессосудистая" стенка; 2 — место ушивания (тканевой валик); 3 — передняя стенка

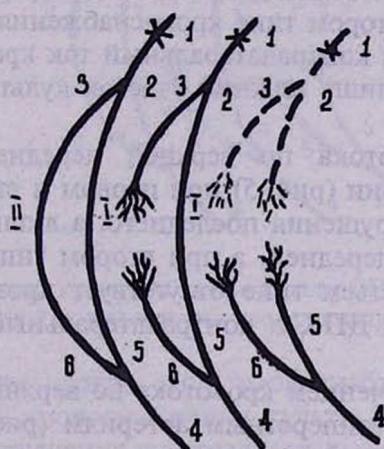


Рис.4 Варианты нарушений кровоснабжения культуры ДПК при перевязке желудочно-двенадцатиперстной артерии

В зависимости от вариантов желудка и ДПК и наличия артериальных поджелудочно-двенадцатиперстных дуг мы выделили три типа кровоснабжения культуры ДПК (табл.).

Проведенные исследования показали, что в зависимости от типа артериальных дуг культуры ДПК кровоснабжение может возникать различные ситуации нарушения ее кровоснабжения.

Таблица

Типы кровоснабжения культи двенадцатiperстной кишки

Тип	Вариант	Характеристика типов	Инъецируемые артерии		Итого
			желудочно-двенадцатiperстная и верхняя брыжеечная	верхняя брыжеечная	
I	нормо-дуоденум	наличие передней и задней поджелудочно-двенадцатiperстных дуг	14	6	20
II	долихо-дуоденум	наличие лишь передней поджелудочно-двенадцатiperстной дуги	15	12	27
III	дуоденоптоз	отсутствие обеих поджелудочно-двенадцатiperстных дуг	3	1	4
Всего			32	19	51

В случаях выключения кровотока по желудочно-двенадцатiperстной артерии (рис. 4) при первом типе кровоснабжения ток крови осуществляется по замкнутому кругу. Сохраняется контралатеральный кровоток по Р.Леришу, что имеет большое значение для нормальной микроциркуляции в тканях. При втором типе кровоснабжения кровоток идет по полукругу, но отсутствует контралатеральный ток крови. При третьем типе — снабжается кровью лишь нижний участок культи двенадцатiperстной кишки.

Выключение кровотока по верхней передней поджелудочно-двенадцатiperстной артерии (рис. 5) при первом и втором типе кровоснабжения не вызывает нарушения последнего, а лишь исчезает контралатеральный ток крови в передней, а при втором типе — и в задней стенке культи ДПК. При третьем типе отсутствует кровоснабжение передней верхней стенки культи ДПК и контралатеральный ток крови в области ее задней стенки.

Перевязка с выключением кровотока по верхним передней и задней поджелудочно-двенадцатiperстным артериям (рис. 6) при первом типе кровоснабжения не вызывает нарушения последнего, но исчезает контралатеральный ток крови. При втором типе отсутствует кровоснабжение задневерхней стенки культи ДПК, исчезает контралатеральный ток крови в области передней и задней стенки. При третьем типе не снабжается кровью начальный участок ДПК.

Следует отметить, что при перевязке верхней передней поджелудочно-двенадцатiperстной артерии в первом и втором вариантах культи ДПК сохраняется контралатеральный ток крови по Р.Леришу. При этом в первом варианте сохраняется кровоснабжение задней стенки культи ДПК, а в втором — передней. В третьем варианте из-за отсутствия альтернативных путей кровоснабжения из кишки в брюшную полость не попадают ни одна из ветвей верхней передней поджелудочно-двенадцатiperстной артерии.

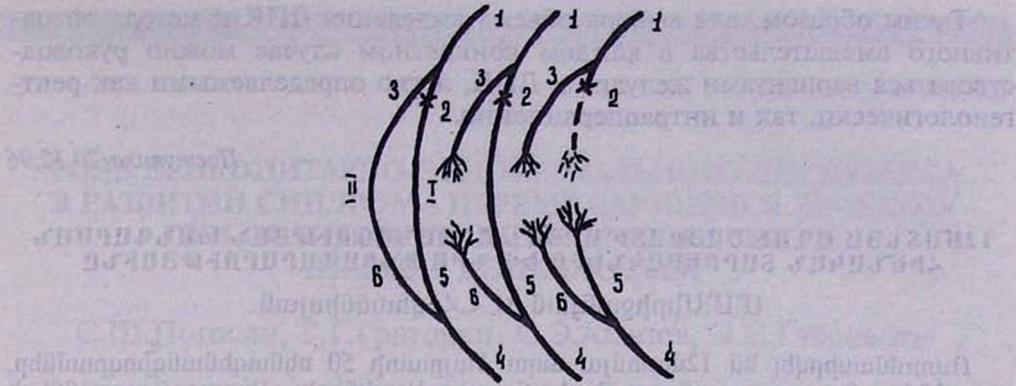


Рис.5 Варианты нарушений кровоснабжения культи ДПК при перевязке верхней передней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии

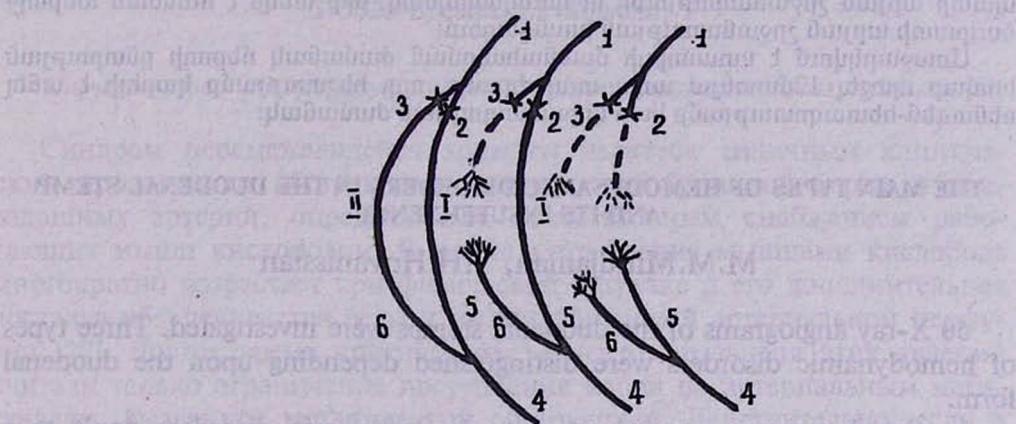


Рис.6 Варианты нарушений кровоснабжения культи ДПК при перевязке верхних передней и задней поджелудочно-двенадцатиперстных артерий

Таким образом, при первом типе кровоснабжения, т.е. при нормодуоденуме, нарушения кровоснабжения культи ДПК почти не происходит, имеется лишь нарушение контралатерального тока крови. Учитывая, что язвы при этом в основном образуются во внелуковичном отделе ДПК, без риска можно выделить луковицу как можно ниже.

При втором типе кровоснабжения, т.е. при доляходуоденуме, слишком низкое выделение дуоденума опасно в связи с перевязкой поджелудочно-двенадцатиперстных артерий и нарушением кровоснабжения культи ДПК.

При третьем типе кровоснабжения, т.е. при дуоденоптозе, нарушается кровоснабжение культи ДПК и нежелательно оголение ДПК. В этом случае лучше проводить операцию по Бильрот-1.

Таким образом, для выбора объема выделения ДПК и метода оперативного вмешательства в каждом конкретном случае можно руководствоваться вариантами желудка и ДПК, легко определяемыми как рентгенологически, так и интраоперационно.

Поступила 20.12.96

**12ՄԱՏՆՅԱ ԱԴՈՒ ԾԱՅՐԱՏԻ ԱՐՅԱՆ ԾՐՋԱՆԱՊՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ
ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՏԱՐԲԵՐՎԱԿՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**
Մ.Մ.Միրիջանյան, Վ.Հ.Հովհաննիսյան

Ուսումնասիրվել են 12մատնյա աղու ծայրատի 50 ռենտգենանգիոգրամներ, ըստ 12մատնյա աղու անատոմիական տարրերակների: Հետազոտությունների արդյունքում, ըստ 12մատնյա աղու կառուցվածքի, առանձնացվել է 3 տարրերակ նորմոդուրենում, որի ժամանակ ծայրատի արյան շրջանառության խանգարում չի լինում, դրիխտութենում, որի ժամանակ խանգարվում է միայն առաջնա-ստորին պատի արյան շրջանառությունը և դուրսենուածող, երբ տեղի է ունենում ամբողջ ծայրատի արյան շրջանառության խանգարում:

Սրացարկվում է ստամոքսի մասնահատման ժամանակ մեթոդի ընտրության համար որոշել 12մատնյա աղու տարրերակը, որը հեշտությամբ կարելի է անել ռենտգեն-հետազոտությամբ կամ վիրահատության ժամանակ:

**THE MAIN TYPES OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN THE DUODENAL STEMPS
AND ITS INSUFFICIENCY**

M.M.Miridjanian, V.H.Hovanissian

50 X-ray angiograms of the duodenal stems were investigated. Three types of hemodynamic disorders were distinguished depending upon the duodenal form.

In the first type, normoduodenum, hemodynamic disorders don't take place, in the second type, dolichoduodenum, the antero-inferior section has some disorders, and in the third type, duodenoptosis, the hemodynamic disorders are observed in the whole duodenal stem.

All three duodenal types are easily determined by X-ray examination and during the operation, which is very helpful for choosing the volume and method of surgical intervention in gastric resection.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давлетшин А.Х. Венозное кровоснабжение желудка и ДПК. Клин. хир., 1988, 3, с. 60.
2. Попов С.Д. Методы оперативного лечения дуоденальных язв. Вест. хир. им. Грекова, 1995, 6, с. 70.
3. Чесноков А.А. Особенности кровоснабжения двенадцатиперстной кишки. Автореф. дисс. канд., Пермь, 1975.
4. Fan S.T., Law W.I., Yip W.C. Surg. Gynecol. Obstet., 1988, 166, 4, p. 307.

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА
В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ХРОМОТЫ
ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.Ш.Погосян, Г.Г.Григорян, С.Э.Акопов, Э.С.Габриелян

/Центр сосудистой хирургии, Республиканский медицинский центр
"Армения", кафедра фармакологии Ереванского государственного
медицинского университета им. М.Гераци/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, эндотелиоциты, лейкоциты

Синдром перемежающейся хромоты является типичным клиническим проявлением обструктивных поражений брюшной аорты и подвздошных артерий, определяемым недостаточным снабжением работающих мышц кислородом. В норме потребление мышцами кислорода многократно возрастает при физической нагрузке и его дополнительная доставка обеспечивается резкой интенсификацией артериальной перфузии [12]. Долгое время критическим моментом развития этих явлений считали только ограничение поступления крови по артериальным магистральным, вызванное механической обструкцией. Действительно, если в норме магистральный кровоток увеличивается при физической нагрузке в несколько раз, то при облитерирующем атеросклерозе степень подобного усиления кровотока относительно невелика. Несомненно, этот патомеханизм развития перемежающейся хромоты имеет важное значение, однако является ли он единственным?

В последние годы появились отрывочные сообщения, указывающие на возможную важную роль остро возникающих микропиркуляторных расстройств в патогенезе синдрома перемежающейся хромоты, связанных с нарушением пассажа через микрососуды клеток крови и прежде всего полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ). Особый интерес к роли ПМЯЛ определяется морфофункциональными исследованиями микропиркуляторной сети скелетной мускулатуры и кожи нижних конечностей [3, 8]. Показано, что при снижении перфузионного давления в результате проксимального стеноза крупной артерии основной ток лейкоцитов смещается в микрокапиллярную сеть, которую они проходят только деформируясь. Это приводит к заполнению капиллярной сети лейко-

цитами, особенно усиливающемуся при физической нагрузке [10]. Если функциональное состояние лейкоцитов не нарушено, их аккумуляция в капиллярной сети не приводит к катастрофическим последствиям. Однако при интенсивном "прилипании" лейкоцитов к эндотелию, утрате ими деформируемости, их аккумуляция в капиллярной сети создает идеальные условия для "заклинивания" последней с развитием микроциркуляторных расстройств и нарушением процесса экстракции кислорода из крови. Это может быть связано как с внутрисосудистой активацией ПМЯЛ, так и с нарушением нормальных антиадгезивных свойств эндотелия. Целью настоящей работы явилось исследование этих двух основных факторов лейкоцитарно-эндотелиального дисбаланса у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне физической нагрузки.

Материал и методы

Нами обследовано 18 больных (мужчины) с II-III стадиями ишемии на фоне облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Все больные имели стенозирующе-окклюзирующее поражение аортоподвздошного сегмента. Больные были подвергнуты нагрузке на тренажере SICARD-440S (Siemens) при скорости движения ленты 3,5 км/час. Болевой синдром развивался после прохождения 100-400 м. Кровь на исследование забиралась из локтевой вены в покое до проведения теста и на высоте развития болевого синдрома.

Степень внутрисосудистой активации ПМЯЛ определяли по уровню в крови лейкоцитарной эластазы и лейкоцитарной β -глюкуронидазы. Активность лейкоцитарной эластазы определялась по методу Bieth и соавт. [2] с использованием специфического субстрата N-сукцинил-аланин- ρ -итроанилида (Calbiochem, San Diego, USA). Определение лейкоцитарной β -глюкуронидазы в плазме проводили использованием стандартных наборов Sigma. Параллельно проводилось радиоиммунологическое определение маркеров эндотелиальной дезорганизации, характеризующих увеличение его проадгезивных, протромбогенных свойств, — тромбомодулина (ТМД) и фактора Виллебранда (ФВ), уровень которых в плазме характеризует процесс поражения эндотелия [4,11]. Все определения проводились с использованием китов enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, Diagnostica Stago, Франция). Статистическое сравнение исследуемых параметров до и после нагрузки проводилось с использованием парного Т-критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований была проведена оценка уровней маркеров внутрисосудистой активации ПМЯЛ до и после тестовой нагрузки. Как видно из приведенных данных (рис. 1), после физической нагрузки

в плазме достоверно увеличивается содержание маркеров внутрисосудистой активации ПМЯЛ как эластазы, так β -глюкуронидазы.

