ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ. ЕРЕВАН. 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 *V.P. Hakopian*

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

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

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

Editorial Advisory Council

R.A. Abrahamian, Yu.T. Alexanian, V.A. Astvatsatrian,
A.S. Babloyan, P.H. Bakalian, H.G. Baklavadjian,
P. Boyadjian (Siria), A. Chobanian (USA), E.S. Gabrielian, E.M.
Gevorgian, S. Krkasharian (France),
N.M. Hovanissian, Sp.S. Hovanissian, R.M. Khanamirian,
A.M.Koushkian, S.H. 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

ЦИТОКИНЕРГИЧЕСКАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ИММУНО-НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(сообщение II)*

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

/НИЗ МЗ РА, Республиканский центр по контролю и профилактике СПИДа/
370051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, иммунология, эндокринология, цитокины, гормоны

I. Постановка вопроса

Дезинтеграция иммуно-нейроэндокринных взаимоотношений при тяжелых заболеваниях традиционно рассматривалась в плане "вторичных" процессов патогенеза основного заболевания. Более того, снижение уровня надпочечниковых андрогенов признавалось адаптивной реакцией, связанной с дискоординацией Т-зависимых иммунных структур. Вместе с тем в литературе накоплены данные, позволяющие раскрыть гораздо большую значимость нарушений иммуно-нейроэндокринной сети (ИНЭС) в определении status morbi, последующего его развития, в определении в целом состояния организма и исхода заболевания.

В данной работе представлена теория, предлагающая рассматривать патогенетическую роль цитокинов в дезинтеграции ИНЭС в качестве одного из ведущих звеньев танатогенеза организма.

Отказ от утверждений "вторичности" и переход к рассмотрению указанной дезинтеграции как важнейшего механизма в развитии патологии и танатогенеза – это не только следствие соответствующих интенсивных разработок (естественный этап расширяющихся представлений), но и принципиально новая ступень в целостной интерпретации накопившегося экспериментального и клинического материала. Расширение понятия танатогенеза и выявление необратимости ряда иммуно-нейроэндокринных нарушений и связанных с ними жизненно важных функ-

* Сообщение I см. N 1–2, 1997.

ций делают возможным и необходимым разработку теории взаимосвязанных дисфункций и структурных повреждений ИНЭС. Теория должна адекватно отразить основные пути слома и дискоординации наиболее существенных сторон иммуно-нейроэндокринных взаимоотношений, обусловливающих нарушение целостности и жизнеспособности организма.

II. Дестабилизация ИНЭС как необходимое условие адекватного реагирования организма на изменение условий среды

Интенсивные исследования, проведенные за последнее десятилетие на стыке иммунологии и нейроэндокринологии, выявили важнейшую роль иммунной и нейроэндокринной систем в восприятии стимулов внешней среды и обеспечении целостного (интегрального) и адекватного реагирования организма на эти стимулы. При этом каждая из названных систем специализирована на восприятии определенной группы стимулов, которые не распознаются другой системой, и наоборот. Так, нейроэндокринная система распознает физические, химические, эмоциональные стимулы, тогда как иммунная система – стимулы, идущие от антигенов, микроорганизмов и т.п. Эти стимулы можно обозначать как нейроопосредованные и иммуноопосредованные. Особенно важен факт теснейшей интеграции иммунной и нейроэндокринной систем с образованием регуляторной ИНЭС [10]. Данная интеграция обеспечивается за счет наличия постоянных двусторонних информационных потоков между этими системами с использованием цитокинов, стероидных и пептидных гормонов и других молекул в качестве информационных посредников. Прерывание этих потоков ведет к разобщению (дезинтеграции) иммунной и нейроэндокринной систем и как следствие – к рассогласованию деятельности всех систем организма и, в конечном итоге, к его гибели. Таким образом, дезинтеграция ИНЭС является начальным этапом танатогенеза организма.

Поскольку ВИЧ принадлежит к числу иммуноопосредованных стимулов, то в дальнейшем изложении будут рассматриваться процессы, развивающиеся в организме при воздействии именно этой группы стимулов.

Воздействие иммуноопосредованного (равно как и нейроопосредованного) стимула вызывает сдвиг равновесия между различными компонентами иммунной и нейроэндокринной систем с изменением как внутри-, так и межсистемных взаимоотношений, т.е. происходит по существу *дестабилизация* ИНЭС (нарушение иммуно-нейроэндокринного гомеостаза). В частности, при ВИЧ-инфекции уже на самых ранних стадиях выявляется активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) с повышенной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола и одновременным угнетением продукции дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) [35,67]. Вместе с

тем наблюдается развитие компенсированного гипотиреоидизма со снижением базового уровня трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина и повышением уровня тиреоид-связывающего глобулина [34]. На более поздних стадиях заболевания, наряду с прогрессированием указанных нарушений, выявляется гипогонадизм с понижением уровня общего и свободного тестостерона, а также дигидротестостерона [35,70]. Следует особо отметить повышение продукции α-меланоцитстимулирующего гормона (α-МСГ), являющегося одним из ключевых регуляторов ИНЭС [14]. Наряду с этим происходит сдвиг в системе Т-хелперов от Th1- в сторону Th2-типа; при этом повышается продукция интерлейкинов (ИЛ)- 4, 5, 6, 10 и снижается продукция ИЛ-2, интерферона (ИФН) γ и ИЛ-12 [16]. Дестабилизация ИНЭС, по-видимому, биологически оправдана, т.к. позволяет обеспечить адекватное реагирование организма на изменение условий существования.

Закономерно возникает вопрос о причинах и механизме развития дестабилизации ИНЭС. Анализ накопленных экспериментальных данных позволяет придать особое значение системе (комплексу) воспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6 и фактору некроза опухолей (ФНО) α, выделяемых клетками мононуклеарной фагоцитарной системы (МФС), и считать их основным пусковым фактором дестабилизации ИНЭС. В пользу индуктивной роли воспалительных цитокинов можно привести следующие аргументы.

1. Продукция воспалительных цитокинов клетками МФС хронологически является, по-видимому, наиболее ранней реакцией организма на воздействие иммуноопосредованного стимула. В частности, при ВИЧ-инфекции повышение сывороточного уровня ИЛ-1 обнаруживается уже на стадии острой сероконверсии до возникновения нейроэндокринных и иммунных нарушений [56]. Секреция воспалительных цитокинов происходит в процессе презентации антигена активированными клетками МФС и является необходимым этапом развития воспалительных и иммунных реакций, обеспечивая процессы межклеточной кооперации в ходе нормального иммунного ответа.

2. Воспалительные цитокины индивидуально либо в сочетании друг с другом способны обусловливать все описанные при ВИЧ-инфекции нейроэндокринные изменения путем воздействия на гипоталамические и гипофизарные структуры и, что особенно важно, непосредственно на периферические эндокринные железы. Так, воспалительные цитокины могут активировать ГГНС путем усиления продукции кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), АКТГ, а также путем прямого повышения синтеза кортизола надпочечниками [7,24,29,72]. Поскольку кортизол и ДГЭА имеют общие источники происхождения и частично общие рецепторы, то гиперпродукция кортизола приводит к подавлению продукции ДГЭА и угнетению эффектов последнего на клетки-мишени [37,43]. Воспалительные цитокины также подавляют гипоталамо-гипофизарно-

тиреоидную систему путем снижения поглощения йода щитовидной железой, накопления в ней цАМФ, синтеза и секреции тиреоглобулина, угнетения гликозилирования тиреоид-стимулирующего гормона (ТСГ) (что снижает его биологическую активность) и подавления ответа щитовидной железы на ТСГ [32,41]; они также могут подавлять стероидогенез в половых железах и угнетать секрецию гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе [3,55], усиливать синтез и секрецию α-МСГ как в гипофизе, так и в моноцитах [28,48]. Вышеизложенные факты дают основание считать воспалительные цитокины основными посредниками между иммунной и нейроэндокринной системами, обеспечивающими вовлечение нейроэндокринной системы в целостный ответ организма на те стимулы внешней среды, которые ею непосредственно не воспринимаются.

3. Хотя ВИЧ способен инфицировать некоторые клетки нейроэндокринной системы, однако нет оснований считать, что он мог бы самостоятельно обусловить весь комплекс описанных при ВИЧ-инфекции эндокринных нарушений, в особенности связанных с активацией гормонального синтеза. Так, Barboza et al. [5], описавшие ВИЧ-инфекцию клеток коры надпочечников in vitro, не смогли выявить соответствующих изменений стероидогенеза.

Следовательно, можно полагать, что воспалительные цитокины являются первичными эффекторами дестабилизации ИНЭС. Основная их функция состоит в запуске реакций воспаления и иммунитета (что отражено в их названии). Потенциальная опасность этих реакций для жизнедеятельности организма обусловила необходимость эволюционного развития мощных механизмов отрицательной обратной связи, предназначение которых состоит в ограничении воспалительных и иммунных реакций и недопущении их перерастания в иммунопатологические. В свете последних данных такая *отрицательная обратная регуляция* системы воспалительных цитокинов предстает в следующем виде.

Уровень I – ИЛ-6, 10, 13, трансформирующий фактор роста (ТФР) β. Все эти цитокины выделяются моноцитами/макрофагами. ИЛ-6, сам будучи воспалительным цитокином, хронологически продуцируется несколько позже, чем ФНОα и ИЛ-1, и способен ингибировать их синтез, а также подавлять некоторые стимулирующие эффекты ИЛ-1, в частности, индукцию синтеза простагландина (ПГ) E_2. Он также оказывает непрямое супрессирующее влияние путем усиления секреции природных антагонистов ИЛ-1 и ФНОα [1]. Мощными и разносторонними ингибиторами системы воспалительных цитокинов являются также ИЛ-10, ИЛ-13 и ТФРβ. Здесь важно отметить, что ФНОα индуцирует продукцию ИЛ-10, который резко подавляет синтез воспалительных цитокинов, а позднее оказывает отрицательное ауторегулирующее действие на свою собственную секрецию [1].

Уровень II – глюкокортикоиды (ГК) и α-МСГ. Усиление секреции этих гормонов и соответственно повышение их сывороточного уровня является следствием активирующего действия воспалительных цитокинов на все уровни ГГНС и на клетки аденогипофиза, синтезирующие α-МСГ.

Последний может также продуцироваться моноцитами под воздействием ИЛ-6 и ФНОα [48]. Как ГК, так и α-МСГ осуществляют важные иммуномодуляторные функции, выражающиеся в ограничении и угнетении компонентов иммунных реакций, в том числе и системы воспалительных цитокинов. Причем если ГК осуществляют свое действие на уровне угнетения транскрипции генов соответствующих цитокинов, то α-МСГ, по-видимому, ингибирует эффекты цитокинов на клетки-мишени [13].

Уровень III – ИЛ-4. Данный цитокин секретируется Т-клетками в результате возникающего при дестабилизации ИНЭС сдвига в системе Т-хелперов от Th1- в сторону Th2-типа. Его ингибирующее действие на воспалительные цитокины сходно с таковым ТФРβ, ИЛ-10 и особенно ИЛ-13.

Существование мощных механизмов отрицательной обратной регуляции дает возможность вновь стабилизировать ИНЭС на несколько ином уровне, установить новый иммуно-нейроэндокринный гомеостаз (иммуно-нейроэндокринный баланс), несущий память (отпечаток, след) о взаимодействии организма с иммуноопосредованным стимулом. В результате обеспечивается адекватность как иммунных, так и нейроэндокринных реакций организма на изменение среды и предотвращается их перерастание в соответствующие патологические реакции.

III. Основные блоки и пути дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции

А. Воспалительные цитокины как инициаторы дезинтеграции ИНЭС

Характерным патогенетическим признаком ВИЧ-инфекции является то, что несмотря на усиленную продукцию негативных регуляторов, повышенный уровень воспалительных цитокинов не только не возвращается к норме, но и продолжает персистировать на протяжении всего заболевания вплоть до его терминальной стадии. На основании этого факта представляется возможным констатировать глобальное нарушение (слом) механизмов отрицательной обратной регуляции активности воспалительных цитокинов. Это может происходить по причине того, что ВИЧ в макрофагах не подвергается киллингу, остается жизнеспособным и поддерживает макрофаг в состоянии постоянной активации, выражающейся синтезом воспалительных цитокинов. Другой возможной причиной является нарушение рецепции ГК инфицированными макрофагами, что отражено в литературе [39]. Важно отметить, что цитокины сами по себе могут быть одной из причин отмены глюкокортикоидного эффекта, т.к. показано, что индивидуальные цитокины и в особенности

их сочетания угнетают и полностью блокируют действие ГК на Т-лимфоциты, а также вызывают нарушения глюкокортикоидных рецепторов, весьма сходные с таковыми у ВИЧ-инфицированных лиц [4,31]. Постоянно повышенный уровень кортизола при ВИЧ-инфекции отрицательно сказывается на гиппокампе, подавляющем активность ГГНС. Вследствие хронического влияния повышенного уровня кортизола происходит сначала снижение количества кортизоловых рецепторов в гиппокампе [52], а затем и гибель нейронов гиппокампа [51]. В результате наряду с постоянным стимулирующим влиянием воспалительных цитокинов снижается ингибирующее влияние гиппокампа на ГГНС. Процесс принимает при ВИЧ-инфекции очертания порочного круга. У ВИЧ-инфицированных детей с повышенным уровнем базового и АКТГ-стимулированного кортизола выявлена атрофия гиппокампа по данным компьютерной томографии [40].

Слом механизмов отрицательной обратной регуляции системы воспалительных цитокинов означает по существу разобщение двусторонней коммуникации иммунной и нейроэндокринной систем и знаменует переход от дестабилизации ИНЭС к ее *дезинтеграции*. Признавая за воспалительными цитокинами основную посредническую миссию во взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем, на основании вышеприведенных данных представляется обоснованным считать их одним из основных дезинтегрирующих факторов иммунно-нейроэндокринных взаимоотношений при ВИЧ-инфекции и выдвинуть положение о *цитокинергической дезинтеграции ИНЭС*.

В свете вышесказанного следует переоценить роль моноцитов/макрофагов в патогенезе ВИЧ-инфекции и рассматривать их не только как резервуар и разносчик ВИЧ в инфицированном организме, но также (и главным образом) как ключевую клетку в процессе цитокинергической дезинтеграции ИНЭС. Это, однако, не означает, что МФС и продуцируемые ею воспалительные цитокины должны рассматриваться как единственный пусковой фактор названной дезинтеграции. Нельзя исключить возможность существования других параллельных пусковых процессов. Так, в ЦНС показано существование параллельной МФС системы астроцитов, которые способны синтезировать ИЛ-1 и ИЛ-6, процессировать и презентировать антигены [22,23,68]. Поскольку астроциты могут быть инфицированы ВИЧ [50,65], то можно предположить, что эти клетки играют немаловажную роль в повышении внутримозгового уровня воспалительных цитокинов и активации гипоталамических и гипофизарных структур. Для подтверждения этого можно привести исследование Sundar et al. [61], показавших, что введение рекомбинантного белка ВИЧ gp120 в мозговые желудочки крыс индуцирует повышение активности ИЛ-1 в ткани мозга с одновременным повышением уровня кортизола в плазме крови. Однако внутривенное введение gp120 не приводило к повышению активности ИЛ-1 в плазме или в ткани мозга. Эти

данные подчеркивают важное значение синтеза и высвобождения ИЛ-1 резидентными клетками мозга, причем наиболее вероятными кандидатами на эту роль представляются астроциты.

Следует подчеркнуть "устойчивость" цитокинергического пускового механизма. Она обеспечивается, с одной стороны, тем, что каждый из воспалительных цитокинов ауто- и паракринным образом стимулирует свою собственную продукцию и продукцию двух других цитокинов (за исключением ИЛ-6, который, как уже упоминалось, подавляет синтез ИЛ-1 и ФНОα) [15]. С другой стороны, нельзя упускать из виду положительную обратную регуляцию синтеза воспалительных цитокинов со стороны β-эндорфина. Цитокинергическое повышение уровня КРГ может индуцировать продукцию β-эндорфина как гипофизом, так и лимфоидными клетками [57]. Высвобождение β-эндорфина из лимфоцитов происходит также под влиянием бактериального липополисахарида и вирусов, в том числе ВИЧ [6,57]. Вместе с тем in vitro показана способность β-эндорфина потенцировать gp120-индуцированный синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНОα клетками периваскулярной микроглии, являющимися частью МФС [62]. Необходимо отметить, что, помимо положительной обратной регуляции цитокинергического пускового механизма, β-эндорфин способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции путем трансактивации промотера ВИЧ и реактивации латентной инфекции в микроглиальных клетках [62]. Повышение концентрации β-эндорфина в культурах ФГА-активированных лимфоцитов от ВИЧ-инфицированных лиц коррелирует с прогрессированием заболевания [6].

Учитывая двусторонний характер иммуно-нейроэндокринной коммуникации, следует подчеркнуть, что цитокинергические нейроэндокринные нарушения в свою очередь воздействуют как на систему цитокинов, так и на иммунную систему в целом, вызывая характерные для ВИЧ-инфекции иммунные нарушения. Для уточнения взаимосвязей опосредованного и непосредственного путей цитокинергического влияния рассмотрим нейроэндокринные эффекты на некоторые компоненты иммунной системы.

Б. Нейроэндокринное "давление" на иммунную систему

Как было отмечено выше, при ВИЧ-инфекции происходит сдвиг профиля цитокинов, синтезируемых Т-хелперами, от Th1- в сторону Th2-типа. К этому может приводить множество путей. Так, связывание белка gp120 с молекулой CD4 на неинфицированных клетках и экспрессия генов ВИЧ в инфицированных клетках приводит к выраженному угнетению продукции Th1-цитокинов [17,30]. Костимуляторами для Th2- (но не для Th1-) клеток является ИЛ-1 и его посредник при воздействии на клетки-мишени – $ПГЕ_2$ [8,33,71]. Особое значение следует придать "давлению", оказываемому на Th1-/Th2-систему со стороны цитокинергических сдвигов в нейроэндокринной системе. Установленное при

ВИЧ-инфекции повышение продукции ГК и α-МСГ наряду со снижением ДГЭА однонаправленно стимулирует Th2- и подавляет Th1-систему [9,18,63,64]. Th1→Th2 сдвиг, с одной стороны, угнетает клеточный иммунитет, являющийся наиболее эффективным механизмом противовирусной защиты; с другой стороны, Th2-цитокины в сочетании с воспалительными цитокинами усиливают репликацию ВИЧ в инфицированных клетках.

Важное место в цитокинергической дезинтеграции ИНЭС следует отвести поражению тимуса, который в настоящее время рассматривается не только как центральный орган иммуногенеза, но и как одно из ключевых звеньев иммуно-нейроэндокринного взаимодействия [59]. Инволюция тимуса, являющаяся одним из характерных патоморфологических изменений при ВИЧ-инфекции [54], может обусловливаться непосредственно ВИЧ, который способен инфицировать тимоциты и эпителиальные тимические клетки и активно реплицироваться в тимоцитах [49,53,60,66]. Наряду с этим следует придать особое значение цитокинергическим путям тимической инволюции. Прежде всего, сами воспалительные цитокины, в частности ФНО, способны в экспериментальных условиях вызывать острую инволюцию вилочковой железы [27]. Далее, цитокинергическая активация ГГНС приводит к хроническому повышению сывороточного уровня кортизола, являющегося одним из наиболее мощных биологических индукторов инволюции тимуса. Здесь важно отметить, что при ВИЧ-инфекции наблюдается, главным образом, снижение числа двойных позитивных (CD4+, CD8+) тимоцитов [38], которые особенно чувствительны к ГК. Наконец, имеющий место при ВИЧ-инфекции цитокинергический гипотиреоидизм также вносит свой вклад, т.к. показано развитие тимической инволюции при экспериментальном гипотиреоидизме и восстановление функции тимуса при заместительной терапии тироксином [2,20]. Таким образом, тимус играет существенную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции, т.к. он, с одной стороны, является местом высокоэффективной репликации вируса и, с другой – его инволюция, обусловленная непосредственным и опосредованным цитокинергическим влиянием, нарушает нормальную физиологическую регенерацию Т-лимфоцитов и способствует структурному и функциональному дефициту клеточного звена иммунной системы.

В. Танатогенный потенциал цитокинергической дезинтеграции ИНЭС

Важное значение цитокинергической дезинтеграции ИНЭС заключается в том, что она способствует снижению жизнеспособности организма и в конечном итоге приводит к его гибели. Танатогенный потенциал дезинтеграции ИНЭС обусловливается главным образом двумя основными моментами. Во-первых, иммуно-нейроэндокринные сдвиги, развивающиеся в процессе цитокинергической дезинтеграции, являются *однонаправленными*; при этом они снижают жизнеспособность организма

двояко: с одной стороны, угнетая клеточный иммунитет, являющийся наиболее эффективным средством защиты организма от вирусов, грибков и простейших, и, с другой – интенсифицируя репликацию ВИЧ и реактивируя латентную инфекцию до продуктивной. Во-вторых, иммуно-нейроэндокринные дезинтеграционные сдвиги не только имеют одинаковую танатогенную направленность, но и *взаимно потенцируют* действие друг друга, в результате чего процесс, не будучи ограниченным в самом начале, имеет тенденцию к лавинообразному нарастанию.

Высказанные положения подтверждаются экспериментальными данными, показавшими, что усиление репликации ВИЧ и реактивация латентной инфекции происходят:

1) под влиянием самих воспалительных цитокинов, причем при их сочетанном воздействии наблюдается эффект синергизма [44,45];

2) под влиянием цитокинергических сдвигов в нейроэндокринной системе. В частности, к этому ведет смещение надпочечникового стероидогенеза в сторону ГК за счет ДГЭА, поскольку ДГЭА угнетает репликацию ВИЧ, подавляет реактивацию вируса и его цитопатический эффект [26,73]. ГК, напротив, повышают экспрессию генов ВИЧ и продукцию вируса [58,69]. Особенно важно, что усиление репликации ВИЧ наблюдается при синергическом воздействии на инфицированные клетки ГК и воспалительных цитокинов [11]. Выше уже упоминалось об усиливающем влиянии β-эндорфина на репликацию ВИЧ. Наконец, цитокинергический гипотиреоидизм, помимо влияния на тимус, может оказывать и непосредственное воздействие на репликацию ВИЧ. Показано, что α-рецептор Т3 (Т3Rα) активирует длинные концевые повторы ВИЧ в отсутствие лиганда; присутствие Т3 подавляет этот эффект [19,47]. В этой связи необходимо отметить, что низкий сывороточный уровень Т3 является надежным прогностическим признаком прогрессирования ВИЧ-инфекции [34]; показана высокая положительная корреляция между низким уровнем Т3, с одной стороны, и потерей веса и снижением количества $CD4^+$ клеток – с другой [46];

3) под влиянием цитокинергического Th1→Th2 сдвига. Здесь важную роль играет ИЛ-10, который усиливает вирусную репликацию в синергизме с воспалительными цитокинами.

Те же дезинтеграционные иммуно-нейроэндокринные сдвиги, которые вызывают усиление вирусной репликации, одновременно способствуют падению клеточного иммунитета. Данный процесс опосредован, с одной стороны, инволюцией тимуса, с другой – нарушением баланса в системе Т-хелперов с преобладанием Th2-клеток. Здесь необходимо особо отметить роль ИЛ-10, который избирательно подавляет синтез цитокинов Th1-профиля (в частности ИЛ-12), тем самым угнетая реакции клеточного иммунитета [21].

Прямым подтверждением того, что цитокинергическая дезинтеграция ИНЭС имеет реальное значение для танатогенеза, являются работы, по-

казавшие, что длительность выживания ВИЧ-инфицированных лиц зависит главным образом от двух основных параметров – интенсивности вирусной репликации и силы противовирусного клеточного иммунитета [25]. У асимптоматических ВИЧ-инфицированных лиц с медленным прогрессированием заболевания репликация вируса, по-видимому, хорошо контролируется, в результате чего "вирусная нагрузка" (viral load) в плазме, мононуклеарах периферической крови, а также в лимфоидных тканях на несколько порядков ниже, чем у ВИЧ-инфицированных лиц с быстрым прогрессированием заболевания [12,42]. Наряду с этим у ВИЧ-носителей с медленным прогрессированием заболевания наблюдается эффективный иммунный ответ в виде $CD8^+$ лимфоцитов, подавляющих репродукцию ВИЧ [12,36].

Таким образом, в результате цитокинергической дезинтеграции ИНЭС в ВИЧ-инфицированном организме складывается такой комплекс (сочетание) иммунных и нейроэндокринных факторов, которые, оказывая взаимопотенцирующее действие, однонаправленно обусловливают прогрессирование ВИЧ-инфекции и летальный исход.

В заключение представляем схему патогенеза цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции (рис.). Представляемая в наиболее общем виде схема отражает реальную цепь нарушений, которую можно рассматривать как важнейшее звено танатогенеза. Разумеется, в каждом конкретном случае пусковые точки включения цитокинергической дезинтеграции могут быть различными, но в процессе хронизации заболевания формируются опосредованные и непосредственные цитокинергические механизмы дезинтеграции и выхода на пути цитокинергического танатогенеза.

Заключение

Для успешного функционирования организма в условиях постоянного взаимодействия с изменяющейся внешней средой требуется тонко скоординированная деятельность всех органов и систем. Последняя обеспечивается иммунной и нейроэндокринной системами, которые, являясь основными посредниками между организмом и внешней средой и специализируясь на восприятии определенных групп сигналов, находятся в состоянии тесного двустороннего взаимодействия, образуя своеобразную ИНЭС.

Организм реагирует на воздействие внешнего стимула дестабилизацией ИНЭС, которая в случае стимулов, воспринимаемых (опосредуемых) иммунной системой, обусловлена влиянием повышенных концентраций воспалительных цитокинов, секретируемых МФС. Иммуно-нейроэндокринные сдвиги, возникающие при дестабилизации ИНЭС, имеют двоякую направленность: 1 – на элиминацию причинного стимула и смягчение последствий его воздействия на организм и 2 – на стабилизацию ИНЭС, установление нового иммуно-нейроэндокринного

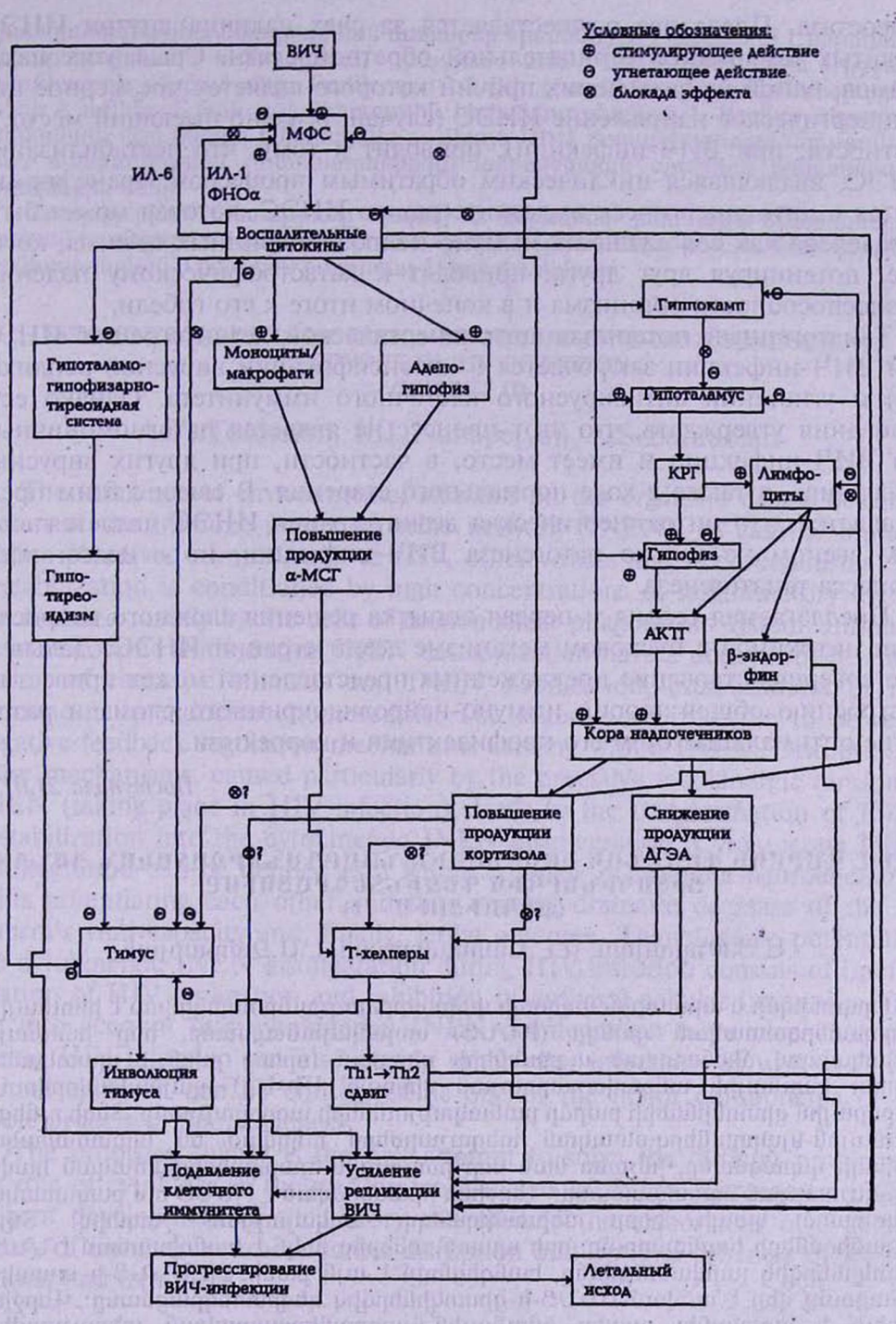


Рис. Патогенез цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции

гомеостаза. Последнее осуществляется за счет наличия внутри ИНЭС развитых механизмов отрицательной обратной связи. Срыв этих механизмов, одной из важнейших причин которого является чрезмерное цитокинергическое напряжение ИНЭС (случай, реально имеющий место, в частности, при ВИЧ-инфекции), приводит к тому, что дестабилизация ИНЭС, являющаяся циклическим обратимым процессом, трансформируется в цитокинергическую дезинтеграцию ИНЭС, которая может быть определена как совокупность иммуно-нейроэндокринных сдвигов, которые, потенцируя друг друга, приводят к катастрофическому падению жизнеспособности организма и в конечном итоге к его гибели.

Танатогенный потенциал цитокинергической дезинтеграции ИНЭС при ВИЧ-инфекции заключается в интенсификации вирусной репликации и угнетении антивирусного клеточного иммунитета. Однако есть основания утверждать, что этот процесс не является патогномоничным для ВИЧ-инфекции и имеет место, в частности, при других вирусных инфекциях, а также в ходе нормального старения. В связи с этим представляется, что цитокинергическая дезинтеграция ИНЭС является важным звеном не только патогенеза ВИЧ-инфекции, но в целом всего процесса танатогенеза.

Предлагаемая теория – первая попытка решения сложного вопроса о роли цитокинов в пусковом механизме дезинтеграции ИНЭС. Дальнейшее совершенствование предложенных представлений может привести к построению общей теории иммуно-нейроэндокринного слома и разработке оптимальных схем его профилактики и коррекции.

Поступила 21.01.97

ՄԻՎ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ-ՆՅԱՐԴԱՆԵՐԶԱՏԱԿԱՆ ՑԱՆՑԻ ՑԻՏՈԿԻՆԵՐԳԻԿ ԴԵԶԻՆՏԵԳՐԱՑՈՒՄԸ (ՀԵԿՈՒՑՈՒՄ II)

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

Օրգանիզմի և արտաքին ազդակի փոխազդեցությունը ուղեկցվում է իմունային-նյարդաներզատական ցանցի (ԻՆՆՑ) ապակայունացմամբ, որը իմունային համակարգով միջնորդված ազդակների դեպքում (որոնց թվին է պատկանում մարդու իմունային անբավարարության վիրուսը՝ ՄԻՎ-ը) պայմանավորվում է բորբոքային ցիտոկինների բարձր քանակությունների ազդեցությամբ: Տեղի ունեցող իմունային-նյարդաներզատական տեղաշարժերը ուղղված են պատճառական ազդակի վերացմանը, ինչպես նաև նոր իմունային-նյարդաներզատական հավասարակշռության հաստատմանը: Վերջինս իրագործվում է ԻՆՆՑ-ում բացասական հակադարձ կապի հզոր մեխանիզմների առկայության շնորհիվ: Տվյալ մեխանիզմների խանգարումը, որի պատճառներից մեկն է հանդիսանում ԻՆՆՑ-ի ցիտոկիներգիկ լարվածությունը, հանգեցնում է այն բանի, որ ԻՆՆՑ-ի ապակայունացումը վեր է ածվում ԻՆՆՑ-ի ցիտոկիներգիկ դեզինտեգրացմանը: Վերջինս կարելի է սահմանել որպես իմունային-նյարդաներզատական տեղաշարժերի միակցություն, որը բերում է օրգանիզմի կենսունակության աղետալի անկմանը և, ի վերջո, մահաբեր վախճանի: ՄԻՎ վարակի ժամանակ զարգացող ԻՆՆՑ-ի

ցիտոկիններգիկ դեզինտեգրացման մահաբեր պոտենցիալը կայանում է վիրուսային վերարտադրման ուժեղացման, ինչպես նաև հակավիրուսային բջջային իմունիտետի ճնշման մեջ: Քանի որ ԻՆՆՑ-ի ցիտոկիններգիկ դեզինտեգրացումը տեղի է ունենում նաև այլ վիրուսային հիվանդությունների և նորմալ ծերացման ժամանակ, այն կարող է համարվել ոչ միայն ՄԻՎ վարակի ախտածնության, այլ նաև մահածնության (տանատոգենեզի) ամբողջական պրոցեսի կարևորագույն օղակներից մեկը:

Առաջարկված տեսությունը կարող է նպաստել իմունային-նյարդաներզատական խանգարման ընդհանուր տեսության զարգացմանը, ինչպես նաև վերջինիս կանխարգելման և բուժման օպտիմալ ձևերի մշակմանը:

CYTOKINERGIC DISINTEGRATION OF THE IMMUNE-NEUROENDOCRINE NETWORK IN HIV INFECTION (REPORT II)

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

The influence of environmental stimulus on the organism causes destabilization of the immune-neuroendocrine network (INEN). In case of immune system perceived stimuli (such as HIV, other viruses and microorganisms) this destabilization is conditioned by high concentrations of inflammatory cytokines secreted mainly by the cells of mononuclear phagocytoid system. Immune-neuroendocrine shifts during INEN destabilization have a double effect: elimination of causative stimulus and INEN stabilization, establishment of new immune-neuroendocrine homeostasis. The latter is realized due to powerful negative feedback regulation mechanisms existing within INEN. Disruption of these mechanisms, caused particularly by the excessive cytokinergic tension of INEN (taking place in HIV infection), leads to the transformation of INEN destabilization into the cytokinergic INEN disintegration. Cytokinergic INEN disintegration can be defined as a whole complex of immune-neuroendocrine shifts potentiating each other and thus causing dramatic decrease of the organism's vital capacity and, finally, lethal outcome. Thanatogenic potential of the cytokinergic INEN disintegration during HIV infection consists of intensification of HIV replication and inhibition of antiviral cellular immunity. Taking into account that cytokinergic INEN disintegration takes place not only during HIV infection but also during other viral infections as well as during normal aging, it can be considered as one of the major components of the whole process of thanatogenesis.

The proposed theory is the first attempt to solve the difficult problem of the role of cytokines in the starting mechanisms of INEN disintegration. Subsequent development of the theory can lead to the elaboration of a general theory of immune-neuroendocrine disruption and optimal schemes of its prevention and treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фрейдлин И.С.* Иммунол., 1995, 3, с.44.
2. *Abou-Rabia N., Kendall M.D.* Cell Tissue Res., 1994, 277: 447-55.
3. *Adashi E.Y.* Endocr. Rev., 1990, 11: 454-64.
4. *Almawi W.Y., Lipman M.L., Stevens A.C. et al. J. Immunol., 1991, 146: 3523-7.*
5. *Barboza A., Castro B.A., Whalen M. et al.* AIDS, 1992, 6: 1437-43.
6. *Barcellini W., Sacerdote P., Borghi M.O. et al.* Peptides, 1994, 15: 769-75.
7. *Besedovsky H.O., Del Rey A., Klusman L. et al.* J. Steroid. Biochem. Mol .Biol., 1991, 40: 613-8.
8. *Betz M., Fox B.S.* J. Immunol., 1991, 146: 108-13.
9. *Bhardwaj R.S., Aragane Y., Becher E. et al.* J. Invest. Dermatol., 1994, 102: 586.
10. *Blalock J.E.* Physiol. Rev., 1989, 69: 1-32.
11. *Bressler P., Poli G., Justemen J.S. et al.* AIDS Res. Hum. Retrovir., 1993, 9: 547.
12. *Cao Y., Qin L., Zhang L. et al.* N. Engl. J. Med., 1995, 332(4): 201-8.
13. *Catania A., Lipton J.M.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 93-9.
14. *Catania A., Manfredi M.G., Airaghi L. et al.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 42-9.
15. *Chrousos G.P.* N. Engl. J. Med., 1995, 332: 1351-62.
16. *Clerici M., Shearer G.M.* Immunol. Today, 1993, 14: 107-11.
17. *Collette Y., Chang H.-L., Cerdan C. et al.* J. Immunol., 1996, 156: 360-70.
18. *Daynes R.A., Dudley D.J., Araneo B.A.* Eur. J. Immunol., 1990, 20: 793-802.
19. *Desai-Yajnik V., Hadzic E., Modinger P. et al.* J. Virol., 1995, 69: 5103-12.
20. *Fabris N., Mocchegiani E., Muzzioli M. et al.* Immunoregul. Proc. Workshop, N.Y.; L., 1983, p. 341.
21. *Fiorentino D.F., Zlotnik A., Vieira P. et al.* J. Immunol., 1991, 146: 3444-51.
22. *Fontana A., Kristensen F., Dubs R. et al.* J. Immunol., 1982, 129: 2413-9.
23. *Fontana A., Fierz W., Wekerle H.* Nature, 1984, 273-6.
24. *Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., Spath-Schwalbe E. et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81: 807-13.
25. *Haynes B.F., Pantaleo G., Fauci A.S.* Science, 1996, 271: 324-8.
26. *Henderson E., Yang J.Y., Schwartz A.* AIDS Res. Hum. Retrovir., 1992, 8: 625-31.
27. *Hirahara H., Ogawa M., Kimura M. et al.* Cell. Immunol., 1994, 153 (2): 401-11.
28. *Holdeman M., Khorram O., Samson W.K., Lipton J.M.* Am. J. Physiol., 1985, 248 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 17): R125.
29. *Imura H., Fukata J., Mori* Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1991, 35: 107-15.
30. *Jabado N., Le Deist F., Fisher A., Hivroz C.* Eur. J. Immunol., 1994, 24: 2646-52.
31. *Kam J.C., Szefler S.J., Surs W. et al.* J. Immunol., 1993, 151: 3460-6.
32. *Kennedy R.L., Jones T.H.* J. Endocrinol., 1991, 129: 167-78.
33. *Kurt-Jones E.A., Hamberg S., Ohara J. et al.* J. Exp. Med., 1987, 166: 1774.
34. *Lambert M.* Bailliers Clin. Endocrinol. Metab., 1994, 8: 825-35.
35. *Laudat A., Blum L., Guechot J. et al.* Eur. J. Endocrinol., 1995, 133: 418-24.
36. *Lifson A.R., Buchbinder S.P., Sheppard H.W. et al.* J. Infect. Dis., 1991, 163: 959-65.
37. *Meikle A.W., Dorchuck R.W., Araneo B.A. et al.* J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 1992, 42: 293-304.
38. *Muller J.G., Krenn V., Schindler C. et al.* Am. J. Pathol., 1993, 143: 699-713.
39. *Norbiato G., Bevilaqua M., Vago T. et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, 74: 608-613.
40. *Oberfield S.A., Cowan L., Levine L.S. et al.* J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 1994, 7: 57-62.
41. *Pang X.P., Hershman J.M., Mirell C.J., Pekary A.E.* Endocrinology, 1989, 125: 76-84.
42. *Pantaleo G., Menzo S., Vaccarezza M. et al.* N. Engl. J. Med., 1995, 332: 209-16.
43. *Parker L.N., Levin E.R., Lifrak E.T.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60: 947-52.
44. *Poli G., Bressler P., Kinter A. et al.* J. Exp. Med., 1990, 172: 151.
45. *Poli G., Kinter A.L., Fauci A.S.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91: 108.
46. *Raffi F., Brisseau J.M., Planchon B. et al.* AIDS, 1991, 5: 729-33.
47. *Rahman A., Esmaili A., Saatcioglu F.* J. Biol. Chem., 1995, 270: 31059-64.

48. *Rajora N., Ceriani G., Catania A. et al.* J. Leukoc. Biol., 1996, 59: 248-53.
49. *Rossi A., Calabro M.L., Panozzo M. et al.* AIDS Res. Hum. Retrovir., 1990, 6(3): 287-98.
50. *Saito Y., Sharer L.R., Epstein L.G. et al.* Neurology, 1994, 44: 474-81.
51. *Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S.* J. Neurosci., 1985, 5: 1222-7.
52. *Sapolsky R., Krey L.C., McEwen B.S.* Endocrinology, 1984, 114: 287-92.
53. *Schnittmann S.M., Denning S.M., Greehouse J.J. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 87: 7727-31.
54. *Schurman H.J., Krone W.J., Broetmuizen R. et al.* Am. J. Pathol., 1989, 134: 1329-38.
55. *Shalts E., Feng Y.-J., Ferin M.* Endocrinology, 1992, 131: 153-8.
56. *Sinicco A., Biglino A., Sciandra M. et al.* AIDS, 1993, 7: 1167-72.
57. *Smith E.M., Harbour-McMenamin D., Blalock J.E.* J. Immunol., 1985, 135: 779s-782s.
58. *Soudeyns H., Geleziunas R., Shyamala G. et al.* Virology, 1993, 194: 758-68.
59. *Spangelo B.L.* J. Endocrinol., 1995, 147(1): 5-10.
60. *Stanley S.K., McCune J.M., Kaneshima H. et al.* J. Exp. Med., 1993, 178: 1151-63.
61. *Sundar S.K., Cierpial M.A., Kamaraju L.S. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 11246-50.
62. *Sundar S.K., Kamaraju L.S., Dingfelder J. et al.* J. Neuroimmunol., 1995, 61: 97-104.
63. *Suzuki T., Suzuki N., Daynes R.A., Engleman E.G.* Clin. Immunol. Immunopathol., 1991, 61: 202-11.
64. *Taylor A.W., Streilein J.W., Cousins S.W.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1: 188-94.
65. *Tornatore C., Chandra R., Berger J.R., Major E.O.* Neurology, 1994, 44: 481-7.
66. *Valentin H., Nugeyre M.-T., Vuillier F. et al.* J. Virol., 1994, 68: 3041-50.
67. *Verges B., Chavanet P., Desgres J. et al.* Press Med., 1990, 19: 1267-70.
68. *Vitcovic L., Kalebic T., de Cunha A., Fauci A.S.* J. Neuroimmunol., 1990, 30: 153-60.
69. *Volsky D.J., Kim H., Sinangil F. et al.* AIDS Res. Hum. Retrovir., 1990, 6: 105-6.
70. *Wagner G., Rabkin J.G., Rabkin R. J.* Acquir. Immune Defic. Syndr., 1995, 8: 204-7.
71. *Weaver C.T., Hawryloowicz C.M., Unanue E.R.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85: 8181.
72. *Whitcomb R.W., Marston Linehan W., Wahl L.M., Kuazek R.A.* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1988, 66: 33-38.
73. *Yang J.Y., Schwartz A., Henderson E.E.* AIDS Res. Hum. Retrovir., 1993, 9: 747-54.

УДК 617.7-007.681:616.6-037

ИНФАРКТЫ СЕТЧАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

А.С.Малаян, М.Л.Шахсуварян, Г.Л.Григорян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, кафедра глазных болезней /
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: инфаркт сетчатки, окклюзия, тромбоз вен

С полным морфологическим и клиническим основанием тромбозы вен сетчатки следует именовать инфарктами сетчатки. Первое описание тромбоза ретинальных вен принадлежит Леберу (1857). С тех пор были проведены многочисленные исследования по патогенезу и клинике окклюзий вен сетчатки, сформулировавшие современные представления об этом тяжелом сосудистом процессе.

Данные о частоте тромбоза вен сетчатки в зависимости от пола противоречивы. Одни авторы [69] не выявили значительной разницы при распределении по полу, другие считают, что венозные окклюзии чаще встречаются у мужчин [4,34,38].

Не обнаружено также зависимости между частотой тромбоза вен сетчатки и временем года [32]. В то же время существуют данные о значительном увеличении заболеваемости во время месяца Рамадан [9].

Механизм венозной окклюзии состоит в том, что при ней происходит поражение как вен, так и артерий, причем артериальные изменения часто являются первичными [20].

Существует следующая классификация механизма окклюзии центральной вены сетчатки: 1) наружная компрессия (артериосклероз); 2) заболевания крови (полицитемия); 3) застойное тромбообразование; 4) дегенеративные или воспалительные заболевания. Факторами риска являются артериальная гипертензия, диабет, атеросклероз (включая сердечно-сосудистые заболевания, миокардиосклероз), гиперлипидемия, гематологические нарушения, гипертония [5–9,18,19,35,38,42,43,51,52 61, 69,72].

Данные о частоте сочетания первичной глаукомы и тромбоза вен сетчатки разноречивы: по данным одних авторов [9] этот показатель составляет 28,9%, по данным других – 11% [2,38]. Данные литературы [61,64,65] свидетельствуют, что основным фактором, способствующим

развитию того или другого процесса (тромбоза ОУГ) [61,64], является замедление кровотока, а по данным других [65] – эндотелиальные пролиферации в ретинальных венах, вызывающие прогрессивное увеличение сопротивляемости кровотоку в обоих случаях.

В последнее время особое внимание уделяется изучению тромбоза вен сетчатки у лиц молодого возраста с выявлением факторов риска и связи с системными заболеваниями. Одной из причин является заболевание вен воспалительного характера в результате перифлебита [2, 20], или папиллофлебита [23, 24].

В разряд сопутствующей патологии включены: почечное заболевание в заключительной стадии, гиперхолестеринемия, таласемия и гипертония [10,31], семейная гиперпротеинемия типа II [50], гипергомоцистеинемия [72], миастения гравис и синдром Стюрж-Вебера [26]. У всех больных наблюдалось тяжелое течение с неблагоприятным визуальным исходом [23,27]. Данные литературы [7,63] указывают на гематологические изменения, в том числе тромбофилические состояния с повышенной вязкостью и агрегацией, которые объясняют 15–28% сосудистых тромбозов невыясненной этиологии у лиц молодого возраста [71].

В литературе нет единого мнения относительно общности факторов риска при развитии тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей: одни [13] считают, что они отличаются при тромбозе ветвей; другие [20,52] придерживаются противоположного мнения.

Существует мнение, что окклюзия – многофакторное вариабельное состояние, развивающееся длительное время, финальным звеном которого является окклюзия вен сетчатки [54].

В патогенезе тромбоза вен сетчатки участвуют следующие факторы:

1. Усиление агрегации тромбоцитов [2] и агрегации эритроцитов, повышение вязкости крови [2, 59], высокий уровень фибриногена [11].

2. Изменение локального гемостатического потенциала, то есть локальная гиперкоагуляция в сосудистых зонах при гипокоагуляции в сосудистых зонах при наличии периферической крови. Для проверки этого положения была разработана и применена на практике проба с определением локальной фибринолитической, а также коагуляционной активности слезной жидкости [6]. Определение в слезной жидкости нескольких гемостатических параметров, в том числе плазминогена и антитромбина III, выявило значительное увеличение их уровня у больных с тромбозом вен сетчатки. При многочисленных исследованиях проба В.В.Никольской оказалась 100% достоверной.

При претромбозах и тромбозах отмечалось снижение фибринолитической активности, при этом показатели свертывающей системы периферической крови были нормальными. Эти данные позволяют обосновать необходимость локального введения активаторов фибринолиза при лечении тромбозов и контролировать их эффективность, а также определяют новый подход к патогенезу тромбозов вен сетчатки [2]. Получен-

ные результаты [5] показали, что комплексное исследование локального (в слезной жидкости) и системного (в плазме крови) фибринолиза позволяет констатировать участие автономных механизмов фибринолитической активности слезной жидкости.

3. Нарушение кровотока в системе центральной артерии – "артериальный фактор" [2,20], а также в области артериовенозных перекрестов, в основном (90,3%) расположенных в верхне-темпоральном квадранте, в результате механического давления артерии на вену [20,21,36, 66,77].

Ведущим фактором в механизме формирования тромбоза является повреждение сосудистой стенки на почве пролиферации эндотелия с образованием внутристеночного тромбоза [20,54,65]. Имеются данные об оболочках вокруг вен сетчатки без признаков васкулита, значение которых не определено [25].

Для объяснения макулярного отека выдвинуты предположения, сводящиеся к существованию сосудистых ауторегуляторных механизмов сетчатки и диспропорции между артериальным и венозным объемами [56]. При достижении критического уровня диспропорции происходит срыв ауторегуляции, проявляющийся в значительном отеке и снижении зрения.

У большинства больных с окклюзией ветви вены сетчатки в течение 6–12 месяцев уменьшается макулярный отек и рассасываются внутримышечные кровоизлияния, что объясняется развитием венозных коллатералей и восстановлением циркуляции в сетчатке. Аналогичные данные, подтвержденные гистологически, получены в эксперименте [32,48].

Вопрос лечения остается одним из сложных в офтальмологии и тем самым предопределяет особую важность всех имеющихся данных по способам и методам лечения. Центральным звеном тромбообразования является процесс перехода фибриногена в фибрин. В качестве принципа лекарственной терапии нужно иметь в виду сочетание фибринолитических и антикоагулянтных препаратов. В последнее время стали подвергаться переоценке антикоагулянты непрямого действия. Применение их при тромбозах вен сетчатки вызывает возражение, так как при их системном введении нельзя достичь достаточной концентрации препарата в зоне тромбирования [2].

Среди препаратов, которые могут быть применены для локального введения, наиболее широко известен антикоагулянт прямого действия гепарин. Л.А. Кацнельсон и др. [2] было предложено при тромбозах вен сетчатки использовать парабульбарное введение гепарина в комбинации с раствором дексазона с целью создания локальной гипокоагуляции. Результаты такого лечения оказались вполне удовлетворительными [2].

В клинической практике последнего десятилетия для лечения тромбозов нашли широкое применение такие тромболитические препараты как стрептокиназа, стрептодеказа [15], урокиназа. Они относятся к активаторам плазминогена и при взаимодействии с ним активируют плаз-

мин. Новым перспективным препаратом считается плазминоген, полученный из плазмы крови человека [3].

Основываясь на собственных результатах Steincamp [67] рекомендует фибринолитическую терапию с рекомбинантным активатором тканевого плазминогена и гепарином для лечения ишемической окклюзии вены сетчатки.

Другим направлением в лечении тромбоза вен сетчатки является применение плазмафереза [19], гепарин-индуцированной экстракорпоральной LDL преципитации (H.E.L.P.), избирательно выводящих из плазмы крови фибриноген, холестерол, триглицериды и липопротеиды со снижением их содержания на 50% после одной процедуры. На современном этапе аналогичный эффект не был достигнут ни одной гемореологической активной субстанцией. H.E.L.P. метод является многообещающим в лечении острых микроциркуляторных заболеваний сетчатки.

Патогенетически ориентированным методом, направленным на снижение гематокрита, вязкости крови и агрегации эритроцитов, является изо- или гиперволемическая гемодилюция гидроксиэтилкрахмалом [59,74]. Результаты рандомизированного исследования в течение одного года по применению гемодилюции с парентеральным введением пентоксифиллина свидетельствуют о статистически достоверном улучшении параметров кровотока и зрительных функций [74]. Изоволемическая гемодилюция также используется [41,46,62]. С лечебной целью используются антиагреганты как биогенные – простациклин [75], так и синтезированные, влияющие на первичное (тромбоцитарное) звено гемостаза – тиклид, троксерутин [1,30]. При оценке эффективности лечения троксерутином обнаружено значительное улучшение зрения, временных циркуляторных показателей сетчатки, уменьшение макулярного отека и прогрессирование ишемии.

Многими авторами в комплексном лечении применялись ангиопротекторы [76]. Гипербарическая оксигенация использовалась при кистозном макулярном отеке [49,68] и в сочетании с приемом ацетазоламида [47,49,68]. Предположительно механизм действия заключается в активации аэробного метаболизма главным образом в ишемизированной сетчатке макулярной зоны. Блокада звездчатого ганглия увеличивала парциальное давление кислорода в глазных тканях и снижало внутриглазное давление [44]. Показана эффективность лечения комбинированными фитопрепаратами Fundus-III, улучшающими кровообращение в сетчатке, снижающими вязкость крови и содержание фибриногена, а также проницаемость капилляров сетчатки.

Больные с окклюзиями вен сетчатки должны, не подвергаясь какому-либо медикаментозному лечению, находиться под наблюдением. После стабилизации зрительных функций и рассасывания интраретинальных кровоизлияний – процесса, который может длиться от 6 до 12 месяцев,

производиться ФАГ, на основании которой решается вопрос о необходимости лазеркоагуляции.

Панретинальная лазерная коагуляция является ценным методом в комплексе лечебных мероприятий при ишемической форме окклюзии ЦВС, являясь надежным способом профилактики вторичной глаукомы с более высоким благоприятным эффектом при окклюзии ветвей вены [40,55]. Эффективность лазерного лечения тромбозов вен сетчатки не вызывает сомнения [2,33,37,45,56,70]. Получены хорошие предварительные результаты после создания хориоретинального анастомоза (при помощи лазеркоагуляции) у больных неишемической окклюзией ЦВС и развивающейся прогрессивной потерей зрения, нуждающихся в подтверждении рандомизированным исследованием [45]. Необходимо повысить осведомленность врачей-офтальмологов о целесообразности направления больных к офтальмологу для проведения лазерного хирургического вмешательства.

Сравнительная оценка эффективности трех различных видов лазера – аргонового-зеленого, аргонового-сине-зеленого, криптонового-красного для секторальной фотокоагуляции при свежих случаях окклюзии ветви вены сетчатки показала, что результаты достигнуты после коагуляции аргоновым-сине-зеленым лазером. Полученные результаты свидетельствуют о том, что после коагуляции аргоновым лазером при окклюзии вены сетчатки значительное улучшение зрения наблюдалось при лечении через 3–4 месяца после окклюзии у больных с макулярным отеком при ишемическом или неишемическом типе и у больных без преретинальной неоваскуляризации и без кровоизлияния в стекловидное тело [39].

Аргон – лазерная фотокоагуляция вовлеченного сектора при окклюзии крупной ветви ЦВС и ишемической окклюзии гемицентральной вены сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело не воздействует на зрительные функции и поражения макулярной зоны, вызывая значительное ухудшение периферического поля зрения [33]. Авторы рекомендуют лазерное лечение только в случае появления неоваскуляризации. Лазеркоагуляция области желтого пятна по решетчатой схеме может быть эффективной для "высушивания" или уменьшения макулярного отека вследствие окклюзии ЦВС, а в 50% приводит к некоторому улучшению зрения [28]. Проведение лазерного лечения – авторская модификация квадрантного барража и коагуляция по решетчатой схеме при хроническом отеке желтого пятна и неоваскуляризации ДЗН и сетчатки после окклюзии ветви ЦВС, привело к уменьшению неоваскуляризации без последующего прогрессирования [56].

У больных с окклюзией ЦВС не наблюдалось значительного улучшения после лазеркоагуляции. Не выявлены также морфологические и ангиографические показатели, характеризующие подгруппу с хорошим визуальным прогнозом. Поскольку мнения о пользе лазеркоагуляции с целью предотвращения неоваскуляризации и неоваскулярной глаукомы

противоречивы, было проведено рандомизированное исследование: больные, имевшие область неперфузируемых капилляров диаметром в 10 ДЗН, были разделены на 2 группы – больные, подвергнутые панретинальной лазеркоагуляции и оставленные без лечения.

Предложенная в последнее время декомпрессионная хирургия ЦВС, заключающаяся в рассечении заднего склерального кольца, требует веских оснований для проведения этой операции [60].

Как отечественные, так и зарубежные исследователи считают целесообразным диспансерное наблюдение больных с тромболитическими поражениями ретинальных сосудов, указывая на необходимость ежемесячного осматривания больных, у которых ангиографический перфузионный статус не определялся из-за обширных кровоизлияний [12]. Производились биомикроскопия, гониоскопия для выявления самых ранних признаков рубеоза, фотографировали радужку, каждые два месяца делали ФАГ для определения перфузионного статуса. В глазах с развившейся неоваскуляризацией радужки, занимающей сектор, равный двум часам, или местным проявлением неоваскуляризации угла была сделана панретинальная фотокоагуляция больным, ранее не получавшим лазерного лечения, и дополнительная повторная фотокоагуляция другим больным. John [14] также высказывается за диспансерное наблюдение с биомикроскопией радужки без предварительного расширения зрачка. Выявлены три фактора риска ишемических поражений – длительность менее 1 месяца, острота зрения менее 0,1, неперфузируемая зона площадью от 5 до 9 ДЗН.

Часто встречающимся последствием сосудистых окклюзий ветвей вен сетчатки является формирование коллатеральных сосудов – вено-венозных или артерио-венозных анастомозов [16,57]. У больных с окклюзией ЦВС, имевшей место менее года, были обнаружены оптоцилиарные вены [27]. Одним из осложнений окклюзий ретинальных вен является экссудативная отслойка сетчатки, возникновение которой объясняется несостоятельностью дренажной сосудистой системы и ухудшением функции пигментного эпителия сетчатки [53].

Все вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего исследования патогенетических механизмов тромбообразования с поиском и разработкой новых лечебно-профилактических мероприятий.

Поступила 15.02.97

ՑԱՆՑԵՆՈՒ ԻՆՖԱՐԿՏՆԵՐ. ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐ

Ա.Ս.Մալայան, Մ.Լ.Շահսուվարյան, Գ.Լ.Գրիգորյան

Ժամանակակից գրականության վերլուծության հիման վրա բացահայտված են ցանցենու ինֆարկտի՝ ցանցենու երակների խցանման, վտանգի գործոնները՝ հիպերտոնիկ հիվանդության, շաքարային դիաբետի, սիրտ-անոթային հիվանդությունների, հիպերլիպիդեմիայի, արյան մակարդելիության խանգարումների առկայությունը: Ներկայացված է խցանման մեխանիզմը և ժամանակակից տվյալներ դեղորայքային և լազերային բուժման մասին:

RETINAL STROKES: MODERN ASPECTS OF ETHIOLOGY AND TREATMENT

A.S.Malayan, M.L.Shakhsuvarian, G.L.Grigorian

After conducted review of up-to-date literature it has been revealed that risk factors in retinal stroke, named retinal vein occlusions, include such pathologies as hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hyperlipidemia, blood dyscrasia. The mechanism of occlusion and the latest findings about medicinal and laser treatment are represented.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Давыдова Н.Г., Муха А. И., Аннамедов Г.А.* Вестн. офтальмол., 1992, 2, с. 22.
2. *Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я.* В кн.: Сосудистые заболевания глаза. М., 1990,с. 126.
3. *Краснов М.М.* Вестн. офтальмол., 1989, 6, с. 36.
4. *Муха А.И., Маркова О.И.* Вестн. офтальмол., 1994, 1, с.19.
5. *Пименов И.В., Зайцева Н.С.* Вестн. офтальмол., 1992, 2, с. 277.
6. *Сомов Е.Е., Бржески В.В.* Вестн. офтальмол., 1992, 3, с.38.
7. *Abt S., Shiono T.* Nippon-Ctakkai-Zasshi, 1995 Mar., 99(3) p., 255.
8. *Aconiu M.,Mihalas G., Nemoianu C.* Oftalmologia, 1992, Jan.-Mar., 36(1): 39-45.
9. *Alghadyan A.A.* Ann. Ophthalmol., 1993, Oct., 25(10), p. 394.
10. *Allen P.J., Brooks A.M., Gillies-W.E.* Ann. Opthalmol., 1993, Mar., 25(3), p. 104.
11. *Bendello F., Vigane-D'Angela S. et al.* Thromb. Haemost., 1994, Jul., 72(1): 39-43.
12. *John G.* Clarkson Arch. Ophthalmol., 1991, Sept., 109, p. 1218.
13. *John G.* Clarkson Am. J.Ophthalmol., 1993 Sep., 15, 116(3): 286-96.
14. *John G.* Clarkson Arch. Ophthalmol.,1993, Aug., 111, p. 1087.
15. *Cotten M.S.* J. Miss.State. Med. Assoc., 1992, Apr., 33(4): 131-5.
16. *Danis R.P., Moorthy R.S., Savage J.* Med. Hypotheses., 1995 Feb., 44(2): 103-109.
17. *Deng Y.P., Ven-Ko-Hsueh-Pao* The modality of Huoxue-Huayu in treatment of retinal vein occlusion. 1993, Jan., 29(1): 42-4.
18. *Dobson P.M., Clough C.G., Foster R.E.* Eur. Ophthalmol., 1993 Jul.-Sep., 3(3): 10-13.
19. *Dodds E.M., Zowder C.Y., Foster R.E.* Am. J. Ophthalmol., 1995., Apr., 119(4): 519-21.
20. Edited by Stewart Duke-Elder, System of Ophthalmol., 1967, X, X14.
21. *Du Z.Y., Tan J.O., Jiang D.Y.* Chung. Hua. Yen. Ko. Tas. Chih. Patterns of arteriovenous crossings in branch retinal vein occlusion. 1994 Sep., 30(5): 347-7.
22. *Finkelstein D.* Arch. Ophthalmol., 1990, Oct., 108, p. 1394.
23. *Fong A.C., Schatz H., McDonald H.R. et al.* Retina, 1992; 12(1): 3-11.
24. *Fong A.C., Schatz Y.* Surv. Ophthalmol., 1993, May-June, 37(b): 393-417.
25. *Foss A.J. Headon M.P., Hamilton A.M., Zightman S.* Eye, 1992, 6(Pt3) 313-6.
26. *Gluffre G., Randazzo Papa G., Palumbo C.* Doc. Ophthalmol.,1992, 80(@): 127-32.
27. *Giuffre G., Randazzo Papa G., Palumbo C.* Br. J. Ophthalmol., 1993, Dec., 77(12): 774-7.
28. *Glacet Bernard A., Mahdavi K.N., Zourdani A. et al.* Eur. Ophthalmol., 1994, July-Sept., 4(3): 166-74.
29. *Glacet Bernard A., Chabane A., Zelong F. et al.* Ophthalmology, 1994, Sep., 101(9): 1483-7.
30. *Glacet Bernard A., Coscas G., Chabanel A. et al.* Am. J. Ophthalmol., 1994, Oct., 15, 118(4): 421-9.
31. *Gupta A., Agarwal A., Bansal R.K. et al.* Eye, 1993, 7(Ptl): 138-42.
32. *Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P.* Br. J. Ophthalmol., 1992, Dec. 76(12):709-10.
33. *Hayreh S.S., Rubenstein L., Podhajsky P.* Ophthalmologica, 1993, 206(1): 1-14.
34. *Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P.* Am J. Ophthalmol., 1994, Apr., 15, 117(4): 429-41.
35. *Iljima A., Tssumura T.* Jpn. J. Ophthalmol., 1994, 38(2): 202-7.

36. *Jefferies P., Clemett R., Day T. et al.* J. Ophthalmol., 1993, Nov., 21(4): 213-7.
37. *Lang G.E., Freissler K.* Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1992, Oct., 201(4): 234-9.
38. *Lang G.E., Handel A.* Klin. Monatsbl. Augenheilkd.,1992, Nov., 201(5): 302-8.
39. *Lang G.T., Handel A.* Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1993, Sep., 203(3): 180-8.
40. *Lang G.E.* Klin. Montsbl. Augenheilkd., 1993, Oct., 203(4): 247-51.
41. *Keyser B.J., Flaharty P.M., Sergott R.C. et al.* Ophthalmology, 1994, Aug., 101(8): 1357-61.
42. *Kruger K., Anger V., Haas D.* Ophthalmologe, 1992 Feb., 89(1): 67-70.
43. *Monssour A.M., Wakelsh J.B., Goldberger S. et al.* Ophthalmologica, 1992, 204(2): 57-62.
44. *Masuda R., Yokoyama K., Kajiwara K. et al.* Masui, 1995, June 9, 44(6): 828-33.
45. *McAllister I.L., Constable I.J.* Arch. Ophthalmol., 1995, Apr., 113(4): 456-62.
46. *Messerli J.* Schweiz. Med. Wochenschr., 1993, Apr. 24, 123(16): 783-8.
47. *Lozo Miake, Shinobu Aways* Arch. Ophthalmol., 1994, Dec., 1605.
48. *Minamikawa M., Yamamoto K., Okuma H.* Nippon. Ganka. Gakkai. Zasshi., 1993, Aug., 97(8): 920-7.
49. *Miyamoto H., Ogure Y., Wakano Y. et al.* Nippon. Ganka. Gakkai. Zasshi., 1993, Sep., 97(9): 1065-9.
50. *Othenin Girard P., Castella A.* Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1992, May, 200(5): 346-8.
51. *Parodi M.B., Moretti G., Ravalico G.* Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol., 1992, 15(4): 64-7.
52. *Rath E.Z., Frank R.N., Shin D.H. et al.* Ophthalmology, 1992. Apr., 99(4): 509-14.
53. *Ravalico G., Bottaglia Parodi M.* Ophthalmologica, 1992, 205(2): 77-82.
54. *Rehak J.* Cesk. Oftalmol., 1992, Mar., 48(2): 122-6.
55. *Rehak J.* Cesk. Oftalmol., 1992, Mar., 48(2): 127-31.
56. *Rehak J., Vymazal M.* Cesk. Oftalmol.,1992, Mar., 48(2): 132-8.
57. *Rehak J.* Cesk.Oftalmol., 1993, Jun., 49(3): 145-7.
58. *Rehak J.* Cesk. Oftalmol., 1993, Jun., 49(3): 148-50.
59. *Remky A., Woif S., Hamid M. et al.* Ophthalmologe., 1994, Jun., 91(3): 288-92
60. *Rodrigez A., Rodrigez F.J., Retancourt F.* Arch. Ophthalmol., 1994, Jun., 112(1): 54-6.
61. *Saninotu M.* Ophthalmology, 1992, Apr. Jun., 36(2): 163-71.
62. *Schumann M., Hansen L.L., Janknecht P. et al.* Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 1993, Nov., 203(5): 341-6.
63. *Snyers B., Serckx J.P.* Bull. Soc. Belgt. Ophthalmol., 1993, 250: 51-8.
64. *Sonnsjo B.* Int. Ophthalmol., 1992., Sep., 16(4-5): 235-8.
65. *Sonnsjo B., Krakau C.E.* Acta Ophthalmol., Copenh., 1993, Aug., 71(4): 933-44.
66. *Straurenghi G., Zonati C., Aschero M. et al.* Am. J. Ophthalmol., 1994, Feb., 15:117(2):211-3.
67. *Steincamp G.W., Hattenbach L.O., Scharrer I. et al.* Ophthalmologe., 1994, Jun.,91(3):280-2.
68. *Ogura Y., Takanashi M., Ueno S. et al.* Am. J. Ophth., 1987, 104: 301-302.
69. *Teo S.L, Amerjeet K.* Med. J. Malaysia., 1993, Dec., 48(4): 410-5.
70. *Tewari H.K., Goyal M., Khosla P.K. et al.* Acta. Ophthalmol., Copenh., 1993, Oct.,71(5):57-61.
71. *Vine A.K., Samama M.M.* Surv. Ophthalmol., 1993, Jan.-Feb., 37(4): 283-92.
72. *Wenzler E.M., Rademakers A.J., Boers G.H. et al.* Am. J. Ophthalmol., 1993, Feb., 15, 115(2): 162-7.
73. *Williamson T.H., Lowe G.D., Baxter G.M.* Ophthalmol., 1995, Jan., 79(1): 1722.
74. *Wolf S., Arend O., Bertram B. et al.* Crafes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1994, Jan., 232(1): 33-9.
75. *Zhao J., Sastry S.M., Sperduto R.D.* Ophthalmology., 1993, Mar.,100(3): 4233-8.
76. *Zygulska Mach H., Mirkiewiez Sieradzka B., Kostka Trabka E. et al.* Klin. Oczna., 1992, Jan., 94(1): 13-5.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.445.616.08.577

ВЛИЯНИЕ Ca^{2+} - дсРНК НА БИОСИНТЕЗ И ПЕРЕОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ

П.А.Казарян, М.С.Вартанян, К.Г.Карагезян, А.А.Аветисян, А.В.Саарян, К.И.Исраелян

/Республиканский гематологический центр, Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереванский государственный университет/ 375014 Ереван, ул. Нерсесяна, 7б

Ключевые слова: липогенез, липолиз, переокисление липидов, фосфолипиды, двухспиральные РНК, ионизирующее облучение, печень, селезенка

В настоящее время установлено влияние экзогенных двухспиральных РНК (дсРНК) на клетки тканей животных. Показано, что экзогенные нуклеиновые кислоты способны существенно изменять метаболическую активность клеток, участвуя в стимуляции регенеративных процессов. При введении в организм они оказывают стимулирующее влияние на восстановительные процессы в органах и тканях [4]. Стимулирующий эффект экзогенных РНК на биосинтез белка реализуется преимущественно в гомологичных клетках-мишенях. Установлено усиление антибактериальной, антивирусной, противоопухолевой активности и стимуляция иммуногенеза препаратами РНК дрожжей и нуклеинатом натрия [5,8–10]. По данным некоторых исследователей [1,6], активным началом в препарате нуклеината натрия из дрожжей является содержащаяся в его составе дсРНК. Важным свойством дсРНК является стимуляция первичного и вторичного иммунного ответа на различные антигены. Противоопухолевый, противовирусный эффекты дсРНК реализуются через синтез интерферона. Предполагают, что дсРНК, являясь индуктором интерферона, заметно усиливает иммунный ответ Т- и В-системы клеток [5,15].

Литературные данные [7] свидетельствуют, что Са-формы полинуклеотидов (РНК дрожжей) оказывают достаточно выраженный митогенный эффект на фибробласты человека. Ca^{2+}-дсРНК повышает синтез ДНК в фибробластах на ранних стадиях размножения в культуре. В более поздних стадиях культивирования клеток дсРНК стимулирует про-

цесс терминальной дифференцировки, индуцируя синтез группы протеинов, характерных для постмитотической популяции фибробластов человека, претерпевающих процесс терминальной дифференцировки. Ca^{2+}-дсРНК оказывает стимулирующее влияние на транскрипцию генов c-fos и c-jun в фибробластах и HeLa-S-3 [7].

В основе действия Ca^{2+}-дсРНК лежат процессы, связанные с увеличением в клетке цАМФ, цГМФ и с активацией трансмембранных токов внеклеточного кальция, который в свою очередь приводит к перестройке метаболических процессов [6].

Перечисленные выше средства Ca^{2+}-дсРНК и результаты проведенных нами ранее исследований [12, 19, 20] по изучению мембранных аспектов патогенеза и терапии радиационного лейкоза явились основанием для исследования влияния Ca^{2+}-дсРНК на процессы липогенеза, липолиза и переокисления липидов при ионизирующем облучении.

Материал и методы

Исследования проводились на половозрелых крысах линии Вистар массой 160–180 *г.* Облучение проводили на аппарате РУМ-17 в дозе 3 *Гр*, мощность дозы – 0,26 *Гр/мин*, кожно-фокусное расстояние – 60 *см.*

Равномерно меченный ^{14}C-глицерин в количестве 300 *мкК/кг* массы вводили внутрибрюшинно с длительностью радиоактивной экспозиции 60 *мин.*

Фракционирование индивидуальных фосфолипидов (ФЛ), моноацилглицеридов (МГ), диацилглицеридов (ДГ), триацилглицеридов (ТГ), фосфатидных кислот (ФК), жирных кислот (ЖК), холестерина (ХС) и эфиров холестерина (ЭХС) осуществляли с помощью двухмерной тонкослойной хроматографии [16] в модификации П.А.Казаряна [11]. Включение in vivo радиоактивности в состав липидов измеряли на сцинтилляционном спектрометре SL-4221 фирмы "Intertechnique" (Франция) в сцинтилляторе Брея [17] после предварительной солюбилизации образцов в протозоле (фирма "New England Nuclear Corp.", США). Данные переводили в абсолютные единицы радиоактивности (в распады за 1 *мин*) методом внешней стандартизации и подвергали машинной обработке для получения окончательных результатов.

Активность переокисления липидов в мембранных структурах тканей определяли по реакции малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой [14], а активность фосфолипазы A_2 – спектрофотометрическим методом [18].

Ca^{2+}-дсРНК в виде 0,1% водного раствора вводили внутрибрюшинно ежедневно (3 дня по одной инъекции в день) из расчета 5 *мг/кг* массы животного.

Цифровой материал подвергался статистической обработке с использованием критерия достоверности и различий Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что через 10 дней после облучения крыс в дозе 3 *Гр* наблюдается существенное уменьшение включения in vivo ^{14}С-глицерина в состав фосфатидилинозитов (ФИ), сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилхолинов (ФХ) и фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) микросомальных мембран гепатоцитов (рис.1). На этом фоне резко увеличивается уровень радиоактивности ФК – промежуточных продуктов биосинтеза фосфатидов-глицеридов. Наблюдается значительное увеличение радиоактивности лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) – цитотоксичных продуктов липолиза. При этом в микросомальных мембранах клеток селезенки (рис.2) распределение радиоактивности между отдельными фракциями ФЛ характеризовалось, с одной стороны, уменьшением интенсивности включения метки в ФХ, СФМ, с другой – усилением ее включения в ЛФХ, ФИ, фосфатидилсерины (ФС), ФЛ и дифосфатидилглицерины (ДФГ).