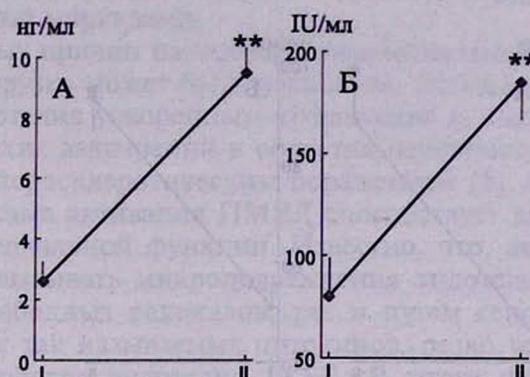


Рис. 1. Влияние физической нагрузки на уровни в плазме лейкоцитарной эластазы (А) и β -глюкуронидазы (Б). I – до физической нагрузки; II – после нагрузки на высоте болевого синдрома; ** $p < 0,01$

Полученные доказательства внутрисосудистой активации ПМЯЛ при физической нагрузке у больных облитерирующим атеросклерозом согласуются с литературными данными. Так, Neumann и соавт. [10] отметили при этих условиях уменьшение числа циркулирующих нейтрофилов, и особенно их активированных форм, в системной циркуляции за счет задержки активированных клеток в петлях капиллярной сети пораженных конечностей. В работе Giuffetti и соавт. [6] также показано, что при физической нагрузке в системной циркуляции уменьшается число клеток с высокой способностью к адгезии на эндотелии с одновременным ростом уровня продуктов свободнорадикального окисления в лейкоцитах.

Представляет интерес вопрос о причинах прогрессирующей активации ПМЯЛ при физической нагрузке. Хотя в настоящее время эти причины не могут считаться полностью установленными, ряд экспериментальных наблюдений позволяет предположить наличие двух основных факторов активации ПМЯЛ в этих условиях. Во-первых, само усиление кровотока через зону стенозированных сосудов может активировать клетки крови за счет резкого увеличения напряжения сдвига в зоне стеноэзирования [14]. Во-вторых, ПМЯЛ могут быть гиперактивированы за счет высвобождения при физической нагрузке активаторов из сосудистой стенки и других подлежащих тканей [1].

Однако физическая нагрузка может не только прямо влиять на функциональное состояние циркулирующих ПМЯЛ. Их внутрисосудистая активация может определяться и изменениями состояния эндотелия, развитием его дезорганизации с увеличением проадгезивных, протромбогенных свойств [7]. С целью выяснения вопроса, меняются ли

эти свойства эндотелия при физической нагрузке у больных облитерирующими атеросклерозом, нами была проанализирована динамика маркеров эндотелиальной дезорганизации – фВ и ТМД.

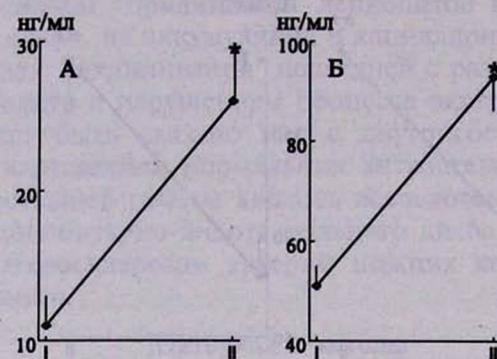


Рис. 2. Изменения концентрации фактора Виллебранда (А) и тромбомодулина (Б) при проведении нагрузки на тредмиле у больных облитерирующими атеросклерозом. I – до нагрузки; II – после нагрузки на высоте развития болевого синдрома; * $p < 0,001$

Результаты измерения их концентрации до и после физической нагрузки, приведенные на рис. 2, свидетельствуют, что для обоих маркеров концентрация в плазме резко и достоверно возрастала на высоте развития болевого синдрома. При этом была обнаружена прямая корреляция между уровнями роста содержания этих соединений и маркеров внутрисосудистой активации ПМЯЛ.

Таблица

Корреляционная матрица для изменений уровня маркеров лейкоцитарно-эндотелиального баланса после нагрузки на тредмиле

Параметр	Эластаза	β -глюкуронидаза
Фактор Виллебранда	+0,73 ($p < 0,001$)	+0,77 ($p < 0,01$)
Тромбомодулин	+0,79 ($p < 0,01$)	+0,69 ($p < 0,05$)

Как видно из корреляционной матрицы, приведенной в таблице, имеется тесная корреляция между увеличением концентрации обоих эндотелиальных маркеров и высвобождением лейкоцитарной эластазы и β -глюкуронидазы.

Полученные результаты указывают на углубление эндотелиальной дисфункции при физической нагрузке у больных с синдромом перемежающейся хромоты. Характер выявленных изменений показывает, что физическая нагрузка приводит к скачкообразному увеличению проадгезивных и противомобитических свойств эндотелия. Это еще более увели-

чивает вероятность массовой адгезии ПМЯЛ с развитием микроциркуляторных расстройств и формированием ишемического болевого синдрома, о чём свидетельствует также выявленная корреляция между гемоэндотелиальными маркерами.

Возможных причин нарастания эндотелиальной дисфункции при физической нагрузке может быть несколько. Возможно, например, травмирование эндотелия ускоренным кровотоком за счет возникновения микродинамических завихрений в областях неровностей сосудистой стенки, вызванных атеросклеротическим поражением [5]. Однако еще более вероятно, что сама активация ПМЯЛ способствует дальнейшей дезорганизации эндотелиальной функции. Известно, что, активированные лейкоциты могут вызывать микроповреждения эндотелия как за счет высвобождения свободных радикалов, так и путем секреции из адгезировавшихся клеток так называемых цитокинов, резко усиливающих протромбогенные свойства эндотелия [9,13]. В итоге формируется порочный круг, активация лейкоцитов приводит к поражению эндотелия и увеличению его адгезивности, что в свою очередь стимулирует адгезию и активацию новых порций лейкоцитов.

Итак, результаты проведенных нами исследований показали, что у больных с обструктивными поражениями магистральных артерий нижних конечностей физическая нагрузка приводит к дальнейшему скачкообразному углублению лейкоцитарно-тромбоцитарно-эндотелиального дисбаланса. Неизбежные при этом расстройства нутритивной перфузии могут накладываться на ограничения магистральной перфузии вследствие механических обструкций крупных артерий, совместно формируя острую ишемию тканей пораженных конечностей с соответствующими клиническими проявлениями.

Поступила 02.05.96

ԼԵՅՎՈՑԻՏԱՅԻ-ԷՆԴՈԹԵԼԻԱՅԻՆ ԴԻՄԲԱԼԱՆՍԻ ԴԵՐԸ ՍՏՈՐԻՆ
ՎԵՐՋՈՒՅԹՆԵՐԻ ԽՑԱՆԻՉ ԱՏԵՐՈՍԿԵԼԵՐՈՉԻ ԺԱՄԱՆԱԿՎ
ՄԵԶՑՆԴՎԵՎՈՂ ԿԱՂՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԱՏՎԵԼԵՔ ԶԱՐԳԱՅՄԱՆ ՄԵԶ

Ս. Պողոսյան, Գ. Գ. Գրիգորյան, Ս. Է. Ակոպով, Է. Ս. Գարբիելյան

Ցույց է տրված, որ այն անձանց մոտ, որոնք տառապում են ստորին վերջույթների խցանիչ ատերոսկելերոզով, որը կլինիկորեն արտահայտվում է մեջնդմիջնորդությամբ կաղության համախտանիշի ճեղով, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը առաջանում է առաջնային կազմակերպությամբ: Այս խանգարումները առաջանում են ցավային համախտանիշի զարգացման հետ գուգներաց եւ կարող են համարվել միկրոշրջանառական սուր խանգարումների առաջացման պատճառ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ:

Ենթադրվում է, որ այս խանգարումները՝ գումարվելով արյան մագիստրալ հոսքի սահմանափակումներին, պայմանավորված խոշոր անորների նեղացումով եւ խցանումով, առաջանում են վերջույթի սուր իշնիա, նյութափոխանակության խախտումներ եւ որպես արյունը՝ մեջնդմիջնորդության կաղություն:

ROLE OF LEUKOCYTE-ENDOTHELIAL DYSBALANCE IN DEVELOPING
INTERMITTENT CLAUDICATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL
OCCLUSIVE DISEASE

S.Sh.Poghossian, G.G.Grigorian, S.E.Akopov, E.S.Gabrielian

It has been shown that exercise leads to acute intravascular activation of leukocytes and progressive damage of the endothelium in patients with peripheral atherosclerosis, clinically displayed as the syndrome of intermittent claudication. The leukocyte-endothelial dysfunction revealed can be considered as a mechanism of acute microcirculatory disorders after exercise in peripheral atherosclerosis. It is suggested that such microcirculatory disorders together with a restriction of blood flow in large arteries due to their occlusive lesion lead to acute ischemia and metabolic disorders in the injured extremities resulting in intermittent claudication.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bernard C., Tedgui A.* Cytokine network and the vessel wall. Insights into septic shock pathogenesis. *Eur. Cytokine Netw.*, 1992, 3, 4, p. 19.
2. *Bieth J., Spiess B., Wermuth C.G.* The synthesis and analytical use of a highly sensitive and convenient substrate of elastase. *Biochem. Med.*, 1974, 11, 5, p. 350.
3. *Bixt A., Braide M., Bagge U.* The effect of hypoperfusion on the capillary distribution of leukocytes in cross striated muscle. *Microcirc. Endothelium Lymphatics*, 1987, 3, p. 383.
4. *Blann A.D.* Is raised von Willebrand factor a marker of endothelial cell damage? *Med. Hypotheses*, 1993, 41, 4, p. 419.
5. *Ernst E.* Blood is thicker than water: haemorheology in clinical practice. *Br. J. Clin. Pract.*, 1993, 46, 2, p. 85.
6. *Giuffetti G., Lombardini R., Paltriccia R. et al.* Human leucocyte-endothelial interactions in peripheral arterial occlusive disease. *J. Clin. Invest.*, 1994, 24, 1, p. 65.
7. *Granger D.N., Kubes P.* The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion *J. Leukoc. Biol.*, 1994, 55, 7, p. 662.
8. *Ley K., Meyer J.U., Intaglietta M., Arfors K.E.* Shunting of leukocytes in the rabbit tenuissimus muscle. *Am. J. Physiol.*, 1989, 256, 1, p. 85.
9. *Lefer A.M., Ma X.L.* Cytokines and growth factors in endothelial dysfunction. *Crit. Care. Med.*, 1993, 21, Suppl. 2, S. 9.
10. *Neumann F.J., Waas W., Diehm C. et al.* Activation and decreased deformability of neutrophils after intermittent claudication. *Circulation*, 1990, 82, 4, p. 922.
11. *Ohdama S., Takano S., Miyake S. et al.* Plasma thrombomodulin as a marker of vascular injuries in collagen vascular diseases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994, 101, 1, p. 109.
12. *Regensteiner J., Hargarten M., Rutherford R., Hiatt W.R.* Functional benefits of peripheral vascular bypass surgery for patients with intermittent claudication. *Angiology*, 1993b, 44, 1, p. 1.
13. *Schmid-Schönbein G.W.* The damaging potential of leukocyte activation in microcirculation. *Angiology*, 1993, 44, 1, p. 45.
14. *Wurzinger L.J., Schmid-Schönbein H.* The role of fluid dynamics in triggering and amplifying hemostatic reactions in thrombogenesis. *Monogr. Atheroscler.*, 1990, 15, p. 215.

УДК 616.7 + 616.831 + 616.33]:547.666.3

ВЛИЯНИЕ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРУ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЖЕЛУДКА ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

А.Т. Татевосян, А.С. Канаян, Л.В. Едигарова

/Кафедра фармакологии Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци/
Ереван 375025, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гипокинезия, локальный кровоток, головной мозг, желудок,
ГАМК-ергические средства

Длительное стрессорное воздействие любого генеза, являясь отражением системного нарушения регуляции всех органов и систем, сопровождается развитием полиорганной патологии [3,5,7]. Как было показано в наших ранних работах, при ограничении двигательной активности возникает ряд взаимообусловленных патологических процессов: гипоксия, нарушения взаимоотношений в системе "сосуд–кровь" с развитием сдвигов в гемостазе, метаболические изменения в липидном, белковом, электролитном обмене [1,2,9]. Целью данной работы явилось изучение влияния ГАМК-ергических средств на структурные компоненты головного мозга и желудка крыс в различные сроки гипокинезии (ГК).

Материал и методы

Экспериментальная ГК достигалась помещением животных в тесные индивидуальные клетки-пеналы [4]. Исследования проводились на 68 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г на 15-, 30-, 45- и 60-е сутки ГК. За 10 дней до наступления каждого конкретного срока ГК животным ежедневно внутрибрюшинно вводились ГАМК и пирацетам в дозе 5 мг/кг. Крысы были разделены на 3 группы: контроль (ГК конкретного срока); животные, которым вводилась ГАМК, и животные, которые получали пирацетам. Для исключения возможных сдвигов, обусловленных сезонными и возрастными изменениями организма животных, параллельно использовались также интактные крысы в качестве общего контроля.

Полученные данные обрабатывались с использованием критерия Стьюдента-Фишера и программы Foxgraph.