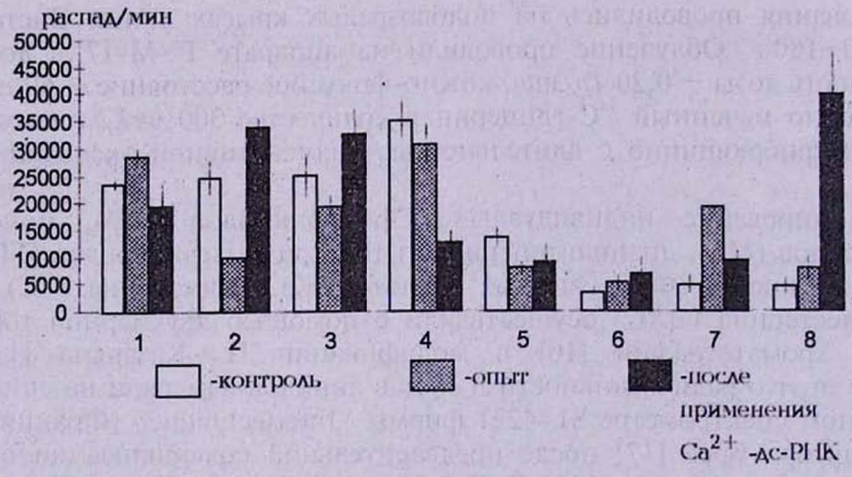


Рис. 1. Включение in vivo ^{14}С-глицерина в отдельные фракций ФЛ микросомальных мембран гепатоцитов при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+}-дсРНК.
1 – ЛФХ, 2 – ФИ, 3 – СФМ, 4 – ФХ, 5 – ФЭ, 6 – ФС, 7 – ФК, 8 – ДФГ

Полученные данные являются убедительным доказательством того, что изменения количественного и качественного состава мембранных ФЛ печени и селезенки при ионизирующем облучении [13] обусловлены нарушением синтеза этих соединений. Выявленное отклонение содержания ЛФХ может изменить упаковку липидов в биослое, повышая его проницаемость.

Применение Ca^{2+}-дсРНК характеризуется выраженной тенденцией к нормализации уровня радиоактивности большинства фракций ФЛ как в микросомальных мембранах гепатоцитов (рис.1), так и клеток селезенки (рис.2). При этом биосинтез ФК и ЛФХ в печени почти полностью нор-

мализуется. Заметное уменьшение уровня радиоактивности ФХ и увеличение ФС, на наш взгляд, обусловлено изменением интенсивности процессов взаимопревращения этих соединений.

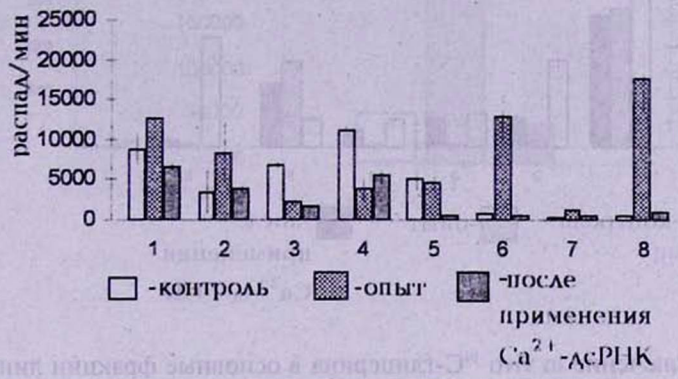


Рис. 2. Включение in vivo ^{14}C-глицерина в отдельные фракции ФЛ микросомальных мембран клеток селезенки при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+}-дсРНК.
1 – ЛФХ, 2 – ФИ, 3 – СФМ, 4 – ФХ, 5 – ФЭ, 6 – ФС, 7 – ФК, 8 – ДФГ

С целью оценки вклада липогенеза в механизм нарушения липид-липидных соотношений в мембранных образованиях мы изучали также синтез основных представителей липидов печени и селезенки в норме и при ионизирующем облучении. Полученные результаты (рис. 3, 4) показали, что глицерин как предшественник биосинтеза тканевых липидов включается in vivo главным образом в состав глицеролипидов, в частности ФЛ (фосфатидов-глицеридов). Примечательно, что в микросомальных мембранах гепатоцитов и клеток селезенки около 76% метки оказалось в составе суммарных ФЛ.

Ионизирующее облучение сопровождается существенным изменением интенсивности биосинтеза липидов мембран гепатоцитов (рис. 3) и клеток селезенки (рис. 4). В печеночной ткани распределение радиоактивности между отдельными фракциями липидов характеризуется, с одной стороны, значительным изменением скорости включения метки в состав ФЛ, ХС, МГ, ДГ, ТГ и ЭХС, а с другой – резким увеличением радиоактивности неэстерифицированных ЖК (НЭЖК).

При этом в селезенке наблюдается резкое увеличение включения in vivo ^{14}C-глицерина в суммарные ФЛ, НЭЖК, МГ и ДГ с одновременным уменьшением радиоактивности ХС, ТГ и ЭХС.

Применение Ca^{2+}-дсРНК характеризуется явно выраженной тенденцией нормализации биосинтеза большинства фракций липидов микросомальных мембран клеток печени (рис. 3) и селезенки (рис. 4) подопытных животных. В этих условиях уровень радиоактивности МГ, ДГ и НЭЖК в тканях приближается к норме.

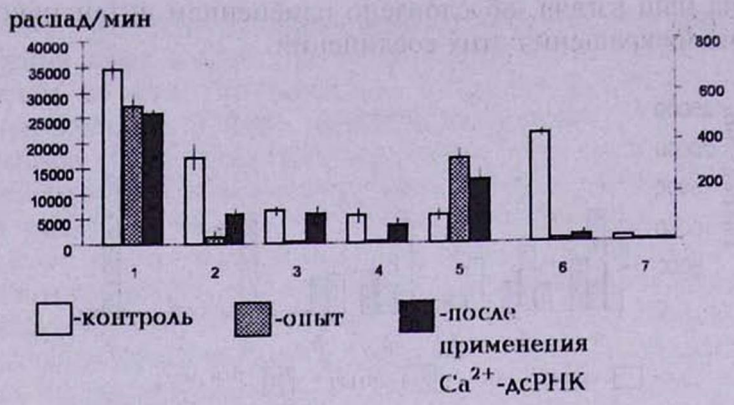


Рис. 3. Включение in vivo ^{14}C-глицерина в основные фракции липидов микросомальных мембран гепатоцитов при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+} -дсРНК.
1 – ФЛ, 2 – ХС, 3 – МГ, 4 – ДГ, 5 – НЭЖК, 6 – ТГ, 7 –ЭХС

Итак, полученные результаты в целом свидетельствуют о корригирующем влиянии Ca^{2+}-дсРНК на биосинтез глицеролипидов, в том числе и фосфатидов – глицеридов мембранных структур исследуемых тканей при ионизирующем облучении. Наиболее существенным является определенная нормализация уровня радиоактивности компонентов фосфоинозитного цикла (ФК, ДГ и ФИ) после применения Ca^{2+}-дсРНК.

Анализ полученных данных позволяет заключить, что снижение уровня большинства фракций мембранных липидов, отличающихся более высоким содержанием полиеновых ЖК в патологически измененных тканях, обусловлено также их активным вовлечением в реакции свободнорадикального окисления [3]. Как известно, изменения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности фосфолипаз определяют структурно-функциональные свойства биомембран. В связи с этим представляло определенный интерес проследить за изменением ПОЛ и активностью фосфолипазы A_2 в печени и после применения Ca^{2+}-дсРНК.

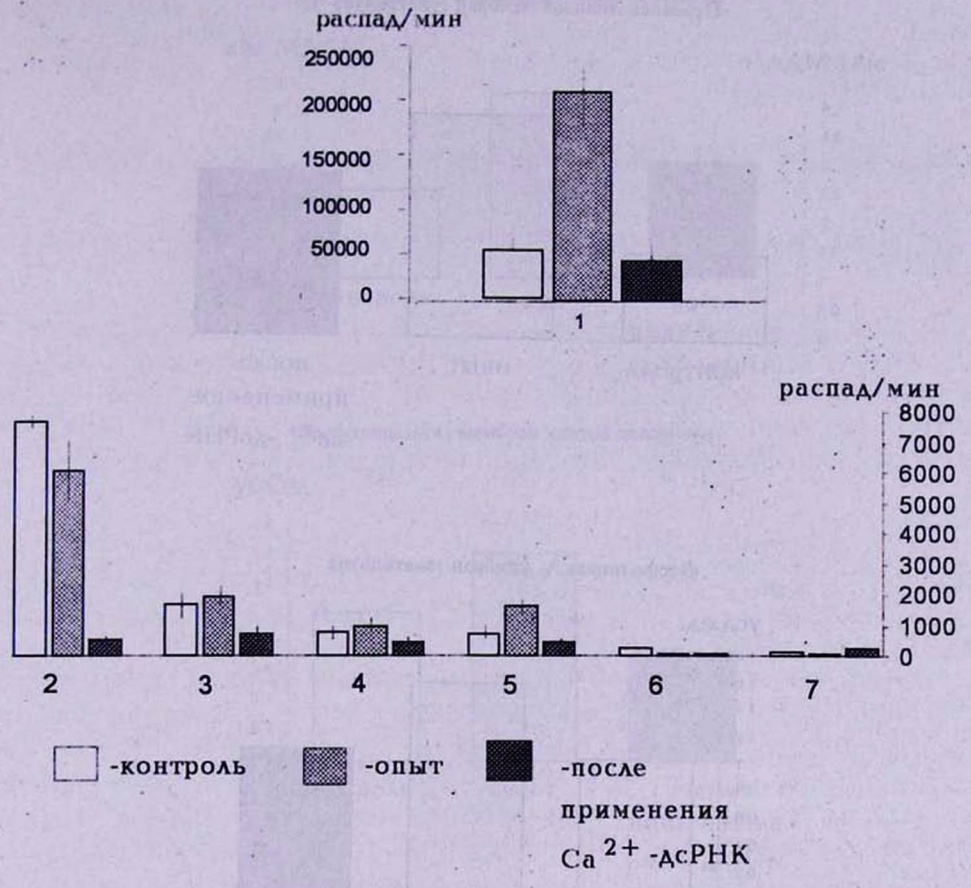


Рис. 4. Включение in vivo ^{14}C-глицерина в основные фракции липидов микросомальных мембран клеток селезенки при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+} -дсРНК
1 – Л, 2 – ХС, 3 – МГ, 4 – ДГ, 5 –НЭЖК, 6 – ТГ, 7 – ЭХС

Проведенные исследования позволили установить, что облучение сопровождается значительным увеличением активности ПОЛ и фосфолипазы A_2 как в мембранных структурах печени (рис. 5), так и селезенки (рис. 6).

После применения Ca^{2+}-дсРНК наблюдаются диаметрально противоположные сдвиги в активности ПОЛ и фосфолипазы A_2 в исследуемых тканях (рис. 5, 6).

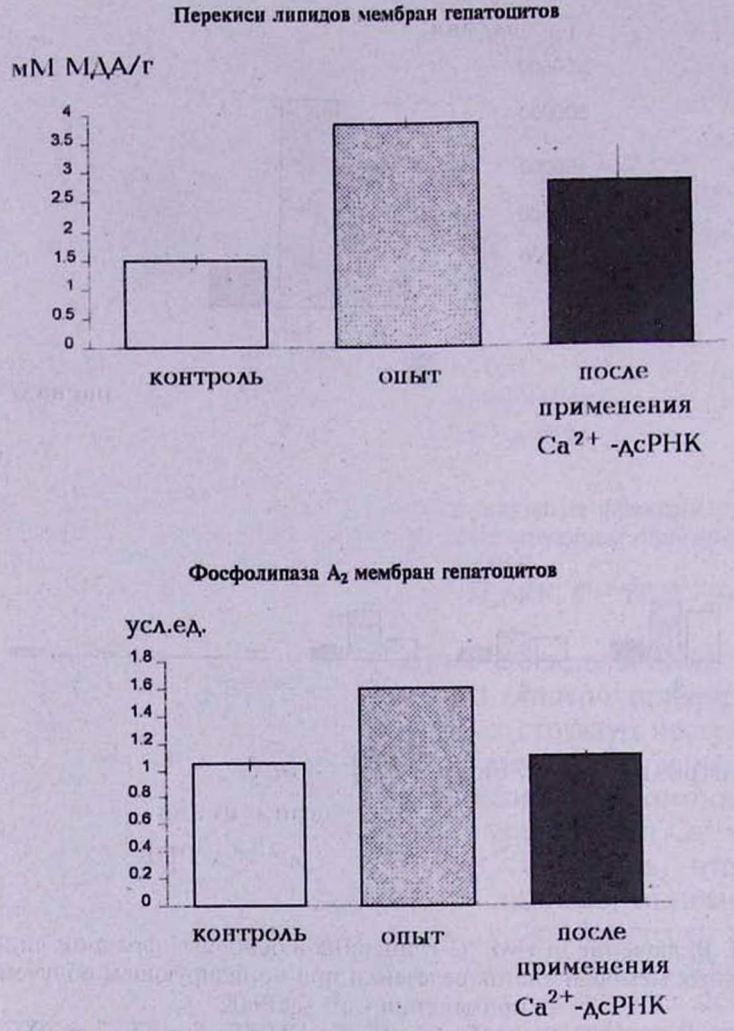


Рис. 5. Изменение активности переокисления липидов и фосфолипазы А микросомальных мембран гепатоцитов при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+} -дсРНК

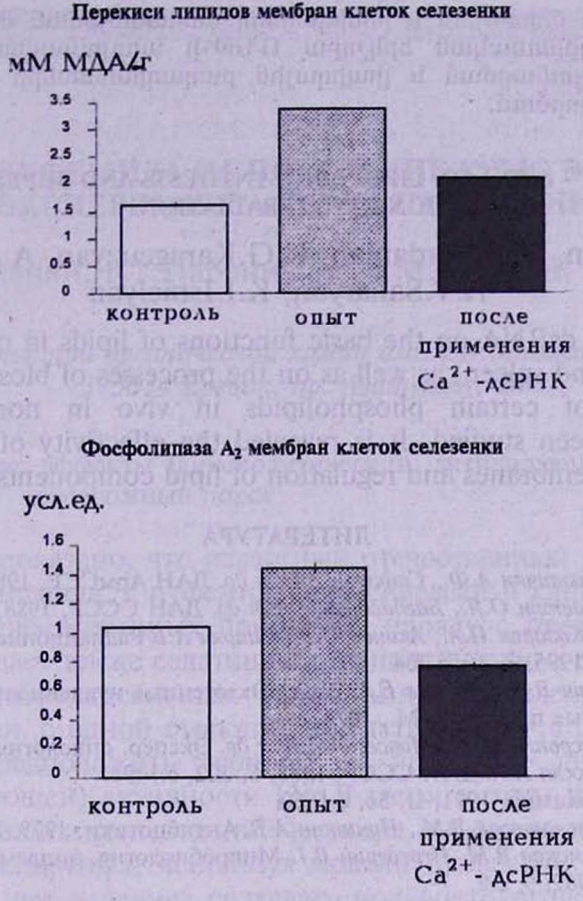


Рис 6. Активность переокисления липидов и фосфолипазы A_2 микросомальных мембран клеток селезенки при ионизирующем облучении и после применения Ca^{2+}-дсРНК

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность применения Ca^{2+}-дсРНК после ионизирующего облучения как эффективного препарата, корригирующего процессы липогенеза, липолиза и переокисления липидов в тканях.

Поступила 11.02.97

Ca $^{2+}$- ԵՐԿՇՂԹԱ ՌՆԹ-Ի ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԿԵՆՍԱՍԻՆԹԵԶԻ ԵՎ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՎՐԱ ԻՈՆԻԶԱՑՆՈՂ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Պ.Ա.Ղազարյան, Մ.Ս.Վարդանյան, Կ.Գ.Ղարագյոզյան, Ա.Ա.Ավետիսյան, Ա.Վ.Սահարյան, Կ.Ի.Իսրաելյան

Ուսումնասիրված է երկշղթա ՌՆԹ-ի ազդեցությունը սպիտակ առնետների լյարդի և փայծաղի բջիջների թաղանթների լիպիդային հիմնական ֆրակցիաների և առանձին ֆոսֆոլիպիդների in vivo կենսասինթեզի և լիպիդային գերօքսիդացման

պրոցեսների վրա նորմայում և իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ: Բացահայտված է կալցիումական երկշղթա ՌՆԹ-ի արդյունավետությունը կենսաթաղանթների կայունացման և լիպիդային բաղադրամասերի փոխանակության կանոնավորման գործում:

EFFECT OF CA^{2+}- dsRNA ON LIPIDS BIOSYNTHESIS AND SUPEROXIDATION AT IONIZING IRRADIATION

P.A.Kazarian, M.S.Vardanian, K.G.Karageuzyan, A.A.Avetissian, A.V.Saharyan, K.I.Israelyan

The effect of dsRNA on the basic functions of lipids in cell membranes of white rats liver and spleen, as well as on the processes of biosynthesis and lipid superoxidation of certain phospholipids in vivo in norm and ionizing irradiation has been studied. It is revealed the effectivity of Ca^{2+} -dsRNA at levelling of biomembranes and regulation of lipid components metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агабалян А.С., Казанчян А.Ф., Сафарян А.С. и др.* ДАН АрмССР, 1983, 5, с.228.
2. *Агабалян А.С., Давтян О.Я., Багдасарян А.А. и др.* ДАН СССР, 1988, 6, 302, с.31.
3. *Баджинян С.А., Казарян П.А., Акопов С.Э., Саарян А.В* Радиационная биология. Радиоэкология, 1995, 3, 35, с.364.
4. *Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.А.* В кн.: Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. М., 1974, с.3.
5. *Захарян Р.А., Месропян Н.П., Мовсесян А.В. и др.* Экспер. онкология, 1985, 3, 7, с.54.
6. *Захарян Р.А., Руккян Л.А.* ДАН СССР, 1988, 6, 302, с.1498.
7. *Захарян Р.А.* Биохимия, 1991, II, 56, с.1660.
8. *Земсков А.М., Провоторов В.М., Никитин А.В.* Антибиотики, 1979, II, с.853.
9. *Земсков А.М., Земсков В.М. Передерий В.Г.* Микробиология, эпидемиология и иммунология, 1982, 9, с.9.
10. *Земсков А.М., Земсков В.М., Передерий В.Г. и др.* Антибиотики, 1982, 9, с.64.
11. *Казарян П.А., Элоян Д.В.* В кн.: Хроматографические методы. М., 1982, с.23.
12. *Казарян П.А., Саарян А.В., Исраелян К.И. др.* Тез. II Межд. радиобиол. конгр., Киев, 1993, с.427.
13. *Казарян П.А., Саркисян А.Г., Саарян А.В. и др.* В сб.: Влияние факторов окружающей среды на здоровье населения. Ереван, 1994, с.82.
14. *Ланкин В.З., Гуревич С.М., Бурлакова Е.Б.* В кн.: Биоантиокислители. М., 1975, с.73.
15. *Соловьев В.Д., Бентемиров Т.* В кн.: Интерферон в теории и практике медицины. М., 1981, с.321.
16. *Шталь Э.* Хроматография в тонких слоях. М., 1965.
17. *Brey G.A.* Anal. Biochem., 1960, 1, p.279.
18. *Grassl M., Moellering H. A.* Z. Anal. Chem., 1969, 243, S.416.
19. *Kazarian P.A., Nazaretian M.* Abstr. for the XIth Meeting of the Intern. Society of Haematology, 1991, Basel, p.14.
20. *Kazarian P.A., Saarian A.V., Karageuzyan K.G. et al.* Abstr. for the XIIIth Meeting of the Intern. Society of Haematology, 1995, Istanbul, p.884.

УДК 14.00.25+615.213

ВЛИЯНИЕ ПУФЕМИДА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А.Джагацпанян, Р.Г.Пароникян, И.М.Назарян, Г.Г.Меликян

/Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна НАН РА/
375014 Ереван, пр. Азатутян, 26

Ключевые слова: эффекты (анксиолитический, активирующий, седативный), судорожный порог

Ранее нами показано, что известный отечественный препарат – производное сукцинимида – пуфемид, применяемый в клинике при абсансах, малых и психомоторных приступах, наряду с противосудорожным действием обладает также седативным, гипнотическим, активирующим и центральным миорелаксантным эффектами. Проявления ГАМК-ергического действия, с одной стороны, и седативного – с другой, позволили авторам предположить наличие у препарата анксиолитической (транквилизирующей) активности [3]. В связи с этим возникла необходимость дальнейших исследований влияния пуфемида на сложные формы поведения животных, используя модели "болезней", позволяющие в экспериментальных условиях создавать психопатологические состояния. С этой целью в опытах на крысах изучены: противосудорожное действие пуфемида на пенициллиновой очаговой модели, анксиолитическое – на специфической модели "конфликтная ситуация" и модели "оперантное поведение", а также антиамнестическое действие – на модели электрошоковой амнезии.

Материал и методы

Опыты проведены на 340 крысах-самцах массой 150–200 *г*. В каждой группе использовали в среднем 10–12 животных. В электроэнцефало-графических (ЭЭГ) исследованиях использованы крысы обоего пола массой 200–250 *г*. Для сравнения применяли известные антиэпилептический препарат заронтин (этосуксимид), транквилизатор седуксен (диазепам) и ноотроп – ноотропил (пирацетам). Все препараты вводили в взвеси с карбоксиметилцеллюлозой внутрибрюшинно. Контрольным животным вводили эмульгатор в том же объеме, что и препараты.

Для воспроизведения модели парциальной эпилепсии создавался эпилептический очаг с помощью аппликации натриевой соли бензилпе-

нициллина на сенсомоторную кору больших полушарий крыс, находящихся под нембуталовым наркозом [5]. Пенициллин использовали в дозе 150 *ЕД*, приводящей к стойкой пароксизмальной активности. Пуфемид вводили в дозах 200, 250, 300 *мг/кг* после аппликации пенициллина. Биопотенциалы отводили от сенсомоторной, теменной и затылочной областей коры мозга. Регистрацию биопотенциалов проводили на 8-канальном энцефалографе фирмы "Медикор" (Венгрия). Использовали нихромовые электроды, а индифферентный электрод помещали в носовую часть черепа крысы. Запись проводили монополярно. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ проявлялись через 5–10 *мин* после аппликации пенициллина, принимая стабильный характер к 20-й *мин* и сохраняясь в течение 5–6 *ч*. Амплитуда полученных эпилептических спайков составляла 300–400 *мкВ*. Число спайков на ЭЭГ и их длительность определяли в течение 60 *сек*.

Для суждения о наличии транквилизирующего действия препаратов использовали методы, основанные на воспроизведении неврозов у крыс в условиях "конфликтной ситуации", которая создавалась столкновением положительной и отрицательной мотиваций: сшибкой питьевого и оборонительного рефлексов у обученных крыс. Критерием антиневротического эффекта считалось увеличение числа взятий воды, несмотря на электроболевое раздражение в течение 20 *мин* [12]. Изучение оперантного поведения с отрицательным подкреплением по типу "конфликтной ситуации" у крыс проводили в модифицированной камере Скиннера с одним рычагом [4]. В условиях простого режима каждое нажатие на рычаг подкреплялось водной наградой. Конфликтная ситуация в условиях оперантного поведения создавалась на фоне выработанного (в течение 2–3 месяцев) рефлекса путем замены потребляемой животными воды 0,05% раствором хинина. В течение 7 *мин* регистрировали число нажатий на рычаг. Пуфемид вводили в дозах 25, 50 и 200 *мг/кг* после выработки стабильного навыка взятий воды.

Для исследования влияния препарата на мнестические функции у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электросудорожного припадка в качестве амнестического фактора по модифицированной методике Я.Буреша и О.Бурешовой [по 2]. В течение 3 *мин* регистрировали время пребывания животных в светлом и темном отсеках установки. Электрошок, проведенный непосредственно после обучения, вызывал стирание следов памяти. Тест на воспроизведение осуществляли через 24 *ч* после выработки УРПИ. Увеличение времени пребывания крыс в светлом отсеке по сравнению с контролем на 2-й день свидетельствовало о наличии антиамнестического эффекта препаратов. Полученные данные обработаны статистически [3].

Результаты и обсуждение

Исследования активности ЭЭГ коры головного мозга крыс с моделированием пенициллиновой эпилепсии показали, что через 45 *мин* после введения пуфемида проявляется антипароксизмальная активность препарата. Это выражается в уменьшении (в 2,5—5 раз) амплитуты спайков и их урежении в сравнении с ЭЭГ интактных животных. Эффект сохранялся в течение 2—3 *ч*. Наиболее отчетливый и статистически значимый антипароксизмальный эффект отмечался к 1—2 *ч* после введения пуфемида в дозах 250—300 *мг/кг* (табл.1).

Таблица 1

Характеристика антипароксизмального действия пуфемида в модели пенициллиновой эпилепсии

Количество спайков до введения пуфемида	Доза препарата (*мг/кг*)	Количество спайков на ЭЭГ после введения пуфемида, P=0,05			
		через 1 *ч*	P*	через 2 *ч*	P
16,14±1,86	250	6,3±0,83	<0,001	6±1,78	<0,001
10,8±0,83	300	6,14±0,81	<0,001	2±1,63	<0,001

* P — уровень вероятности.

На специфической модели экспериментального невроза "конфликтная ситуация" пуфемид, введенный в противосудорожной дозе 200 *мг/кг*, увеличивает основной показатель поведения крыс — взятие воды в 4 раза, несмотря на электрошоковое раздражение. Увеличивались при этом показатели подходов к поилке и двигательной активности. Диазепам (2 *мг/кг*) также вызывает подобные изменения, однако более выраженные. Заронтин в дозах 100 и 300 *мг/кг* лишен анксиолитического действия. Уменьшение анксиолитической дозы (200 *мг/кг*) пуфемида в 4 и 8 раз сопровождается тенденцией к сохранению активности соединения (табл.2). В связи с этим в дальнейшем транквилизирующую активность этого препарата изучали в дозах 20, 40, 60 *мг/кг*.

В условиях простого оперантного поведения при подкреплении водной наградой каждого нажатия на рычаг у контрольных животных среднее число нажатий за 7-минутный сеанс составляет 58,8. В условиях конфликтной ситуации при замене потребляемой крысами воды раствором хинина у контрольных животных наблюдается сокращение числа нажатий на рычаг (до 13,2) с попыткой взятия воды. Под влиянием пуфемида в дозе 60 *мг/кг* этот показатель поведения статистически значимо возрастает в сравнении с контрольным уровнем (от 13,2 до 22,4) и свидетельствует о наличии транквилизирующего эффекта. Препарат в дозах 20 и 40 *мг/кг* приводит к недостоверному увеличению этого показателя. В отличие от пуфемида диазепам уже в дозе 0,1 *мг/кг* повышает эти показатели почти вчетверо (табл.3).

Таблица 2

Влияние пуфемида на поведение крыс в условиях модели "конфликтная ситуация"

Препарат	Доза, *мг/кг*	Среднее число взятий воды, P=0,05		Среднее число подходов к поилке, P=0,05		Среднее число передвижений, P=0,05	
		M с доверительными интервалами	I	M с доверительными интервалами	I	M с доверительными интервалами	I
Контроль	-		1,0	3,0(1,2÷4,8)	1,0	36,3(22÷50,6)	1,0
Пуфемид	25	4,8(2,6÷7,0)	1,4	2,8(2,4÷3,2)	0,9	18,5(10,9÷26,0)	0,5
	50	13(3,7÷22,3)	3,7	2,6(1,5÷3,7)	0,8	70,8(37,8÷103,8)	1,9
	200	14,1(7,5÷21,2)*	4,0	16(7,7÷24,3)*	5,1	44,1(27,3÷60,2)	1,1
Заронтин	100	3,6(2,5÷4,7)	1,0	2,4(1,7÷3,1)	0,8	32,8(21,7÷43,9)	0,9
	300	3,4(1,4÷5,4)	1,0	5,5(3,4÷7,6)	1,8	23,2(13,5÷32,9)	0,6
Диазепам	2	16,0(7,2÷24,3)*	4,5	14,1(7,5÷21,7)*	4,7	160,6(72,2÷249,0)*	4,3

Примечание. I – индекс изменения показателей поведения в сравнении с контролем;
* статистически значимое различие при P=0,05

Таблица 3

Влияние пуфемида на поведение крыс в условиях модели "оперантное поведение"

Препарат	Доза, *мг/кг*	Среднее число нажатий на рычаг, P= 0.05	
		M с доверительными интервалами	I
Контроль		58,8±12,5	
Контроль с хинином		13,2±2,5	1,0
Пуфемид	20	19,7±8,4	1,4
	40	20,2±5,6	1,5
	60	22,4±5,6*	1,7
Диазепам	0,1	48,6±6	3,6

* статистически значимые изменения в сравнении с хининовым контролем при P=0,05; I– индекс изменения показателя поведения в сравнении с хининовым контролем.

В условиях ретроградной амнезии у крыс введение пуфемида в дозе 200 *мг/кг* способствует воспроизведению УРПИ через сутки после ее выработки, что свидетельствует о проявлении у препарата антиамнестических свойств. Аналогичные данные получены для ноотропного препарата – пирацетама (табл.4).

Таблица 4

Характеристика параметров амнестических функций на модели электрической амнезии УРПИ после введения пуфемида

Препарат	Доза, *мг/кг*	Время нахождения в светлой камере, *сек*	
		1-й день	2-й день
Контроль		2,4(2,39÷2,41)	2,4(1,7÷3,1)
Пуфемид	200	5,3(2,7÷7,9)	107,0(49,7÷164,3)*
Пирацетам	1000	3,1(2,4÷3,8)	103,7(55,2÷152,2)*

* статистически значимое различие при P=0,05

Таким образом, исследование действия пуфемида в сложных моделях поведения животных, имитирующих патологические состояния, позволило установить наличие противосудорожного действия в условиях экспериментальной парциальной эпилепсии у крыс. По мнению ряда авторов [1,10], очаговые модели пенициллиновой эпилепсии особенно адекватны по своей природе моделируемому заболеванию, сопровождающемуся эмоциональными расстройствами и потерей памяти. Пенициллин, являясь прямым и непрямым антагонистом ГАМК, способствует эпителизации нейронов и возникновению эпилептического очага.

Одним из примечательных результатов является обнаружение анксиолитического эффекта пуфемида у крыс на модели экспериментального невроза "конфликтная ситуация". Следует отметить, что методы воспроизведения невротических состояний широко используются в современной психофармакологии [8—10]. Вещества с транквилизирующим действием оказывают специфическое, свойственное только им, влияние, нормализующее поведение животных, направленное на избежание воздействия отрицательного раздражителя. Интересно подчеркнуть, что транквилизирующий эффект пуфемида проявляется в наших экспериментах не только в дозах противосудорожного действия, но также в дозах, на порядок уступающих им. Это особенно очевидно на модели "оперантного поведения" с конфликтной ситуацией. И, наконец, пуфемид вызывает в условиях одной из широко используемой модели электрошоковой ретроградной амнезии антиамнестический эффект у крыс и приближается по своему действию к пирацетаму. Известно, что бензодиазепины лишены этого свойства [11].

Анализ клинических наблюдений позволил обнаружить также способность пуфемида благотворно воздействовать на эмоциональные расстройства, оказывать успокаивающее действие на больных с агрессивностью, драчливостью, конфликтностью. С урежением и прекращением припадков височной эпилепсии при применении пуфемида наблюдается улучшение памяти[1,6].

Сопоставление полученных нами результатов на моделях патологии и клинических наблюдений позволяет думать о некотором сходстве в действии пуфемида и бензодиазепиновых транквилизаторов. Об этом свидетельствует также аналогичность характера толерантности, развивающейся при длительном введении пуфемида и бензодиазепинов[6,7]. Вместе с тем одним из важных преимуществ производного сукцинимида является обнаруженное в наших экспериментах улучшение запоминания. Это, а также комбинация противосудорожного и транквилизирующего эффектов, позволяет предположить, что пуфемид может быть препаратом выбора не только при лечении, но и социальной реабилитации больных эпилепсией.

Поступила 04.11.97

ՊՈՒՖԵՄԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՎԱՐՔԱԳԾԻ ՎՐԱ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ի.Ա. Ջաղացպանյան, Ռ.Գ. Պարոնիկյան, Ի.Մ. Նազարյան, Հ.Հ. Մելիքյան

Փորձարարական պայմաններում բացահայտված են հայտնի հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց սուկցինիմիդի ածանցյալ պուֆեմիդի նոր, նախկինում չնկարագրված հատկությունները:

Առնետների մոտ ախտաբանական բարդ մոդելների կիրառումը (պենիցիլինային օջախային մոդել, «կոնֆլիկտային իրավիճակ», «օպերանտային վարքագիծ», «էլեկտրաշոկային ամնեզիա») թույլ է տվել հայտնաբերել դեղամիջոցի տրանկվիլիզացնող եւ հակաամնեստիկ ազդեցություններ: Պուֆեմիդի նշված հատկությունների բացահայտումը հնարավորություն է տալիս ավելի արդյունավետ ձեւով իրականացնել էպիլեպսիայով հիվանդների բուժումը: Բացի այդ, նախատեսվում է պուֆեմիդի օգտագործումը հիվանդների սոցիալ վերականգնման ժամանակ:

INFLUENCE OF PUPHEMID ON THE BEHAVIOUR OF RATS IN EXPERIMENTAL PATHOLOGY CONDITIONS

I.A.Jaghatspanian, R.G.Paronikian, I.M.Nazarian, G.G.Melikian

New properties of known antiepileptic drug puphemid (the derivative of succinimide) were discovered in experimental conditions. The application of complex pathology models on rats (the heart`s penicillin models of epilepsia, "conflict situation", "operant behaviour", "electroshock retrograd amnesia" models) permitted to discover tranquilizing and antiamnestic effects of the drug. These effects of puphemid will permit to conduct a more specific treatment of epileptic patients. The use of puphemid for social rehabilitation of these patients also has been considered.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болдырев А.И.* Эпилепсия у взрослых. М., 1984.
2. *Джагацпанян И.А., Асрян А.Б.* Экспер. и клин. фармакол., 1994, 1, с.5.
3. *Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г.* Медицинская наука Армении, 1996, 1–2, с.64.
4. *Вихляев Ю.И., Клыгуль Т.А.* Фармакол. и токсикол., 1973, 6, с. 657.
5. *Лаврецкая Э.Ф., Якубовский А.К., Чаморовская Л.Т.* Хим.-фарм. ж., 1978, 3,с.83.
6. *Мнджоян О.П., Аветисян С.А., Акопян Н.Е. и др.* Хим.-фарм. ж., 1983, 6, с.757.
7. *Руденко Г.М., Гарибова Т.А., Антохин Е.А., Джагацпанян И.А., Воронина Т.А.* В кн.: Новые лекарственные препараты. М., 1982, 11, с.2.
8. *Середенин С.Б., Воронина Т.А.* Экспер. и клин. фармакол., 1992, 1, с.4.
9. *Haefely W.* Psychopharmacology, 2, pt. 1., Amsterdam, 1985.
10. *Lqscher W.* Alteration in CSF GABA. Neurochem.Int., 1983, 5, 4, p. 405.
11. *Matsumoto Y., Kataoka Y., Watanable Y. et al.* Eur. J. Pharmacology, 1994,264, p. 107.
12. *Vogel J.R., Beer B., Clody D.E.* Psychopharmacologia, 1971, 21,11, p.1.

УДК 577.112+577.349

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО Ca^{2+}-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА ИЗ МЕМБРАН САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А.Г.Геворкян

/Институт биохимии им. Г.Бунятяна НАН РА/
375014 Ереван, ул. П.Севака, 5/1

Ключевые слова: панкреатит, миокард, Ca^{2+}-связывающие белки

Ионы кальция играют важную роль в жизнедеятельности клетки. Передача нервного импульса, мышечное сокращение, коагуляция крови, формирование костного скелета и зубов, а также многие другие физиологические и биохимические процессы не могут протекать без участия Ca^{2+}. Другая не менее важная биологическая роль кальция заключается в признании его как "вторичного мессенджера" в регуляции клеточного цикла гормонами, факторами роста и другими агонистами, как например, стимулирование фосфоинозитидного цикла. Концентрация свободного Ca^{2+} находится в зависимости от интенсивности работы Ca^{2+} -зависимых процессов. Восстановление уровня свободного Ca^{2+} до базальной концентрации зависит от количества высвобожденного Ca^{2+} из клетки и ресеквестирования Ca^{2+} внутриклеточными органеллами [5]. Однако не менее важное место в деятельности клеток занимают Ca^{2+}-связывающие белки. Следует подчеркнуть важное место Ca^{2+}-связывающих мембранных белков саркоплазматического ретикулума при повреждении миокарда [4].