Результаты и обсуждение

По сравнению с интактными животными при ограничении двигательной активности у крыс наблюдается снижение содержания РНК в перикарионе нейроцитов коры. В больших пирамидах хроматофильное вещество приобретает грубодисперсный характер. В большом количестве встречаются пикноморфные и пикнотичные нейроциты, местами же замечается вакуолизация, хроматолиз, нейронофагия, особенно выраженные в слое больших пирамид коры. Местами в ткани мозга наблюдается выраженный периваскулярный отек.

В условиях 15-суточной ГК в слизистой оболочке желудка возникают микроциркуляторные расстройства в виде полнокровия, стаза и сладжирования эритроцитов в капиллярах и венулах, фибриновых микротромбов. Обнаружаются мелко- и крупноочаговые кровоизлияния, локализованные преимущественно в шеечных отделах желудочных желез. Микроциркуляторные расстройства сопровождаются образованием как микроэрозий, так и эрозий значительных размеров.

На 30-е сутки ГК наблюдается извращение реакции перикариона нейроцитов коры на постановку ШИК-реакции — нейроциты всех слоев коры приобретают бледную гомогенную или мелкодисперсную ШИК-позитивную окраску. Следует отметить также наличие в коре, особенно в слое больших пирамид, участков запустения, т.е. отсутствие нейроцитов на разрозненных ограниченных территориях. В коре пикнотичные нейроциты практически не выявляются, здесь превалируют явления нейронофагии и хроматолиза.

В то же время в желудке слизистая оболочка у всех животных атрофирована, складки слажены, у большинства животных обнаружаются многочисленные кровоизлияния, эрозии и изъязвления.

На 45-е сутки эксперимента сосуды сосудистых сплетений желудочных мозга расширены, полнокровны. В двух случаях наблюдаются кровоизлияния в полость III и боковых желудочков. У этих же животных обнаружаются мелкоочаговые кровоизлияния в веществе мозга (в т.ч. в коре). Во всех наблюдениях отмечается полнокровие сосудов, периваскулярный и перицеллюлярный отек. В отдельных случаях выявляется тромбоз единичных сосудов (гиалиновые тромбы).

Слизистая оболочка желудка в эти сроки ГК у всех крыс значительно атрофирована, анемична. Продление эксперимента до 60-ти суток выявило резкую атрофию слизистой оболочки желудка всех животных, а у одной из крыс обнаружена круглая язва с приподнятыми краями.

Применение известных ноотропов ГАМК и пирацетама в условиях ГК способствует некоторому сглаживанию резких нарушений морфологической картины в мозге и желудке. Так, на 15-е сутки ГК в поверхностных слоях коры лишь в отдельных нейроцитах замечается хроматолиз. Капилляры коры в основном хорошо раскрыты, местами расширены.

Отмечается нерезко выраженное расширение просвета венул, периваскулярный отек выражен слабо.

На 30-е сутки ГК в коре наряду с широко раскрытыми капиллярами, в большом количестве встречаются спавшиеся. Сосуды сосудистых сплетений содержат умеренное количество крови. Местами замечается слабо выраженный периваскулярный отек. Обнаруживаются кровоизлияния в полость желудочков. В одном случае – кровоизлияние в вещества мозга перивентрикулярной зоны.

На 30-е сутки ГК у подопытных животных, получавших ГАМК и пирацетам, в слизистой оболочке желудка не обнаружено микропиркуляторных и деструктивных изменений.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что ограничение двигательной активности приводит к нарушениям кровотока, особенно выраженным в системе микропиркуляции как мозговой ткани, так и желудка. Так, изменения в сосудистом русле головного мозга характеризуют снижение мозгового кровотока, в ряде случаев значительно выраженное [2,8]. Запасы гликогена в глиальных элементах истощаются уже в ранние сроки ГК, а в последующем гликоген практически не обнаруживается. Снижение количества функционально активных NH₂ групп белков и содержания рибонуклеопротеидов свидетельствуют об угнетении синтеза белка и, как следствие, – подавлении reparативных возможностей нейроцитов [10]. Обращает на себя внимание, что при ГК вследствие нарушения кровоснабжения желудка с признаками локального внутрисосудистого свертывания крови, развиваются дистрофические поражения его слизистой оболочки.

Введение ГАМК и пирацетама по предложенной схеме в условиях ГК, особенно в ранние сроки, снижает степень выраженности гемодинамических расстройств в мозговой ткани и желудке, оказывая тем самым протективное влияние на исследованные органы. Реализуется этот эффект путем воздействия как на центральные, так и на местные системы регуляции кровотока [2,6].

Поступила 11.02.97

ԳԱԿԹ-ԵՐԳԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹ-ԷԼՈՒԾ ԳԼՈՒՂԵԴՐ ԵՎ
ՍԱՍՈՔՄ ԿԱՌ-ՁՎԱԾՔՆԵՐԻ ՎՐԱ ԸՐԺՈՂՎԿԱՆ ՎԿՏՎՈՒԹՅԱՆ
ՍԱՀՄԱՆԱՓԿԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա.Թ.Թադեևսյան, Ա.Ա.Կանյան, Լ.Վ.Եղիքարովա

Сарфториалюан ակտիվության սահմանափակումը նպաստում է ուղեղային հյուսվածքի և ստամոքսի արյունանատակարարման խախտմանը, առաջացնում է անորների դիրքի փոփոխություն, որի հետեւանը վավերական փոփոխություն է ուղեղային արյան հոսքը: Սահմանափուլությունը NH₂ խմբերի նուկլեոպոտեիլիների քանակների իջեցումը նպաստում է հյուսվածքների նյութափոխանակության և վերականգնման ունակությունների իջեցմանը: Սիենույն ժամանակ ի հայտ են զայլս ստամոքսի լրձարադանքի սմուցման խանգարումներ, քանի որ նրա արյան մատակարարման

խաճաղբումը բերում է հյուսվածքի շնչառության բուլացման: ԳԱԿԹ-ի եւ պիրացետամի ներմուծումը շարժունակության ակտիվության սահմանափակման պայմաններում, հատկապես սկզբնական շրջանում, կանխում է ուղեղային հյուսվածքի եւ ստամոքսի արյունամատակարարման խաճարումների զարգացումը նապատում է ծեարանական պատկերի լավացմանը՝ կենտրոնական կարգավորիչ մեխանիզմների եւ ստամոքսի արյան հոսքի վրա բողած ազդեցությամբ:

THE INFLUENCE OF GABA-ERGIC REMEDIES ON BRAIN AND STOMACH STRUCTURE IN RESTRICTION OF MOVEMENT ACTIVITY

A.T.Tatevossian, A.S.Kanayan, L.V.Yedigarova

The restriction of movement activity leads to disturbances of blood circulation, causing changes in vessels' channels, characterised by decrease of blood flow in brain tissue and in stomach. The decrease of the content of functional active NH₂-groups of proteins and ribonucleoproteids testify to decrease of the protein synthesis intensity and depression of reparative possibilities by two organs. In hypokinesia condition arise dystrophic affections of the mucous membrane of the stomach, which are the result of hypoxia on the background of the hemodynamic disturbances. The influence of GABA and pyracetam in condition of the restricted movement activity, especially in early periods of the experiment decreases the degree of expressiveness of the local blood flow disturbances in brain tissue and in stomach and promotes protection of metabolic processes in the structure of the brain and stomach by its influence on the central and local regulating mechanisms of stomach blood flow.

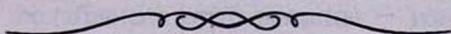
Thus, our data show that restriction of movement activity promotes disturbances of blood flow, which are more pronounced in the system of microcirculation in brain tissue and stomach.

GABA and pyracetam play protective role in this condition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян В.П., Канаян А.С., Едигарова Л.В. и др. Локальный мозговой кровоток и морфологическое состояние тканей мозга в условиях гипокинезии. Ж. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1994, 3, с. 71.
2. Акопян В.П., Балян Л.С., Едигарова Л.В., Kocharyan A.J., Mirkzoyan N.P. Мозговой кровоток, агрегируемость тромбоцитов в различные сроки гипокинезии и их регуляция антиагрегантами. Ж. Экспер. и клин. фармак. М., 1995, 5, с.16.
3. Инчина В.И., Зорькина А.В., Кудашкин С.С. и др. Оптимизация адаптационных процессов при пролонгированном иммобилизационном стрессе. В сб.: Патофизиология органов и систем. Типовые патофизиологические процессы. Тез.докл. I Российского конгресса по патофизиологии. М., 1996. с.328.
4. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.
5. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. М., 1979.
6. Мирзоян С.А., Tatevossyan A.T. Механизм противоизвленного действия медиаторных аминокислот их эндогенных метаболитов. Ереван, 1989.

7. Calogero A.E. Neurotransmitter regulation of the hypothalamic corticotropin releasing hormone neuron. In: Stress. Basic mechanisms and clinical implications. N.Y., 1995, 771: 31.
8. Hakopian V.P., Kanayan A.S., Melkonian K.V. The morphofunctional state of brain under conditions of hypokinesia and its possible pharmacological correction ways by GABA-ergic substances. Med.J.of the Islamic Rep. of Iran. Iran, 1996, 10, 2, p.153.
9. Yedigarova L., Hakopian V., Kocharian A., Mirzoyan N. The changes of cerebral blood flow and platelets' aggregation activity in hypokinesia condition. 34 Science Week, Syria, 1995, p. 168
10. Yedigarova L., Hakopian V., Sotski O., Gevorgian G. The influence of GABA and pyracetam on various sides of the organism functioning in hypokinesia condition. In: Abstract Book of the XIV International Symposium on Medicinal Chemistry. Netherlands, 1996, p.234.



МОРФОМЕТРИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ГЛАЗНЫХ ПРИДАТКОВ И ЕЕ РОЛЬ В ХИРУРГИИ ЭКСТРАОКУЛЯРНЫХ МЫШЦ

Д.В. Карапетян

/Республиканский офтальмологический центр МЗ РА/
375108 Ереван, ул. Фучика, 30

Ключевые слова: глазное яблоко, глазные придатки, морфометрия, экстраокулярные мышцы, хирургия

Содружественное косоглазие одна из наиболее частых патологий органа зрения детей [1]. При этом горизонтальная гетеротропия, по данным многих исследователей [2], более чем в трети случаев сочетается с вертикальной девиацией. Особенно часто это имеет место при врожденном содружественном косоглазии. К доминирующем этиологическим факторам последнего большинство авторов относят гиперфункцию нижней косой мышцы (НКМ) [9]. Для достижения симметричного положения глаз у таких больных, как правило, прибегают к хирургической коррекции [3].

Между тем выбор способов оперативного лечения больных с врожденным содружественным косоглазием, осложненным гиперфункцией НКМ, далеко не всегда представляется простой задачей.

Последнее, по нашему мнению, объяснимо полным учетом индивидуальных морфометрических особенностей больных. Особенно справедливо это применительно к хирургии НКМ.

Поэтому оценка эффективности различных способов оперативного лечения гиперфункционирующей НКМ сообразно с индивидуальными морфометрическими особенностями глазного яблока и глазных придатков оперируемых представляется нам актуальной теоретической и практической проблемой.

Материал и методы

Было обследовано 132 ребенка в возрасте от 2 до 7 лет с диагностированной гиперфункцией НКМ. При этом лишь у 4 из них (3,0%) отмечали изолированную первичную гиперфункцию НКМ; в остальных 128 случаях (97,0%) это состояние в прошлом сочеталось с врожденной содружественной эзотропией, которая на предшествующих этапах хирургического лечения (рецессия и резекция соответствующих горизонтальных окуломоторов) была устранена [1]. Обследование больных осущест-

влялось по общепринятым схеме и порядку [1]. В диагностике функций глазодвигателей использовали: упрощенное исследование поля взора, координетрию, метод "спровоцированной" диплопии и т.н. тест "три шага" [8]. Выраженность гиперфункции НКМ дифференцировали по M.Parks по четырем степеням. Односторонняя гиперфункция НКМ отмечалась у 14 пациентов (10,6%), двусторонняя — у остальных 118 (89,4%). I—IV степени гиперфункции НКМ были выявлены соответственно у 19 (14,4%), 40 (30,3%), 51 (38,6%) и 22 (16,7%) больных.

Определялись также длина передне-задней оси глаза (эхобиометрия прибором "Сонолаер-Л" модели САЛ-50-А), ширина и высота входа в орбиту.

Наиболее распространенный подход в хирургической коррекции гиперфункции НКМ — ослабление этой мышцы — имеет следующие разновидности (способы): полная миотомия НКМ у ее начала [10]; полная миотомия НКМ у места склерального прикрепления [6]; латеральная миоэктомия НКМ [4]; Z-образная миотомия латеральной части НКМ [5]; рецессия НКМ (на 6–14 мм) [11]; экстирпация НКМ [7].

Из всех перечисленных способов или им аналогичных, по нашему мнению, заслуживают внимания те, которые сохраняют плоскость мышечного действия. В ряде способов это отсутствует.

Так, полная миотомия НКМ у ее начала практически исключает функцию мышцы в последующем. Кроме того, выполнение ее связано с большим объемом вмешательства и травматичностью.

Полная миотомия НКМ у места склерального прикрепления в большей или меньшей степени сохраняет плоскость мышечного действия, легко исполнима. Но здесь необходимо еще установить, при какой степени гиперфункции НКМ можно результативно применять эту операцию.

Что же касается экстирпации НКМ, то эта операция применима лишь при крайне выраженных степенях ее гиперфункции.

Исходя из сказанного, из вышеупомянутых способов ослабления действия НКМ, нами были отобраны Z-образная миотомия, рецессия и латеральная миоэктомия, которые были применены соответственно у 8, 19 и 105 детей с гиперфункцией НКМ.

Результаты и обсуждение

У 8 больных с гиперфункцией I, II и III степени выполнена Z-образная миотомия. Причем симметричные операции проведены в 6 случаях, а на одном глазу — у 2 больных. Симметричные операции выполняли при гиперфункции НКМ II степени у 3 больных и при гиперфункции III степени — также у 3 больных. При гиперфункции I степени операции выполнены на одном глазу у 2 больных. Оценка эффекта операции по вертикальному компоненту производилась на 5–6-ой день после операции. В двух случаях при выполнении операции на одном глазу

по поводу гиперфункции II степени получено косметически полное устранение последствий гиперфункции НКМ. В то же время из 6 остальных случаев при выполнении симметричных операций на обоих глазах в 4 отмечалась гиперфункция II степени, а в 2 — гиперфункция НКМ I степени с асимметрией. Следует отметить, что Z-образная миотомия выполнялась на первом этапе хирургического лечения гиперфункции НКМ и только при слабых ее степенях. Из-за неэффективности Z-образной миотомии при устраниении гиперфункции НКМ в дальнейшем мы отказались от этой операции.

У 19 больных с гиперфункцией разных степеней выполнена рецессия нижней косой мышцы: симметричные операции на обоих глазах в 15 случаях, операции на одном глазу — в 4 случаях. Гиперфункция IV степени отмечалась у 2 больных, гиперфункция III степени — у 9, гиперфункция II степени — у 4 и гиперфункция I степени — у 4 больных. Оценка эффекта операции по вертикальному компоненту производилась на 5-й день после операции. Гиперфункция НКМ I и II степени была устранена во всех случаях, в том числе и при выполнении этой операции на одном глазу.

В то же время после операции у 5 больных отметили гиперфункцию II, а у 2 — I степени. Из-за неэффективности рецессии НКМ при гиперфункции III и IV степени в дальнейшем мы отказались от выполнения этой операции.

Полная латеральная дозированная миоэктомия НКМ выполнена у 105 пациентов, причем у 101 из них как второй этап операции по поводу хирургического лечения вертикальной девиации. При этом I—IV степени гиперфункции НКМ наблюдались соответственно у 13, 32, 41 и 19 больных. Симметричные операции выполнены у 95 больных. Оценка эффективности операции по вертикальному компоненту производилась на 5–6-ой день после операции. При гиперфункции I и II степени производилась миоэктомия на 12 мм, а при гиперфункции III и IV степени — на 14 мм. Косметически полное устранение последствий гиперфункции нижней косой мышцы по вертикальному компоненту (гипертропия менее 5 в первичной позиции и менее 10 в приведении) было зарегистрировано во всех случаях.

Длина передне-задней оси глаза, ширина и высота входа в орбиту варьировали соответственно 17,1–23,8 мм, 30,1–43,4 мм и 20,3–29,7 мм.

Учитывая вариабельность вышеотмеченных морфометрических показателей, а также отличие НКМ от прочих экстракулярных мышц по месту своего начала, можно высказать предположение о роли ширины входа в орбиту и соответственно длины НКМ в гиперфункции этой мышцы. В этом смысле вполне объяснима сравнительно высокая результативность способа латеральной миоэктомии в устраниении вертикальной гетеротропии.

Поступила 17.02.97

**ԱԿՆԱԳՆԴԻ ԵՎ ԱԿՆԱՀԱՎԵԼՈՒԿԻ ԶԵՎԱԲԱՆԱՉԱՓՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՈՒՆՐԱ ԴԵՐԵ ԱԿՆԱԾԱՐԺԻՇ ՄԿԱՆՆԵՐԻ ՎԻՐԱԲՈՒԺՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ**

Զ.Վ.Կարապետյան

Բնածին վերտիկալ շլոթյունը ուղեկցված հորիզոնական կոմպոնենտով եւ առանց նրա, հանդիսանում է ակնաշարժի ապարատի ծանր ախտահարում։ Այս ախտաբանության ժամանակ մեծ կախվածություն կա ակնագնդի շափերի եւ ստորին թեր մկանի զարգացման անոնականութիւն միջեւ, որոնք առաջ են բերու վերտիկալ կոմպոնենտով շլոթյուն։ Վիրաբուժական շտկման ժամանակ նախընտրելի է լատերալ միոտկոնոմիան։

**MORPHOMETRY OF THE EYEBALL AND OCULAR ANDEXA AND ITS ROLE
IN THE EXTRAOCULAR MUSCLES SURGERY**

J.V.Karapetian

Congenital vertical strabismus with horizontal component and without it is a grave affection of oculomotorius apparatus. In this pathology there exists a great dependence between the dimentions of the eyeball, the parameters of entrance into orbit and developmental anomalies of inferior oblique muscle resulting in strabismus with vertical component. In case of the surgical correction it is recommended to use lateral myotomia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. М., 1977.
2. Ковалевский Е.И., Акчурин Г.З. О методике хирургического этапа лечения содружественного косоглазия у детей. Методические рекомендации. М., 1975.
- 3.. Сердюченко В.Н. Результаты раннего хирургического лечения вертикального косоглазия у детей. Офтальмол. журн. Одесса, 1987, 6, с. 339.
4. Berens G., Loutfallan M. Resection of the left inferior oblique muscle at its scleral attachment for postoperative left hypertropy and left pseudoptosis. Ann. J.Ophthalmol., 1943, 26, p. 528.
5. Blaskovics L., Kreiker A. Eigriffe am Auge-Stuttgart. Enke Vrig., 1945. p. 29.
6. Dnington L.H. Tenotomy of the inferior oblique. Transact. Am. Ophthalmol. Soc., 1929, 27, p. 277.
7. Gonzales C. Denervation of the inferior oblique: Current status. Otolaryngol., 1976, 81, p. 899.
8. Haldesty H. Treatment of vertical muscle injuries. Simple functional methods. Am. J. Ophthalmol., 1963, 56, 6, p. 811.
9. Janes Y.M., Mits M.D., Robert S. Superior oblique muscle paresis and its etiopathology. Arch. Ophthalm., 107, 1, p.41.
10. Landoldt B. La tenotomie de l'oblique inferior. Arch. d. ophthal., 1985, 5, p. 402.
11. White I.W. Surgery at anterior oblique. Am. J. Ophthalmol., 1943, 261, p. 586.

К КЛИНИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТЯМ ПСИХОТИЧЕСКИХ ФОРМ
ПСИХОСЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ
РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

А.Э.Акопян

*/Кафедра психиатрии и психотерапии НИЗ МЗ РА/
375051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: клиника, бред, галлюцинации, сексуальность

Клинические особенности психотических форм психосексуальных расстройств у лиц, страдающих резидуально-органическими изменениями головного мозга различного (инфекционного, интоксикационного или травматического) генеза, изучены далеко не достаточно. Еще Algeri [3] в 1884г. заметил, что менструальный период тяжело отражается на течении психозов, способствуя, в частности, обострению резидуально-органических психозов и психосексуальных расстройств. В дальнейшем были описаны аналогичные случаи, а также психосексуальные расстройства психотического характера у резидуальных органиков, сопровождающиеся упорным онанизмом и другими сексуальными расстройствами [5,7,8]. Некоторыми клиницистами были выделены и описаны психотические формы психосексуальных расстройств резидуально-органической природы, протекающих с бредом моральной порчи или эротического преследования [4,5,9,10]. К числу психотических форм психосексуальных расстройств резидуально-органической природы относились также некоторые формы бреда ревности и бреда сексуального преследования [2,5,6]. Вышеуказанными авторами не были приведены соответствующие дифференциально-диагностические критерии и по их описанию не все случаи психозов, протекающие с психосексуальными расстройствами, действительно носили органический характер.

С целью выделения клинических форм и дифференциально-диагностических критериев психотических форм психосексуальных расстройств резидуально-органической природы нами обследовались 320 больных, из коих только у 120 психотические нарушения сочетались с психосексуальными расстройствами, у остальных – психосексуальные расстройства носили невротический характер и изучены нами в 1996 г. [1]

Психотические формы психосексуальных расстройств резидуально-органического генеза обычно возникают спустя не менее 5–7 лет после

появления у больных резидуально-органических изменений головного мозга различной этиологии и органических невротических расстройств.

Психотические формы психосексуальных расстройств обычно протекают полиморфно и, по нашим данным, проявляются в следующих формах. Аффективно-бредовые резидуально-органические психозы периода менструальной дисфункции. Эти психозы, объединенные под названием "*Deliri menstruali periodici*" (1898), обычно возникают в период продолжительного отсутствия менструаций или в период их появления после длительной многомесячной паузы, начинаются остро и протекают с картиной маниакально-бредового или депрессивно-параноидного состояния, рагдоидного возбуждения и сопровождаются обильными устрашающими зрительными и слуховыми галлюцинациями эротического содержания, разрушительными действиями, бессвязностью мышления и эпизодами ступорозного состояния.

Начало заболевания характеризуется картиной тревожной депрессии, идеями самообвинения (обвиняют себя в том, что их сексуальные склонности и явления онанизма известны всем и якобы окружающие избегают их), больные считают, что от них распространяется отвратительный запах. Депрессия сочетается с различными сенестопатическими ощущениями, суициdalными поступками, больные становятся робкими, склонными к религиозной мечтательности и мистицизму. Как правило, эти больные продолжают упорно заниматься онанизмом и в период ремиссии даже при наличии соответствующего сексуального партнера.

Психотические формы психосексуальных расстройств у лиц, страдающих резидуально-органическими изменениями головного мозга, нередко протекают в форме бредовых психозов: бреда моральной порчи, бреда сексуального преследования или бреда ревности. При бреде моральной порчи с самого начала возникают бредовые идеи самообвинения или обвинения, больным кажется, что окружающие считают их гомосексуалистами, онанистами, гермафродитами, обвиняют их в кровоизлиянии и что из-за упорной мастурбации они морально негодные люди и являются предметом насмешек со стороны окружающих. Бред моральной порчи в сущности является разновидностью бреда ущерба. Моральную порчу связывают с мнимыми физическими недостатками и объявляют, что их половые органы вытягиваются из тела, что их кости выходят из суставов, половые органы уменьшаются и становятся непригодными для полового акта. Эти бредовые идеи обычно сопровождаются нестойкими зрительными и слуховыми галлюцинациями, а моральную испорченность связывают с мнимым воздействием на организм из вне различными физическими способами.

Эти психозы обычно возникают в экзогенно-дементном периоде резидуально-органической патологии головного мозга и в диагностическом аспекте не вызывают сомнения.

При бреде сексуального преследования больному кажется, что за ним следят, что влюблены в него какие-то высокопоставленные лица, близкие которых узнали об этом и преследуют его с целью отмщения. В других случаях он считает, что окружающие осуждают его за проституцию и хотят изолировать или уничтожить его. Эти психозы обычно делятся несколько месяцев и с наступлением признаков парциальной (дисмнестической) деменции больше не повторяются.

При бреде ревности резидуально-органического характера больные убеждены в том, что один из супругов не верен браку и встречается с различными людьми, при этом все делается демонстративно с целью опозорить больного из-за их прежних мнимых грехов.

Эти бредовые идеи делятся месяцами и временами сочетаются со зрительными галлюцинациями эротического содержания (сцены поцелуев, демонстративные половые акты и т.д.), а с наступлением признаков парциальной или дисмнестической деменции дезактуализируются и исчезают полностью.

Вышеуказанные психозы, протекающие с психосексуальными расстройствами психотического характера, нередко трудно различимы от сходных психотических расстройств, наблюдаемых при шизофрении, однако описанные нами психозы имеют некоторые достаточно патогномоничные особенности, которые позволяют отграничивать данные психозы от шизофрении. К этим особенностям относится развитие их при наличии очаговых или диффузных неврологических расстройств у лиц, перенесших различные формы помрачения сознания при наличии признаков интеллектуально-мнестического снижения, а в дальнейшем прекращение их в период развития выраженных признаков органической дисмнестической деменции.

Поступила 20.02.97

ՈԵԶԻԴՈՒԱԼ-ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԾԱԳՄԱՆ ՊՍԻԽՈ-ՍԵՔՍՈՒԱԼ
ԽԱՎԱԳՐՈՒՄՆԵՐԻ ՊՍԻԽՈՏՅԿ ՀԵՎԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ
ԱՊԱՇՆԱՎԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ

Ա.Է.Հակոբյան

Երկարատեղ կլինիկակատամնետիկ լուսումնավիրության հիման վրա առանձնացված են գլխուղեղի ռեզիլիուալ ախտահարման ժամանակ նկատվող մենսուրուալ դիսֆունկցիայի հետ կապված աֆեկտիվ զարանցական վսիխոզների, էրոտոմատիկ զարանցանքի, էրոտիկ հետապնդման, խանդի զարանցանքի և մի շարք այլ պսիխոզների կլինիկական ընթացքը և զարգացման օրինաչափությունները:

ON CLINICAL PECULIARITIES OF PSYCHOTIC FORMS OF PSYCHOSEXUAL DISORDERS OF RESIDUAL-ORGANIC GENESIS

A.E. Hakopian

Based on a long-term clinical and catamnestic observations of patients with residual-organic nervous-psychic disturbances, the clinical course and peculiarities of the development of menstrual dysfunction related affective psychoses, erotomanic delirium, sexual persecution delirium, jealousy, other psychoses are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян А.Э., Даниелян А.К. Клиника и лечение психосексуальных расстройств при типичных и эндоформных резидуально-органических психозах. (Метод. рек.) Ереван, 1996.
 2. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем. II изд., М., 1973.
 3. Algeri Arch. Italiano perle malattie nervose. 1884, 5.
 4. Kraepelin E. Lange Psychiatric, 9, 1-2, 1927, Leipzig Barth.
 5. Krafft-Ebing R. Psychopatia sexualis mit besonderer Berücksichtigung der kontrasen sexualempfindung. Stuttgart, 1924.
 6. Kretschmer E. Медицинская психология. Перевод с нем., М., 1927.
 7. Meynert Th. Клинические лекции по психиатрии. Харьков, 1890.
 8. Rossi. Deliri menstruali periodici. Gaseya degli ospedali e delle cliniche. 40, 1898
 9. Shule H. Allgem. Ztschr. f. Psychiatrie. XL, 4.
 10. Ziehen Th. Руководство по психиатрии. СПб, 1897.
-

СИНДРОМ АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА – НОВАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА?!