Материал и методы

Эксперименты проводились на 36 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 *г*. Животные были разделены на группы: интактные, крысы с экспериментальным панкреатитом (ЭП). ЭП вызывали охлаждением селезеночного сегмента поджелудочной железы хлорэтилом. За 18–24 *ч* до воспроизведения ЭП животные получали только воду. Режим предварительного голодания был принят для стандартизации условий опыта и синхронизации секреторного цикла в экзокринных панкреоцитах с накоплением в их цитоплазме гранул зимогена. После срединной лапаратомии через операционную рану выводили селезеночный сегмент поджелудочной железы и охлаждали его хлорэтилом, затем железу от-

таивали и помещали в брюшную полость, а операционную рану послойно ушивали наглухо [2]. Животных забивали декапитацией через 3, 24 и 72 *ч* после повреждения железы [3]. Сродство ионов Са к мембранному белку саркоплазматического ретикулума (СР) с молекулярной массой 32 *кДа* определяли в координатах Скетчарда [по 1,6] с использованием метода специфического связывания радиоактивного лиганда $^{45}Ca^{++}$ в условиях in vitro. Очищенный белок с м. м. 32 *кДа* получали путем колоночной хроматографии на сефадексе G-75. После инкубации очищенной фракции белка с $^{45}CaCl_2$ удельной активностью $1.4 \bullet 10^4$ *Ки/моль* в количестве 0.1 *мкКи* $^{45}Ca^{++}$ на пробу в 0.2 *М* трис-малеатном буфере (pH 7.2) в течение 45 *мин*, реакцию останавливали добавлением ледяного 10% ТХУ. Через 10–15 *мин* после добавления ТХУ пробу фильтровали на фильтрах миллипор типа НА 0.45, промывали тем же раствором, высушивали и измеряли уровень радиоактивности Ca^{2+} на сцинтилляционном спектрометре SL – 4221 (Roche – Bioelectronique Kontron, Франция) с применением жидкого сцинтиллятора "Тритозол" на основе толуола. По специальной компьютерной программе просчитывалось специфическое связывание радиоактивного лиганда. Данные с коэффициентом корреляции менее 92% не учитывались. Просчитывалось максимальное связывание лиганда (B_{max}) и константа диссоциации лиганд белкового комплекса (K_d). Путем изофокусировки на амфолине измерялась изоэлектрическая точка белка в норме и на разных стадиях развития ЭП. Количество белка с м. м. 32 *кДа* в мембранах СР измеряли денситометрически при 740 *нм* после электрофоретического разделения тотальной фракции мембранных белков на 10% ПААГ по методу Лемли. Сродство белка с м. м. 32 *кДа* с ионами ^{45}Ca определяли in vivo путем внутрибрюшинного введения 500 *мкКи* $^{45}CaCl_2$ за 1 *ч* до забоя. После декапитации получали фракцию мембран СР путем центрифугирования гомогената в 0,44 *М* сахарозе+1 *мМ* ЭДТА [9]. После фракционирования мембранных белков на 10% ПААГ проводили определение уровня связывания $^{45}Ca^{++}$ на газопроточном счетчике Berthold II (ФРГ). Статистическую достоверность вычисляли при помощи t-теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Ранее было показано [4], что при изопротереноловом повреждении миокарда резко меняется сродство мембранных белков СР к ионам Са. Параллельно с этим была выявлена высокая аффинность мембранного белка СР с м. м. 32 *кДа* к ионам Са. В дальнейшем этот феномен был вновь зарегистрирован при изучении экспериментального острого панкреатита. Течение ЭП складывается из следующих стадий: отечной – через 5 *мин* после охлаждения железы, геморрагической (1–6 *ч*), некротической (12–72 *ч*), репаративной (после 72 *ч*) и хронической рецидивирующей (21 сут. и далее). Диагностическим тестом развития ЭП служит определение активности панкреатической ферментемии в крови. Особое

место в этом тесте занимает определение активности α-амилазы, которая через 3 *ч* после повреждения железы повышается в 7—10 раз. Развитие деструктивного панкреатита сопровождается выработкой ишемизированным панкреасом миокард-депрессирующего фактора (МДФ), представляющего собой октапептид, количество которого нарастает параллельно увеличению активности сывороточной амилазы [7]. Деструктивные панкреатиты зачастую приводят к летальному исходу в первые 24—48 *ч* заболевания.

Как при изопротереноловом повреждении миокарда [4], так и при остром ЭП [2] мы имеем одинаковую картину изменения сродства ионов Са к мембранному белку СР с м. м. 32 *кДа*, который у интактных животных резистентен к Ca^{2+}.

Как показано на рисунке, в норме аффинность к ионам Са проявляют кальсеквестрин (55 *кДа*), Ca^{2+}-АТФаза (100 *кДа*) и пять кислых белков. С первых часов развития панкреатита начинает резко снижаться сродство кальсеквестрина к ионам Са, которое в норме составляет 700—900 *нмоль* на *мг* белка [8], к концу некротической стадии развития ЭП сродство полностью исчезает. Неизменным остается аффинность только Ca^{2+}- АТ-Фазы и частично одного из пяти кислых белков (рис., г). С развитием ЭП усиливается сродство к Ca^{2+} у белка с м. м. 32 *кДа* (рис., б,в,г).

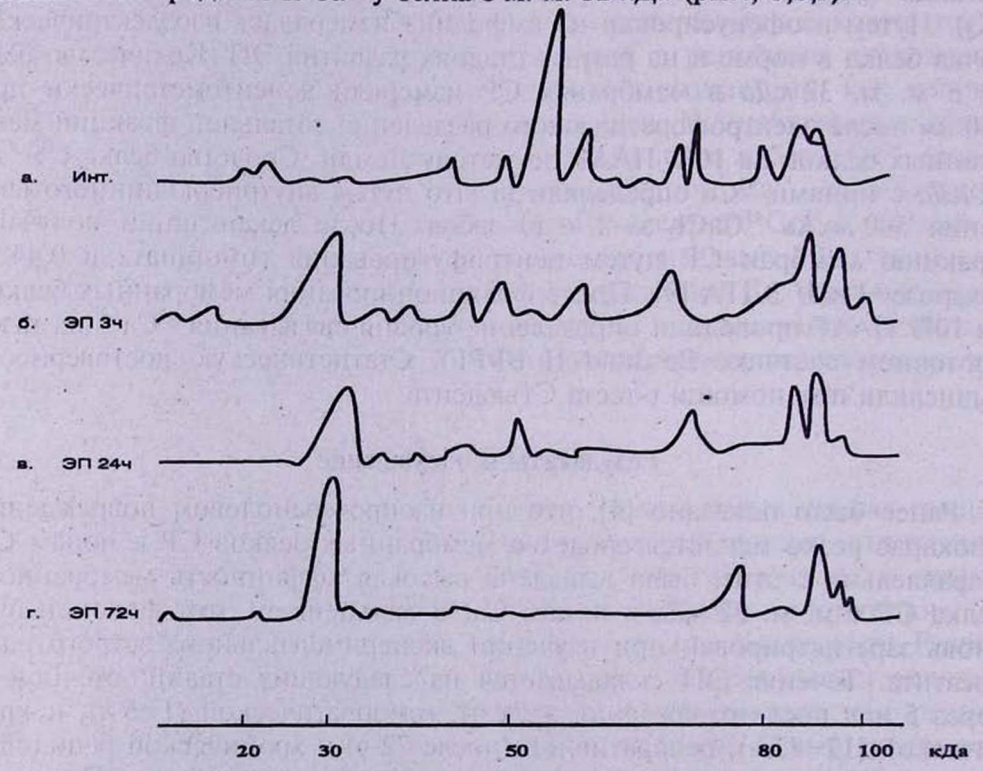


Рис. Связывающие $^{45}Ca^{++}$ с мембранными белками саркплазматического ретикулума при экспериментальном панкриатите. Радиофореграмма на 10% ПААГ.

С целью изучения сродства ионов Са и мембранного белка 32 *кДа* была произведена его очистка из тотальной фракции мембранных белков СР в геморрагической и некротической стадиях развития ЭП. В условиях *in vitro* на очищенном белке была изучена специфичность связывания ионов Са в координатах Скэтчарда [1,6]. Было показано, что связывание ионов Са происходит в двух участках – с высоким и низким сродством. Так, по ходу развития патологии в участке с низкой аффинностью к ионам Са практически не меняется величина максимального связывания (B_{max}) Ca^{2+} и составляет в среднем 45,1 *нмоль•мг*$^{-1}$ белка (табл. 1). Высокоаффинный участок связывания ионов Са увеличивает свое максимальное связывание Ca^{2+} с 225,0 *нмоль•мг*$^{-1}$ белка в геморрагической стадии развития панкреатита до 305,0 *нмоль•мг*$^{-1}$ белка (35,5%) в начале некротической стадии и продолжает нарастать до 349,0 *нмоль•мг*$^{-1}$ белка (55,1%) в конце некротической стадии развития ЭП. Итак, при изучении максимального количества связавшегося Ca^{2+} к низкоаффинному участку белка не наблюдалось достоверного изменения во всех изученных стадиях развития ЭП. Высокоаффинный участок достоверно увеличивает сродство белка к Ca^{2+} по ходу развития патологии.

В отношении параметров константы диссоциации (K_d) получены следующие сдвиги: низкоаффинный участок в геморрагической стадии панкреатита продолжает удерживать Ca^{2+} в количестве 2.75 *нМ•мг*$^{-1}$ белка в процессе диссоциации белок-кальциевого комплекса, которое увеличивается до 3,25 *нМ•мг*$^{-1}$ белка (18,2%) в начале стадии некроза поджелудочной железы и продолжает нарастать до 4,32 *нМ•мг*$^{-1}$ белка (57,1%) после завершения развития некроза. Участок высокоаффинного связывания Ca^{2+} имеет следующие значения Kd – 9.5 *нМ•мг*$^{-1}$ белка через 3 *ч*, 12,3 *нМ•мг*$^{-1}$ белка (увеличение составляет 29.5%) через 24 *ч* и 16,2 *нМ•мг*$^{-1}$ белка (70,5%) через 72 *ч* развития ЭП (табл.1).

Таблица 1

Характеристика низкоаффинного и высокоаффинного участков Ca^{2+}-связывающего белка с м.м. 32 *кДа* из мембран саркоплазматического ретикулума при остром экспериментальном панкреатите (n=6)

Сроки развития патологии	Величина максимального связывания *Нмоль•мг*$^{-1}$ *белка*		Константа диссоциации *нМ•мг*$^{-1}$ *белка*		Коэффициент корреляции,%
	Низкоаффинный участок	Высокоаффинный участок	Низкоаффинный участок	Высокоаффинный участок	
3 *ч*	42,52±1,96	225,0±15,6	2,75±0,09	9,50±0,11	92
24 *ч*	45,71±2,13	305,0±18,9	3,25±0,17	12,30±0,14	92
72 *ч*	47,08±2,45	349,0±19,7	4,32±0,18	16,20±0,19	92

Следующим этапом исследования белка с м. м. 32 *кДа* было изучение изменения его количества во фракции мембран СР. Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что количество белка в составе общего белкового спектра практически не изменяется при развитии патологии.

Не менее интересным представлялось исследование изоэлектрической точки. В результате изоэлектрической фокусировки на фармалитах 5–8 pH и 6,5–9 pH были получены следующие значения изоэлектрической точки белка: у интактных крыс pH 8,1, через 3 *ч* развития ЭП – pH 6,5, через 24 *ч* – pH 6,5 и через 72 *ч* – pH 6,2. Следовательно, по ходу развития ЭП мембранный белок СР с м. м. 32 *кДа* изменяет свою кислотность до слабокислой (табл. 2).

Итак, обобщая экспериментальный материал можно заключить, что при развитии острого ЭП просходят значительные изменения в спектре Ca^{2+}-связывающих белков, локализованных в мембране СР. Такой важный белок как кальсеквестрин (м. м. 55 *кДа*) практически полностью теряет аффинность к ионам Са несмотря на то, что его абсолютное количество в тотальной фракции белков увеличивается до 24,9%. Следовательно, имеет место не уменьшение количества белка и связанное с этим исчезновение аффинности, а серьезные конформационные изменения. Единственный белок, который даже при уменьшении своего количества на11% не теряет свою аффинность, – это Ca^{2+}- АТФаза.

Таблица 2

Сдвиги в содержании белка с м.м. 32 *кДа* в тотальной фракции мембран СР и его изоэлектрической точки при остром экспериментальном панкреатите (n=6)

Сроки	Количество белка *мкг•мг общего белка$^{-1}$*	Изоэлектрическая точка (pH)
Инт.	34;6±2,21	8,1
3 *ч*	29,6±1,95	6,5
	p<0,005	
24 *ч*	30,2±2,09	6,5
	p<0,005	
72 *ч*	31,8±2,17	6,2
	p<0,005	

Примечание. p – достоверность между интактной группой животных и с острым панкреатитом

Нелинейный характер графика Скэтчарда указывает на наличие двух точек связывания лиганда ($^{45}Ca^{++}$) с белком (32 *кДа*).

Изменение изоэлектрической точки белка с м. м. 32 *кДа* на две единицы pH в кислую сторону и приобретение вместе с тем аффинности к ионам Ca является, по всей вероятности, компенсаторной реакцией миокарда, направленной на удержание Ca^{2+} в составе мембран СР.

Вызванное патологией изменение аффинности Ca^{2+}-связывающих белков, безусловно, должно активизировать эндогенные механизмы, направленные на компенсирование утраченных свойств. Изменение изоэлектрической точки белка можно объяснить конформационными изменениями структуры белка и/или модификацией — изменением его аминокислотного состава и др. факторами. Известно, что гидрофильные группы аминокислот, находясь на поверхности белка, обуславливают его кислотность. Если изоточка белка с м. м. 32 *кДа* смещается в кислую сторону, то, по всей вероятности, происходит или раскрытие структуры белка и вскрытие новых кислых аминокислот, сидящих в глубине молекулы, либо (что более вероятно) модификация щелочных аминокислот на кислые. Можно предположить, что пространственное удобное расположение карбоксильных групп на белковой поверхности придает белку кислотные свойства и делает возможным связывание Ca^{2+}.

Поступила 15.03.98

ԵՆԹԱՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁԻ ԱԽՏԱՀԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՍԱՐԿՈՊԼԱԶՄԱՏԻԿ ՌԵՏԻԿՈՒԼՈՒՄԻ ԹԱՂԱՆԹԻՑ ԱՆՋԱՏՎԱԾ ՆՈՐ Ca^{2+}-ԽՆԱՄԱԿՑՈՂ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա.Գ.Գևորգյան

Ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարման սուր շրջանը (3, 24 , 72 ժ) ուղեկցվում է սրտամկանի նեկրոտիկ վնասվածքով, որը պայմանավորված է գեղձի կողմից սրտամկանը ճնշող գործոնի արտադրությամբ: Ուսումնասիրվել է ախտահարման ժամանակ տեղի ունեցող սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթային սպիտակուցի (32 *կԴա*) խնամակցությունը Ca^{2+} նկատմամբ, որը լիովին բացակայում է ինտակտ կենդանիների մոտ: Թաղանթային մաքուր սպիտակուցի վրա տարվել են հետազոտություններ, որոնց նպատակն է որոշել Ca^{2+} խնամակցությունը: Սկէտչարդի եղանակով տարված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին սպիտակուցի մոլեկուլի վրա երկու կետերի առկայությունը՝ ցածր և բարձր խնամակցության: Ցույց է տրվել, որ ուսումնասիրված ժամանակահատվածում փոփոխվում է այդ սպիտակուցի իզոէլեկտրիկ կետը՝ հաղորդելով սպիտակուցին թթվային բնույթ (8,1-ից մինչև 6,2 pH): Ախտահարման ուսումնասիրված ժամանակահատվածում մեծանում է բարձր խնամակցության կետի կողմից Ca^{2+} կապման արժեքը, թողնելով անփոփոխ ցածր խնամակցության կետի պարամետրերը:

CHARACTERISTICS OF THE NEW CA^{2+}-BINDING PROTEIN OBTAINED FROM SARCOPLASMIC RETICULUM IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

A.G.Guevorkian

In the acute stage of development of pancreatitis the Ca^{2+}-binding properties of 32 *kDa* protein from sarcoplasmic reticulum membrane were studied by Scatchard plots. Low affinity point does not change the level of Ca^{2+}-binding during development of pancreatitis (from 3 till 24 hrs). High affinity point of Ca^{2+}-binding increases on 55,1% the level of the specific bound of $^{45}Ca^{++}$. The isoelectric points change pH to 8,1 in intact animals, and to 6,5–6,5–6,2 respectively after 3, 24 and 72 hours of experimental acute pancreatitis development.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Варфоломеев С.Д., Зайцев С.В.* Кинетические методы в биохимических исследованиях. М., 1982.
2. *Геворкян Г.А., Галоян А.А., Канаян А.С. и др.* Нейрохимия, 1996, 13, 2, с. 83.
3. *Канаян А.С., Пермяков Н.К. и др.* Арх. патол., 1984, 4, с. 67.
4. *Galoyan A.A., Kevorkian G.A., Voskanian L.O. et al.* Neurochem. Res., 1988, 13, 5, p. 493.
5. *Heizmann C.W.* Novel calcium-binding proteins. Springer-Verlag, 1991.
6. *Klotz Irving M.* Science, 1982, 217, p. 1247.
7. *Leter A.M., Barenholz J.* Amer. J. Physiol., 1972, 223, 5, p. 1103.
8. *MacLennan D.H.* J. Biol. Chem., 1974, 249, p. 980.
9. *Meissner G., Conner G.E., Fleischer S.* Biochim. Biophys. Acta, 1973, 298, p. 246.

УДК 547.466.3+616.831.31+616.831.4

ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕЗИИ НА ЗАХВАТ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СРЕЗАХ КОРЫ И ГИПОТАЛАМУСА МОЗГА КРЫС

С.Д.Барсегян, А.С.Канаян, В.А.Кнарян, Л.Н.Аракелян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, кафедра фармакологии/
375025 Ереван, Корюна 2

Ключевые слова: гипокинезия, нейромедиаторные аминокислоты, высокоаффинный захват, кора, гипоталамус

В настоящее время установлено, что гипокинезия вызывает перенапряжение нервной системы, которое в свою очередь приводит к различным морфофункциональным изменениям в ней [1,3,5,10,13].

При гипокинезии происходит снижение оптимального уровня афферентной импульсации, являющегося одним из условий нормального функционирования нервной системы [3]. При этом наблюдается дезинтеграция в деятельности соответствующих нервных центров [7]. Исходя из этого изучение механизмов передачи нервного импульса при гипокинезии приобретает особое значение.

В связи с важной ролью высокоаффинного захвата нейромедиаторных аминокислот (НМА) в синаптической передаче [8] выявление особенностей этого процесса при гипокинезии стало предметом настоящего исследования.

Целью данного исследования явилось изучение высокоаффинного захвата глутаминовой (ГК) и аспарагиновой (АК) кислот при ограничении двигательной активности.

Материал и методы

Для создания условий гипокинезии животных (белые крысы-самцы массой 200–230 *г*) помещали в специальные индивидуальные клетки-пеналы. Эксперименты проводили на интактных животных на 15-, 30-, 45- и 60-е сутки гипокинезии.

Животных декапитировали, извлекали мозг, на холоде очищали большие полушария от капилляров и помещали их в ледяной раствор 0,15 *М* NaCl. Приготовление срезов коры и гипоталамуса мозга проводили на льду.

Определение высокоаффинного захвата аминокислот проводили по методу Хенна и Хамбергера [9] в инкубационной смеси, содержащей немеченую аминокислоту (10^{-5} *М*), аминооксиуксусную кислоту (АОУК) (10^{-5} *М*) в качестве ингибитора трансаминирования, 0,005 *мкКи/мл* соответствующей C^{14}-меченой аминокислоты.

На каждую пробу брали по 10 *мг* срезов коры или гипоталамуса. Объем инкубационной смеси доводили до 1 *мл* средой поглощения. В качестве среды поглощения использовали модифицированный буфер Кребса-Генселайта, в состав которого входят трис-буфер, (pH=7,4) – 25 *мМ*, NaCl – 127,2, KCl – 5, $CaCl_2$ – 1,3, $MgSO_4$ – 1,3, глюкоза – 11,1 *мМ*.

Пробы инкубировали, затем центрифугировали при 4000 *об/мин* при температуре 4°С в течение 15 *мин*. Надосадочную жидкость отделяли. Осадок промывали, солюбилизировали раствором диметилсульфоксида и переносили во флаконы с 5 *мл* сцинтилляционной жидкости Брея. Радиоактивность измеряли на счетчике "Intertechnique SL-4221".

Степень захвата НМА выражали отношением величины *имп/мин/мг* среза к величине *имп/мин/мкл* среды поглощения. Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики Фишера-Стьюдента.

В работе использованы трис (гидроксиаминометан), ГК, АК, АОУК фирмы "SIGMA" (США). Использованы C^{14}-ГК и C^{14}-АК с удельной радиоактивностью 200 и 140 *мКи/ммоль* соответственно (Чехия).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что инкубация срезов коры и гипоталамуса мозга при 37°С в течение 25 *мин* приводит к значительному поглощению ГК и АК. У интактных животных показатели интенсивности захвата ГК и АК составляют 11,43±2,4 и 10,38±0,23 *имп/мин/мг* среза, *имп/мин/мкл* среды соответственно в срезах коры и 8,37±0,27 и 10,24±0,18 *имп/мин/мг* среза, *имп/мин/мкл* среды ($p<0,001$) соответственно в срезах гипоталамуса.

У животных, содержащихся в условиях 15-дневной гипокинезии, интенсивность захвата как в срезах коры, так и гипоталамуса резко снижается, составляя в коре 6,32±0,3 и 7,29±0,21 *имп/мин/мг* среза и *имп/мин/мкл* среды, а в гипоталамусе 5,59±0,09 и 7,69+0,11 *имп/мин/мг* среза, *имп/мин/мкл* среды соответственно ($p<0,001$). Таким образом, 15-дневная гипокинезия приводит к снижению захвата ГК и АК в срезах коры головного мозга на 45 и 30%, а в срезах гипоталамуса на 33 и 25% соответственно (рис. 1, 2).

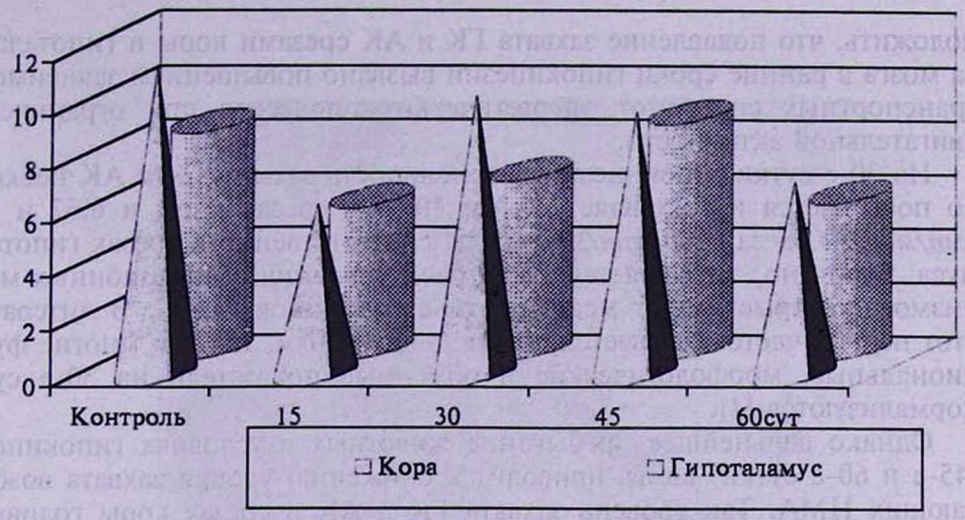


Рис.1. Захват ^{14}С-ГК в срезах коры и гипоталамуса мозга в различные сроки гипокинезии (индекс захвата *срм мг* среза/*срм мкл* среды)

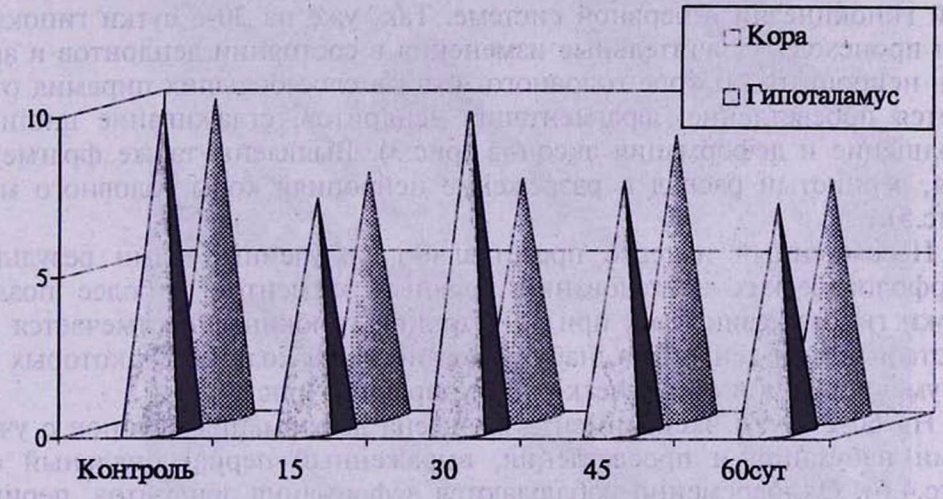


Рис.2. Захват ^{14}С-АК в срезах коры и гипоталамуса мозга в различные сроки гипокинезии (индекс захвата *срм мг* среза/*срм мкл* среды)

Высокоаффинный захват НМА является энергозависимым процессом, сопряженным с работой Na, K-АТФ-азы, и значительно блокируется уабаином [11]. Для гипокинезии характерно снижение энергообеспечения транспортных процессов в мозговой ткани [2, 6,12]. Можно пред-

положить, что подавление захвата ГК и АК срезами коры и гипоталамуса мозга в ранние сроки гипокинезии вызвано повышением зависимости транспортных систем от энергетических процессов при ограничении двигательной активности.

На 30-е сутки гипокинезии интенсивность захвата ГК и АК несколько повышается и составляет 10,3 и 10,06 в срезах коры и 6,57 и 7,49 *имп/мин/мг* среза, *имп/мин/мкл* среды соответственно в срезах гипоталамуса. Вероятно, это является следствием усиления адаптационных механизмов, которые имеют место в эти сроки гипокинезии. В литературе этот период часто называется восстановительным, так как многие функциональные, морфологические и обменные показатели на 30-е сутки нормализуются [4].

Однако дальнейшее пребывание животных в условиях гипокинезии (45-е и 60-е сутки) вновь приводит к снижению уровня захвата возбуждающих НМА. Так уровень захвата ГК и АК в срезах коры головного мозга снижается на 38 и 31%, а в гипоталамусе на 30 и 27% соответственно.

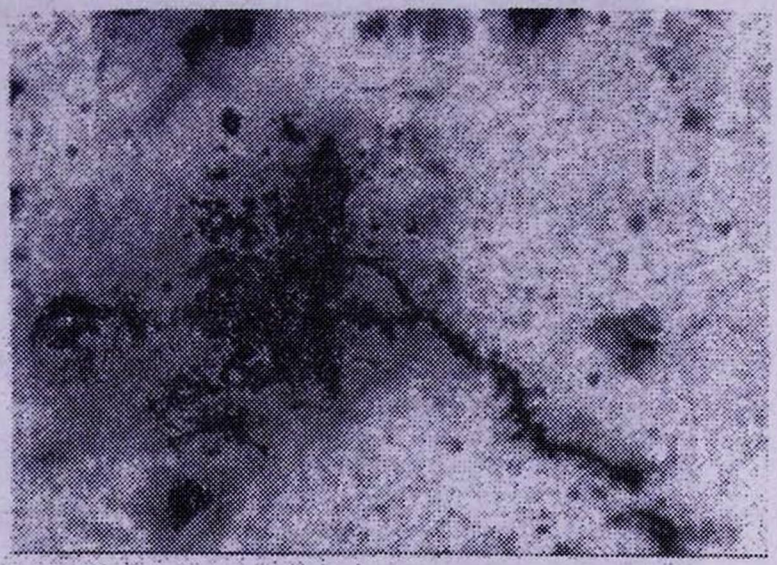
Учитывая важность морфологических исследований для объяснения изменения захвата НМА при гипокинезии, нами была проведена серия экспериментов с целью выявления основных морфологических проявлений гипокинезии в нервной системе. Так, уже на 30-е сутки гипокинезии происходят значительные изменения в состоянии дендритов и аксонов нейроцитов. В коре головного мозга в слое больших пирамид отмечается просветление, фрагментация дендритов, сглаживание шипиков, утолщение и деформация аксонов (рис.3). Выявлены также фрагментация, зернистый распад и разрежение нейропиля коры головного мозга (рис.5).

Несомненный интерес представляют полученные нами результаты морфологических исследований нервных элементов в более поздние сроки гипокинезии. Так, при 45-суточной гипокинезии отмечается зернистый распад дендритов, набухание шипиков, количество которых резко уменьшается и они нечетко контурируются (рис.4,а).

На 60-е сутки эксперимента выявлена деформация аксонов с участками набухания и просветления, выраженный периаксональный отек (рис.4,б). Одновременно наблюдаются деформация дендритов, перицеллюлярный и перидендритический отек (рис. 4,в).

Методами серебрения удалось обнаружить также истончение, фрагментацию и значительное разрежение нейропиля коры головного мозга с резким ослаблением его аргирофилии (рис.5,в). Нам также удалось показать состояние продольных пучков переднего мозга белых крыс в области Caudate Putamen на 60-е сутки гипокинезии. Развивается истончение нервных волокон, ослабление их оргирофилии, в отдельных волокнах отмечаются деформация и булавовидные утолщения, вследствие натеков миелина (рис.6,б).

а



б

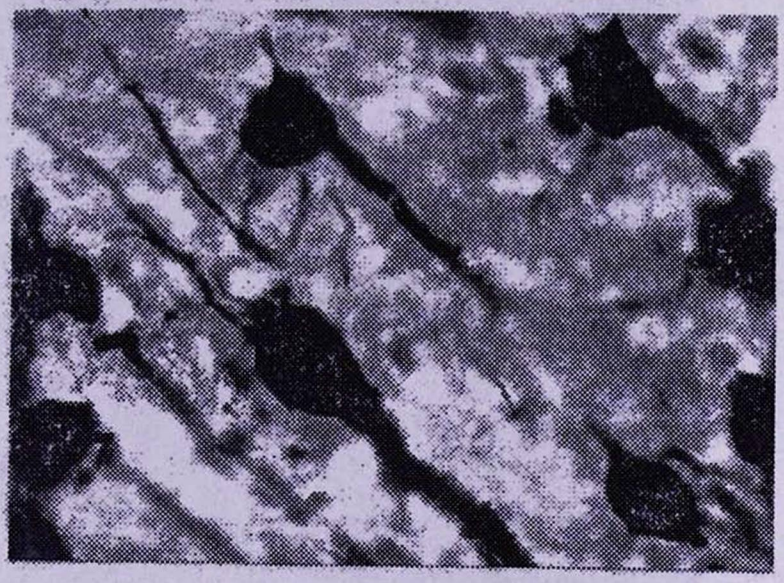


Рис. 3. Состояние дендритов и аксонов нейроцитов сенсомоторной зоны коры головного мозга крыс на 30-е сут. гипокинезии: а) интактная крыса: хорошо видны шипики на дендрите нейроцита; б) дендриты просветлены, фрагментированы, шипики практически не определяются, аксон утолщен, деформирован. Импрегнация серебром по Бюбенету. Ув. – х 1000.

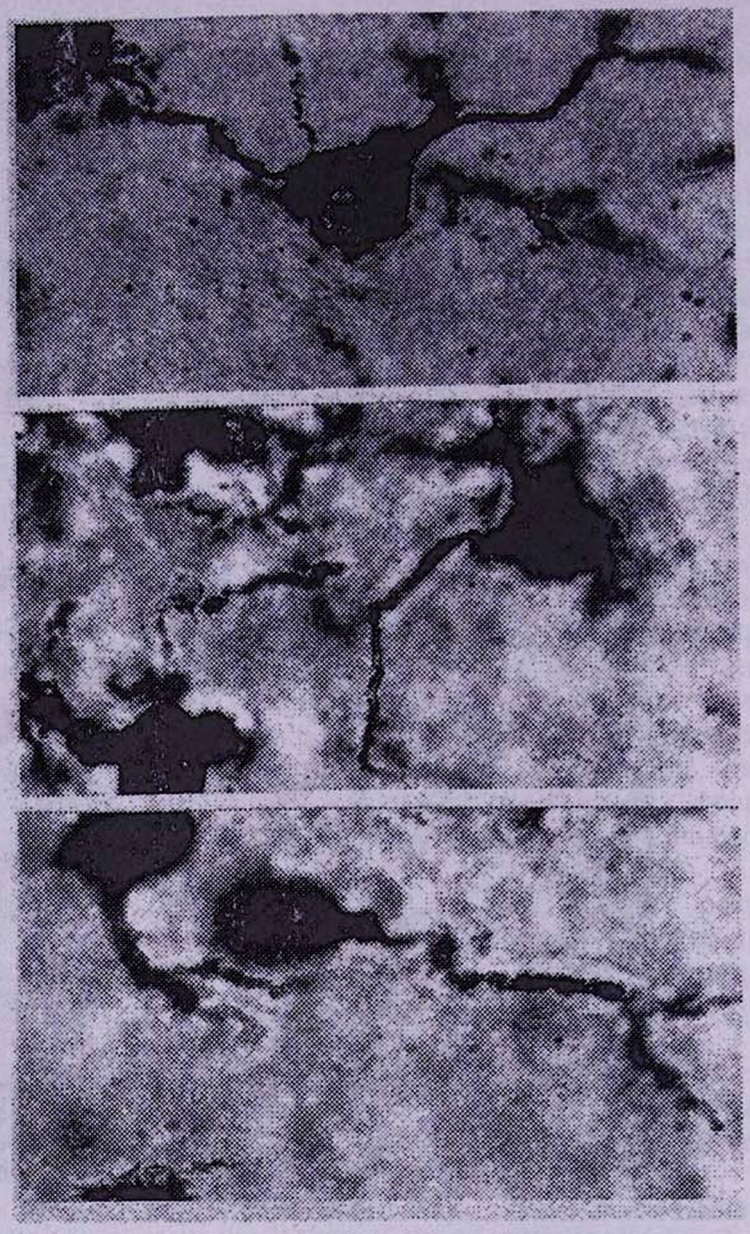


Рис. 4. Состояние отростков нейроцитов сенсомоторной зоны коры головного мозга крыс в поздние сроки гипокинезии: а) 45-е сут. эксперимента: зернистый распад дендрита, шипики набухшие, редкие, нечетко контурируются; б, в) 60-е сут. эксперимента: резко выраженная деформация аксона с участками набухания и просветления, периаксональный отек (б), деформация дендритов, перицеллюлярный и перидендритический отек. Импрегнация серебром по Бюбенету. Ув. –х1000.

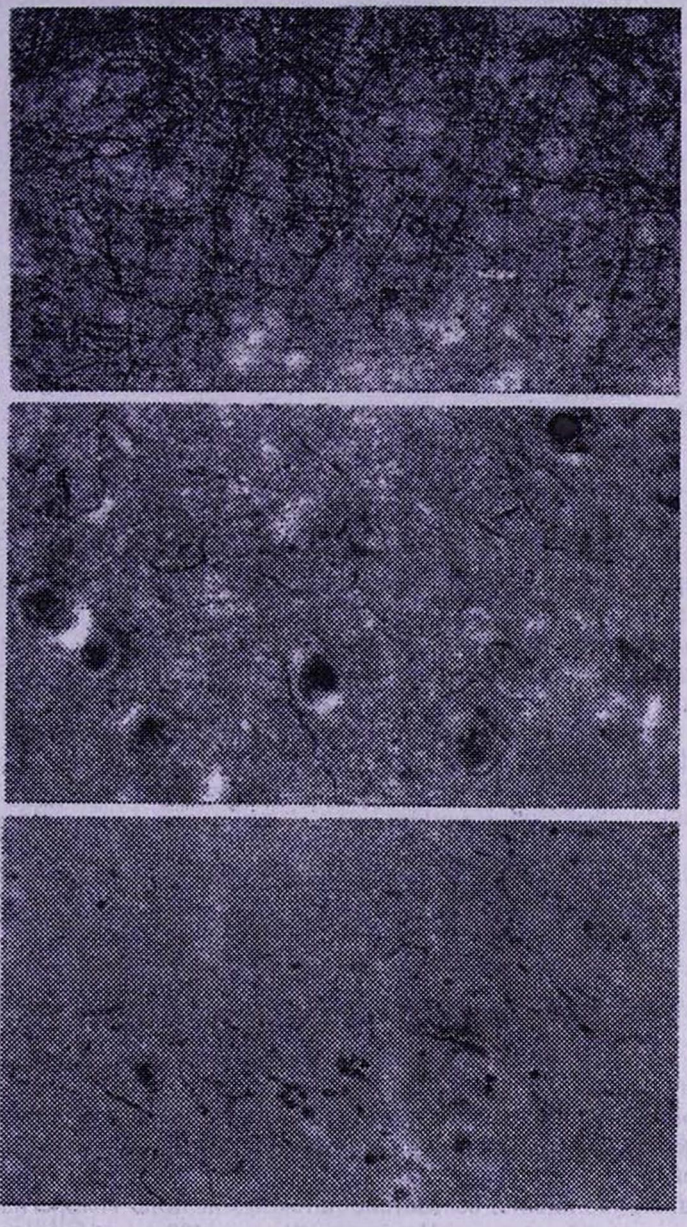


Рис. 5. Динамика изменений нейропиля сенсомоторной зоны коры головного мозга крыс при гипокинезии: а) интактная крыса — нейропиль представлен густым переплетением интенсивно аргирофильных волокон; б) 30-е сут. гипокинезии — фрагментация, зернистый распад и разреженность нейропиля; в) 60—е сут. гипокинезии — истончение, фрагментация и выраженное разрежение нейропиля с резким ослаблением его аргирофилии. Импрегнация серебром по Нонидецу. Ув. — х 1000.

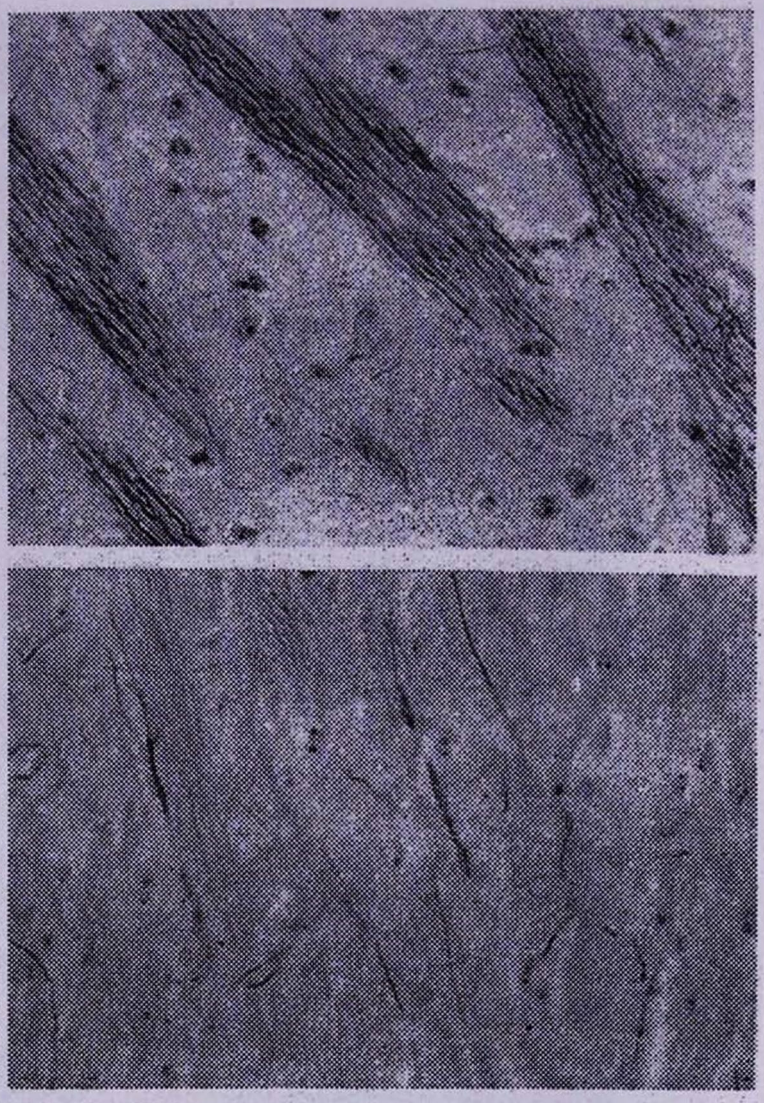


Рис. 6. Состояние продольных пучков переднего мозга в области Caudate Putamen: а) интактная крыса, б) 60-е сут. гипокинезии – истончение нервных волокон, ослабление их аргирофилии, в отдельных волокнах замечаются деформация и булавовидные утолщения вследствие натеков миелина. Импрегнация серебром по Нонидецу. Ув. – х 400.

Длительное уменьшение объема мышечной деятельности приводит к резкому снижению биоэнергетических затрат в организме, вследствие чего возникают изменения функций тех или иных систем и органов. Резкое уменьшение афферентной и эфферентной импульсации включается в общую цепь нарушений функций ЦНС. Развивается общая астенизация нервной системы и ослабление ее регуляторных функций.

Таким образом, весь комплекс отмеченных биохимических и морфологических изменений, происходящих в организме в указанные сроки гипокинезии, неизбежно отражается на передаче нервного импульса. С другой стороны, полученные нами результаты о волнообразном изменении показателей захвата возбуждающих дикарбоновых аминокислот ГК и АК свидетельствуют о различном характере реакции организма в разные сроки гипокинезии.

Поступила 10.03.98

ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՆՅԱՐԴԱՓՈԽԱՆՑԻՉ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՀԵՏԱԴԱՐՁ ԶԱՎԹՄԱՆ ՎՐԱ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԿԵՂԵՎԻ ԵՎ ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԻ ԿՏՐՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ

Ս.Դ.Բարսեղյան, Ա.Ս.Կանայան, Վ.Հ.Քնարյան, Լ.Ն.Առաքելյան

Սպիտակ առնետների գլխուղեղի կեղևում և հիպոթալամուսում ուսումնասիրված է նշակիր ամինաթթուների Na^+-կախյալ հետադարձ զավթման կրած փոփոխությունները 15, 30, 45, 60 օր տևողությամբ սակավաշարժության պայմաններում:

Բացահայտված է, որ սակավաշարժության տևողությանը զուգընթաց գլուտամինաթթվի և ասպարագինաթթվի հետադարձ զավթումը ենթարկվում է խորը փոփոխությունների, որոնք ունեն փուլային բնույթ: Ընդ որում սակավաշարժության ուշ շրջանում գլխուղեղի կեղևում նկատվում է հետադարձ զավթման ինտենսիվության ավելի կտրուկ անկում քան հիպոթալամուսի կտրվածքներում:

Ձուգահեռ կատարված կառուցվածքաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ սակավաշարժության ազդեցության ներքո առկա են նյարդային հյուսվածքի կառուցվածքային տարրերի զգալի փոփոխություններ:

THE INFLUENCE OF HYPOKINESIA ON NEUROTRANSMITTER AMINO ACIDS UPTAKE IN RAT BRAIN CORTEX AND HYPOTHALAMUS SLICES

S.D.Barsegian, A.S.Kanayan, V.H.Knaryan, L.N.Arakelyan

The changes in the Na^+-dependent uptake of neurotransmitter amino acids (NMA) in rat brain cortex and hypothalamus slices in 15, 30, 45, 60-days' hypokinesia were studied.

It was revealed that hypokinesia leads to changes in the NMA uptake both in brain cortex and hypothalamus slices, which have a wavy character.

The decrease of the NMA uptake in brain cortex slices in the late period of hypokinesia is more expressed than in hypothalamus.

Parallel morphological studies have shown that there occur significant changes in nervous tissue elements structure during hypokinesia.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян В.П., Канаян А.С., Геворкян Г.А., Мелконян К.В.* Фармакол. и токсикол., 1993, 4, с.3.
2. *Грицук А.И.* Особенности энергетического обмена и пула свободных аминокислот тканей в условиях гипокинезии различной длительности. Автореф. докт. дис., М., 1995.
3. *Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г.* Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. Л., 1979.
4. *Тиранян Р.А.* Гормонально-метаболический статус организма при экспериментальных воздействиях. М., 1990.
5. *Тизул А.Я.* Тез. докл. конф. "Гипокинезия", М., 1997, с.80-81.
6. *Соцкий О.П., Акопян В.П. и др.* Медицинская наука Армении, 1996, т.XXXVI, 1–2, с.28.
7. *Федоров В.П.* Тез. докл. 10-го Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Полтава, 1986, с.358.
8. *Fagg G.E., Foster A.C.* Neuroscience, 1983, .9, 4, p.701.
9. *Hamberger A., Henn F.A.* Metabolic compartmentation in the brain. USA, 1971, p. 305.
10. *Johannes B., Kirsch K., Salnitzki V.* Abstract Book of Conf. "Hypokinesia", Moscow, Russia, 1997, p.98.
11. *Nichlas W. J., Puszkin S., Berl S.* J. Neurochem., 1973, 20, 1, p.109.
12. *Rifenberic D.H., Gamble J.G., Max S.R.* Amer. J. Physiol., 1973, 225, 6, p. 1295.
13. *Zhvaniia M.G., Tobolskaia M.M.* Zh.Vyssh.Nerv.Deiat., 1993 Jan-Feb, 43 (1), p.165.

УДК 612.12-008.331.072

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕССА

Л.А.Бабаян, Ю.М.Погосян, С.А.Шастун

/Центральный клинический военный госпиталь МО РА,
Российский университет дружбы народов, Москва/
Ереван, Мурацана, 115

Ключевые слова: стрессорный фактор, биоритмы

Проблема стресса с системных позиций тесно связана с индивидуальной реакцией каждого организма на однотипные стрессоры [5]. Хронобиологические исследования показывают, что многие патологические процессы сопровождаются нарушением временнóй организации физиологических функций и свидетельствуют о существовании индивидуальной временнóй особенности организма [1]. Вместе с тем до сих пор при изучении стресса не использовались в комплексе системный и биоритмологический подходы.

В настоящей работе приводится наш опыт применения биоритмологического подхода к выявлению роли длительно действующих стрессорных факторов на циркадианную ритмику различных звеньев водноминеральной гомеостатической системы.

Материал и методы

Работа выполнена на кроликах-самцах породы шиншилла. Первая серия экспериментов проведена на интактных животных (15 кроликов массой 2608,0±96,0 *г*). Во второй серии (20 кроликов массой 2600,0±87,0 *г*) воспроизводили стресс посредством ежесуточной 1,0—1,5-часовой иммобилизации (в течение 2 недель) кроликов к станку с одновременным нанесением электрических раздражений задней конечности (частота 100 *Гц*, продолжительность 1 *мс*, сила тока 5—20 *мА*) [2]. Иммобилизация и одновременное электрокожное раздражение в разные сутки проводились в разные часы. У всех животных во II серии, начиная с 12-х суток воспроизведения стресса, в течение 2—3 суток с 4-часовыми интервалами забирали кровь из ушной вены, а также 4-часовые порции мочи. Все животные находились в индивидуальных клетках с обычным рационом питания и имели свободный доступ к воде. Об активации гипоталамо-надпочечниковой системы судили по возрастанию мезора и амплитуды ритмов кортикостерона крови. Методом электронной микро-

скопии [6] проводился контроль за состоянием структуры сердечной мышцы.*

Количественное определение макро- и микроэлементов проводилось на атомно-абсорбционном спектрометре Перкин-Эльмер модель-4000 с графитовым ЭТА (США). Количественное определение кортикостерона в плазме крови проводилось методом радиоиммунологического анализа (набор РИН-В-^{3}Н). Для определения минералов крови проводилась предварительная минерализация органических веществ. Сбор и обработка образцов, приготовление стандартов, мытье посуды осуществляли согласно требованиям, предъявляемым к проведению анализов минеральных веществ [4,9].

Для оценки параметров ритмов использованы нелинейный метод наименьших квадратов и метод оценки повторяемости фрагментов исследуемой кривой, основанный на дисперсионном анализе [3]. Математические расчеты проведены на персональном компьютере IBM PC/AT. Ритмы группировались согласно международной классификации [7,8]. Ритмы с периодом в интервале от 3 до 20 *ч* принимались за ультрадианные, от 20 до 28 *ч* – за циркадианные, от 28 до 96 *ч* – за инфрадианные.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у интактных животных статистически достоверные ритмы кортикостерона и минералов крови составляют 80%, а экскреция минералов с мочой – 74% (табл.1). При этом среди достоверных ритмов доминируют ритмы циркадианного диапазона (соответственно 75 и 91% для показателей крови и мочи). У интактных животных соотношение амплитуда/мезор ритмов минералов крови меньше, чем мочи. Благодаря широким пределам колебаний экскреции минералов с мочой колебания их в плазме крови меньше.

Обобщая данные ритмологических исследований водно-минеральной системы, можно заключить, что большинству интактных животных присущи циркадианные ритмы водно-минерального гомеостаза с внутренней синхронизацией по периоду между ритмами отдельных показателей и с определенной величиной мезоров и амплитуд. Акрофазы ритмов носят индивидуальный характер и неоднозначны. При этом необходимо отметить 6–12-часовую разность между акрофазами одного и того же показателя водно-минерального гомеостаза в плазме крови и моче.

* Морфологическим исследованием в миокарде определены явления выраженной гетерогенности митохондрий, отек сарколеммы, большое количество митохондрий в состоянии набухания. Матрикс митохондрий характеризуется очагами просветления и гомогенизации. Кристы митохондрий находятся в состоянии набухания и фрагментации. Наружная мембрана многих митохондрий разрушена, в миоцитах отмечаются участки пересокращения. Мембраны ядер клеток инвагинированы с явлениями маргинации. Отмечена также фрагментация ядер; в ядрах наличие 2–3 ядрышек. В миоцитах наблюдается скопление лизосом. В околоядерном пространстве – агранулярное СПР. Необходимо отметить наличие огромного количества гранул гликогена как в виде отдельных гранул, так и крупных скоплений.

Таблица 1

Мезор и амплитуда ритмов минералов и кортикостерона плазмы (п), эритроцитов (э), экскреции минералов с мочой (м) и ультра- (У), цирка - (Ц) и инфрадианное (И) распределение (в %) статистически достоверных (Д) ритмов у интактных животных

Показатель		Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда	А/М %
Объем мочи	м	80	12	88	0	257,6±20,3	223,1±16,2	86,6
Натрий	п	70	14	86	0	130,5±0,87	3,78±0,67	2,9
	э	80	0	100	0	22,8±0,7	4,70±0,50	20,6
	м	70	0	100	0	2,42±0,18	2,65±0,14	110,0
Калий	п	100	10	60	30	4,90±0,12	0,57±0,09	11,6
	э	80	0	100	0	75,50±3,40	6,50±0,70	8,6
	м	70	0	100	0	15,80±0,39	16,53±1,15	105,0
Натрий/калий	п	60	17	83	0	27,60±0,67	4,30±0,30	
	э	100	20	80	0	0,30±0,02	0,10±0,02	
	м	70	14	86	0	0,27±0,03	0,26±0,06	
Кальций	п	90	22	56	22	2,50±0,04	0,40±0,01	16,0
	м	70	0	100	0	69,30±5,76	76,90±3,84	111,6
Магний	п	80	12	76	12	1,40±0,05	0,30±0,02	21,4
	м	70	0	100	0	57,70±11,54	50,0±7,69	86,6
Медь	п	80	25	75	0	11,40±0,60	2,10±0,23	18,4
	м	75	0	84	16	0,12±0,02	0,14±0,02	116,2
Цинк	п	70	0	86	14	23,20±0,80	5,60±0,70	24,1
	м	80	25	75	0	1,61±0,13	1,65±0,31	102,3
Кортикостерон	п	80	0	63	37	23,0±2,50	18,8±2,8	81,7
Всего	п+э	80	12	75	13			
Всего	м	74	7	91	2			

Примечание. Здесь и в табл. 2 мезор и амплитуда ритмов экскреции мочи и минералов рассчитаны на 100 *г* массы тела. Мезор и амплитуда определялись в следующих единицах: натрий, калий (п,э), кальций, магний (п) - *ммоль/л*, медь, цинк (п) -*мкмоль/л*; кортикостерон (п) - *нмоль/л*; объем мочи - *мкл/ч*; натрий, калий (м) - *мкмоль/ч*; кальций, магний, медь, цинк (м) - *нмоль/ч*.

Таблица 2

Мезор и амплитуда ритмов минералов и кортикостерона плазмы (п), эритроцитов (э), экскреции минералов с мочой (м) и ультра- (У), цирка- (Ц) и инфрадианное (И) распределение (в %) статистически достоверных (Д) ритмов у животных при хроническом стрессе

Показатель		Д	У	Ц	И	Мезор	Амплитуда	А/М %
Объем мочи	м	50	0	25	75	226,9±7,7	200,0±3,1	88,1
Натрий	п	50	40	0	60	133,9±1,6	6,4±1,27	4,7
	э	40	100	0	0	24,9±1,0	3,7±0,7	14,8
	м	50	25	25	50	4,23±0,51^{xxx}	2,52±0,5	59,6
Калий	п	70	29	57	14	4,4±0,3	0,52±0,05	11,8
	э	40	50	0	50	82,3±3,4	4,7±1,0	5,7
	м	75	33	50	17	16,63±2,69	10,3±2,69^{x}	62,8
Натрий/калий	п	70	14	43	43	31,8±1,99^{x}	5,2±0,59	
	э	40	50	50	0	0,3±0,01	0,5±0,001	
	м	63	0	40	60	0,28±0,06	0,18±0,06	
Кальций	п	80	0	0	100	2,2±0,21	0,4±0,03	18,2
	м	63	20	20	60	34,2±1,53 ^{xxx}	224,6±4,61^{xxx}	71,9
Магний	п	60	33	0	67	1,3±0,07	0,2±0,02^{xx}	15,3
	м	50	0	25	75	65,38±15,4	53,8±11,5	82,3
Медь	п	70	14	43	43	11,4±1,3	2,8±0,2^{x}	24,5
	м	50	0	25	75	0,17±0,02^{xx}	0,13±0,03	76,0
Цинк	п	60	17	0	83	24,5±0,7	5,6±0,6	22,8
	м	62	60	0	40	2,11±0,22^{xx}	1,48±0,32	70,2
Кортикостерон	п	70	0	0	100	33,3±2,20^{xx}	30,9±2,30^{xx}	92,8
Всего	п+э	61	23	21	56			
Всего	м	57	19	27	54			

Примечание. x – P<0,05; xx – P<0,01; xxx – P<0,001, рассчитаны по отношению к данным интактных животных.

Под влиянием длительно воздействующих стрессорных факторов водно-минеральная система реорганизует временну́ю структуру функций своих частей (табл.2), заключающуюся в трансформации циркадианного периода в непериодические колебания либо в формировании в основном инфрадианной ритмичности (соответственно для показателей крови и мочи 56 и 54%), а цирка- и ультрадианные ритмы соответственно составляют 21, 27% и 23, 19%; изменяются величины некоторых мезоров и амплитуд. При этом достоверные ритмы кортикостерона в 100% случаев находятся в инфрадианном диапазоне, а его мезор и амплитуда статистически достоверно больше ($P<0,01$), чем у интактных животных (табл. 1, 2). Весьма примечательно, что при стрессе не изменяются мезоры ритмов минералов плазмы и эритроцитов (табл.1, 2), т.е. сохраняется относительное постоянство концентрации минералов во вне- и внутриклеточных пространствах организма.

Сопоставляя литературные данные с нашими результатами, можно предположить, что в результате нейроэндокринных изменений, вероятно, и изменений их временно́й структуры идет реорганизация не только циркадианной хроноструктуры экскреции натрия, калия, меди, цинка, но и области доверительных интервалов колебаний их мезоров и амплитуд (табл. 1, 2).

Результаты проведенных исследований дают основание для выделения комплекса реакций водно-солевой гомеостатической системы в качестве защитной реакции к действию повреждающих факторов. Сущность их состоит в реорганизации циркадианной ритмики системы. Она носит неоднозначный характер в различных звеньях водно-солевой системы. Так, если ритмика показателей водно-солевого гомеостаза крови характеризуется изменениями только периода и амплитуды, то эфферентного звена – изменениями периода, мезора и амплитуды. Логично предположить, что благодаря чрезмерной лабильности параметров ритмов эфферентного звена водно-солевой системы сохраняется константность мезоров водно-солевого гомеостаза крови. Именно константность мезоров ритмов показателей водно-солевого гомеостаза крови и чрезмерная лабильность параметров ритмов исполнительного аппарата делают водно-солевую систему точным механизмом, обеспечивающим на основе принципа саморегуляции устойчивость показателей водно-солевого гомеостаза организма при действии повреждающих факторов.

Выявленные нами инфра-, цирка-, ультрадианные ритмы, а также непериодические колебания свидетельствуют об индивидуальности реакций водно-минеральной системы животных на стрессорные воздействия.

Таким образом, проведенные исследования способствуют выявлению особенностей циркадианной организации водно-минеральной системы, более тонких механизмов ее устойчивости к действию повреждающих факторов при экспериментальном стрессе.

Поступила 06.09.96

ՍՏՐԵՍԻ ՔՐՈՆՈԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱՍՊԵԿՏՆԵՐԸ

Լ.Ա.Բաբայան, Յու.Մ.Պողոսյան, Ս.Ա.Շաստուն

Ուսումնասիրված է ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի չափանիշների, ռիթմերի առանձնահատկությունները փորձարարական խրոնիկական ստրեսի ժամանակ: Հաստատված է, որ ինտակտ ճագարների մոտ ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի ցուցանիշները ունեն շրջօրյա ռիթմաբանական կառուցվածք: Փորձարարական ստրեսի ժամանակ տեղի է ունենում ջրաաղային համակարգի էֆերեստ օրգանի ռիթմերի չափանիշների պարբերականության, մեզորի ամպլիտուդի և ակրոֆազայի փոփոխություններ: Հայտնաբերված է, որ խրոնիկական ստրեսի ժամանակ արյան ջրաաղային փոխանակության ցուցանիշների ռիթմերի մեզորները հավաստիորեն չեն տարբերվում ինտակտ կենդանիների մոտ ստացված տվյալներից: Աշխատանքի արդյունքները թույլ են տալիս ձևակերպել կոնցեպցիա, համաձայն որի ջրաաղային հոմեոստատիկ համակարգի ցուցանիշների ռիթմերի չափանիշների փոփոխությունները ստրեսի ժամանակ կրում են հարմարողական-պաշտպանողական բնույթ և ուղղված են օրգանիզմի արտա- և ներբջջային տարածություններում էլեկտրոլիտների և միկրոէլեմենտների մակարդակի հարաբերական կայունության պահպանմանը:

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF STRESS

L.A.Babayan, Yu.M.Poghossian, S.A.Shastun

The rhythms of water-salin homeostatic system parameters in intact rabbits under the influence of stress are studied in the present paper. In intact rabbits the rhythms of water-saline system parameters are circadian. In rabbits under the action of stress electrolytes and trace elements rhythm changes take place. The research results give reason to consider the complex reactions of water-saline homeostatic system as a protective reaction to the action of damaging factors.

The rhythms of water-saline system parameters are circadian. In rabbits under the action of stress electrolytes and trace elements rhythm changes take place. The research results give reason to consider the complex reactions of water-saline homeostatic system as a protective reaction to the action of damaging factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Н.А.* В кн.: Современные аспекты биоритмологии. М., 1992, с.3.
2. *Вартапетов Б.А., Бондаренко Л.А., Трандофилов Г.М.* Физиол. журнал, 1984, 2, с. 243.
3. *Крищян Э.М.* Хронобиология и хрономедицина (тр. Всесоюз. конф.). Уфа, 1985, с. 36.
4. *Прайс В.* Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия. М., 1976.
5. *Судаков К.В.* Вестник АМН СССР, 1988, 7, с. 11.
6. *Фролов В.А., Пухлянко В.П.* Морфология митохондрий кардиомиоцита в норме и патологии. М., 1989.
7. *Carandente F.* Chronobiologia, 1984, 11, p. 313.
8. *Halberg F., Carandente F. et al.* Chronobiologia, 1977, p. 191.
9. *Mertz W.* Clin. chim., 1975, 21, p. 468.

УДК 576.858.13.006

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ИОС-177 – АНАЛОГА ИЗОПРИНОЗИНА

Л.А.Камалян, Н.Г.Джагацпанян, З.Р.Тер-Погосян, М.Г.Гаспарян

/Онкологический научный центр МЗ Армении/
375052 Ереван, Фанарджяна, 76

Ключевые слова: интерферон, индуктор интерферона, интерфероногенность, антивирусная активность, стимуляция иммуногенеза

Как известно, высокоочищенные препараты природных и рекомбинантных интерферонов (ИФН) - α, β, γ, а также индукторы ИФН находят все более широкое применение в профилактике и лечении вирусных инфекций и злокачественных новообразований [3–6]. Этому способствуют многочисленные биологические эффекты ИФН и индукторов ИФН, которые обладают антивирусной активностью, являются регуляторами клеточного деления, способствуют дифференциации и активации естественных клеток-киллеров и макрофагов, участвуют в реализации реакций Т-клеточного иммунитета. ИФН и индукторы ИФН рассматриваются как I этап неспецифической противовирусной и противоопухолевой защиты [1,2,7].

В отличие от ИФН индукторы ИФН меньше используются в клинике из-за большей токсичности многих из них и меньшей изученности спектра их биологической активности. В поисках новых малотоксичных индукторов ИФН с широким спектром биологического действия нами были изучены биологические свойства нового соединения ИОС-177, производного инозина, аналога известного иммуномодулятора изопринозина. ИОС-177 получен в Институте органического синтеза АН Латвии.

Материал и методы

Индукция и титрование ИФН. Для индукции ИФН in vivo ИОС-177 вводили белым беспородным мышам массой 15–17 *г* внутрибрюшинно (в/б) в дозах 0,5; 1,0; 5,0 *мг*/мышь.

Интерфероногенную способность ИОС-177 сравнивали с таковой двух природных дсРНК фагового происхождения – ларифана и RFf_2, а также с вирусом болезни Ньюкастла (ВБН). Ларифан в дозе 25 *мг*/мышь и RFf_2 в дозе 20 *мг*/мышь вводили мышам в/б.

Для выявления возможной продукции ИФН in vitro в лейкоцитах периферической крови здоровых лиц при воздействии 10 и 100 *мкг/мл* ИОС-177 использовали суспензии лейкоцитов, культивируемые в течение 24–48 *ч* в концентрации 2×10^6 *кл/мл* в среде 199 с 5% бычьей сывороткой.

Титрование ИФН в сыворотках крови мышей, полученных спустя 24, 48 и 72 *ч* после введения препарата, проводили на клетках гомологичной культуры L-929 по степени подавления цитопатического действия вируса энцефаломиокардита (ВЭМК) в дозе 100 $ТЦД_{50}$. Для титрования проб лейкоцитарного ИФН использовали клетки лейкозной линии человека L-41, в качестве тест-вируса использовали ВЭМК. Для выражения активности лейкоцитарного ИФН человека в международных единицах (МЕ) в опыты по титрованию включали референс ИФН R69/19.

Определение антивирусной активности ИОС-177. Беспородным мышам в/б вводили препарат ИОС-177 в дозе 5 *мг*/мышь и спустя 24 *ч* воспроизводили экспериментальную гриппозную инфекцию интраназальным введением под легким эфирным наркозом вируса гриппа A/Aichi в дозе, обуславливающей гибель более 80% мышей в контроле. Антивирусная активность ИОС-177 была испытана и в отношении ВЭМК. ИОС-177 в дозе 5 *мг*/мышь вводили в/б за 24 *ч* до в/б заражения культуральным вирусом в дозе, обуславливающей гибель 80% мышей в течение 14 дней с момента заражения.

Иммуномодулирующее действие ИОС-177 было изучено у мышей, иммунизированных в/б 10% суспензией эритроцитов барана (ЭБ). Препарат вводили за 24 *ч* до иммунизации ЭБ. Об иммуномодулирующем действии препарата судили по результатам реакции иммунного розеткообразования (Им-РОК) и продукции антителообразующих клеток в селезенке мышей на 5-й день после введения ЭБ.

Результаты и обсуждение

В предварительных опытах было показано, что титры ИФН спустя 24 *ч* после введения ИОС-177 в дозе 1 *мг*/мышь были выше по сравнению с 0,5 *мг*/мышь, но дальнейшее увеличение дозы препарата до 5 *мг*/мышь не влияло на уровень ИФН. Динамика титров сывороточного ИФН у мышей при введении ИОС-177 (1 *мг*/мышь) представлена на рисунке.

Как видно из рис., спустя 6 *ч* после введения ИОС-177 усредненный титр был в пределах 20±0,3 *ед/мл*, что указывает на отсутствие индукции раннего ИФН, который характерен при использовании дсРНК. Наиболее высокие титры ИФН определялись спустя 24 (112±18 *ед/мл*) и 48 *ч* (133±21 *ед/мл*), к 72 *ч* титр ИФН снижался до 75±8,7 *ед/мл*.

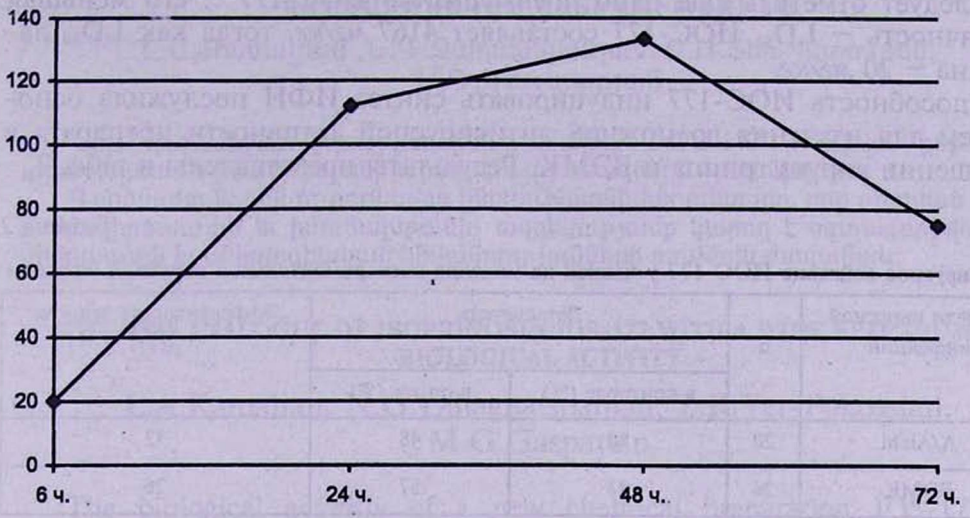


Рис. Индукция сывороточного ИФН у мышей при введении ИОС-177

В следующей серии опытов интерфероногенная способность ИОС-177 сравнивалась с таковой известных индукторов ИФН – ВБН, ларифаном и RFf_2. Уровень индуцируемых различными индукторами титров ИФН у мышей представлен в табл. 1.

Таблица 1

Уровень сывороточного ИФН у мышей при введении ИОС-177

		Титры ИФН в *ед/мл*		
Индукторы ИФН	n	6 *ч*	24 *ч*	P
ИОС-177	15		112±18,0	0,5
ВБН	16		66,2±12,0	
Ларифан	14	60±15,5		<0,5
RFf_2	10	80±5,5		>0,5

Как видно из табл. 1, усредненные титры, индуцируемого ИОС-177 ИФН превышали титры трех других индукторов ИФН, при этом титры, индуцируемые ИОС-177, достоверно превышали таковые при применении ВБН и ларифана.

Согласно полученным данным, ИОС-177 является индуктором ИФН и в лейкоцитах периферической крови человека. Дозы 10 и 100 *мкг/мл* на 2×10^6 клеток индуцировали лейкоцитарный ИФН соответственно в титрах 200±15 и 250±18 *МЕ/мл*. Следовательно, ИОС-177 в отличие от широко используемых дсРНК обладает способностью продуцировать ИФН не только у животных, но и in vitro в лейкоцитах человека.

Следует отметить еще одно преимущество ИОС-177 – его меньшая токсичность – LD_{50} ИОС-177 составляет 4167 *мг/кг*, тогда как LD_{50} ларифана – 20 *мг/кг*.

Способность ИОС-177 индуцировать синтез ИФН послужила основанием для изучения возможной антивирусной активности препарата в отношении вируса гриппа и ВЭМК. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Антивирусное действие ИОС-177 у мышей на моделях экспериментальной вирусной инфекции

Модели вирусной инфекции	n	Летальность		Эффективность защиты (%)
		в контроле (%)	в опыте (%)	
A/Aichi	20	80	48	32
ВЭМК	24	83	57	26

Как видно из табл. 2, при экспериментальной гриппозной инфекции ИОС-177 почти в два раза снижал гибель животных. Об антивирусной активности препарата свидетельствовала и меньшая степень выраженности геморрагической пневмонии у мышей. В контроле у животных, как правило, наблюдалась двусторонняя пневмония при 70–100% поражении легочной ткани. В опыте степень легочных поражений была значительно меньше: у большинства животных выявлена односторонняя пневмония, поражающая около 50% легочной ткани. Защитный эффект ИОС-177 в отношении ВЭМК был несколько меньше (26%).

Учитывая, что ближайшим структурным аналогом ИОС-177 является иммуномодулятор изопринозин, было изучено влияние ИОС-177 на формирование активного иммунного ответа у мышей. Результаты опытов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние ИОС-177 на синтез антителообразующих и Им-РОК клеток в селезенке мышей

Число Им-РОК на 10^3 клеток селезенки		Число АОК на 10^6 клеток селезенки	
контроль	опыт	контроль	опыт
42±17	62,5±11	168±31	232±36

Судя по данным табл. 3, ИОС-177 стимулировал иммунный ответ у мышей.

Итак новый практически нетоксичный биологически активный препарат ИОС-177 оказался активным индуктором ИФН пролонгированного действия как в организме мышей, так и в лейкоцитах периферической крови человека, обладающим также антивирусной активностью и способностью стимулировать иммуногенез.

Поступила 15.06.97

ԻԶՈՊՐԻՆՈԶԻՆԻ ԱՆԱԼՈԳ ԻՕՍ–177 ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅԱՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Լ.Ա.Քամալյան ,Ն.Գ.Ջաղացպանյան, Զ.Ռ.Տեր-Պողոսյան, Մ.Գ.Գասպարյան

Նոր դեղամիջոց իզոպրինոզինի անալոգ՝ ԻՕՍ-177 3 օրվա ընթացքում առաջացնում է ինտերֆերոնի արտադրություն մկների օրգանիզմում:

Գործնականորեն ոչ թունավոր ինտերֆերոնի ինդուկտորը, որը օժտված է նաեւ հակավիրուսային եւ իմունախթանիչ ազդեցությամբ կարող է օգտագործվել նաեւ վիրուսային եւ օնկոլոգիական հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

THE NEW ANALOGUE OF ISOPRINOSIN IOS-177 WITH A WIDE SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTIVITY

L.A.Kamalian, N.G.Djhaghatspanian, Z.R.Ter-Pogossian, M.G.Gasparian

The biological activitiy of a new chemical preparation IOS-177, the analogue of a well-known immunomodulator isoprinosin, has been studied, in particular the ability of the preparation to induce interferon (IFN) in mice.

The preparation in dose 33 *mg/kg* was used. The induction of IFN was observed during three days and interferonogenic ability of the preparation was not lower than when using such well-known IFN inductors as Newcaste virus or natural ds RNA. Connected with induction of IFN the possible antiviral activity of the preparation on mice with experimental viral infections was studied. The preparation was injected 24 *hrs* before infection with encephalomyocarditis or influenza viruses. According to received data the preparation statistically reliably increased the survival of experimental mice in comparison with control. The immunomodulating action of the preparation was defined by effecting on the specific immunity. The use of preparation 24 *hrs* before the injection of sheep erythrocytes caused statistically reliable increase of the number of antibody- and rosette-forming cells in the spleen of mice. Consequently the preparation stimulates the first immune response.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Земсков В. М., Лидак М. Ю., Земсков А. М., Микстайс У. Я.* В кн.: Низкомолекулярная РНК, получение, гидролиз и применение в медицине. Рига, 1985.
2. *Ершов Ф. И.* Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996.
3. *Мкртчян Л. Н., Камалян Л. А.* Интерфероны в онкологии. Ереван, 1989.
4. *Соловьев В. Д., Бектимиров Т. А.* Интерфероны в теории и практике медицины. М., 1981.
5. *Baron S., Tyring S.K., Fleishmann W. R.* JAMA, 1991, 266, 10, p. 1375.
6. *Dianzani F.* J. of Interferon Res., 1992, p 109.
7. *Feldmane C., Duks A.* Effects of an interferon inducer in patients with metastatic pleuritis. 8th Int. Cong. Immunol., Budapest, 1992, p. 187.

УДК 57.053.4.612.171.1.612.89

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ И ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ВЕТВЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПОСРЕДНИКИ

Р.А.Алексанян

/Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА/
375014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Ключевые слова: циклические нуклеотиды, посредник, миозинкиназа, аденилатциклаза, кальмодулин

Цель данной работы на основании собственных и литературных данных раскрыть природу действия сердечных и панкреатических ветвей блуждающего нерва на кровоснабжение миокарда и установить характер мессенджеров, высвобождающихся на окончаниях сердечных ветвей вагуса и на рецепторах венечных сосудов сердца при стимуляции панкреатических ветвей данного нерва.

В настоящее время вопрос о роли блуждающего нерва в регуляции коронарного кровообращения освещен довольно противоречиво [8, 12, 15, 19, 23]. Часть исследователей утверждают, что блуждающий нерв несет сосудосуживающие импульсы к венечным сосудам сердца. По данным других авторов, раздражение этого нерва на шее вызывает увеличение коронарного кровотока. Ряд исследователей выражают сомнение в участии блуждающего нерва в кровоснабжении миокарда. Между тем, трудно представить, что кровоснабжение такого жизненно важного органа как сердце может оставаться вне сферы парасимпатической нервной системы, которая, как известно, принимает участие в регуляции всех физиологических процессов в организме.

В связи с этим, мы полностью разделяем мнение С.И. Теплова о том, что "увеличение или уменьшение коронарного кровотока, наблюдаемое при раздражении блуждающего нерва на шее, на столько порядков ниже, что далеко не соответствует естественным возбудителям" [15].