Перспективы изучения патогенеза, диагностики и терапии синдрома аффективного расстройства у городского и сельского населения Республики Армения

За последние десять лет психиатрами и социологами ряда стран (США, Канада, Россия, Норвегия) описывается весьма характерный симптомокомплекс поведенческих нарушений, который обозначается термином "синдром аффективного расстройства" (САР). Симптомокомплекс, в целом, включает депрессию, вялость, неспособность сосредоточиться, инициацию предменструального симптома. Все эти реакции, как правило, сопровождаются эпизодическими "приступами" переедания, вследствие чрезмерного потребления углеводной пищи. Так, непреодолимая тяга к углеводам возникает, в основном, к предвечерним или вечерним часам, а появление САР – в осенний и зимний периоды.

САР – заболевание, связанное с нарушениями психоэмоционального и нейроэндокринного статуса, четко подверженное циркадианной и сезонной ритмичности. Исследования этого синдрома развиваются очень интенсивно. Уже в 1988 г. несколько сотен людей, страдающих зимней депрессией, прошли обследование и лечение фототерапией в более чем десяти научных центрах США, а также в Великобритании, Швейцарии и Норвегии.

В 1988 г. было организовано Международное общество светолечения и биологических ритмов (ОСЛБР). Своим рождением общество обязано нарастающей тенденции распространения особого заболевания (синдрома), не укладывающегося в диагноз ни одной из официально зарегистрированных болезней. В данном случае речь шла о своеобразном комплексе психоэмоциональных и психических расстройств, подверженных циркадианной и сезонной ритмичности.

О распространенности САР свидетельствуют данные социологического анализа, проведенные Pottkin S. et al. (1985). Исследователями получены весьма информативные сведения относительно корреляции между распространностью заболевания и географической широтой в США. Результаты статистического анализа показали, что в северных районах США 100 из 100 тысяч человек страдают САР; в других штатах указанный синдром наблюдался в 2 раза реже. Однако четверть населения г. Тромсе (Норвегия) страдает депрессией, зимней бессонницей. Среди ученых и военнослужащих, вынужденных зимовать в Антарктике,

часты случаи бессонницы, раздражительности, снижения умственных способностей и прибавки в весе до 9 - 13,5 кг. Как правило, контингент страдающих САР лиц характеризовался непреодолимой тягой к углеводной пище. Wurtman R., Wurtman J. (1989) установили, что эти люди, передают углеводы лишь в определенное время суток. Так, в основные интервалы приема пищи они питаются как все нормальные люди, потребляя в общей сложности примерно 1940 ккал в сутки. Однако в предвечерние часы или ранним вечером тот же контингент лиц, страдающих САР, начинает интенсивно потреблять пищу, исключительно состоящую из углеводов. У большинства этих людей констатированы признаки нарастающей клинической депрессии.

Теоретические аспекты, связанные с инициацией и течением указанного синдрома, проводятся по двум основополагающим направлениям. Первое направление связано с вырабатываемым в эпифизе гормоном — мелатонином, который оказывает опосредованное влияние (путем модуляции ряда стресс-лимитирующих и индуцирующих систем) на психоэмоциональный и эндокринный статус человека. Второе направление — с обменом серотонина, который регулирует аппетит к пище, богатой углеводами. Весьма существенным представляется то обстоятельство, что синтез обоих медиаторов зависит от фотопериода (т.е. суточного цикла смены света и темноты), что, по-видимому, и является основной причиной цикличности течения САР.

В настоящее время считается установленным, что секреция мелатонина подвержена четкому циркадианному ритму, сопряженному с суточными и сезонными изменениями освещения. Показано также, что именно в ночное время в эпифизе происходит усиленный синтез мелатонина, который у млекопитающих подавляет функцию половых желез; высокий уровень мелатонина рассматривается также в качестве фактора, провоцирующего депрессию.

Многие клинические и параклинические проявления САР, как правило, связываются с процессом синтеза и выброса мелатонина в ночное время. Именно поэтому, вполне оправдан научно-методологический подход, основанный на дополнительном облучении больных САР интенсивным светом. Так, согласно М. Термену, примерно у половины пациентов по утрам всего через несколько дней полностью нивелируются симптомы как депрессии, так и пристрастия к углеводам. Существует также точка зрения, согласно которой при лечении САР важна продолжительность фототерапии, а не ее приуроченность к тому или иному времени суток. Поскольку фототерапия больных САР оказалась более эффективной в утреннее время, можно полагать, что дополнительный свет упорядочивает циркадианный ритм, сокращая при этом темную fazu секреции мелатонина.

Продуцируемый в вечерний период мелатонин ингибирует процессы синтеза гонадотропных гормонов — фоллитропина (ФСГ) и лютropина

(ЛГ). Как известно, оба гормона ответственны за функцию мужских и женских половых желез. Так, ФСГ стимулирует сперматогенез и созревание фолликулов. ЛГ обеспечивает образование желтого тела после овуляции и синтез прогестерона, стимулирует функции интерстициальных клеток семенников и синтез тестостерона.

Именно поэтому не исключено, что при САР, в условиях повышенного синтеза мелатонина и соответственно угнетения выработки гонадотропинов, возникает угроза появления признаков вторичного и третичного гипогонадизма у лиц обоего пола, особенно у мальчиков и девочек пубертатного возраста.

Весьма целесообразным представляется, на наш взгляд, изучить также сдвиги в содержании пролактина крови, что обосновывается следующими причинами: во-первых, вырабатываемый в передней доле гипофиза пролактин играет важную роль в процессах синтеза андрогенов и эстрогенов: индуцирует продукцию прогестерона в желтом теле, синтез тестостерона у мужчин, влияя тем самым на репродуктивную функцию; во-вторых, не исключено, что мелатонин оказывает модулирующее действие на процессы синтеза гипофизом пролактина, поскольку последний по структуре и последовательности аминокислот сходен с соматотропином, в качестве индуктора которого выступает также и эпифизарный мелатонин.

Подобная "функциональная" сезонная депрессия, описанная специалистами-медиками (эпидемиологами, эндокринологами), социологами ряда высокоразвитых стран, безусловно, имеет место и в нашей республике, поскольку спорадическая подача электроэнергии, особенно в зимний период, является объективным фактором, провоцирующим развитие симптомокомплекса, характерного для САР. Об этом свидетельствуют также полученные нами предварительные данные при опросе различных социальных групп городского и сельского населения Республики Армения.

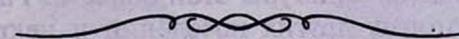
Изучение характера и особенностей течения САР, его распространенности в республике является задачей первостепенного значения. Проблема приобретает особую актуальность – в плане изучения и коррекции возникающих эндокринных расстройств, поскольку в условиях дефицита естественного и искусственного освещения повышенный синтез мелатонина отрицательно сказывается на выработке фоллитропина, лютropина и, соответственно, андрогенов и эстрогенов. В то же время имеются достоверные сведения, согласно которым, в условиях подавления синтеза мелатонина в дневное время, ингибируется выработка в гипофизе соматотропина, что, безусловно, не может не отразиться на процессах формирования организма у подростков.

В указанном плане нам представляется необходимым и своевременным проведение комплексных исследований по изучению САР у лиц

пубертатного возраста, поскольку, в целом, речь идет о сохранении генофонда нации.

В настоящее время коллективом НИЦ Ереванского государственного медицинского университета подготовлена специальная программа по всестороннему изучению (социологические, клинические, нейроэндокринные аспекты) САР в нашей республике. Активное участие в реализации этой программы принимает также группа молодых специалистов и студентов медицинского университета. Выдвинутая ими тематика – "Аспекты патогенеза, эндокринной коррекции и фототерапии синдрома аффективного расстройства при заболеваниях сердечно-сосудистой системы" прошла по конкурсу и финансируется Министерством экономики Республики Армения.

**НИЦ и кафедра внутренних болезней №2 ЕрГМУ
А.В.Акопян**



БОЛЕЗНИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НА СКЕЛЕТАХ ИЗ ПОГРЕБЕНИЙ АНТИЧНОГО НЕКРОПОЛЯ БЕНИАМИН

Антропологический материал, представленный в данной работе, собран Бениаминской археологической экспедицией Института археологии и этнографии НАН РА под руководством Ф. Тер-Мартиросова совместно с сотрудниками Краеведческого музея г. Гюмри А. Хачатряном и Л. Еганиан, при участии А. Худавердян с 1990–1996 гг.

Ширакская равнина относится к областям, рано заселенным (Ерицян, 1994) и освоенным человеком. Археологические данные свидетельствуют о наличии здесь плотной сети различных памятников (поселений, крепостей, могильников), принадлежащих к разным историческим эпохам (Хачатрян, 1975). Исследования последних двух десятилетий позволили осветить малоизвестную эпоху истории Ширака – античный период развития культуры этой области. Раскопки Бениамина (II–IV вв. н.э.) и некоторых других поселений и некрополей привели к накоплению значительного объема интересного археологического материала, в том числе и антропологического, наличие которого, наряду с проблемами развития культуры, обеспечивает возможность освещения ряда этногенетических, медицинских и др. вопросов.

В процессе археологических раскопок вскрыто 218 погребений, из которых две кенотафы, три полностью, четыре частично разрушенных и два парных захоронения, входящих в планировку поселения. Основным типом захоронений в Бениамине являются ящики из каменных плит, наряду с которыми встречаются кувшинные, грунтовые, ямные захоронения. Ориентировка довольно устойчива – наибольшее число погребенных расположено головой на северо-восток, положение захороненных вытянутое как на спине, так и на правом или левом боку, однако наблюдаются и другие обряды.

Погребения в основном одиночные, иногда встречаются и парные захоронения с покойниками, лежащими склоненно, лицом друг к другу (пог. 195, 207). В Бениамине встречаются семейные погребения (пог. 134, 207). Особенno много кувшинных захоронений с покойниками детского и юношеского возраста. Погребения детей размещены практически по всей территории могильника как индивидуальные захоронения и редко связаны с погребениями взрослых индивидуумов. Помимо детских погребений, "разбросанных" по всей территории могильника, имеется несколько "гнезд", где погребены только дети (пог. 172–175 и др.).

Детальный анализ Бениаминского могильника позволил не только выявить сложный антропологический состав населения, но и раскрыть

причины антропологической и этнической неоднородности населения эпохи античности, проживавшего на территории Ширакского плато. Краниологический анализ дал возможность выявить две группы черепов. В обоих случаях представлены долихокранные морфологические формы. I мужская группа – наиболее многочисленная, диагностируется как классическая европеоидная выборка, II – в целом также характеризуется как европеоидная с элементами плоскоголовости (монголоидность). В женской – аналогичная картина с несколько иным числом наблюдений. (Худавердян, 1996).

Изучая костную коллекцию, мы установили наличие некоторых болезней и патологических изменений на костях, среди которых особое место занимают травматические повреждения.

Череп из погребения 83 примечателен тем, что в области лобной и теменной костей отмечен заживший дырчатый перелом с вдавлением обломков в полость черепа, отличается стяженностью краев наружной и внутренней пластинок, слиянием отдельных обломков с лежащей рядом костью. "Вмятина" имеет округлую форму диаметром 3–4 см (рис. 1).

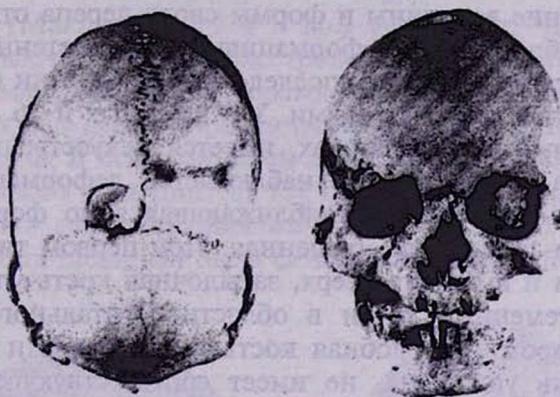


Рис. 1. Мужской череп из пог. 83

Искусственное происхождение травмы не вызывает сомнения. Края "вмятины" полностью облитерированы, и следовательно, травма не могла быть непосредственной причиной смерти субъекта. Целостность костей была нарушена действием тупого предмета, и выбитый участок принял форму и размеры ударяющей поверхности. Другим ударом была срезана часть правого надбровья (область правой половины наружного края орбиты). По-видимому, повторный удар был нанесен рубящим оружием. Череп мужской, возраст зрелый (45 лет). Что касается состояния поверхности поврежденных костей, то, вероятно, были предприняты некоторые лечебные мероприятия, оградившие рану от инфекции, от нагноения: нет следов остеомиелита, периостита, остеофитов. Раненый не

погиб от ударов, можно предположить, что данный индивидуум прожил после травмы 2–3 года, поскольку степень облитерации костной мозоли зависит от давности травмы.

Автор с осторожностью относится к приведенным срокам развития костной мозоли, учитывая, что время ее формирования зависит от ряда факторов – места перелома, возраста, состояния организма, развития инфекций и т.д. Не исключено, что в результате давления на кору мозга со стороны продавленной внутренней пластиинки, у раненого могли разиться некоторые осложнения, не распознаваемые по состоянию костей.

На скелетах из погребений Бениаминского могильника довольно часто встречаются повреждения на черепных сводах, реже – на лицевых отделах. Следы от ударов обнаружены на ламбдовидном шве и несколько правее к теменной кости (пог. 179, женщина 35 лет); на теменной кости (пог. 60, мужчина 45 лет); на затылочной кости (пог. 14, мужчина 55 лет); в области теменной кости (пог. 184, женщина 45 лет). Во всех перечисленных случаях мы имеем дело с посттравматическими диструкциями наружной пластины.

Раскопки Бениаминского могильника выявили деформации головы и зубов. Изменение величины и формы свода черепа относятся к врожденным и приобретенным деформациям. Приобретенные деформации могут быть естественными, т.е. последствиями болезни (ракита, акромегалии) и искусственно вызванными. У 4 взрослых и 26 детских индивидуумов, найденных при раскопках, имеется искусственная деформация кольцевого типа. В Бениамине наблюдается деформация двух типов: кольцевая лобно-затылочная, приближающаяся по форме к конусу, и кольцевая лобно-затылочная, башенная. При первом типе лобная кость наклонена кзади и вытянута вверх, затылочная кость уплощена и вытянута вверх, а теменные кости в области сагиттального шва выпуклы (рис.4). При втором типе лобная кость выпрямлена и вытянута вверх, затылочная кость уплощена, не имеет соответствующего ей изгиба и также вытянута вверх (рис.2).

В исследуемой серии типичных конусовидных черепов отмечены мужские (пог. 10, 176) и женский (пог. 75), имеющий "налет" монголоидности. Подобная деформация наблюдается на 16 детских черепах. На женском и на 10 детских черепах отмечается типичная башенная форма (пог. 142). У детей признаки деформации выражены резче, чем у взрослых. Возможно, объясняется это тем, что "деформирование обычно прекращается задолго до завершения формирования и роста черепа, и поставленные вновь в нормальные условия развития органы и ткани обнаруживают тенденцию к ослаблению возникающих изменений" (Макледова, 1974).

На некоторых деформированных детских черепах хорошо заметны следы от повязок (рис.2). На лобной кости повязка накладывалась выше лобных бугров. Обычай кольцевой деформации (I в.н.э.) имел широкое

распространение в Восточной Европе, Южной Сибири, Средней Азии и на Кавказе (Абдушелишвили, 1978; Гинзбург, 1972; Касимова, 1960; Худавердян, 1994).

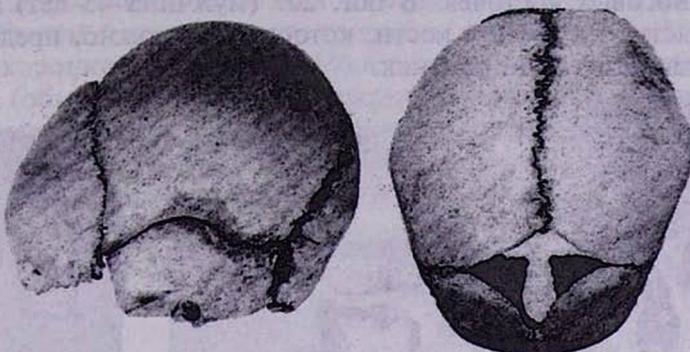


Рис. 2. Деформированный череп ребенка из пог. 18.

Ряд авторов (Макледова, 1974 и др.) указывают, что искусственная деформация не влечет за собой расстройства роста костей черепа. Материал, которым мы располагаем, позволяет допустить наличие корреляции между детскими деформированными черепами и преждевременной облитерацией швов. В бениаминской серии наблюдается ранняя облитерация стреловидного шва (пог. 8, 15) на детских деформированных черепах (рис. 3). На деформированном черепе из пог. 176 нижняя часть лобного шва (*sutura metopica*) была синостозирована (рис. 4).



Рис. 3. Раннее застарание стреловидного шва

Выраженные пальцевидные вдавления, являющиеся признаками повышения внутричерепного давления, были обнаружены на нашем материале в 7 случаях: у 5 детей до 2 лет на лобной кости и у 2 индивидуум-

мов 30–40 лет. Наличие пальцевидных вдавлений свидетельствует о гипертензивных процессах, которые могут быть результатом длительного бинтования головы.

На черепе пог. 48 (женщина 35 лет) наблюдается фиксированное смещение носовых косточек. В пог. 207 (мужчина 45 лет) наблюдается костный выступ на лобной кости, который, возможно, представляет локальный атавистический признак.



Рис. 4. Мужской деформированный череп из пог. 176

Сифилитические изменения в костях мозгового черепа были зафиксированы у 3 индивидуумов (♂, пог. 51, 106; ♂, пог. 118) сифилитическими бляшками в виде сегмента шара. На рис. 5 отчетливо видны утолщенные компактные косточки на черепе. В большинстве случаев они были множественными и не отличались от нормальных костей ни цветом, ни структурой. Сифилитический периостит с новообразованием кости на детских черепах исследуемой эпохи не наблюдается (на более ранних (3 тыс. до н.э.) детских черепах из могильника Ланджик были обнаружены сифилитические проявления).



Рис. 5. Сифилитические гуммы на черепе из пог. 51

Деформация зубов может быть как следствие болезни, так и искусственно вызванной. У 2 мужских и 4 женских черепов из Бениаминского могильника выявлены деформированные зубы. Особого внимания заслуживает выраженная стертость эмали на верхней челюсти женщины из пог. 185. Степень стертости резцов и клыков оценивается по шкале Броука в 5–5,5 баллов (изношенность половины коронки – 5 баллов, полное отсутствие коронки – 6 баллов). Передние зубы у нее, возможно, были подпилены (обычай). В области верхних резцов наблюдается три однотипных остеомиелита с подрывающей каверной (рис.6). Выраженная стертость эмали наблюдается у мужчины из пог. 217 на левом боковом резце (верхняя правая часть резца была заостренная).

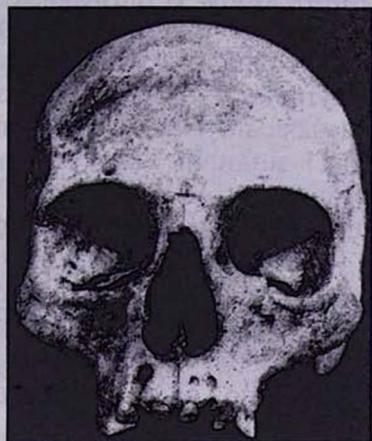


Рис. 6. Деформация зубов из пог. 185

У исследованного скелета из пог. 218 (мужчина 35 лет) атрофированы 3 передних резца на верхней челюсти, возможно, здесь был применен обряд вырывания зубов* (антропологи фиксируют этот обычай у аборигенов Южной Америки, Океании, Африки при наступлении половозрелости, при вступлении в брак, в знак траура, для красоты и т.д.) (Ивановский, 1901) или это следствие альвеолярной пиорреи (пародонтоза).

Корневые каналы у деформированных зубов были открыты. При физиологической и даже патологической стертости на смену изношенному дентину выступает вторичный дентин, и, следовательно, корневые каналы при любой степени стертости не могут быть открыты без постороннего вмешательства.

* Многие исследователи связывают это явление (выдергивание передних зубов) с наблюдаемым у ряда "примитивных" народов обычаем отрубания пальцев, отрывания ушей.

Анатомические отклонения на нижней и верхней челюстях некоторые ученые считают генетическими маркерами (Бегг, 1967; Мовсесян, 1975). Лейм указывает, что *torus mandibularis* наблюдается у детей крайне редко (Lame, 1964). Мы имеем возможность подтвердить, что на детских черепах из Бениаминского могильника данный признак фактически отсутствует. У 18 погребенных в Бениаминском могильнике наблюдаются выраженные утолщения на нижних челюстях, во внутренней (ротовой) ее стороне. Вышеотмеченные утолщения Рохлин (1965) рассматривает как атавистический признак. В исследованном материале на протяжении этих утолщений обнаружены патологические изменения. В пог. 46 мы наблюдаем в области правого I моляра и II, III левых моляров утолщения и кариесные заболевания зубов. В погребении 5 в области левых II, III моляров вместе с костной подкоркой наблюдается остеомиелит.

Костное остеоподобное утолщение наблюдается у 10 индивидуумов на верхней челюсти, во внутренней стороне. Костные утолщения имеют на поверхности тонкую замыкающую пластинку, под которой находится спонгиозное вещество. У 11 индивидуумов на твердом небе в области шва наблюдается утолщение костного вещества.

В соответствии с нашими данными эти утолщения могут быть не только валикообразными, но и шишковидными.

На челюстях эпохи мезолита и неолита с большой частотой можно наблюдать вышеотмеченные утолщения (Якимов, 1960; Алексеев, 1978). У предков человека функция зубов, надо полагать, была многообразней, и эти валики (торусы), возможно, следствие адаптации к большой нагрузке на челюсти.

Тщательное изучение Бениаминского материала позволило обнаружить наличие корреляции между костными утолщениями и деформацией зубов. У 4 индивидуумов с деформированными зубами были обнаружены костные утолщения на верхних и нижних челюстях. Учитывая это, мы можем полагать, что на эти зубы падала определенная нагрузка и торусы – следствие генетической адаптативности.

Стертость резцов и клыков при большей или меньшей сохранности эмали на остальных зубах, некоторые "культурные" антропологи объясняют тем, что коренные жители тихоокеанских островов, не приобщившиеся к современной культуре, в процессе изготовления ремней (для усиления их прочности и эластичности) обрабатываемую шкуру подвергали длительному жеванию. В результате длительной работы резцы и клыки, стирались раньше, чем остальные зубы.

Докторант Мичиганского университета Эл Райен провел тщательное исследование зубов с применением сканирующего электронного микроскопа. Райен сопоставил зубы индейцев в захоронениях Северной Америки с зубами современных эскимосов и пришел к выводу, что и у тех и у других зубы играли роль рабочего инструмента.

Феномен деформации зубов на палеоантропологическом материале вне территории Армении (по имеющимся в литературе данным по Кавказу и Средней Азии) не зафиксирован (Зубов, 1973; Кашибадзе, 1984). Был ли здесь применен обряд или зубы играли роль рабочего инструмента? Этот вопрос требует дальнейших скрупулезных исследований на более обширном материале с привлечением специалистов из других областей сопредельных наук.

Обнаружены случаи ретенции клыков на женском черепе (пог. 142, с искусственной деформацией головы) (рис.7). Ретенция левого клыка наблюдается у мужчины из пог. 217.

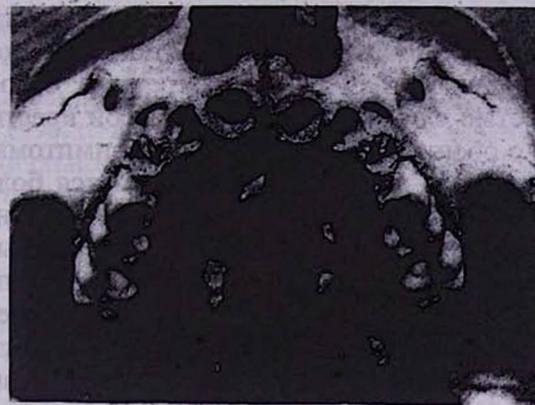


Рис. 7. Ретенция клыков на верх. челюсти из пог. 142

Кроме этого, наблюдались полная потеря зубов при жизни с полной атрофией лунок, а иногда и истончения всей альвеолярной дуги. Такие наблюдения отмечены в семи случаях (4 мужских и 3 женских черепа). Возможно, что потеря зубов при жизни являлась следствием кариесного заболевания, осложненного иногда остеомиелитом.



Рис. 8. Ассимиляция атланта из пог. 21

В Бениаминском могильнике (пог. 21) на женском скелете (25 лет) наблюдается врожденный синостоз в виде блока верхнего шейного позвонка с черепом (рис. 8). В рамках данной статьи мы не имеем намерения подробно останавливаться на характеристике заболевания, это цель специального исследования. Обратим внимание на некоторые ее симптомы, важные для диагностики. Ассимиляция атланта связана с возникновением заболевания с неврологической симптоматикой (судороги в пальцах, нарушения чувствительности, парестезии) (Рохлин, 1960).

К отклонениям развития позвоночника относится сакрализация V поясничного позвонка и лумбализация I крестцового позвонка. При синостозе V поясничный позвонок уподобился I крестцовому. Поперечные отростки его увеличены в размерах, достигают подвздошных костей, наблюдается полное слияние с крестцом (пог. 184, женщина 45 лет). Отличающиеся большими размерами поперечные отростки этого позвонка почти полностью слились с боковой массой крестца. Костное срастание произошло с обеих сторон. Основными симптомами при жизни у больных с сакрализацией, лумбализацией являются боли в поясничной области, усиливающиеся при стоянии, и функциональная слабость позвоночника (Добряк, 1960). Обобщая изложенные факты, можно заключить, что у населения Бениаминского могильника эпохи античности (II–III вв.н.э.) обнаружены множественные патологические изменения на скелетах. В списке нарушений значатся: травмы, искусственные деформации черепов и зубов, некоторые отклонения развития позвоночника и зубной системы, сифилитические изменения в костях, определяемые на скелетном материале.

Научный сотрудник Института
археологии и этнографии НАН РА
А.Ю.Худавердян



СЫМНОФ

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕДАКТОРСКОГО ДЕЛА

Редактор журнала "Медицинская наука Армении" НАН РА – в составе Всемирной ассоциации редакторов медицинских журналов (WAME).

Медицинская общественность республики была оповещена о создании WAME (см. "Медицинская наука Армении", N 1-2, 1995 г.), к которой были привлечены редакторы медицинских изданий лишь 13 стран мира.

В адрес WAME были посланы официальное письмо и первые 4 номера журнала "Медицинская наука Армении". В письме редакция нашего журнала выразила готовность тесного сотрудничества с WAME.

13 сентября 1996 г. в адрес журнала "Медицинская наука Армении" поступило официальное письмо от руководства WAME, в котором сообщалось о готовности тесного сотрудничества ассоциации с нашим журналом и о том, что главный редактор включен в состав совета WAME.