Систематические и последовательные исследования, проводимые нами на протяжении долгих лет, направлены на выяснение этого спорного вопроса. Следует отметить, что все исследователи раздражение нерва производили в области шеи. Это вполне объяснимо, поскольку они пытались выяснить непосредственное влияние нерва на сосуды сердца. Мы же раздражали панкреатические ветви этого нерва под диафрагмой, непосредст-

венно на границе поджелудочной железы. Выбор места раздражения сделан не случайно, а на основе анализа механизма действия лекарственного препарата ганглерона, коронарорасширяющий эффект которого осуществляется не путем его прямого воздействия на мышечные элементы стенок венечных сосудов, а посредством тех эндогенных вазоактивных соединений, которые образуются при его резорбтивном действии [2]. Указанный эффект ганглерона отсутствует как после удаления поджелудочной железы, так и при селективном раздражении β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Выход коронарорасширяющих веществ под влиянием препарата осуществляется за счет холинопозитивного свойства ганглерона [3]. Согласно литературным данным, из внутренних органов наиболее тесно с блуждающим нервом связана поджелудочная железа [20]. По данным ряда авторов, при удалении поджелудочной железы наблюдается ретроградная дегенерация в gangl. nodosum jugularum [24], тогда как при удалении большей части этой железы нарушается биосинтез ацетилхолина [13]. Опираясь на эти результаты, мы сосредоточили свое внимание на поджелудочной железе, рассматривая ее как место выработки продполагаемых биологически активных соединений, реализующих коронарорасширяющий эффект ганглерона.

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью воспроизвести указанный эффект ганглерона возбуждением периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Оказалось, что раздражение вагуса под диафрагмой во всех опытах приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на 150±12,8% в течение 3 *ч* и более. Возникает вопрос: почему указанный эффект отсутствует при возбуждении этого нерва на шее? Разумно продположить, что эти импульсы не доходят до поджелудочной железы. В связи с этим мы задались целью выяснить природу действия сердечных ветвей блуждающего нерва.

Опыты были проведены одновременно на двух группах наркотизированных кошек. Оказалось, что если после раздражения вагуса на шее взять кровь из вены поджелудочной железы у кошки-донора и внутривенно ввести ее другой кошке, то увеличение коронарного кровотока наблюдается у кошки-реципиента и отсутствует у кошки-донора [7]. Наличие коронарорасширяющего эффекта у реципиента можно объяснить тем, что при соответствующей стимуляции желез внутренней секреции, как правило, инкреты высвобождаются непосредственно в кровь. Следовательно, этим обусловлено увеличение коронарного кровотока у кошки-реципиента, получившего кровь от донора. Оставался неясным вопрос, почему этот эффект, вызванный возбуждением нерва на шее, отсутствует у кошки-донора, тем более, что указанные инкреты инсулярного аппарата прежде всего высвобождаются в кровь у донора. В связи с этим особого внимания заслуживают литературные данные о неоднородности блуждающего нерва в области шеи, т. е. о наличии специальных гипоталамовагальных нервных связей, регулирующих эндокринную функцию подже-

лудочной железы [1]. Если учесть, что в стволе блуждающего нерва в области шеи проходят сердечные и панкреатические волокна, то вполне логично продположить, что отсутствие указанного эффекта у кошки-донора происходит из-за возбуждения сердечных ветвей этого нерва. С этой целью дальнейшие опыты были поставлены с атропином, который, как известно, селективно блокирует мускариновые рецепторы сердца, не оказывая никакого влияния на коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением панкреатических ветвей вагуса [5].

Оказалось, что после внутривенного введения атропина в дозе 3 *мг/кг* последующее раздражение блуждающего нерва на шее приводит к длительному и интенсивному увеличению скорости коронарного кровотока [7], имеющему место также при предварительном применении гемихолина-3, который, как известно, угнетает биосинтез эндогенного ацетилхолина [7].

Таким образом, поскольку на фоне атропина раздражение блуждающего нерва в области шеи приводит к длительному и интенсивному увеличению объемной скорости коронарного кровотока при отсутствии указанного эффекта у неатропинизированных животных, то не вызывает никакого сомнения, что по сердечным ветвям блуждающего нерва, в частности по его холинергическим волокнам, к венечным сосудам сердца направляются импульсы, препятствующие их дилатации. Однако если учесть, что на окончаниях сердечных ветвей вагуса высвобождается ацетилхолин, то трудно представить, что столь нестойкое и весьма кратковременно действующее соединение способно препятствовать такому мощному и длительно действующему коронарорасширяющему эффекту, вызванному раздражением панкреатических ветвей вагуса под диафрагмой. В связи с этим особый интерес представляют полученные в последние годы данные [18], что для некоторых гормонов и нейромедиаторов, в частности для ацетилхолина, в мускариновых рецепторах сердца в качестве вторичного мессенджера выступает цАМФ. Эти данные внесли важный вклад в представление о существовании вторичных мессенджеров в мускариновых рецепторах сердца. В пользу достоверности этого посредника говорят данные литературы [16] о том, что концентрация цАМФ повышается в миокарде под влиянием ацетилхолина и его агонистов, и эта реакция блокируется атропином и усиливается фосфодиэстеразой.

Совокупность представленного нами фактического материала и литературных данных свидетельствует о том, что тоническая импульсация, передаваемая по блуждающему нерву на уровне межнейронных синапсов сердца, осуществляется с помощью нейромедиатора-ацетилхолина, а в мускариновых рецепторах венечных сосудов сердца в качестве второго мессенджера выступает цГМФ.

Далее мы задались целью выяснить характер первичных и вторичных посредников, высвобождающихся на окончаниях сложной нейрогормональной цепи, посредством которых осуществляется коронарорасширя-

ющий эффект, вызванный раздражением панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой.

Прежде чем перейти к рассмотрению данного вопроса, следует привести ряд необходимых предпосылок.

1. Напомним, что вышеупомянутые коронароактивные инкреты инсулярного аппарата, выделенные нами [4] и А.А.Галояном [11] экстрактивным путем из гомогената поджелудочной железы или из крови, взятой из вены панкреаса, после раздражения периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва, по своей природе являются низкомолекулярными гормонами дистантного действия. Они вырабатываются железами внутренней секреции, в частности β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. При стимуляции блуждающего нерва эти гормоны высвобождаются непосредственно в кровь и сложным нейрогормональным путем через гипоталамус регулируют коронарное кровообращение [6].

2. E.Sutherland было сформировано представление о роли циклических нуклеотидов как вторичных мессенджеров в ответе на гормональный сигнал. Первым посредником автор считал сам гормон, вызывающий внутриклеточный синтез второго мессенджера, который опосредует биологический эффект первого [29].

3. Эта концепция затем была подтверждена многими авторами,и в настоящее время насчитывается около 14 известных гормонов, биологический эффект которых осуществляется посредством цАМФ [25].

На основании вышеизложенного, и в частности оценки циклических нуклеотидов как вторичных посредников для известных гормонов, нами было высказано предположение о том, что увеличение коронарного кровотока при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой осуществляется на клеточном уровне посредством цАМФ.

Исследования, проведенные в этом направлении, показали [10], что стимуляция блуждающего нерва в области шеи приводит к повышению активности фосфодиэстеразы (ФДЭ) цАМФ в сердечной мышце и ускорению гидролиза цАМФ. На фоне внутривенного введения ацетилхолина в дозе 20 *мкг/кг*, который, согласно литературным данным [26], ингибирует аденилатциклазу, последующее возбуждение панкреатических ветвей вагуса под диафрагмой больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока [9].

Результаты этих опытов показывают, что обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от возбуждения панкреатических ветвей блуждающего нерва отсутствует при снижении уровня цАМФ в тканях миокарда как после повышения активности ФДЭ цАМФ, ускоряющей гидролиз цАМФ, так и после ингибирования аденилатциклазы, подавляющей биосинтез цАМФ. Из этого следует, что коронарорасширяющий эффект, вызванный возбуждением панкреатических ветвей вагуса, осуществляется цАМФ. Если учесть, что стимуляция данного нерва на шее устраняет

лишь только тот коронарорасширяющий эффект, который превышает исходный уровень коронарного кровотока, вызванный цАМФ, то вполне логично допустить, что возбуждение сердечных ветвей блуждающего нерва может привести к восстановлению коронарного кровотока до исходного уровня, зачастую наблюдаемого в жизни при интенсивных и сверхинтенсивных нагрузках на сердце, имеющих место в экстремальных ситуациях.

Результаты этих двух серий опытов раскрывают интимные биохимические механизмы, объясняющие отсутствие коронарорасширяющего эффекта от раздражения блуждающего нерва на шее.

В последние годы в литературе появились интересные данные о механизме действия цАМФ [22]. Автором было установлено, что увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ приводит к активированию соответствующих протеинкиназ (участвующих в процессах фосфорилирования протеинов сарколеммы миокарда), способствующих раскрытию каналов ионов кальция и увеличению притока последних внутрь клетки. В миокардиальных волокнах повышение концентрации цАМФ приводит к активированию протеинкиназы и усилению сокращений сердечных мышц. Увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ в гладкомышечных клетках способствует активированию миозинкиназы, фосфорилирование которой приводит к уменьшению сродства кальмодулина к кальцию и расслаблению мышц сосудов [21].

Анализ представленных нами результатов и литературных данных дает основание заключить, что при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой в осуществлении биологического эффекта на окончаниях сложной нейрогормональной цепи коронарорасширяющего эффекта в качестве вторичного мессенджера выступает цАМФ Ca^{2+}, в то время как первичным мессенджером является сам вышеупомянутый гормон инсулярного аппарата.

Следует отметить, что из различных волокон, проходящих в составе блуждающего нерва в области шеи, только панкреатические и сердечные ветви принимают непосредственное участие в регуляции кровообращения миокарда. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока, вызванное раздражением панкреатических ветвей вагуса, крайне необходимо для усиления притока крови к миокарду, так как известно, что всякая интенсивная нагрузка на сердце требует больших расходов энергии. Тормозящий эффект на коронарный кровоток, вызванный раздражением сердечных ветвей вагуса, направлен на восстановление исходного уровня кровотока в коронарном русле при его чрезмерном повышении. Иначе говоря, раздражение блуждающего нерва на шее не приводит к уменьшению объемной скорости коронарного кровотока, его тормозящий эффект выявляется лишь в тех случаях, когда объем крови в коронарном русле превышает исходный уровень коронарного кровотока.

Из вышеизложенного становится очевидным, что по сердечным ветвям блуждающего нерва, в частности по его парасимпатическим волок-

нам, к венечным сосудам сердца направляются импульсы, препятствующие их дилатации и не оказывающие заметного влияния на исходный уровень коронарного кровотока, тогда как возбуждение панкреатических ветвей этого нерва вызывает выраженное увеличение объемной скорости коронарного кровотока.

Подобную разнонаправленность действия ветвей одного и того же нерва, на наш взгляд, можно рассматривать как единую систему, обеспечивающую поддержание относительного постоянства – гомеостаза коронарного кровообращения.

Особое значение блуждающего нерва, и в частности его сердечных ветвей, важно для сердца, так как механическая активность сердечной мышцы, которая зачастую имеет место при экстремальных ситуациях, интенсивных и сверхинтенсивных физических нагрузках, артериальных гипертензиях и т.д., линейно связана со скоростью поглощения кислорода тканью миокарда [27,28].

Другая особенность миокарда в том, что в состоянии относительного покоя предельно экстрагирует кислород из притекающей крови, вследствие чего резко снижается уровень кислорода в коронарном русле [17]. В связи с низким уровнем кислородного резерва в коронарном русле и жизненно важного адекватного снабжения кровью сердечной мышцы крайне необходимо усиление притока крови к миокарду. Возросшая потребность в кислороде сердечной мышцы обеспечивается в основном за счет увеличения объемной скорости коронарного кровотока. Сердечная мышца в подобных ситуациях в 7,5 раза кровоснабжается интенсивнее, чем скелетная [14]. При механической активности сердца кровоток в коронарном русле возрастает в 5,1 раза и более, чем при относительном покое [22].

Чрезмерное увеличение кровотока в коронарном русле при недостаточности компенсаторных механизмов организма приводит к патологическому увеличению объема крови в коронарном русле с повышением физической нагрузки на сердце, а при затяжном течении может привести к атонии сосудов сердца и в результате к его остановке. Из изложенного становится очевидным, насколько важна роль сердечных ветвей вагуса в деле поддержания относительного постоянства кровоснабжения сердца.

Таким образом, полученные нами данные не только объясняют причину отсутствия вазодилатации сосудов сердца при возбуждении блуждающего нерва в области шеи, но и свидетельствуют об общебиологическом значении сердечных ветвей этого нерва для поддержания относительного постоянства коронарного кровообращения.

Поступила 15.04.97

ԹԱՓԱՌՈՂ ՆՅԱՐԴԻ ՍՐՏԱՅԻՆ ԵՎ ԵՆԹԱՍՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ ՃՅՈՒՂԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԱՐՅԱՆ ՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ ՎՐԱ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ՄԻՋՆՈՐԴՆԵՐԸ

Ռ.Ա.Ալեքսանյան

Բացահայտվել է, որ թափառող նյարդի նյարդաթելերից միայն սրտային և ենթաստամոքսային գեղձի ճյուղերով է կանոնավորվում սրտամկանի արյան մատակարարումը: Պարզվել է, որ թափառող նյարդի ծայրային հատվածը պարանոցի շրջանում գրգռելիս սրտի պսակածև անոթների արյան ծավալային արագությունը մնում է անփոփոխ, այն դեպքում, երբ այդ նյարդի ենթաստամոքսային ճյուղերը ստոծանու տակ գրգռելիս բարձրանում է սիրտը սնող արյան ծավալային արագությունը 150±12,8% 3 և ավել ժամ տևողությամբ: Վերոհիշյալ երկարատև ու զորեղ անոթալայնիչ էֆեկտը բացակայում է, երբ նախօրոք գրգռվում են այդ նյարդի սրտային ճյուղերը, ապա հետո նոր նրա ենթաստամոքսային ճյուղերը:

Բացահայտվել է թափառող նյարդի սրտային ճյուղերի դերը սրտի պսակածև անոթներով հոսող արյան ծավալային արագությունը (երբ այն բարձրացել է նույն նյարդի ստոծանու տակ գրգռելիս) իր ելակետային մակարդակին հասցնելու կենսաքիմիական ինտիմ մեխանիզմում:

Պարզվել է այդ նյարդի երկու ճյուղերի վերջույթներում առաջացող առաջնային և երկրորդային քիմիական միջնորդների՝ «մեսենջերների» բնույթը:

Քննարկվում է հիշյալ երկու ճյուղերի նմանօրինակ փոխներգործության դերը սրտի պսակածև անոթների արյան մակարդակի հարաբերական կայունության ապահովման գործում:

THE INFLUENCE OF THE VAGUS CARDIAC AND PANCREATIC BRANCHES ON THE CORONARY BLOOD FLOW AND THEIR CHEMICAL MESSENGERS

R.A.Alexanian

The role of the vagus in the coronary blood flow supply has been established. We have found that the stimulation of the vagus cardiac branch does not change the coronary blood flow. On this background the cardiac coronary vessels vasodilatory effect is negative when injecting such potent endogenous substances as adenosine, cAMP, as well as at stimulation of the vagus pancreatic branch. At stimulation of the vagus pancreatic branch it was observed a long period of intensive increase of coronary blood flow.

Both our data and the data of literature reveal that the primary messenger in the interneural ganglion of vagus cardiac branch is acetylcholine, and the secondary messenger—cAMP.

When stimulating the vagus pancreatic branch from the insular apparatus coronary active hormons with low molecular weight penetrate immediately into the blood and reach the hypotalamus, where their target is preseent. Then, some quantity of these hormons return to the coronary vessel receptor as a primary messenger. The cAMP-Ca^{2+} is considered to be a secondary messenger.

Such contrary influence of two different branches of the same nerve on the coronary vessels can be considered in our opinion, as a common system, which supports homeostasis of myocardium blood supply.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акмаев И.Г.* В кн.: Актуальные вопросы современной эндокринологии. М., 1981, с. 58.
2. *Алексанян Р.А.* ДАН АрмССР, 1968, 44, 1, с. 38.
3. *Алексанян Р.А.* Биол. ж. Армении, 1970, 23, 3, с. 80.
4. *Алексанян Р.А.* Биол. ж. Армении, 1971, 24, 10, с. 85.
5. *Алексанян Р.А.* В кн.: Клинические и экспериментальные расстройства мозгового и коронарного кровообращения. Ереван, 1976, с. 146.
6. *Алексанян Р.А.* Коронароактивные гормоны инсулярного аппарата, Ереван, 1990.
7. *Алексанян Р.А., Асатрян Т.О.* V Всесоюзный съезд фармакологов. Ереван, 1982, с. 15.
8. *Аронова Г.Н.* Коронарное кровообращение и его регуляция. М., 1970.
9. *Асатрян Т.О.* Анализ действия блуждающего нерва на коронарный кровоток и поиск антиангинальных средств. Автореф. канд. дис. Ереван, 1988.
10. *Асатрян Т.О., Абрамян С.С.* Биол. ж. Армении, 1987, 5, 40, 2, с. 128.
11. *Галоян А.А., Алексанян Р.А, Оганян М.В.* ДАН АрмССР, 1971, 53, 5, с. 297.
12. *Каверина Н.В.* В кн.: Фармакология коронарного кровообращения. М., 1963, с. 191.
13. *Кибяков А.В., Узбеков А.А.* Бюл. экспер. биол. и мед. 1950, 28, 3, с. 202.
14. *Парин В.В. Меерсон Ф.З.* В кн.: Очерки клинической физиологии и кровообращения. М., 1985, с. 68.
15. *Теплов С.И., Васильева Л.И.* В кн.: Регуляция регионарного кровообращения. Л., 1965, с. 50.
16. *Теппермен А.Ж., Теппермен Х.* В кн.: Физиология обмена веществ эндокринной системы. М., 1989, с. 82.
17. *Трубецкой А.Д.* Кардиология, 1984, 6, с. 5.
18. *Хухо Ф.* В кн.: Нейрохимия, основы и принципы. М., 1990, с. 276.
19. *Berne R.M.* J.Physiol. Amer., 1964, 44, p. 1-29.
20. *Feigl E.O.* Fed.proc., 1984,43,14, p. 2881.
21. *Fieckenstein A.* Experimentai facts and therapeutic prospects. Wiley Interscience Publ., 1983.
22. *Folkow B., Nell E.* Circulation (London-Toronto), 1971, p. 503.
23. *Gerove M., Barta E., Gero J.* Nervove regulacia koronarnego prietoku. Gs. fysiol., 1984, 33, 4, p.321.
24. *Hess L., Pollak E.* Z. Exper. Med., 1926, 48, p.724.
25. *John A., Williams* Basic Clinical Endocrinology, 1984.
26. *Murad F., Chi Y.-M., Rall T.W., Sutherland E.W.* J. Biol. Chem., 1962, 237, 4, p. 1233.
27. *Neciy J.R., Morgan H.E.* Ann.Rev.Physiol., 1979, 35, p.413.
28. *Opie L.H.* Adv.Cardiol. (Basel), 1974, 12, p.70.
29. *Sutherland E.W.* Science, 1972, 117, p. 401.

УДК 612.821+577

ОБ ОДНОЙ ИЗ ГИПОТЕЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ

Г.Е.Григорян

/Лаборатория мед.-биол. исследований Центра биофизики НАН РА/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: мотивация, обучение, память, избегание, магнитное поле, омагниченная вода, геомагнитные бури

Водная среда организма как "общая матрица жизни" является наиболее чувствительной частью живых систем, через посредство которой гелио- и геофизические факторы, в частности слабые электромагнитные поля, могут влиять на живые организмы [11]. Конкретизируя и развивая эту гипотезу, Л.Кисловский [7] на основании теоретических исследований пришел к предположению, что в механизме действия магнитных полей (МП) на структурную перестройку воды и водных систем важное место занимает гидратация ионов, в частности, образование так называемых метастабильных, неравновесных аквакомплексов кальция, которые придают особую чувствительность воде к слабым внешним воздействиям.

В аспекте рассматриваемой гипотезы (Пиккарди-Кисловский) особый интерес представляют эксперименты, в которых действие МП на биообъекты имитировано омагниченной водой или водными растворами [5]. Так, на клеточном [1,8–10] и органном [3,6] уровнях in vitro показана возможность разных биоэффектов внешних МП через первичные структурные (физико-химические) изменения водной среды биотканей [5].

Учитывая сложность и специфику морфолого-функциональной организации целостного организма высших животных, определенный интерес и важность представляла апробация приемлемости этой гипотезы в объяснении механизмов действия МП на организменном уровне – на примере поведения животных как наивысшего способа адаптации к среде. В доступной нам литературе мы не нашли работ с такой постановкой и решением задачи. В качестве функциональной модели поведения мы выбрали конкурирующие (конфликтующие) поведенческие реакции, основанные на пищедобывательной и избегательной мотивации и имеющие многопараметрическое выражение [4].

Материал и методы

Опыты проведены на половозрелых беспородных белых крысах-самцах (n=15). В качестве теста индивидуального обучения применяли пищевой Т-образный лабиринт закрытого типа. Установка из плексигласа состояла из трех отдельных частей: стартовой камеры (СК-30×20×15 *см*), прямого и горизонтального коридоров (75×15×12 *см*). Для точности определения места нахождения крысы лабиринт условно разделили на пять сегментов: A_1, A_2, A_3, B, C. Одно крыло лабиринта окрашено в белый цвет, другое — в черный (рис.).

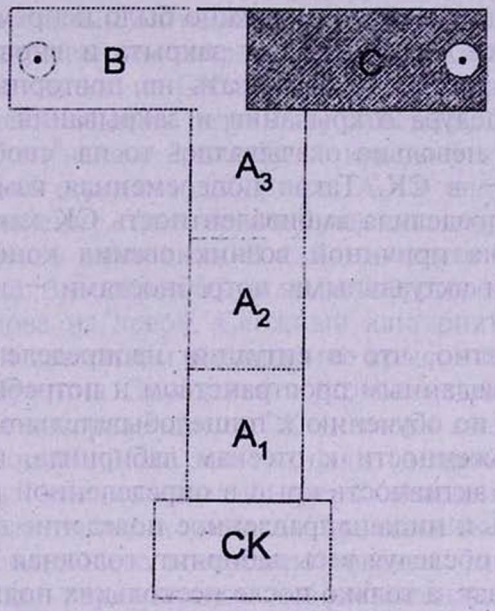


Рис. Схема Т-образного лабиринта для обучения крыс пищедобывательному навыку

Наблюдения за поведением животных во время опыта производили через прозрачный верхний покров лабиринта, откуда через окна при необходимости контактировали с животными. Крыс брали в опыт после суточной пищевой депривации два раза в неделю. Обучение начиналось с того, что крысу сажали в СК и после 3—5 *мин* адаптации к новой ситуации на сигнал открывания двери СК выпускали ее в лабиринт. Ей предстояло найти приманку (3 очищенных семечка), которая подавалась в закрытой чашке снизу белого крыла лабиринта. В момент подхода животного к кормушке автоматически открывалась крышка.

Результаты и обсуждение

Регистрировали следующие функциональные параметры поведения: латентный период (ЛП) выхода крысы из СК, время побежки к кормушке и возвращения в СК, число перемещений по сегментам лабиринта, дефекации, умывания, чесания и число ошибок по альтернативному выбору стороны пищевого подкрепления. Из-за конструктивных особенностей нашей лабиринтной установки параллельно с процессом положительного обучения к пищедобыванию у крыс возникало негативное избегательное отношение к СК как своего рода "ловушке". Согласно предъявленной программе обучения, животное после каждого выхода из СК и получения подкрепления должно было непременно возвращаться в СК и ждать, пока дверь не будет закрыта и вновь открыта. Только в этом случае оно могло рассчитывать на повторные "вознаграждения". Постоянная процедура открывания и закрывания двери СК привела к тому, что крысы невольно оказывались то на "свободе" – в лабиринте, то "запертыми" – в СК. Такая попеременная изменчивость ситуации, очевидно, предопределила амбивалентность СК как сигнала для животного и послужила причиной возникновения конфликта между двумя конкурирующими актуальными потребностями – в пище и самосохранении.

Хорошо известно, что в ситуации неопределенности сталкиваются страх перед неизведанным пространством и потребность в его освоении. В первых пробах по обучению к пищедобывательному навыку состояние высокой настороженности к отсекам лабиринта, в частности к СК, а также поисковая активность крыс в определенной мере тормозят пищевую возбудимость и пищенаправленное поведение в целом. И если, преодолевая страх и обследуя весь лабиринт, голодная крыса находит пищу, то не берет ее сразу, а только после нескольких подходов и обнюхивания схватывает одно зерно, отходит в сторону от кормушки и начинает есть. Итак, съев все три семечка, крыса начинает поиск новых мест пищи, заходя в другие отсеки лабиринта по много раз, пока не убеждается в отсутствии пищи и возвращается в СК.

Процесс обучения крыс в лабиринте адекватно отражается в параметрах поведения. Так, ЛП и время побежки к кормушке стабилизируются (на уровне 0,2–0,25 и 2,5–3 *сек* соответственно) через 6–7 опытов, после 60–70 проб. Вместе с тем время возвращения в СК с самого начала обучения приобретает относительную устойчивость в среднем на уровне 30–40 *сек* только через 10–12 и более опытов. Высокие показатели этого временного параметра свидетельствуют о его сложной внутренней организации, которая, вероятно, отражает активность исследовательской мотивации животных в незнакомой среде, неполное освоение программы обучения в этот период и показывает, что навыку возвращения в СК следует обучаться так же, как побежке от СК к кормушке. Другими словами, возвращение в СК является этапной целью для дос-

тижения конечного результата – удовлетворения потребности в пище. И, наконец, длительное время возвращения свидетельствует о настороженности животных к СК, выражающейся в увеличении числа так называемых "смешанных" реакций. Последние проявлялись каждый раз после приема пищи в виде активного перемещения по отсекам лабиринта и учащения дефекации, умывания и чистки шерсти, которые практически заполняли большую часть времени акта возвращения в СК.

После закрепления стереотипа одностороннего (простого) выбора места подкрепления путем попеременного поворота горизонтального коридора лабиринта на 180° крыс обучали более сложному навыку – дифференцировать цвет отсека от места (стороны) пищевого подкрепления в лабиринте. Теперь пусковым сигналом для выбора направления пищедобывания наряду с открыванием двери СК становится и цвет отсека кормушки. При каждом выходе из СК крысы прогнозировали направление движения по предшествующему результату действия. В случае несовпадения "ожидаемого" сигнала с "реальным" крысы у критической точки выбора цели (где-то в середине лабиринта A_3) в оперативном порядке принимали новое решение. Они ориентировались по зрительному сигналу – по цвету отсеков лабиринта. В каждом опыте применяли 8 проб по стандартной схеме: 3 подкрепления на левой стороне лабиринта, 2 – на правой и 3 – снова на левой. Сложный альтернативный выбор повторно вносит новый драматизм в поведение крыс, как бы возвращая их в начальный этап обучения. Замедляется скорость побежек к кормушке, увеличивается время возвращения в СК и число смещенных реакций. Для достижения безошибочного выбора цели (полной дифференцировки) и нормализации эмоциональной сферы поведения требовалось в среднем 8–10 дополнительных сеансов тренировок. Итак, процессы формирования и дальнейшего совершенствования пищедобывательного навыка крыс шли при параллельном возникновении и усилении эмоционально-негативной реакции избегания СК. Последняя, однако, со временем угасала в результате продолжавшегося положительного обучения программе пищедобывания – доминирования пищевой мотивации. На относительно устойчивом фоне обучения (2–3 дня подряд по одному часу) крыс помещали в искусственное постоянное магнитное поле (180 *мТ*), а потом тут же контролировали поведение в лабиринте. Магнитное облучение головы каждой особи проводили в специальной индивидуальной клетке-пенале и повторяли по 3–5 раз. Предварительно в течение недели (по одному часу ежедневно) подопытных крыс держали в этой клетке для привыкания с последующей проверкой поведения в лабиринте. Опыты с магнитным облучением начинали, когда у крыс практически отсутствовали признаки внешнего эмоционального напряжения в связи с ограничением движения в клетке. Наиболее характерный эффект МП – это небольшое достоверное замедление двигательно-пищевой реакции и растормаживание (возобновление) эмоционально-нега-

тивного отношения животных к СК в виде избегательного поведения. Оно выражалось в значительном увеличении времени реакции возвращения в СК после очередного подкрепления. Вновь появлялись и усиливались реакции, несовместимые с пищевым поведением, такие как дефекация, перемещения между отсеками лабиринта, чистка шерсти, умывательные реакции, отражающие общую эмоциональную напряженность животных к данной ситуации. В опытах с МП крысы не завершали акта пищедобывания. В одних случаях возвращались к СК, но не заходили в нее и уходили, в других – заходили в СК, но выскакивали при закрывании двери или же возвращались по несколько раз в СК, а потом только заходили. Нередко вообще переставали самостоятельно возвращаться, что заставляло экспериментатора прибегать к ручным пробам. Такое поведение можно понять, если учесть, что для добывания пищи крысы должны были (согласно заданной программе) задерживаться в эмоционально-негативном месте, которого они избегали. Прекращение пищедобывательного поведения объясняется не нарушением памяти, "забыванием" траектории возвращения в СК, а тем, что совместить в данной конфликтной ситуации биологически антиподные реакции (добывание пищи и избегание СК) невозможно. Специальные контрольные аналитические эксперименты по восстановлению полного пищедобывательного навыка путем нивелирования конфликта послужили прямым подтверждением высказанной точки зрения. Сочеталась ручная проба принудительного возвращения крыс к исходной позиции с пищевым подкреплением в СК. В такой необычной обстановке касания рукой тела животного на месте задержки в лабиринте для крыс оказывались более сильным ситуативным избегательным фактором, чем СК. Поэтому, отвлекая на себя избегательную реакцию, ручная проба направляла крыс в СК, где они неожиданно находили знакомую приманку. Семечки клали на такое расстояние, чтобы достать их можно было только, войдя в СК. В ходе первой пробы, достав корм в СК, крыса начинала испытывать беспокойство и выходила из СК в более "безопасное" место в лабиринте, где могла спокойно съесть добытую пищу. Итак, вскоре, после 3–4 сочетаний ручной пробы с пищевым подкреплением в СК, избегательные тенденции к ней постепенно тормозились, и крысы начинали самостоятельно возвращаться в СК. Таким образом, при конкурентных отношениях между различными типами поведения полностью сохраняются механизмы референтной и оперативной памяти, а нарушение навыков, вызванных МП, можно объяснить растормаживанием функции центральных структур мозга, ответственных за интеграцию эмоционально-негативных реакций избегания [2,4]. Сохранение пищевой возбудимости и реакции удовлетворения потребности в пище сопровождается временным усилением реакции избегания и разрывом целостного пищедобывательного навыка в фазе возвращения в СК. Описанные нарушения маг-

нитного воздействия, проходили самостоятельно через 7–10 дней после прекращения действия МП.

В следующей серии экспериментов были проведены сравнительные наблюдения за поведением тех же облученных крыс в дни наиболее высокой геомагнитной активности – геомагнитных "бурь" (ГБ). Было выявлено такое же растормаживающее действие ГБ на избегательную реакцию в отношении СК, как и при искусственном МП. Значительно увеличивалось время возвращения в СК, вплоть до полного отказа животных возвращаться. Остальные параметры менялись аналогичным образом. В то же время были случаи, когда расстройства поведения не совпадали в официально объявленные дни ГБ. Они возникали за день до бури или вообще не возникали.

В заключительной части работы исследовали эффекты омагниченного физиологического раствора (180 *мТ*, 1 *ч*, 2–3 *мл* в/бр.) на поведение тех же подопытных крыс, которые были в постоянном МП и под воздействием ГБ. Спустя 20–30 *мин* после инъекции омагниченного раствора появлялись знакомые признаки нарушения поведения, которые были характерны для искусственных и природных МП. Возобновлялась реакция избегания СК, удлинялось время самостоятельного возвращения в исходную позицию, и учащались смешанные реакции. В отдельных случаях и здесь экспериментатор вынужден был вмешиваться в процесс возвращения животных в СК с помощью ручных проб. Ошибок по пространственно-зрительному различению (выбора) стороны подкрепления и в этих опытах не было. В контрольных экспериментах необработанный магнитом раствор, введенный в том же количестве, не вызывал значимых изменений в эмоциональной сфере животных и фоновой поведенческой активности.

Итак, наши поведенческие исследования подтверждают точку зрения о возможности биоэффектов внешних МП через первичные структурные изменения жидкой среды мозга. Изменение стереотипа обучения – переход от простой к более сложной программе реакции свободного выбора, а также искусственные и естественные МП могут выступать в роли "стрессоров" и растормаживать (провоцировать) ранее заторможенные реакции избегания и блокировать таким образом целостность пищедобывательного навыка в фазе возвращения. При этом механизмы памяти не нарушаются. Поисковое поведение и положительное обучение, удовлетворяющие нужную для животного потребность, могут являться надежным противовесом негативным последствиям экспериментально вызванного стресса.

Автор благодарит м.н.с. Ж.Р.Алавердян за помощь в проведении экспериментов.

Поступила 21.04.97

ՎԱՐՔԻ ՎՐԱ ՄԱԳՆԻՍԱԿԱՆ ԴԱՇՏԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ ԲԱՑԱՏՐՈՂ ՎԱՐԿԱԾՆԵՐԻՑ ՄԵԿԻ ՄԱՍԻՆ

Գ.Ե.Գրիգորյան

Հայտնի են մի շարք վարկածներ մագնիսական դաշտի ֆիզիկա-քիմիական և կենսաբանական ազդեցության մեխանիզմների բացատրման վերաբերյալ: Ներկա աշխատությունում առնետների լաբիրինթային վարժեցման եղանակով փորձարկվել և հաստատվել է այդ վարկածներից մեկը, համաձայն որի մագնիսական դաշտերի կենսամետ ազդեցությունը կարող է սկսվել օրգանիզմի հեղուկ միջավայրի առաջնային կառուցվածքային փոփոխություններով: Ապա, որպես դրա հետևանք, տեղի են ունենում կենտրոնական նյարդային համակարգի կենսաքիմիական, ֆիզիոլոգիական և վարքի ֆունկցիաների խանգարումներ, որոնք կրում են ժամանակավոր բնույթ:

ONE OF THE HYPOTHESES OF THE MECHANISM OF MAGNETIC FIELDS EFFECT ON BEHAVIOR

G.Ye.Grigorian

In the present work the authors demonstrate one of the hypotheses of the mechanisms of magnetic fields effect on biosystem according to which the bioeffects of magnetic fields may be realized via initial structural (physicochemical) changes of the aquous environment of the organism. It is shown that constant magnetic fields of definite intensity as well as geomagnetic storms may act as stressors and make acute, intensify the phsychophysiologic disorders, being in a state of remission before.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айрапетян С.Н., Григорян Х.В. и др.* ДАН АрмССР, 1986, 82, 4, с. 184.
2. *Анохин П.К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
3. *Баскакова В.П. и др.* В кн.: Труды Крымского мед. института. Симферополь, 1973, 53, с. 48.
4. *Григорян Г.Е.* Структурные основы системной организации поведения. Ереван, 1983.
5. *Григорян Г.Е.* Магниторецепция и механизмы действия магнитных полей на биосистемы. Ереван, 1995.
6. *Десницкая М.М., Чеснокова Л.Н.* В кн.: Вопросы теории и практики магнитной обработки воды и водных систем. М., 1971, с. 305.
7. *Кисловский Л.Д.* В кн.: Влияние солнечной активности на атмосферу и биосферу Земли. М., 1971, с. 147.
8. *Коган А.Б., Тихонова Н.А.* Биофизика, 1965, 10, 2, с. 292.
9. *Тринчер К.С.* В кн.: Состояние и роль воды в биологических объектах. М., 1967, с. 143.
10. *Ayrapetyan S.N., Grigorian Kh.V. et al.* Bioelectromagnetics, N.Y., 1994, 15, 2, p. 133.
11. *Piccardi G.* The chemical basis of Medical Climatology. USA, Ch. Thomas Publ., 1962.

УДК 535.343.2

ВОРОТНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ИОННЫХ КАНАЛАХ ВОЗБУДИМЫХ БИОМЕМБРАН

Г.А.Абгарян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, кафедра медицинской и биологической физики/
375025 Ереван, ул. Корюна 2

Ключевые слова: ионный канал, ион-конформационное взаимодействие, потенциальный профиль, бистабильность, самоорганизация

К числу молекулярных объектов, проявляющих нетривиальные динамические и кинетические свойства, относятся ионные каналы в биологических мембранах, регулирующие потоки ионов из внеклеточной среды внутрь клетки, и наоборот. Установлено, что ионный канал представляет собой микроскопическую пору, образованную белковой макромолекулой, встраивающейся в биомембрану [6,11]. Диссоциированные в раствор из солей ионы Na^+, K^+ и др. обладают возможностью селективно проникать через мембрану, оставляя свои противоионы с другой ее стороны. При этом диффузия через мембрану каждого сорта ионов вызывает появление электрического потенциала на мембране, стремящегося уравновесить разность концентрации ионов, т.е. уравнять их электрохимические потенциалы. В случае возбудимых биомембран ионные каналы обладают проводимостью, зависящей от электрического потенциала на мембране, и сохраняют краткосрочную память о значениях этого потенциала в предыдущие моменты времени [2,16]. Открытие метода ПЭЧ-кемпа позволило экспериментально фиксировать ионный ток от отдельного ионного канала [10]. Оказалось, что при фиксированном потенциале и концентрации ионов по разные стороны мембраны одиночный ионный канал может находиться в двух состояниях с различной проводимостью, одно из которых называется открытым, а другое – закрытым. Принято говорить, что состояние проводимости канала регулируется так называемыми "воротными" частицами, которые представляют собой некоторые заряженные молекулярные группы в структуре канала, обладающие несколькими положениями равновесия. Перескоки этих воротных групп между их положениями равновесия приводят к различным состояниям проводимости канала.