ФОРУМЫ

(конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции)

Состоятся:**1997****апрель–май**

Отчетная научная сессия Ереванского государственного медицинского университета, Ереван.

Планируется издание материалов сессии и сборника научных трудов сотрудников Медицинского ун-та.

Для справок обращаться:

РА, 375025 Ереван, ул. Корюна, 2, Ереванский государственный

медицинский университет

Тел: 581802; 580840

Fax: (3742)151812

2–6 июня

Международный симпозиум "Ишемия мозга", Санкт-Петербург.

Организаторы конференции: Кафедра и клиника нейрохирургии Российской Военно-медицинской академии, фирма Electric Medical Systems (Австрия), Nicolet (США)

Для справок обращаться:

Россия, 194175 Санкт-Петербург, Выборгская наб., 3

Клиника нейрохирургии Российской Военно-медицинской академии.

Орг. комитет симпозиума.

Тел: (812)542 23 33; (812)542 91 07

fax: (812)542 91 07; (812)542 94 20

22–25 июня

Форум иммунологов Европы, Амстердам.

Для справок обращаться:

1075 HP. The Netherlands, Amsterdam,

J.van Goyenkade II, Congress Secretariat

Тел.: +31 20 6793411;

Fax: +31 20 6737306

10–15 сентября

Международная конференция "Мозг и иммунная система", Ереван–Дилижан.

Организаторы конференции: Международное общество "Нейрохимия", Ин-т биохимии им. Буниатяна НАН РА, Ин-т биохимии им. Баха РАН, Ин-т иммунологии МЗ России.

Председатель оргкомитета – директор Ин-та биохимии им. Буниатяна академик НАН РА проф. Галоян А.А.

Планируется издание материалов конференции

Для справок обращаться:
РА, 375014 Ереван, ул. П.Севака 5/1
Ин-т биохимии им. Буниатяна
Тел: (374 2) 281 840;
Fax: (374 2) 151 048.

Сентябрь-октябрь

Международная конференция – "Медико-географические аспекты здоровья населения", Ереван

Планируется публикация материалов конференции

Организаторы конференции: Ереванский государственный медицинский университет и Армянский центр здоровья.
Председатель орг. комитета – зав. лаб. медико-гигиенических проблем села НИЦ ЕрГМУ, член-корр. Российской АМН, д.м.н. Айриян А.П.

Для справок обращаться:
375025 Ереван, ул. Корюна, 2
НИЦ Ереванского государственного медицинского университета
Тел: 580840; 564612

ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С 1 по 6 сентября 1996г. в г. Иерусалиме (Израиль) состоялся 56-ой Всемирный конгресс Международной фармацевтической федерации (МФФ) по теме "Подготовка к требованиям будущего". В работе конгресса принимали участие 59 стран мира. Армения впервые участвовала в подобном мероприятии и, к нашей радости, на открытии конгресса рядом с флагами стран мира реял и наш армянский трехцветный флаг.

Конгресс открыл президент МФФ проф. Д. Стейнбах (Нидерланды). В приветственной речи он и главный секретарь МФФ доктор А. Девидсон (Нидерланды), наряду с другими странами, поздравили Армению с принятием в МФФ. Армению представлял академик НАН РА, ректор ЕрГМУ, заведующий кафедрой фармакологии профессор В.П.Акопян – постоянный член академической секции МФФ. Он выступил на секционном заседании с докладом "¹⁴Захват С¹⁴-ГАМК в срезах коры и гипоталамуса мозга в различные сроки гипокинезии".

Основное внимание было удалено фармацевтическим аспектам биотехнологии и генной инженерии как новым направлениям в развитии фармацевтической науки.

Работа конгресса проходила в двух основных направлениях – сугубо научные доклады и доклады, основанные на практической апробации.

Широкая дискуссия развернулась по проблеме прогнозирования метаболизма лекарств в организме. По этому вопросу выступил с докладом проф. Л.Бенет (США). Им были представлены новые интересные дан-

ные по идентификации ферментов и ферментативных реакций, ответственных за метаболизм и взаимодействие лекарств, а также образование специфических метаболитов в организме.

К этим исследованиям непосредственное отношение имели данные, представленные доктором Н.Вермуленом (Нидерланды), согласно которым цитохрому Р450, и особенно Р450 2Д6, отводится важная роль в процессах детоксикации лекарств на молекулярном уровне. Детально были обсуждены проблемы утилизации орально принимаемых лекарств. По этому вопросу заслуживал внимания доклад проф. Дж. Робинсона (США), представившего основные стратегические положения, которые необходимо учитывать при оральном приеме лекарств. Среди них он отметил: желудочно-кишечную мобильность, факторы, повышающие проницаемость, растворимость лекарств, образование наносистем, мультифункциональные полимеры.

Большое внимание было уделено вопросам ошибок, допускаемых при медикаментозном лечении. Проф. Д.Казис (Англия) указал пути предотвращения ошибок посредством повышения дисциплины и ответственности медицинских работников. Проф. М.Накано (Япония) детально изложил принципы допущения ошибок при медикаментозном лечении, представив свою систему классификации ошибок. В своем докладе проф. Т.Телк (США) в качестве наиболее оптимального варианта предотвращения ошибок предлагал использование автоматики, отмечая весьма успешное ее применение в некоторых госпиталях США.

В целом работа конгресса проходила активно и продуктивно. Состоялся обмен информацией ведущими специалистами в области мировой фармации.

Дискуссии разворачивались как по актуальным вопросам фармации, так и по перспективным направлениям исследовательских и практических работ в этой области.

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ МОРФОЛОГОВ

С 20 по 22 июня 1996 г. в г. Твери состоялся III конгресс ассоциации морфологов (анатомов, гистологов, эмбриологов). Конгресс проходил на базе Тверской медицинской академии. Тематика конгресса – "Морфология и практическая медицина" и "Функциональная морфология соединительной ткани". На конгрессе обсуждались также формы и методы преподавания анатомии, гистологии и эмбриологии.

По теме "Морфология и практическая медицина" были представлены следующие доклады: "Морфологические и патологические аспекты ранней стадии синдрома длительного раздавливания" (А.В.Азnavурян с соавт., Ереван, Москва); "Прикладные аспекты регуляции регенерации" (Г.Л.Билич и др., Новгород); "Микрохирургическая анатомия и ее зна-

чение при операциях на полых органах" (И.И.Каган, Оренбург). Все три основных доклада имели ярко выраженный прикладной характер и вызвали оживленную дискуссию.

По теме "Функциональная морфология соединительной ткани" были обсуждены доклады: "Структурно-функциональные особенности суставного хряща" (Н.В.Дедух, Харьков); "Иммуноморфология слизистой оболочки толстой кишки" (К.А.Зуфаров и др., Ташкент) и "Гетерогенность клеточных популяций и межклеточные взаимоотношения в соединительной ткани" (Н.А.Юрина и др., Москва).

Особое внимание привлек доклад из Харькова, раскрывающий значение морфологических особенностей суставного хряща при повреждениях сустава различной этиологии.

Из Армении было представлено 9 работ, в основном сотрудниками ЕрГМУ.

Всего было заслушано 9 докладов, и свыше 100 работ были представлены в виде стеновых. В последний день конгресса состоялся отчет Координационного Совета и выборы нового состава.

В состав Координационного Совета ассоциации морфологов вновь был избран председатель Армянского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, заведующий кафедрой гистологии Ереванского государственного медицинского университета профессор А.В. Азнаурян.

Тезисы всех работ опубликованы в журнале "Морфология", №2, 1996г.

XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЛЕНСФИЛЬДОВСКИЙ СИМПОЗИУМ "СТРЕПТОКОККИ И СТРЕПТОКОККОВЫЕ БОЛЕЗНИ"

Симпозиум проходил в Париже с 16 по 20 сентября 1996 г. в Институте Пастера. В работе симпозиума принимали участие 505 ученых из разных стран мира. Армению представлял заведующий кафедрой патологической анатомии профессор Ереванского государственного медицинского университета Н.Д.Вартазарян, выступивший с докладом "Персистенция L-форм стрептококка группы В в костном мозге при длительной инфекции".

Симпозиум открыли всемирно известный ученый из Рокфеллерского Университета США М.МcCartу, президент симпозиума А.Тотолян (С.-Петербург) и председатель организационного комитета Т.Ногауд (Франция). Участников симпозиума приветствовал директор Института Пастера М.Schwartz.

Основным направлением симпозиума служили аспекты инвазивных инфекций, вызываемых пиогенным стрептококком, патогенез и течение которых подробно освещались в докладах J.Henrichson (Дания), A.Efstrotiou и соавт. (Англия), A.Muotiala (Финляндия) и др.

Широкая дискуссия развернулась по проблеме синдрома стрептококкового токсического шока. Новые данные представили J.Alouf (Фран-

ция), W.Kohler (Германия), E.Kaplan, M. Kotb, P.Schlievert, D.Stevens (США). Было, в частности, отмечено, что инвазивные болезни, ассоциированные некоторыми M типами стрептококка, стали чаще обнаруживаться в виде бактериемии, менингита, пuerперального сепсиса, некротизирующего фасцита, которые завершаются синдромом стрептококкового токсического шока. В патогенезе токсического шока определенное значение придавалось стрептококковым суперантителам. Введение нормального полиспецифического IgG инактивирует суперантитела и предупреждает развитие синдрома токсического шока (M.Kotb, США).

Оценивалось значение "фактора некроза опухоли" (TNF), который секретируется цитокинами при стрептококковой инфекции; блокада TNF моноклональными антителами предупреждает развитие шока и органных повреждений.

Группа ученых из США совместно с профессором V.Fischetti (США), главным редактором журнала "Инфекция и иммунитет", показали, что в начальной фазе инфекции адгезия, колонизация и инвазия микробы связаны со стрептококковой поверхностной дегидрогеназной активностью.

S.Erdogan и соавт. (Германия) обнаружили новый Р3-ассоциированный поверхностный протеин, который с известными С-, Р- и Х-антителами играет важную роль в патогенезе инфекционного процесса, в частности, при ревматизме и гломерулонефrite. S.Holm с качественно новыми позиций представил патогенетические механизмы развития гломерулонефрита в плане определенной роли M протеина, нейтрализующих антител и цитокинов.

В докладах P.Cleary, V.Fischetti, D.Kasper и J.Muser (США) большое внимание было удалено проблеме создания новой стрептококковой вакцины. Была высказана мысль (B.Wagner, Германия) о свойствах M протеина как суперантитела.

Обсуждались также работы, касающиеся антистрептококкового иммунитета и цитокинов (J.-M.Cavaillon, Франция), иммунологических перекрестных реакций (M.Cunningham, США), активации гранулоцитов при стрептококковой инфекции (N.Schnitzler и соавт., Германия), эффективности применения мультивалентной А-стрептококковой M-протеиновой вакцины (J.Hole, США).

Были представлены данные о генетической организации *Streptococcus mutans* и *Enterococcus faecalis* (J.Ferretti и соав., США; Y.Yamashita и соавт., Япония; D.Clermont, Франция).

Развернулась широкая дискуссия о структуре генома и регуляции экспрессии гена у стрептококков и энтерококков.

Последний день был посвящен аспектам эпидемиологии, таксономии и диагностики стрептококковых инфекций.

Было решено следующий – XIV Ленс菲尔довский симпозиум провести в Новой Зеландии в 1999 году.



**АКАДЕМИК КАРЛЕН
ГРИГОРЬЕВИЧ АДАМЯН**

(к 60-летию со дня рождения)

Исполнилось 60 лет со дня рождения и 37 лет научной и врачебной деятельности профессора, академика Национальной Академии наук Армении Карлена Григорьевича Адамяна.

К.Г.Адамян родился 19 января 1937 г. в г. Ленинакане. В 1959 г. окончил Ереванский медицинский институт и, отслужив в рядах Советской Армии в качестве начальника полкового медицинского

пункта, работал хирургом-ординатором в I Мед. объединении г. Ленинакана. В 1962 г. поступил в аспирантуру в Институт кардиологии им. акад. Л.А.Оганесяна МЗ РА.

В 1966 г. К.Г.Адамян успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную осложнениям во время и после митральной комиссуротомии в зависимости от функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а в 1971 г. – докторскую диссертацию на тему: "Функциональное состояние миокарда при врожденных пороках "бледного типа" в свете показаний и противопоказаний к операции".

Фундаментальные исследования К.Г.Адамяна по врожденным порокам сердца внесли неоценимый вклад в становление кардиохирургического направления в Республике. В 1967 г. К.Г.Адамян избирается заведующим отделением врожденных пороков, затем в 1972 г. – ишемической болезни сердца, а в 1982 г. – острого инфаркта миокарда. С 1979 г. по настоящее время возглавляет Институт кардиологии МЗ РА – ныне Кардиологический центр Республики, с 1995 г. руководит кафедрой кардиологии Национального института здравоохранения РА.

Научные интересы К.Г.Адамяна охватывают широкий спектр проблем кардиологии. Его работы посвящены внедрению клинико-функционального направления в кардиологии. Им разработана концепция функциональной недостаточности сердца при врожденных пороках

сердца, ИБС и предложена классификация доклинической стадии развития недостаточности кровообращения, определено значение нарушения диастолы в развитии застойной недостаточности сердца.

Особое место в работах К.Г.Адамяна занимают исследования и внедрение биоритмологического и иммунологического направлений в клиническую кардиологию. За разработку и внедрение радионуклидных методов исследования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы К.Г.Адамян в 1988 г. удостаивается звания Лауреата Государственной премии Армении в области науки и техники.

Будучи главным кардиологом Республики К.Г.Адамян организовал и возглавил кардиологическую службу – разработана структура кардиологической помощи, в городах и районах Республики организована и функционирует сеть кардиологических кабинетов, специализированных стационаров и бригад скорой медицинской помощи.

К.Г.Адамян – инициатор и организатор профилактического направления в Республике. Как клиницист широкого профиля К.Г.Адамян значительное место в научной работе уделяет вопросам первичной и вторичной профилактики артериальной гипертонии и ИБС, диспансеризации и реабилитации больных.

Под руководством К.Г.Адамяна, прекрасного педагога, подготовлено 10 докторских и 19 кандидатских диссертаций. Он автор 220 печатных работ, 4 монографий и учебного пособия. Являясь участником многих международных конгрессов, Карлен Григорьевич достойно представляет армянскую кардиологию за рубежом.

Научную и педагогическую деятельность К.Г.Адамян сочетает с общественной работой, являясь председателем Общества кардиологов, Президентом Ассоциации врачей Армении, председателем специализированного Совета по защитам докторских диссертаций по терапии, членом рабочей группы Европейской Ассоциации кардиологов, членом Президиума Ассоциации кардиологов стран СНГ, заместителем главного редактора журнала "Медицинская наука Армении" АН РА, членом редакционного совета журнала "Кардиология". За заслуги в педагогической, лечебной, научной и общественной работе К.Г.Адамян награжден орденом Дружбы народов, Почетной грамотой Верховного Совета Армянской ССР.

Свой юбилей Карлен Григорьевич встречает полный бодрости, вдохновения и творческого поиска

Медицинская общественность республики, коллеги, ученики, а также коллектив редакции журнала "Медицинская наука Армении" поздравляют Карлена Григоревича и желают здоровья, дальнейших успехов в научной деятельности.

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 редакторы Write for Windows 3.1 или Microsoft Word for Windows.

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, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также 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 "верх" 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.

8. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи, а также печатать их в виде кратких сообщений.

9. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

10. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия. Подписку можно оформлять на год или несколько лет, перечислив соответствующую сумму по адресу:

375025 Ереван, ул. Исаакяна, 12,
Мясникянское отделение
"Армэкономбанка", счет N 141606

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 Write for Windows or Microsoft Word for Windows editors.
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. Legens 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 address:

375025 Yerevan, Isahakian str. 12,

Myasnikian dpt. of Armeconombank, bank account 141606.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Торосян А.Ц., Нагапетян К.Л., Зограбян Л.С.

- ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОНЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (сообщение I) 5

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бабаян Ю.С., Худавердян Н.В., Гарibджанян Б.Т.

- СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК САРКОМЫ-45 19

*Гюльхандян А.В., Гамбаров С.С., Абрамян Р.А., Абрамян Н.А.,
Погосян А.П., Геокчакян Г.М., Середа М.Н., Гюльбаязян Т.А.*

- ВЛИЯНИЕ НЕФРОПАТИИ НА МЕМБРАННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЭРИТРОЦИТАХ 31

*Хачунц А.С., Ваганян Л.Г., Багдасарян Р.А., Татевосян Н.Э.,
Костанян Э.Г., Татевосян И.Г.*

- ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАЗЫ ЗВУКОВОГО ЩЕЛЧКА НА СПЕКТРАЛЬНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В
НОРМЕ У ЧЕЛОВЕКА 38

*Бабаян Э.А., Ованесян Р.Д., Баграмян С.Б., Александрян А.В., Габусян В.В., Бакалян П.А.,
Мадоян В.С., Сарьян Л.А.*

- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА 2,6,10-ТРИАМИНО-S-ГЕПТАЗИНА 46

Лазарян А.Г., Габриелян Э.С.

- НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКАМИ
В ПЕДИАТРИИ 57

Барсегян Н.А., Ревазова Л.В., Бороян Р.Г.

- СОДЕРЖАНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА В АИРЕ БОЛОТНОМ АРМЯНСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ 65

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Адамян К.Г., Чилингарян А.Л.

- ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИЛАТАЦИИ ИНФАРЦИРОВАННЫХ
И НЕИНФАРЦИРОВАННЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА 69

*Стамболян Р.П., Никогосян Ф.С., Михаелянц Л.М., Драмлян М.Ф., Аветисян К.Д.,
Шаумян А.Г.*

ДИНАМИЧЕСКОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ПРОЦЕССОВ, ПРОИСХОДЯЩИХ В ПЕРИИНФАРКТНОЙ ЗОНЕ 75

Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Никогосян К.Г., Эдильян Л.Б., Оганесян М.И.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЙ 80

*Худабашян Н.Н., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш., Амазаспян Т.Г.,
Чобанян Б.Г., Мартirosyan Ш.Г., Mkrtchyan Г.М.*

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ
НEDОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ 89

Арутюнян В.М., Симонян М.А., Чакарян М.Б., Акопян Г.С., Симонян Р.М.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ АНТИОКСИДАНТНЫХ И НОВЫХ ПРООКСИДАНТНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ 95

Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А.

ВЛИЯНИЕ САЛБУТАМОЛА НА Е-РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В
РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ 101

Саркисян А.А., Папазян М.М., Азатян Г.Г., Арикянц Н.А., Баблоян А.С., Лойман Э.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ГЛОМЕРУЛONEФРИТА
У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ 104

Мокациян Р.Г., Кушкян А.М., Агаджанов М.И.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ 110

Галстян Г.А., Карапетян С.Г., Антаранян А.В., Карапетян Г.С., Симонян Д.А.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ 121

Мириджанян М.М., Оганесян В.Г.

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ КРОВОСНАБЖЕНИЯ КУЛЬТИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЕЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ 125

Погосян С.Ш., Григорян Г.Г., Акопов С.Э., Габриелян Э.С.

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ДИСБАЛАНСА В РАЗВИТИИ СИНДРОМА
ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ХРОМОТЫ ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 131

<i>Татевосян А.Т., Каанян А.С., Едигарова Л.В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА СТРУКТУРУ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЖЕЛУДКА ПРИ ОГРАНИЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ	137
<i>Карапетян Д.В.</i>	
МОРФОМЕТРИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА И ГЛАЗНЫХ ПРИДАТКОВ И ЕЕ РОЛЬ В ХИРУРГИИ ЭКСТРАОКУЛЯРНЫХ МЫШЦ.....	142
<i>Акопян А.Э.</i>	
К КЛИНИЧЕСКИМ ОСОБЕННОСТАМ ПСИХОТИЧЕСКИХ ФОРМ ПСИХОСЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА.....	146
ИНФОРМАЦИЯ	
<i>Акопян А.В.</i>	
СИНДРОМ АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА – НОВАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА?!	150
<i>Худавердян А.Ю.</i>	
БОЛЕЗНИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ НА СКЕЛЕТАХ ИЗ ПОГРЕБЕНИЙ АНТИЧНОГО НЕКРОПОЛЯ БЕНИАМИН	154
ОРГАНИЗАЦИЯ РЕДАКТОРСКОГО ДЕЛА	163
ФОРУМЫ (конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции)	164
ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	165
III МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ МОРФОЛОГОВ	166
XIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЛЕНСФИЛЬДОВСКИЙ СИМПОЗИУМ "СТРЕПТОКОККИ И СТРЕПТОКОККОВЫЕ БОЛЕЗНИ".....	167
ЮБИЛЕИ	
АКАДЕМИК КАРЛЕН ГРИГОРЬЕВИЧ АДАМЯН (к 60-летию со дня рождения).....	169
К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ	171

CONTENTS

REVIEWS

Torossian A.Ts., Nahapetyan K.L., Zohrabian L.S.

- PECULIARITIES OF IMMUNE-NEUROENDOCRINE ABNORMALITIES
IN HIV INFECTION (report I)..... 5

THEORETICAL MEDICINE

Babayan Yu.S., Khudaverdian N.V., Garibjanian B.T.

- THE STRUCTURAL PECULIARITIES OF TUMOR DNA OF SARCOMA 45 19

*Gyulkhandanyan A.V., Gambarov S.S., Abramyan R.A., Abramyan N.A.,
Pogossyan A.P., Geokchakyan G.M., Sereda M.N., Gyulbayazyan T.A.*

- THE INFLUENCE OF NEPHROPATHY ON MEMBRANE PROCESSES
IN ERYTHROCYTES..... 31

*Khachunts A.S., Vahanian L.G., Baghdassarian R.A., Tatevossian N.E.,
Kostanian E.G., Tatevossian I.G.*

- THE INFLUENCE OF ACOUSTIC CLICK POLARITY CHANGES ON THE HUMAN
BRAINSTEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS IN NORMAL HEARING 38

*Babayan E.A., Hovanessian R.D., Bagramyan S.B., Alexandryan A.V., Gabuchian V.V.,
Bakalian P.A., Madoyan V.S., Saryan L.A.*

- TOXICOLOGY EVALUATION OF 2,6,10-TRIAMINO-S-HEPTAZINE..... 46

Lazarian A.H., Gabrielian E.S.

- SOME ASPECTS OF RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY IN PEDIATRIC DISEASES 57

Barsegian N.A., Revasova L.V., Boroyan R.G.

- THE CONTENT OF ETHER OILS IN *ACORUS CALAMUS L.*
OF ARMENIAN POPULATIONS 65

CLINICAL MEDICINE

Adamian K.G., Chilingarian A.L.

- RELATIONSHIP BETWEEN DILATATION OF INFARCTED AND NONINFARCTED
SEGMENTS IN THE FIRST ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION 69

<i>Stambolsian R.P., Nikaghossian F.S., Mikaelyan L.M., Drampian M.F., Avetissian K.D., Shahoumian A.G.</i>	
THE DYNAMIC STUDY OF ELECTROCARDIOGRAPHIC AND BIOCHEMICAL PROCESSES TAKING PLACE IN THE PERIINFARCTION ZONE	75
<i>Gourgenyan S.V., Vatinyan S.Kh., Nikoghossian K.G., Edilyan L.B., Hovanessian M.I.</i>	
HORMONAL AND HEMODYNAMIC ASPECTS OF ARTERIAL HYPERTENSION	80
<i>Khoudabashian N.N., Nargizian A.B., Kamalyan H.Sh., Amazaspian T.G., Chobanian B.G., Martirossian Sh.G., Mkrtchian G.M.</i>	
ANTIARRHYTHMIC EFFECTIVENESS OF ANGIOTENSIN CONVERTING INHIBITORS IN PATIENTS WITH CARDIAC HEART FAILURE AND VENTRICULAR EXTRASYSTOLE.....	89
<i>Haroutyunian V.M., Simonian M.A., Chakarian M.B., Hakopian G.S., Simonian R.M.</i>	
THE CHANGES OF ANTIOXIDANTS AND NEW PROXIDIC METALOPROTEINES LEVELS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH PERIODIC DISEASE	95
<i>Astvatsatryan V.A., Kisoyan L.A., Petrossian R.A.</i>	
THE SALBUTAMOL INFLUENCE ON E-ROSETTE FORMATION IN BLOOD LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH PERIODIC DISEASE AT DIFFERENT STAGES	101
<i>Sarkissian A.A., Papazian M.M., Azatian G.G., Arikants N.A., Babloyan A.S., Leumann E.</i>	
CHARACTERISTIC FEATURES OF ACUTE POSTINFECTIOUS GLOMERULONEPHRITIS OF CHILDREN IN ARMENIA.....	104
<i>Mokatsian R.G., Kushkian A.M., Agadjanov M.I.</i>	
AN OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY DISEASES OF WOMEN SEXUAL ORGANS	110
<i>Galstian G.A., Karapetian S.G., Antaranian A.V., Karapetian G.S., Simonian D.A</i>	
SOME ASPECTS OF OPERATIVE TREATMENT OF BONE'S BENIGN TUMORS IN CHILDREN	121
<i>Miridjanian M.M., Hovanessian V.H.</i>	
THE MAIN TYPES OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN THE DUODENAL STEM AND ITS INSUFFICIENCY	125
<i>Poghossian S.Sh., Grigorian G.G., Akopov S.E., Gabrielian E.S.</i>	
ROLE OF LEUKOCYTE-ENDOTHELIAL DYSBALANCE IN DEVELOPING INTERMITTENT CLAUDICATION IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE.....	131

<i>A.T.Tatevossian, A.S.Kanayan, L.V.Yedigarova</i>	
THE INFLUENCE OF GABA-ERGIC REMEDIES ON BRAIN AND STOMACH STRUCTURE IN RESTRICTION OF MOVEMENT ACTIVITY	137
<i>J.V.Karapetian</i>	
MORPHOMETRY OF THE EYEBALL AND OCULAR AND EXTRACRANIAL STRUCTURE IN THE EXTRAOCULAR MUSCLES SURGERY	142
<i>A.E.Hakopian</i>	
ON CLINICAL PECULIARITIES OF PSYCHOTIC FORMS OF PSYCHOSEXUAL DISORDERS OF RESIDUAL-ORGANIC GENESIS	146
INFORMATION	
<i>Hakopian A.V.</i>	
SYNDROME OF AFFECTIVE DISTURBANCE – A NEW NOSOLOGIC UNIT?!	150
<i>Khoudaverdian A.Yu.</i>	
DISEASES AND PATHOLOGIC DISORDERS ON THE SKELETONS FROM BURIALS OF BENIAMIN ANTIQUE NECROPOLIS	154
ORGANIZATION OF THE EDITORIAL WORK	163
FORUMS (congresses, meetings, symposiums, conferences)	164
WORLD CONGRESS OF INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION	165
THE III INTERNATIONAL CONGRESS OF ASSOCIATION OF MORPHOLOGISTS	166
THE XIII INTERNATIONAL LENSFIELD SYMPOSIUM "STREPTOCOCCI AND STREPTOCOCCAL DISEASES"	167
ANNIVERSARIES	
ACADEMICIAN KARLEN ADAMIAN (to the 60-th birthday anniversary)	169
INFORMATION FOR AUTHORS	172