Для описания явлений переноса ионов через ионные каналы обычно применяются электродиффузионные уравнения [4,5]. При этом, в качестве универсальной модели канала принята модель одномерного потенциального профиля, фиксированного к структуре канала. Если потенциальный профиль канала обладает минимумами в определенных точках и вероятность нахождения ионов в окрестности этих точек достаточно высока, то можно говорить об "узлах связывания" ионов в канале. При наличии одного или нескольких таких "узлов" в канале можно элекродиффузионные уравнения заменить на уравнения балансного типа, предполагая, что прыжки ионов из одного "узла связывания" в другой происходят по механизму термической активации (согласно теории абсолютных скоростей реакции Эйринга [7]). Однако эта модель не объясняет ряда важных особенностей возбудимых биомембран. Например, дискретные уровни проводимости одиночных ионных каналов, зависимость ионных токов через эти каналы от концентрации соответствующих ионов в примембранных растворах и т.д. экспериментально наблюдены многими авторами, а некоторые из них в качестве постулата уже применяются в теории [12-14]. Физические причины их появления обычно связываются со свойствами каналообразующих белков, остающихся за рамками теоретической интерпретации.

В последние годы выдвинута концепция, согласно которой при исследовании динамики канала необходимо учитывать взаимодействие проникающих ионов с заряженными структурными группами ионного канала. Например, в работах Чинарова и др. [1,8] развивается идея о том, что ион-конформационное взаимодействие играет определяющую роль в тех процессах в ионном канале, которые управляются мембранным потенциалом и ионными концентрациями в примембранных жидкостях. Авторы исходили из того очевидного факта, что электрические поля,создаваемые в канале проходящими через канал ионами ($\approx 10^9$ *В/см*), намного превосходят поля, создаваемые мембранным потенциалом. Следовательно, проникающие ионы способны существенно повлиять на положение заряженных групп структуры ионного канала. Если время релаксации перемещенных при этом структурных групп достаточно мало, то они успевают возвращаться в исходное положение до входа следующего иона в канал, и ион-конформационное взаимодействие (ИКВ) будет действовать только на фиксированный потенциальный профиль канала. Если же время релаксации молекулярных заряженных групп структуры канала велико, то перемещение, вызванное одним проходящим ионом, не успевает "исчезнуть" до прихода следующего иона, и в результате смещения, вызванные отдельными ионами, будут суммироваться, и положение соответствующих молекулярных групп определится средним числом проходящих ионов в канале. В этом случае теряется смысл фиксированного потенциального профиля, и ИКВ приводит к образованию подвижного потенциального профиля канала, форма кото-

рого будет определяться взаимодействием большого числа проникающих ионов со структурными группами канала.

С другой стороны, положение молекулярных групп в канале приводит к его обратному действию на значение ионного потока через канал. Решение системы уравнений, описывающих эти процессы, позволяет не только определить зависимость ионного тока через отдельный канал от мембранного потенциала, но и выявить причины, которые приводят к различным конформационным состояниям канала и его работе в режиме "да" или "нет".

Модель ионного канала с подвижной структурой потенциального профиля

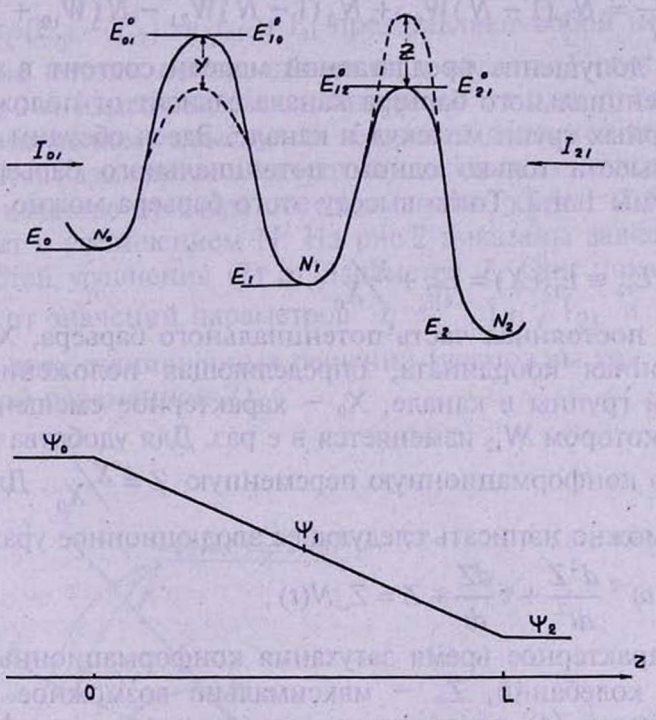


Рис.1. Потенциальный профиль одноионного канала и распределение напряжения на мембране вдоль него

Рассмотрим ионный канал с одноионным потенциальным профилем (рис. 1). Ионные потоки через такой канал будут определяться средними заселенностями ионов в положениях 0, 1, 2 (N_0, N_1, N_2), а также вероятностями прыжков W_{nm} через соответствующие потенциальные барьеры [7]:

$$W_{nm} = \Omega_n \exp[E_n - E_{nm} + \psi_n - \psi_{nm}], \qquad (1)$$

где Ω_n – частота колебаний ионов в n-ом потенциальном минимуме. E_n и E_{nm} – энергии потенциального профиля канала около дна и вершины соответствующего барьера в единицах кТ (к – постоянная Больцмана, Т – абсолютная температура). Параметры Ψ_i определяются потенциалом на мембране в соответствующих точках канала также в единицах кТ.

В этой модели предполагается, что в данный момент времени в канале не может находиться больше одного иона. Тогда одномерный ионный поток в направлении от минимума 0 до 1 будет $N_0(1\text{-}N)W_{01}$. А ионный поток в обратном направлении будет NW_{10}. Таким же образом приток ионов от окрестности 2 в 1 будет $N_2(1\text{-}N)W_{21}$, а отток из 1 в 2 – NW_{12}. Следовательно, соответствующее уравнение баланса будет:

$$\frac{dN}{dt} = N_0(1-N)W_{01} + N_2(1-N)W_{21} - N(W_{10} + W_{12}) \quad (2)$$

Основное допущение предлагаемой модели состоит в том, что профиль W_{10} потенциального барьера канала зависит от положения определенных полярных групп молекул в канале. Здесь обсудим случай, когда изменяется высота только одного потенциального барьера, разделяющего минимумы 1 и 2. Тогда высоту этого барьера можно представить в виде:

$$E_{12} \equiv E_{12}(X) = E_{12}^0 + X/X_0, \quad (3)$$

где E^0_{12} – постоянная часть потенциального барьера, X – некоторая конформационная координата, определяющая положение подвижной молекулярной группы в канале, X_0 – характерное смещение указанной группы, при котором W_{12} изменяется в е раз. Для удобства введем новую безразмерную конформационную переменную $Z = X/X_0$. Для этой новой переменной можно написать следующее эволюционное уравнение:

$$\omega^{-2}\frac{d^2Z}{dt^2} + \tau\frac{dZ}{dt} + Z = Z_\infty N(t), \quad (4)$$

где τ – характерное время затухания конформационных колебаний, ω – частота колебаний, Z_∞ – максимально возможное значение Z. Форма уравнения (4) предполагает, что смещение конформационной группы Z прямо пропорционально числу ионов в канале. Тогда, учитывая примерное равенство расстояний между соседними экстремумами потенциального профиля канала в приближении Гольдмана, получим:

$$\Psi_1 - \Psi_0 \approx \Psi_2 - \Psi_1 \approx \Psi_{21} - \Psi_{10} \equiv \Psi. \quad (5)$$

Таким образом, совместное решение уравнений (2) и (4) с учетом условий (5) полностью описывает динамику ионного канала в рамках предложенной модели.

Стационарный режим функционирования ионного канала

В стационарных условиях производные по времени переменных N и Z равны нулю и из уравнений (2) и (4) получим

$$Z = Z_\infty \cdot N(Z),\ N = \frac{N_0 W_{01} + N_2 W_{21}}{W_{10} + W_{12} + N_0 W_{01} + N_2 W_{21}}. \qquad (6)$$

Отсюда следует, что знак стационарного значения конформационной переменной постоянен и определяется знаком параметра Z_∞. Тогда, воспользовавшись формулой (1) для вероятностей W_{nm}, а также выражениями (2) и (3), уравнение (6) можно переписать в следующем виде:

$$\eta e^{-z-\psi} \cdot \frac{Z - Z_\infty \cdot I_{21}}{1 - I_{21}} = \frac{I_{01} Z_\infty - Z}{1 - I_{01}}, \qquad (7)$$

где $\eta = \exp(E_{10} - E_{12}^0)$, а I_{01} и I_{21} представляют собой нормированные односторонние потоки ионов, входящих в область 1 соответственно из областей 0 и 2 и изменяющихся в интервале от 0 до 1 соответственно. По своему физическому смыслу эти величины являются термодинамическими силами и называются электрохимическими активностями.

Теперь в качестве примера обсудим случай, когда $Z_\infty > 0$, т.е. высота барьера растет с увеличением N. На рис.2 показаны зависимости левых и правых частей уравнения (7) от параметра Z. Они показывают, что в зависимости от значений параметров $\eta \cdot e^{-\phi}$, I_{01}, I_{21} и Z_∞ возможны от одного до трех стационарных решений (возможны три значения конформационной переменной Z).

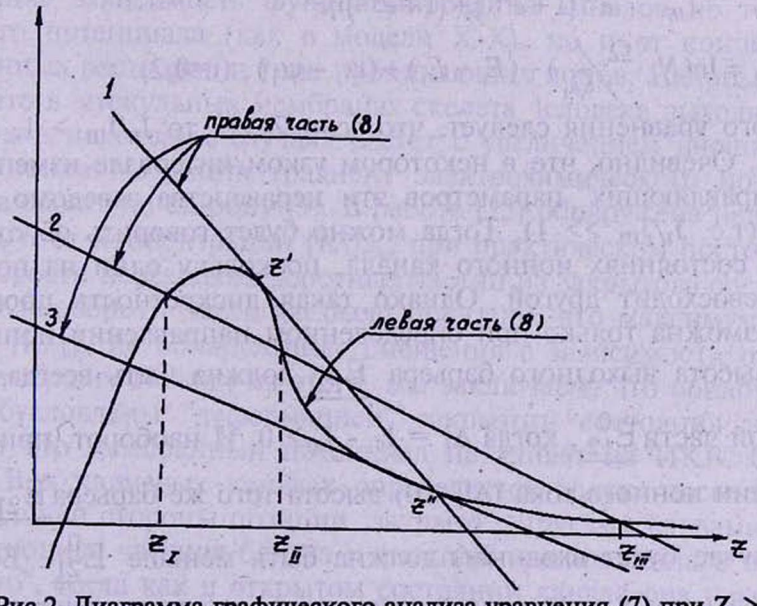


Рис.2. Диаграмма графического анализа уравнения (7) при $Z_\infty > 0$

Если уравнение (7) имеет только один корень, то ионный канал в рамках данной модели будет функционировать в моностабильном режиме, т.е. при фиксированных значениях (N_0, N_2) и (ψ_0, ψ_2) ионный канал имеет только один режим пропускания ионного потока (один уровень ионной проводимости). Для трех корней ионный канал имеет два устойчивых режима функционирования (уровня проводимости) при $Z=Z_I$ и $Z=Z_{III}$ и один неустойчивый режим при $Z=Z_{II}$. Другими словами, ионные потоки I_{01} и I_{21} имеют два устойчивых значения, т.е. ионный канал будет функционировать в бистабильном режиме. Случаю, когда уравнение (7) имеет два корня, соответствует промежуточное состояние ионного канала между моностабильным и бистабильным состояниями (касательная к кривой на рис.2). Из рис. 2 следует, что бистабильный режим осуществляется только при изменениях значений параметра I_{01} в определенном интервале. Границы этого интервала определяются наклонами соответствующих касательных.

Существуют определенные интервалы изменений и других управляющих параметров, при которых ионный канал будет функционировать в бистабильном режиме. Границы этих интервалов определяются точками соприкосновения кривой (левой части уравнения (7) и прямых, описывающих правую часть уравнения (7) (Z' и Z'' на рис. 2).

Тогда для отношения двух ионных потоков бистабильного режима (т.е. при двух устойчивых значениях конформационной переменной Z) получим:

$$\frac{J_I}{J_{III}} = \frac{e^{Z_{III}}\left(1+e^{\mu_0}\right)+\left(1+e^{\mu_2}\right)\eta e^{-\psi}}{e^{Z_I}\left(1+e^{\mu_0}\right)+\left(1+e^{\mu_2}\right)\eta e^{\psi}}, \qquad (8)$$

где $\mu_i = \ln(N_i \cdot {}^{\Omega_i}\!/_{\Omega_1}) + (E_i - E_1) + (\psi_i - \psi_1)$, (i=0,2).

Из этого уравнения следует, что если $Z_\infty>0$, то $J_I/J_{III} > 1$, поскольку $|Z| < |Z_{III}|$. Очевидно, что в некотором узком интервале изменений значений "управляющих" параметров эти неравенства заведомо будут выполнены (т.е. $J_I/J_{III} >> 1$). Тогда можно будет говорить об открытом и закрытом состояниях ионного канала, поскольку один из потоков намного превосходит другой. Однако такая дискретность проводимости канала возможна только при определенном направлении ионного тока. Причем высота выходного барьера $\underline{E_{12}}$ должна быть всегда выше его постоянной части $\underline{E^0_{12}}$, когда $\Delta I = I_{01} - I_{21} > 0$. И наоборот, при обратном направлении ионного тока ($\Delta I < 0$) высота того же барьера $\underline{E_{21}}$ (который в этом случае будет входным) должна быть меньше $\underline{E^0_{21}}$. Более того, анализ полученных выражений показывает, что когда система приближается к области бистабильности, она становится существенно неравно-

весной и приобретает необходимую пороговую движущую силу и условия бистабильности осуществляются само собой.

Вышеуказанное легко понять, если обсудить бистабильность ионного канала в рамках идеи самоорганизации. Так, согласно теории Пригожина [3], для того чтобы в неравновесной системе появился новый, более сложный динамический режим функционирования, должен нарушаться принцип Ле-Шателье–Броуна. То есть вызванные флуктуациями изменения в системе должны усиливать эти флуктуации.

Действительно, в нашей модели при $Z_\infty>0$ увеличение ионного потока приводит к увеличению заселенности N в канале и, следовательно, к увеличению высоты потенциального барьера $E_{12}(Z)$ (за счет увеличения Z), что, в свою очередь, приводит к дальнейшему увеличению N. Аналогичные рассуждения можно развить и в случае $Z_\infty<0$.

Модель Ходжкина – Хаксли. Воротные процессы

Понятия ворот ионных каналов и воротные процессы введены Ходжкиным и Хаксли [12,13]. Для объяснения свойств возбудимых биомембран они выдвинули концепцию "воротных частиц", которые могут находиться в двух устойчивых состояниях, соответствующих открытому или закрытому состоянию канала. Согласно этой модели (модели Х-Х), переход ионного канала из проводящего состояния в непроводящее, и наоборот, осуществляется за счет соответствующих переходов "воротных" частиц. Причем, эти переходы управляются только внешним электрическим полем – потенциалом на мембране.

Между тем в последние годы накопились экспериментальные факты, показывающие зависимость функционирования каналов не только от мембранного потенциала (как в модели Х-Х), но и от концентрации примембранных растворов и типа проникающих ионов. Например, было показано, что в мускульных мембранах скелета человека выходящий натриевый ток в некоторых случаях растет с увеличением внешней концентрации ионов Na^+, хотя градиент электрохимического потенциала направлен в обратную сторону [9]. В работе [15] обнаружена нелинейная зависимость α от концентрации $[K^+]_{out}$, при практическом постоянстве β (α и β – скорости перескоков воротных частиц из закрытого состояния в открытое, и наоборот). Здесь же было показано, что максимум зависимости α от $[K^+]_{out}$ не обнаруживает смещения в зависимости от потенциала на мембране. Исходя из этого, мы заключаем, что обнаруженные эффекты обусловлены "деформацией" закрытого состояния воротной "частицы" и что мембранный потенциал не влияет на ИКВ. Следовательно, ИКВ в калиевых каналах определяется только заселенностью канала с внешней стороны позиции "закрыто". Другими словами, воротная активационная частица близка к внешней границе канала в состоянии "закрыто", тогда как в открытом состоянии канала она находится в его глубине. А из этого, в свою очередь, следует, что при функциониро-

вании канала активационная частица делает случайные перемещения от устья канала вглубь, и наоборот. Видимо, эти перемещения и являются причиной воротных токов, хорошо известных из многочисленных экспериментов.

Таким образом, концепция подвижных заряженных молекулярных групп в структуре каналообразователя белка, способных изменять потенциальный профиль канала вследствие их сильного взаимодействия с проникающими ионами (ИКВ), достаточно четко описывает микроскопическую картину активации и инактивации ионного канала, а также физическую природу появления дискретных уровней проводимости в них. Более того, приведенная модель самоорганизации в ионном канале допускает появление бистабильного режима функционирования канала в широком интервале изменений значений контрольных параметров.

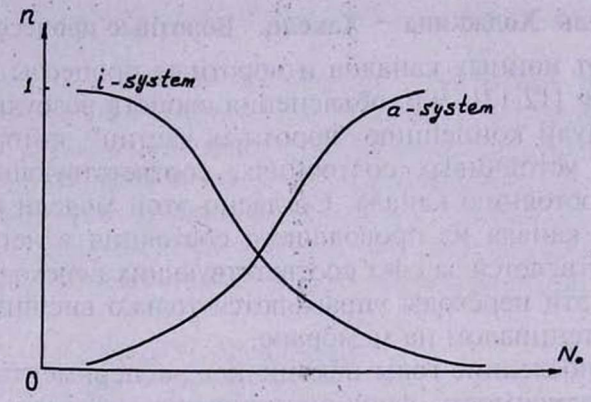


Рис.3. Зависимости вероятностей активации (a-system) и инактивации (i-system) ионного канала от концентрации ионов во внешнем растворе (N_o)

При этом показано также, что для реализации бистабильности необходимы потоки ионов определенного направления. Поэтому понятия активации и инактивации каналов становятся относительными. Например, в возбудимых мембранах ионные токи Na^+, K^+ имеют противоположные направления. Следовательно, при активации одного канала происходит инактивация другого. Кроме того, приведенная микроскопическая интерпретация воротных процессов модели Ходжкина–Хаксли допускает переход канала из открытого состояния в закрытое без изменения мембранного потенциала только за счет изменения концентрации ионов в примембранных растворах (рис.3).

Поступила 03.03.98

ԳՐԳՌՈՒՆԱԿ ԿԵՆՍԱԹԱՂԱՆԹՆԵՐԻ ԻՈՆԱՅԻՆ ԱՆՑՈՒՂԻՆԵՐԻ ԴԱՐՊԱՍԱՅԻՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԸ

Գ.Ա.Աբգարյան

Աշխատանքում ցույց է տրված, որ ներթափանցող իոնային հոսքի և իոնային անցուղին ձևավորող սպիտակուցային մակրոմոլեկուլի լիցքավորված մոլեկուլային խմբերի փոխազդեցությունը կարող է էական ազդեցություն գործել իոնային անցուղու կենսագործունեության վրա: Մասնավորապես, այն բերում է ոչ միայն անցուղու հաղորդականության դիսկրետ մակարդակների առաջացմանը, այլ նաև մեկնաբանում է դարպասային պրոցեսների միկրոմեխանիզմները: Ցույց է տրված, որ իոնային անցուղու ակտիվացումը բացատրվում է նրա պոտենցիալային պրոֆիլի ելքային արգելքի, իսկ ինակտիվացումը մուտքային արգելքի շարժունակությամբ: Կատարվել է առաջարկված մոտեցման և Խոջկին-Հաքսլիի տեսության համեմատություն:

GATE PROCESSES IN IONIC CHANNELS OF EXCITABLE BIOMEMBRANES

G.A.Abgarian

It is shown that the interaction between penetrated ion flux and charged groups of channel forming protein influences the functioning of ionic channels. This results, in particular, not only in the emergence of discrete levels conductivity, but also enables to describe the gate processes. The activation of channel is due to the mobility of output barrier, and inactivation is caused by input barrier in a single channel ion profile. This approach is compared with Hodgkin-Huxley's theory.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гайдидей Ю.Б., Харкянен В.Н., Чинаров В.А.* Биологические мембраны, 1991, 8, с.648.
2. *Костюк П.Г., Крышталь О.А.* Механизм электрической возбудимости нервной клетки. М., 1981.
3. *Пригожин И.* От существующего к возникающему. М., 1985.
4. *Рубин А.Б.* Биофизика, 2. М., 1987.
5. *Харкянен В.Н.* Кинетическая теория переноса зарядов в биомолекулярных системах. Дис. докт., Киев, 1988.
6. *Чизмаджиев Ю.А., Айтьян С.Х.* В кн.: Биофизика мембран, т.2. М., 1982.
7. *Эйринг Г., Эррн Д.У.* Теоретическая и математическая биология. М., 1968.
8. *Chinarov V.A., Gaididei Yu.B., Kharkyanen V.N., Silko S.P.* Phys.Rev.A., 1992, 46, 8, p.5232.
9. *Fahlke C., Ruppersberg J.P.* Eur.Biophys.J., 1988, 16, p.307.
10. *Hamill O.P., Marty A., Neher E., Sakmann B., Sidworth F.J.* Pfluger Arch., 1981, 39, p.85.
11. *Hille B.* Ionic channels of excitable membranes. Washington: Sinauer Associates inc., 1992.
12. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* J. Physiol (London), 1952, 117, p.500.
13. *Hodgkin A.L., Huxley A.F.* J.Physiol (London), 1952, p.449.
14. *Lauger P.* Physiological Reviews, 1987, 67, 4, p.1238.
15. *Shuba Y.M., Teslenko V.Y., Savchenko A.N., Pogorelaya N.H.* J.Physiol., 1991, 443, p.25.
16. *Warshel A., Aqvist J.* Ann. Rev. Biophys. Chem., 1991, 20, p.267.

УДК 03.00.05:615.322(035)

PERSPECTIVES FOR CULTIVATION OF ACORUS CALAMUS L. IN ARMENIA

N.A.Barseghian, R.G.Boroyan

/Yerevan State Medical University, Chair of Clinical Pharmacology/
2 Koryun str., 375025 Yerevan, Republic of Armenia

Key words: Acorus calamus, cultivation, essential oils, vegetative cycle

Recently in scientific studies appeared some controversial information concerning the cancerogenic characteristics of this plant. Particularly it refers to poliploid forms of Acorus calamus, essential oils of which contain azaron. Despite of this kind of information, the interest toward study of the plant is not reducing. In many countries of the world the plant is still used in medicine [12,13]. The populations of Acorus calamus in Armenia are not abundant and the species are included into the Red Book of Armenia [14]. Taking into consideration above mentioned, the current study was undertaken to find out perspectives of plantational cultivation of Acorus calamus in conditions of Ararat valley and specifics of its cultivation.

Material and Methods

For the given research some examples of Acorus calamus were collected from neighborhood of the villages Mshchian, Artashat region, Tsakhkunk, Echmiadzin region, etc. as well as examples from the collection of Armenian National Botanical Garden. Selected representatives from different regions were planted on the territory of the Armenian National Botanical Garden. The study included air-dried rhizome, roots, leaves and spadigs of Acorus calamus (only rhizomes are considered as pharmacopoeial substance). For the study were used spadigs of Acorus calamus chosen in 1996 from the collection of Armenian National Botanical Garden.

In the process of drying the weight loss of rhizomes reached 30%, in roots – 27, in leaves – 24 and in spadigs – 40%.

Quantitative content of the essential oils in upper and underground parts of Acorus calamus were calculated in accordance with appropriate requirements of State Pharmacopoeia [1], method 2b (distillation with water steam).

Study of chromosome content of Acorus calamus was conducted on metaphase plates of the root plats of alive plants. Procuring was done in 0,4% liq-

uid of kolchicine for 2 hours. The preparations were worked out by methods of E. Battaglia [4].

Results and Discussion

Acorus calamus from cariological point of view is relatively well studied. The following numbers of chromosomes are characteristic for this plant (4-11): 2n = 18; 24; 36; 44; 45; 48. Taking into consideration that basic number X = 6, it was revealed the population line of 3x; 4x; 6x; 8x and aneuploid members 2n = 44; 45.

The results of cariological study showed that Armenian populations of this plant are aneuploid. The content of chromosomes in Armenian populations is following: 2n = 33-34. Unbalanced content of chromosomes lead to disorders in division and appearance of anomalous cells. Morphologically the chromosomes of Acorus calamus are small (less than 1m).

The quantity of essential oils obtained from upper parts of Acorus calamus appears to be in direct correlation with the size and type of phitomers (Fig. 1).

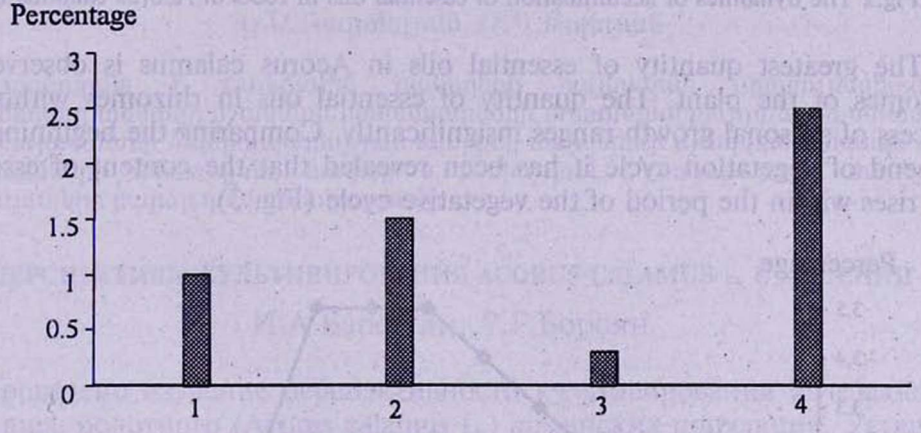


Fig.1 Quantitative correlation of essential oils in upper parts of Acorus calamus L. 1- scales; 2- catophils; 3-pellicle appearances; 4- foliums.

It was revealed that the lowest content of essential oils, approximately 0.3%, was obtained from membrane parts of mixed buds and maximum – from assimilative phitomers, which contain up to 2,5% of essential oils. The quantitative content of essential oils of Armenian population of Acorus calamus undergoes changes within the process of seasonal growth. The content of essential oils in leaves reaches maximum in May and stays so until the end of vegetation season.

The quantitative content of essential oils in roots of Acorus calamus in the process of seasonal growth, after appearance of supplementary roots does not change. The start of the vegetative cycle (April - May) can be characterized by

a lower content of essential oils in comparison with the end of the season (September - October) when it reaches 2,5% (Fig. 2).

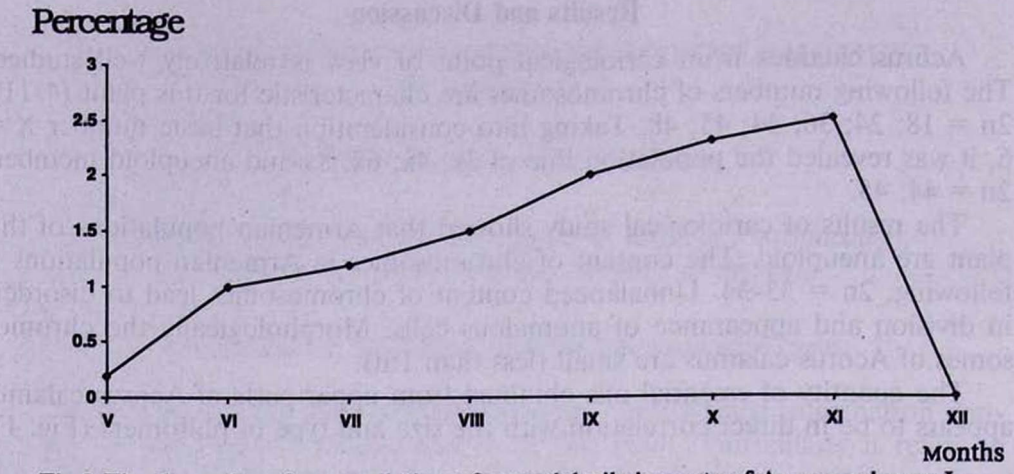


Fig.2 The dynamics of accumulation of essential oils in roots of Acorus calamus L.

The greatest quantity of essential oils in Acorus calamus is observed in rhizomes of the plant. The quantity of essential oils in rhizomes within the process of seasonal growth ranges insignificantly. Comparing the beginning and the end of vegetation cycle it has been revealed that the content of essential oils rises within the period of the vegetative cycle (Fig. 3).

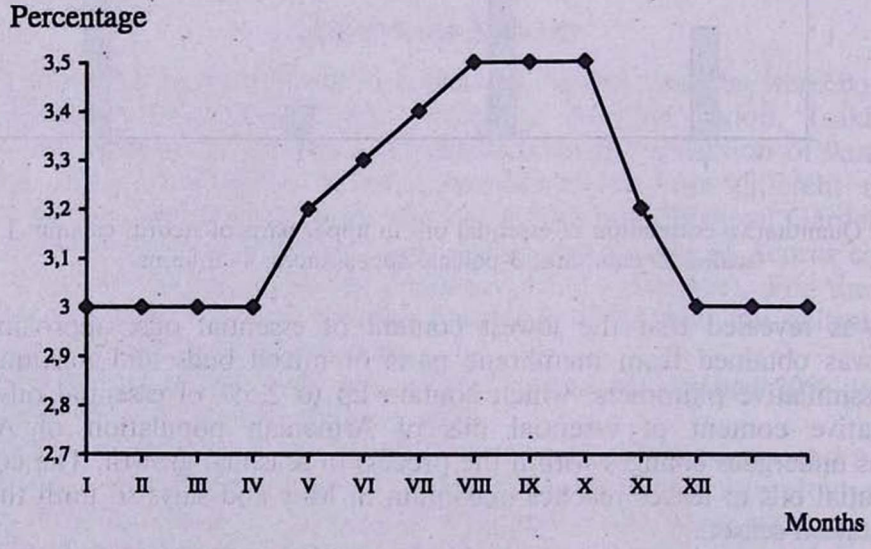


Fig.3 The dynamics of accumulation of essential oils in rhizomes of Acorus calamus L.

Table I.

The concentration of ether oil in defferent organs of the aneuploid forms of Acorus calamus L.

Organ	Period of vegetation	Ether oil content (%)
Rhizome	the beginning of vegetation	5,3
Root	flowering	2,5
Folium	the beginning of vegetation	2,5
Spadigs	flowering	1,5

The maximal quantities of essential oils were observed in the middle of July and the minimal – in the middle of May. In the table the content of essential oils in different parts of Armenian population of Acorus calamus is presented.

Поступила 21.04.97

ACORUS CALAMUS L. – Ի ՄՇԱԿՄԱՆ ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ ՀԱՅԱՍՏԱՆՈՒՄ

Ն.Ա.Բարսեղյան, Ռ.Ղ.Բորոյան

Կատարվել է Ճահճային խնկեղեգի հայկական պոպուլյացիաների անհետացող տեսակի մշակման հեռանկարների ուսումնասիրություն: Հաստատվել է, որ Հայաստանի Հանրապետության տարբեր մարզերում մշակված տեսակն ունի քրոմոսոմների աներ ուպլոիդ հավաք և բնորոշվում է բույսի բոլոր մասերում եթերայուղերի բարձր պարունակությամբ:

ПЕРСПЕКТИВЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ACORUS CALAMUS L. В АРМЕНИИ

Н.А.Барсегян, Р.Г.Бороян

Проведено изучение перспективности культивирования исчезающего вида аира болотного (Acorus calamus L.) армянских популяций. Установлено, что культивируемый вид, выращенный в различных регионах Республики Армения, имеет анеуплоидный набор хромосом и отличается высоким содержанием эфирного масла во всех частях растения.

LITERATURE

1. State Pharmacopoeia of the USSR. XI Ed., Moscow, 1989.
2. *Tachtadjian A.L.* The number of chromosomes of flowering plants in flora of the USSR. v. 1, Leningrad., 1990.
3. *Battaglia E.* Caryologia, 9, 1957, p. 368.
4. *Battaglia E.* Cariologia, 9, 1957, p. 370.
5. *Goldblatt P.* IPCN, 1975-1978, Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 5, 1984.
6. *Goldblatt P.* IPCN, 1979-1981. Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 8, 1984.
7. *Goldblatt P.* IPCN, 1982-1983. Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 13, 1985.
8. *Goldblatt P.* IPCN, 1984-1985, Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 23, 1988.
9. *Goldblatt O., Ionson D.* IPCN, 1986-1987, Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 30, 1990.

10. *Goldblatt O., Ionson D.* IPCN, 1988-1989, Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 40, 1991.
11. *Goldblatt O., Ionson D.* IPCN, 1990-1991, Monogr. syst. Mis. Bot. Gard., 51, 1994.
12. *Martindale.* The Extra Pharmacopeia (30 ed.). London, 1993.
13. *Martindale.* The Extra Pharmacopeia (31 ed.). London, 1996.
14. Red Book of Republic of Armenia. Yerevan, 1988.

УДК.611.93.573.324.11

STARVATION INDUCES DEHYDRATION OF CELLS

A.A.Danielian, S.N.Ayrapetyan

/Biophysics Center of Armenian NAS, Yerevan/
375044, 7 Hasratian str.

Key words: starvation, dehydration of cells, metabolism

Starvation of different duration is frequently recommended as a treatment for weight reduction purposes [1,2], or it can be either a result of psychological disturbances [3] or the outcome of severe diseases [4,5]. The pathophysiology and consequences of starvation are widely discussed in current literature and the changes in starved organism are explained mainly by the lack of protein supply.

The aim of the present study has been to investigate the cell volume changes after starvation of different duration and its role in adaptation or intolerance to starvation.

The hydration state is an adaptive reaction of the cell to environmental changes [6]. Cell volume changes can modulate the cell functional activity by changing the surface of the cell membrane, resulting in changes of the number of active units of receptors – increase in swelling and decrease in shrinkage, when a part of the functional active receptors goes into reserve; their function can be restored in case of recovery of [7] the cellular hydration initial state. Cell membrane packing in cell shrinkage process thus leads to the decrease of chemosensitivity [8] and functional activity [9]. The protein [10] and glycogen [11] synthesis in the cell and other important metabolic processes [6] are controlled by cell volume changes. Cellular hydration state is an important determinant of protein turnover; the increase in cellular hydration acts as an anabolic-proliferative signal, whereas the cell shrinkage is catabolic and antiproliferative [12]. The information about the hydration state of different tissues can help to understand the whole network of metabolic processes, established in different periods of starvation and the time for onset of disadaptation for every certain tissue.

Material and Methods

White male rats with average weight of 150g were used for the experiments. The animals were fasted for 2,3 and 4 days. The hydration of different tissues was measured immediately after decapitation.; after weighing the tissue sam-

ples of starved and fed (control) rats were dried in a thermostatically controlled oven at 105° C for 24 hrs, reweighed and the hydration index was calculated as (wet weight − dry weight)/dry weight and expressed as water content g/g dry w..The mean values, standard deviations and statistical probability by Student's test was calculated and the figures made with the help of computer program Sigma Plot.

Results and Discussion

The dehydration of all tissues of rats, expressed in various intensities, was studied, which was growing in most of the tissues till the 4th day (see the figure). After 2 days' starvation (48hrs) the hydration of brain decreased to 4.3%, of liver − to 5,3 %, spleen tissue − to 4.1%, while the hydration of heart was not changed.

The animals starved for 3 days drank water in a greater amount than the controls, but the decrease of hydration of tissues was more expressed, the internal organs showed an extraordinary low turgor at first sight. The decrease of hydration of brain was 5,1%, liver − 15,7%, spleen − 6,4%, and a tendency of decrease of heart tissue hydration state was noticed.

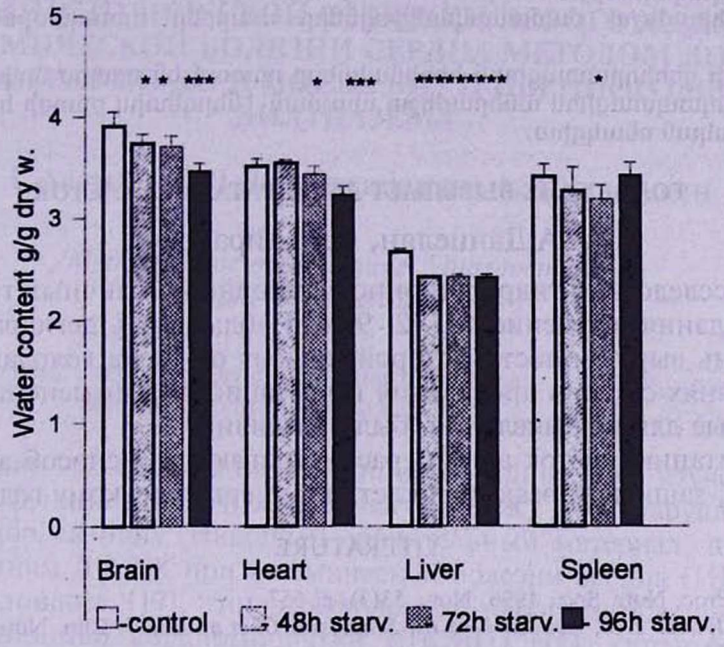
The most interesting were the data obtained after 4 days of starvation, when the decrease of brain hydration was severe (11,2%), for the first time a marked decrease of heart tissue was detected − for 6,4%, a "restoration" of spleen and liver tissue hydration was observed. The restoration of hydration levels could be the sign of decompensatory hyperhydration of cells, initiated after 96 hrs of starvation, as in most of the cases the rats didn't survive after a longer duration of starvation. As it can be seen from the results the heart tissue has the best volume regulating capacities, as it is the last being involved in the process. Spleen is the first to show hyperhydration, maybe because of preventing the hyperhydration of blood as a result of shifting water from other organs.

The decreased sensitivity of different tissues to catecholamines and thyroxin, observed during starvation, was explained by the authors as a result of decrease of a number of receptors because of protein starvation [13,14]. Of great interest is the fact that the sensitivity of tissues of starved rats to insulin is decreased because of the reduction of the relative number of receptors [15], a fact which can be explained also by the results of our experiments; dehydration of cells leads to the packing of the cell membrane and thus a part of active protein molecules are stored as a reserve, and can be reactivated after restoration of the initial volume of the cell.

There are interesting data about starvation induced multiresistance to hazardous influences in *Enterococcus faecalis* [16] and mutagen induced mutations decline during starvation in *Escherichia* coli [17] which also could be explained by shrinkage induced decrease in sensitivity.

Insulin is shown to promote protein synthesis during feeding [18], which corresponds to the theory of hydration state regulating the cellular metabolism,

as the protein synthesis promotion of insulin is considered to be secondary to its swelling inducing action [6] on the cell. The data about Na-K pump activity, activation of peroxide formation processes [19], protein synthesis decrease during starvation [20,21] and many other data in current literature could also be explained by the theory of the role of cell volume in metabolic control and can be explained by the dehydration mechanism of pathophysiological changes in starvation.



The changes in metabolism, induced by starvation and explained as a result of protein deficiency induced decrease of the number of receptors, we explain by the decrease of amount of receptors because of shrinking of the cells and the decrease of mean surface of cell membrane, resulting in the decrease of the amount of functioning (active) receptor units. This process could be developed by the cell for establishing an economical metabolism in conditions of energy starvation and thus protecting cells from various hazardous influences. This fact may be useful in some conditions, where a short period of starvation may have beneficial results.

Поступила 12.02.97

ՍՈՎԱՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԵՐՈՒՄ Է ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԾԱՎԱԼԻ ՓՈՔՐԱՑՄԱՆԸ

Ա.Ա.Դանիելյան, Ս.Ն.Հայրապետյան

Հետազոտվել է 48ժ, 72ժ, 96ժ սովահարությունից հետո սպիտակ արու առնետների տարբեր հյուսվածքներում դիտվող հիդրատացիոն փոփոխությունները: Սովահարության տևողությունից կախված դիտվել են տարբեր հյուսվածքների տարբեր աստիճանի հիդրատացիոն փոփոխություններ: Բացահայտվել է, որ հիդրատացիոն փոփոխությունների արտահայտվածության աստիճանի ու դրսևորման համար անհրաժեշտ ժամանակամիջոցները տարբեր հյուսվածքների համար տարբեր են:

Բջիջների դեհիդրատացիան հեղինակները դիտում են որպես սովահարության ժամանակ աղապտացիոն անհրաժեշտ պայման՝ էներգետիկ քաղցի հանդեպ բջջի պաշտպանական ռեակցիա:

ГОЛОДАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ ДЕГИДРАТАЦИЮ КЛЕТОК

А.А.Даниелян, С.Н.Айрапетян

Было исследовано гидратационное состояние различных тканей крыс после голодания в течение 48, 72, 96 *ч.* Наблюдалась дегидратация тканей, степень выраженности которой зависит от срока голодания. В различных тканях степень проявления гидратационных изменений и сроки, необходимые для их выявлений, были различны.

Дегидратацию клеток авторы рассматривают как способ адаптации к голоданию, защитной реакцией клетки к энергетическому голоду.

LITERATURE

1. *Masore J.* Proc. Nutr. Soc., 1996, Nov., 53(3), p. 657
2. *Velthuis te Wierik E.G., van den Berg H., Schaafsma G. et al.* Eur. J. Clin. Nutr., 1994, Feb. 48(2), p. 138.
3. *Mehler P.S.* Hosp. Pract.Off. Ed., 1996 Jun. 15, 31(1), p. 109.
4. *Chiolero R.* Ann. Fr. Anest. Reanim., 1995, 14 Suppl.2, p. 39.
5. *Mercadante S.* Support. Care. Cancer., 1996, Jun., 4(1), p. 10.
6. *Haussinger D.* Biochem. J., 1996, 313, p. 697.
7. *Ayrapetyan S.N.* 7th Intern. Symposium the Pain Clinic, Oct. 2-6, 1996, p.171.
8. *Ayrapetyan S.N., Arvanov V.L.* Neurobiology of Intervertebrates J. Shalanki ed., Budapest, 1988.
9. *Ayrapetyan S. N., Suleymanyan M.A., Sagiyan A.A. et al.* Cell. Molec. Neurobiology, 1984, 4, p. 367.
10. *Millan I.D., Darber M.C., Lomax M.A. et al.* Biochem. Byophys. Res. Commun., 1997, Jun.13, 230, 2, p.351.
11. *Low S.J., Rennie M.G., Taylor P.M.* J. Physiol. (Lond.), 1996, Sept.1, 195 (Pt2), p. 199.
12. *Haussinger D., Roth E., Lang F., Gerok W.* Lancet 1993, May 22, 341 (8856), p. 1330.
13. *Tagami T., Nakamura H., Sasaki S. et al.* Metabolism, 1996, Aug., 45(8), p. 970.
14. *Gotoh M., Iguchi A., Tagima T. et al.* Brain Res., 1996, Jun. 15, 706(2), p. 351.
15. *Koopmans S.J., Maasen J.A., Sips H.C. et al.* Metabolism, 1995, Mar., 44(3), p.291.
16. *Giard J.C., Hartke A., Flahaut S. et al.* Curr. Microbiol., 1996, May 32(5).
17. *Grzesiuk E., Janion C.* Mol. Gen. Genet., 1994, Nov. 15, 245(4), p.486.
18. *Swanberg E., Zachrisson H., Ohlsson C. et al.* Am. J. Physiol., 1996, Apr., 270 (4Pt1), p. 614.
19. *Saheen E.D. et al.* Experientia, 1996, Apr. 15, 52(4), p. 336.
20. *Preedy V.R., Why H., Paice A.G. et al.* Int. J. Cardiol., 1995, Jun. 30, 50(2), p. 95.
21. *De-Blaauw I., Deuts N.E., Meyenfeldt M.F.* Clin. Sci. Colch., 1996 Jun., 90(6), p. 457.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-005.4

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА МЕТОДОМ ДОППЛЕР-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДО И ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ДИЛТИАЗЕМА

К.Г.Адамян, Л.Л.Джанджапанян, А.Д.Хуршудян

/Медицинское объединение "Диагностика"/
Ереван, ул. Маркаряна, 6/1

Ключевые слова: левый желудочек, диастолическая функция, ишемическая болезнь сердца, дилтиазем

В последние годы внимание клиницистов привлекает изучение диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) и ее нарушений при различных заболеваниях. Накоплен значительный материал, посвященный нарушениям ДФЛЖ при ишемической болезни сердца (ИБС) [1,4–6,15,19], амилоидозе [17], гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [16], дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [18], гипертоническом сердце [11], аортальном стенозе [8] и т.д. Имеются также сообщения, что в ряде случаев диастолическая дисфункция предшествует систолической [3,5,7].

Внедрение допплер-эхокардиографии (Д-эхоКГ) обеспечивает разработку уникальной методики для изучения образцов внутрисердечных потоков крови и делает возможным неинвазивную оценку диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ). Данная методика, помимо простоты и неинвазивного характера исследования, обладает высокой воспроизводимостью, что немаловажно при изучении терапевтического эффекта различных лекарственных средств. Показана высокая корреляция ее результатов с данными радиоизотопной рентгеноконтрастной вентрикулографии [2,5,11–13].

Целью настоящей работы явилось исследование действия дилтиазема на дисфункцию ЛЖ при проведении острого теста.

Материал и методы

Обследовано 23 больных (3 женщины и 20 мужчин) в возрасте от 30 до 53 лет (в среднем 42,5+6 года) со стабильной стенокардией (ФК I–

II). В исследование не включались больные с пороком сердца, артериальной гипертензией, нарушением проводимости. Исследование проводилось при синусовом ритме.

Всем больным, помимо клинического и ЭКГ исследования в покое, выполнялись ЭКГ исследования при дозированной физической нагрузке на тредмиле "Siemens", эхокардиография на аппаратах Ultramark-9 (США) и Hewlett-Packard (модель sonos-100 и sonos-1000) (США). За 24 *ч* до исследования пациентам отменялись все препараты.

Дилтиазем вводился в дозе 0,3 *мг/кг* в/в медленно в течение 2—3 *мин.* Д-эхоКГ проводилась непосредственно до и после дилтиазема.

Допплеровская оценка трансмитрального кровотока (ТМК) проводилась при расположении метчика объема над кромками створок митрального клапана (МК) в ЛЖ приточном отделе из 4-камерной верхушечной позиции. Апикальный доступ дает возможность получения необходимой параллельности кровотоку и тщательного регулирования позиции и угла. Постоянноволновой режим применялся для измерения максимальных скоростей, затем переводился на пульсовой. Контрольный объем помещался на глубине, на которой сигналы открытия МК были видны наиболее отчетливо, что соответствовало непосредственно месту смыкания створок МК. Для измерения объемных параметров потока метчик объема располагается на уровне митрального кольца. Данные Д-эхоКГ записывались на видеопленку, в дальнейшем проводилась их количественная обработка на встроенном компьютере. При обработке данных с видеозаписи вычислялись средние параметры по 5 выбранным наиболее отчетливым максимальным комплексам допплеровского ТМК.

Как до, так и после введения дилтиазема рассчитывались следующие параметры ТМК: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (M_1), максимальная скорость кровотока во время систолы левого предсердия (M_2), отношение максимальных скоростей M_1/M_2, среднее ускорение и замедление кровотока в раннюю фазу диастолы и их время (соответственно a и d, t_1 и t_2), время изоволюмического расслабления, площадь под кривыми раннего диастолического кровотока (E) и фазы систолы предсердия (A) и их отношение (E/A). При вычислении площадей под кривыми нами обводились внешние контуры кривых. Вычислялись также частота сердечных сокращений (ЧСС), минутный трансмитральный кровоток ((E+A)×ЧСС), отношение M_1 к общей площади под кривой трансмитрального кровотока ($M_1/(E+A)$) и отношение площади под кривой фазы систолы предсердия к общей площади под кривой трансмитрального кровотока (A/(E+A)), отношение M_1 к средней скорости трансмитрального кровотока ($M_1/M_{ср}$), период изоволюмического расслабления (ПИВР), произведение площади митрального кольца (площадь митрального кольца определялась как 3,14 × диаметр митрального отверстия × 2). Митральное отверстие измерялось из апикального доступа и левого пастернального вида по длинной оси в диа-

столу. Размеры определялись с бокового яркого угла отверстия до медиального угла непосредственно под местом прикрепления митральных створок. Учитывались усредненные показатели от двух сечений.

Скорость предсердного наполнения (PFR) определялась как произведение максимальной скорости во время систолы левого предсердия и площади митрального кольца. Нормализованная (усредненная PFR_N) скорость наполнения определялась как отношение скорости наполнения к конечнодиастолическому объему ($сек^{-1}$).

Измерялись также систолические показатели: фракция выброса по стандартной методике Simpson, ударный индекс, сердечный индекс и др. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (t).

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц (5 женщин и 15 мужчин). Средний возраст составил 40,0±8 лет.

Результаты и обсуждение

Параметры ТМК, полученные у больных ИБС и в контрольной группе, приведены в табл. 1. Очевидно, что у больных ИБС следующие параметры ТМК существенно и достоверно отличались от таковых в контрольной группе: M_1, M_2, M_1/M_2, E/A, A/(E+A), PFR_1, PFR_2, PFR_N, ПИВР, d. Показатели E, A, $M_1/(E+A)$, $M_1/M_{ср}$, a, d, t хотя и отличались от таковых контрольной группы, но разница не была статистически достоверной. Аналогичные изменения ДФЛЖ при ИБС наблюдали и другие исследователи [1,4,5,10,19].

Таким образом, у больных с ИБС были выявлены выраженные нарушения ДФЛЖ, которые, однако, не являются специфическими только для этой патологии, т.к. они обнаруживаются и при гипертонической болезни, ГКМП, амилоидозе, аортальном стенозе, анемии [2,8,13,16,17].

Параметры ТМК, полученные нами у больных с ИБС до и после введения дилтиазема представлены в табл. 2. Из полученных данных следует, что наблюдается тенденция к нормализации абсолютных значений максимальных скоростей потоков M_1, M_2, а также площадей под кривыми E и A. Однако эти изменения не отличались статистической достоверностью.

Параметры M_1/M_2 и E/A, которые по мнению ряда авторов [3,13,15,16] считаются наиболее надежными характеристиками ТМК, претерпели статистически достоверные изменения. Этот факт, очевидно, связан с вазодилатирующим эффектом дилтиазема, который приводит к общему увеличению сердечного выброса и увеличению обеих фаз ТМК.

Необходимо отметить, что в настоящее время параметр M_1/M_2 – один из наиболее часто применяемых в клинической практике показателей ТМК [12,17]. Однако сложная природа диастолической функции ЛЖ и влияние различных факторов на нее не могут быть реально отражены с помощью этого единственного индекса [16–18].

Показатель A/(E+A), по мнению Pearson [11], это одна из надежных характеристик ТМК, определяемых методом Д-ЭхоКГ, т.к. его значение не зависит от положения контрольного объема по отношению к створкам МК.

Из табл. 2 очевидно, что изменения показателя A/(E+A) после в/в введения дилтиазема статистически достоверны.

В среднем ТМК, подсчитанный как произведение (E+A) и ЧСС несколько уменьшился в ходе острой пробы. Это можно объяснить снижением ЧСС после введения препарата.

ПИВР представляет собой период времени от закрытия клапанов аорты до открытия створок МК. Наиболее точный способ измерения ПИВР – регистрация одновременно фонокардиографического сигнала и открытия створок МК.

Таблица 1

Параметры трансмитрального кровотока	Больные с ИБС n=23	Контрольная группа n=10	P
M_1, *см/сек*	58,4±14	80,8±9,6	<0,01
M_1, *см/сек*	65,67±6,7	52,91±10,7	<0,01
E, *см*	7,12±2,08	10±1,7	<0,01
A, *см*	6,1±2,26	5,17±1,12	
M_1/M_2	0,95±0,34	1,56±0,28	<0,001
E/A	1,3±0,58	2,01±0,55	<0,001
$M_1/(E+A)c^{-1}$	4,54±1,15	5,37±0,9	
A/(E+A)	0,46±0,11	0,33±0,06	<0,02
ПИВР, *мс*	74±40	65±30	<0,03
$M_1/M_{ср}$	1,76±0,56	1,98±0,35	
a, *см/сек²*	759,696±236	919,833±161	
d, *см/сек²*	515±207	650±208	
t_1, *сек*	0,08±0,02	0,09±0,01	
t_2, *сек*	0,13±0,05	0,16±0,03	<0,03
PFR_1, *мл/сек*	309,7±85,56	402,2±52	<0,02
PFR_2, *мл/сек*	346,261±108	254,017±55,7	<0,05
PER_N, *сек⁻¹*	2,617±1,08	3,94±0,56	<0,001
ТМК, *см/мин*	1026,17±205,451	1285,67±183,24	<0,001
ЧСС, *уд/мин*	79±11	84±6	

Альтернативный вариант – расположить метчик объема допплеровского сигнала так, чтобы одновременно регистрировались потоки от ЛЖ-выводного отдела и ТМК. ПИВР отражает скорость расслабления миокарда. Его нарушения обнаруживаются уже на ранних стадиях диастолической дисфункции, и поэтому он признается одним из наиболее чувствительных параметров ТМК [16–18]. У 18 из 23 пациентов наметилась тенденция к нормализации ПИВР, которая отличалась статистической достоверностью.

Таблица 2

Параметры трансмитрального кровотока	До введения дилтиазема n=23	После введения дилтиазема n=10	P
M_1, *см/сек*	58,4±14	60±14,7	
M_1, *см/сек*	65,67±6,7	62,2±20,6	
E, *см*	7,12±2,08	7,61±2,42	
A, *см*	6,1±2,26	5,7±2,1	
M_1/M_2	0,95±0,34	1,04±0,35	<0,03
E/A	1,3±0,58	1,49±0,63	<0,03
$M_1/(E+A)c^{-1}$	4,54±1,15	4,5±1,33	
A/(E+A)	0,46±0,11	0,396±0,1	<0,02
ПИВР, *мс*	74±40	59±30	<0,045
$M_1/M_{ср}$	1,76±0,56	1,81±0,48	
a, *см/сек²*	759,696±236	744,435±232,4	
d, *см/сек²*	515±207	446,6±168,6	
t_1, *сек*	0,08±0,02	0,082±0,02	
t_2, *сек*	0,13±0,05	0,146±0,052	<0,03
PFR_1, *мл/сек*	309,7±85,56	323,468±85,87	
PFR_2, *мл/сек*	346,261±108	330,8±119	
PER_N, *сек⁻¹*	2,617±1,08	2,65±1,11	
ТМК, *см/мин*	1026,17±205,451	970,13±269	
ЧСС, *уд/мин*	79±11	67±12	

Следует остановиться на показателе – время замедления d, который измеряется как интервал времени от максимальной скорости диастолического потока (M_1) до пересечения кривой скорости с базальной линией. На его величину влияет изменение ригидности или податливости ЛЖ, скорость пассивного наполнения через МК, давление в ЛЖ и левом предсердии, преднагрузка [9,13,15].

Humira и др. [9] считают, что удлинение времени замедления - более чувствительный индекс для оценки нарушений расслабления, чем изменение E/A отношения. Хотя ЧСС влияет на абсолютные значения скоростей M_1 и M_2, но не оказывает влияния на время замедления. Такого же мнения придерживаются Appelton и др. [3]. Из табл. 2 очевидно, что этот показатель увеличился достоверно.

Можно предположить, что положительное нормализующее действие дилтиазема на ДФЛЖ обусловлено как его непосредственным влиянием на миокард, так и вазодилатирующим эффектом.

В заключение следует отметить, что Д-эхоКГ является надежным и информативным методом оценки нарушений ДФЛЖ и их медикаментозной коррекции. Внутривенное введение дилтиазема оказывает нормализующее влияние на процессы расслабления у больных ИБС в остром тесте.

Поступила 31.10.97

ՁԱԽ ՓՈՐՈՔԻ ԴԻԱՍՏՈԼԻԿ ՖՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ԳՈՊԼԵՐ-ԱՐՁԱԳԱՆՔԱՍՊՏԱԳՐԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՈՎ ԴԻԼՏԻԱԶԵՄԻ ՄԻՋԵՐԱԿԱՑԻՆ ՆԵՐԱՐԿՈՒՄԻՑ ԱՌԱՋ ԵՎ ՀԵՏՈ

Կ.Գ.Աղամյան, Լ.Լ.Ճանճապանյան, Ա.Դ.Խուրշուդյան

Սրտի իշեմիկ հիվանդության վաղ նշաններ ունեցող 23 հիվանդների մոտ դոպլեր–արձագանքասրտագրական մեթոդով ուսումնասիրվել է ձախ փորոքի դիաստոլիկ ֆունկցիան 0,3 *մգ/կգ* դիլտիազեմի ներերակային ներարկումից առաջ և հետո: Առողջների խումբը կազմել են 20 դիմորդներ, որոնց մոտ սիրտ-անոթային հիվանդության նշանները բացակայում էին: Սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ տառապող հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի ֆունկցիայի չափանիշների ակնհայտ վատթարացում:

Դիլտիազեմի ներարկումից հետո նկատվել է ձախ դիաստոլիկ ֆունկցիայի կանոնավորման առաջընթաց, որը կապված էր սրտամկանի վրա նրա անմիջական ազդեցությամբ և անոթալայնիչ հատկությամբ:

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR DIAGNOSTIC FUNCTION IN CORONARY ARTERY DISEASE BY DOPPLER ECHOCRDIOGRAPHY BEFORE AND AFTER INTRAVENOUS DILTIAZEM ADMINISTRATION

K.G.Adamian, L.L.Janjapanian, A.D.Khourshoudian

Left ventricular diastolic function was studied by Doppler echocardiography in 23 patients with early signs of coronary artery disease before and after intravenous administration of diltiazem (0,3 *mg/kg)*. 20 patients without signs of cardiovascular disease comprised a control group. A significant deterioration of left ventricular diastolic function parameters was revealed in patients with coronary artery disease.

There was a tendency to normalization of left ventricular diastolic function following diltiazem application, which was associated with the direct action of the drug on the myocardium and with its vasodilating effect.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adamian K., Nranian N.* IX European Congress of Cardiology. Dusseldorf (July 8-12).
2. *Aquirre F., Pearson A.C., Lewen M.K.* Am. J. Cardiol., 1989, 63, p. 1098.
3. *Appleton C.P., Hatle L.A., Popp R.L.* J. Am. Coll. Cardiol., 1988, 12, p. 426.
4. *De Bruyne B. Lerch R. Meier B.* Am. Heart J., 1989, 117. p.629.
5. *Finkelhor R.S., Sun J.P., Castellanos M.* J. Am. Soc. Echocardiogr., 1991, 4, p.215.
6. *Genth S., Lotz R. Nixdorft-H N.* J.Cardiol., Aug. 1993, 82(8), p.477.
7. *Harrison M.R., Clifton G.P., Pennel A.J.* Am.J.Cardiol., 1991, 67, p. 622.
8. *Hess O.M., Villari V., Krayenbuehl H.P.* Circulation, 1993, May 87 (5 Suppl.) IV, p. 73.
9. *Himura Y., Toshiaki K., Kambayashi M.* J. Am. Coll. Cardiol., 1991, 18, p. 753.
10. *Lopez-Sendon F.* Eur. Heart J., 1993, Nov. 14, Suppl.-1 (110-3).
11. *Pearson A.C., Lalovitz A.J., Marosek D. et al.* Am. Heart J., 1987, 113, p.1417.
12. *Rokey R., Kuo L., Zoghbi W. et al.* Circulation, 1985, 71, p.543.
13. *Spirto P., Maron B., Bonow R. J.* Am. Coll. Cardiol., 1986, p. 518.
14. *Stoddard M.F., Pearson A.C., Kern M.J. et al.* Circulation, 1989, 79, p.1226.
15. *Stoddard M.F., Pearson A.C., Kern M.J. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1989, 13, p.327.
16. *Taylor R., Waggonner A.* J. Am. Soc. Echocardiography, 1992, 5, p.603.
17. *Thomas J.D., Weyman A.E.* Circulation, 1991, 84, p.977.
18. *Thomas J.* Heart failure, Nov. 1991, p. 195.
19. *Watada H., Ito H., Masuyama T., Hori M.* Jpn. Circ. J., May 1995, 59(5), p.274.

УДК 616-004.1+616.005.4:616.12

О НОВОМ МЕТОДЕ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМАТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Р.П.Стамболцян, Р.А.Майрапетян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра внутренних болезней N 2/
375073 Ереван, ул. Маркаряна, 6

Ключевые слова: ИБС, функциональные пробы, ЭКГ

Общеизвестно, что во многих случаях ишемической болезни сердца (ИБС), в частности в ее начальных стадиях, диагностические критерии электрокардиограммы (ЭКГ) могут полностью отсутствовать, что отрицательно сказывается на своевременном выявлении болезни и, следовательно, на эффективности ее лечения. В настоящее время, применяя различные функциональные воздействия (разные виды физических нагрузок, медикаментозные пробы и пр.), до и после проб снимают ЭКГ в различных отведениях и, количественно обрабатывая ее, оценивают результаты исследований. Для этой цели измеряются смещения интервала ST по отношению к изоэлектрической линии после функциональных проб. Положительным результатом считается смещение интервала ST вверх или вниз от изоэлектрической линии, превышающее 1 *мм*. Учитывая небольшую чувствительность этого интервала, для получения отчетливых данных на практике часто применяют физические нагрузки с максимальной и субмаксимальной интенсивностью. Применение таких нагрузок при ИБС не всегда безопасно, и нередки случаи, когда во время этих проб возникают осложнения, приводящие даже к смерти больного [1].

Существует также способ диагностики ИБС у лиц с различной степенью физической подготовленности [2]. Указанная цель достигается тем, что велоэргометрическую нагрузку выполняют ежедневно, при этом начинают с переносимой нагрузки, постепенно повышая ее, и диагностируют ИБС по появлению смещения сегмента ST. Однако этот метод трудоемкий: тренировочные занятия проводятся в течение двух-трех недель через день по 30 *мин*, и окончательное заключение выносится на основании реакции относительно малочувствительного сегмента ST.

Цель настоящей работы – разработать и апробировать новые количественные критерии оценки динамики компонентов ЭКГ для повышения информативности функциональных проб при ИБС.

Материал и методы

Известно, что наиболее чувствительной частью ЭКГ является зубец Т, но из-за того, что начало зубца Т, т. е. конец интервала ST, во многих случаях не определяется,этот зубец трудно поддается количественной оценке. В результате при применении функциональных проб реакции зубца Т на пробу либо не учитываются вовсе, либо визуально оцениваются наиболее выраженные его отклонения (чаще всего его инверсия). Это и является причиной того, что при нагрузочных пробах в основном оцениваются результаты пробы на основании смещения интервала ST по отношению к изоэлектрической линии, что хорошо поддается измерению.

Ранее проведенные нами исследования показывают, что, рассматривая интервал ST и зубец Т как единый комплекс и измеряя его площадь, можно значительно повысить информативность динамики конечной части желудочкового комплекса при применении различных функциональных проб.

Наши наблюдения свидетельствуют, что смещение интервала ST и изменение зубца Т в подавляющем большинстве случаев однонаправлены (т.е. смещение интервала ST книзу сопровождается уменьшением зубца Т, смещение кверху – его увеличением). Таким образом, при рассмотрении интервала ST и зубца Т как единого целого при динамическом исследовании учитываются как изменения сегмента ST, так и наиболее чувствительной части ЭКГ – зубца Т.

Учитывая вышеизложенное, мы впервые решили оценку ЭКГ сдвигов при применении велоэргометрической пробы произвести на основании динамики конечной части желудочкового комплекса ST-T. С этой целью, регистрируя ЭКГ в 3 стандартных и в 6 прекордиальных отведениях до, во время и после функциональной пробы, измеряются площадь R и единого комплекса–интервала ST и зубца Т, разработанным нами ранее методом количественной оценки ЭКГ (авторское свидетельство № А 61 В 5/00). Полученные данные оцениваются и сравниваются с результатами традиционного метода оценки нагрузочной пробы.

Для апробации разработанного нами метода, благодаря любезно предоставленной академиком К.Г.Адамяном возможности, был проделан сравнительный анализ велоэргометрических проб, проведенных по традиционному непрерывно возрастающему нагрузочному методу у 150 больных с подозрением на ИБС. Пробу начинали с минимальной нагрузки 300 *кгм/мин*, до 450, 600, 900 *кгм/мин*. В случаях, когда у больных от той или иной нагрузки отмечалась положительная проба, нагрузка на данном этапе прекращалась.

Результаты и обсуждение

У 28 из 150 обследованных больных были получены положительные результаты на пробу: при нагрузке 300 *кгм/мин* – у 12, 300–450 *кгм/мин* – у 5 и 300–600 *кгм/мин* – у 11 больных. Результаты тех же исследований до и после функциональных проб анализировались разработанным нами методом.

Показатели амплитудно-временных интегралов конечной части желудочкового комплекса сравнивались до и после велоэргометрической пробы как в стандартных, так и в 6 прекордиальных отведениях. Учитывалась разница между исходными величинами в каждом из прекордиальных отведений, а также сумма разниц до и после нагрузки.

Подобный количественный анализ показал, что у больных с положительными результатами пробы площадь комплекса ST-T в одном или нескольких прекордиальных отведениях, по сравнению с исходными, отклонялась в значительной степени(на 10 и более *мм*^{2}). Сумма разниц в 6 прекордиальных отведениях была более 30 *мм*^{2}, а у некоторых больных достигала даже 80 *мм*^{2}, причем в зависимости от того, в каком из прекордиальных отведений находилось максимальное отклонение, предоставлялась возможность констатировать наиболее уязвимый участок сердечной мышцы. Очень важно, что у всех 28 больных, у которых наш метод давал значительные отклонения, они наблюдались уже при применении минимальной нагрузки – 300 *кгм/мин*, т.е. необходимость увеличения нагрузки (с возможными нежелательными явлениями) отпадала.

У 96 больных из 122, у которых традиционными методами исследования были получены отрицательные результаты пробы, ни в одном из прекордиальных отведений не было отклонения более 10 *мм*^{2}, а сумма разниц до и после нагрузки в 6 прекордиальных отведениях не достигала 30 *мм*^{2}. У 26 больных, у которых традиционные методы исследования дали отрицательные результаты, наш метод исследования выявил положительные сдвиги, иногда выраженные в значительной степени (до 80 *мм*^{2}) при применении минимальной нагрузки..

Приводим несколько примеров.

1. Больной М.А., 17 лет, с диагнозом НЦД поступил в кардиологическое отделение с жалобами на сердцебиение, боль в области сердца колющего характера. При объективном и лабораторно-инструментальном исследовании патологических отклонений не выявлено. ЭКГ и АД в норме. Произведена непрерывно-возрастающая велоэргометрическая проба с нагрузкой 300, 600 кгм/мин с отрицательными результатами.

Проведенный анализ по интегральному методу количественной оценки дал следующие результаты: по сравнению с исходными данными ни в одном из прекордиальных отведений как при нагрузке 300, так и 600 кгм/мин разница интегралов конечной части желудочкового комплекса ST-T не превышала 4 мм^2*, а сумма разниц составляла 6 мм*^{2}*.*

Заключение: как традиционный метод анализа результатов велоэргометрической пробы, так и способ интегральной оценки динамических ЭКГ сдвигов дали отрицательные результаты (рис. 1).

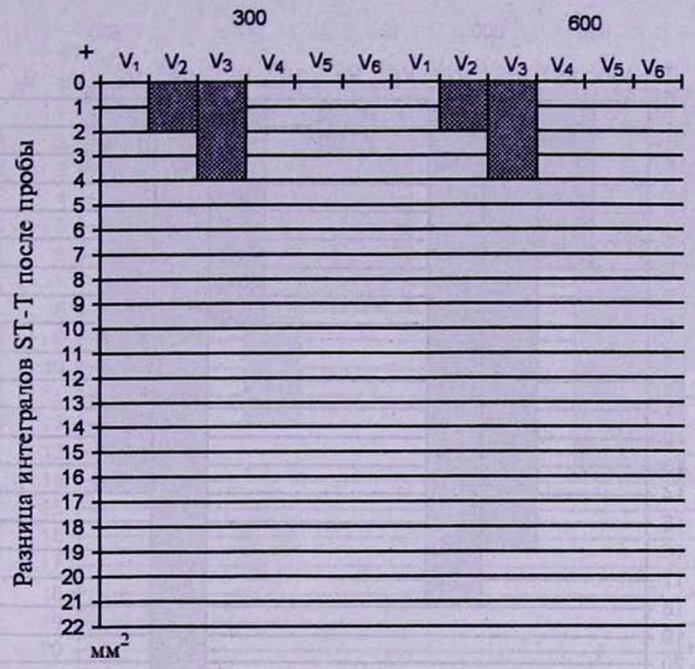


Рис. 1.

2. Больной Б.С., 50 лет, с диагнозом ИБС поступил в кардиологическое отделение с жалобами на загрудинные боли сжимающего характера, возникающие после значительных физических нагрузок и исчезающие после приема нитроглицерина. При объективном исследовании существенных отклонений от нормы не выявлено, ЭКГ и АД в норме. Больному проведена велоэргометрическая функциональная проба с нагрузкой 300 кгм/мин. Ввиду получения отрицательных результатов проба была продолжена с нагрузкой 600 кгм/мин, результаты которой были признаны отрицательными (рис. 2).

Анализ, проведенный способом интегральной оценки динамических ЭКГ сдвигов позволяет уже после применения минимальной нагрузки (300 кгм/мин) признать пробу положительной, причем сумма общих отклонений составляет 38 мм² с максимальными отклонениями в участках V3, V4 (в области перегородки и верхушки левого желудочка). После нагрузки 600 кгм/мин общее отклонение составляет 44 мм², причем если в области перегородки патологическое отклонение резко повысилось с 16 до 22, то в области верхушки снизилось с 18 до 14 мм². Таким образом, несмотря на отрицательные результаты традиционного анализа велоэргометрических нагрузок, способ интегральной оценки ЭКГ сдвигов дает значительные положительные результаты, преимущественно в области перегородки и верхушки, причем с парадоксальной реакцией на увеличение нагрузки в области верхушки левого желудочка.

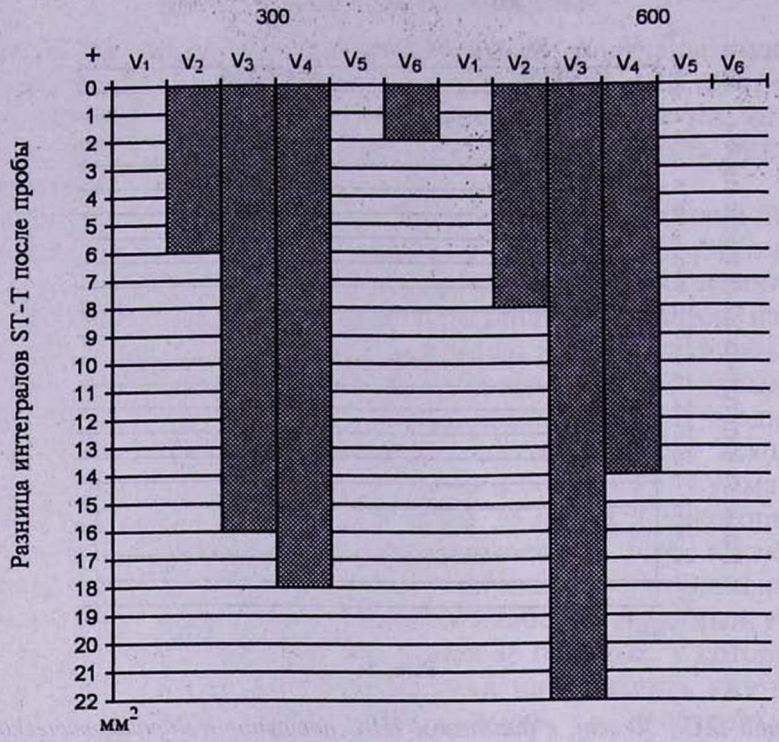


Рис. 2.

3. Больной Г.В., 43 лет, с диагнозом ИБС, стенокардия покоя и напряжения поступил в кардиологическое отделение с жалобами на загрудинные боли сжимающего характера, иррадирующие в левое плечо и лопатку, возникающие при быстрой ходьбе на подъемах. Нередко приступы бывают и во время покоя.Болевые приступы длятся от трех до пяти минут и проходят после приема нитроглицерина. Болеет 3 года (рис. 3).

При объективном исследовании границы сердца нормальные тоны несколько приглушены, АД 140/90, ЭКГ без отклонений от нормы. Произведена непрерывно-возрастающая велоэргометрическая проба. При нагрузке 300 кгм/мин ЭКГ отклонений от нормы не отмечалось, при нагрузке 600 кгм/мин наблюдалось смещение ST книзу от изоэлектрической линии более 1 мм в отведении V4 и V5, что расценено как положительный результат на пробу.

Способ интегральной оценки ЭКГ-сдвигов уже при нагрузке 300 кгм/мин дает положительные результаты (общее отклонение 36 мм² преимущественно в области верхушки левого желудочка).

После применения нагрузки 600 кгм/мин отклонение в области верхушки усугубляется (14 мм² против 12) и значительно ухудшаются показатели в области боковой стенки левого желудочка (14 мм² против 8 в V5 и 10 мм² против 8 в V6). Общее отклонение при нагрузке 600 кгм/мин составляет 46 мм² против 36 при 300 кгм/мин.

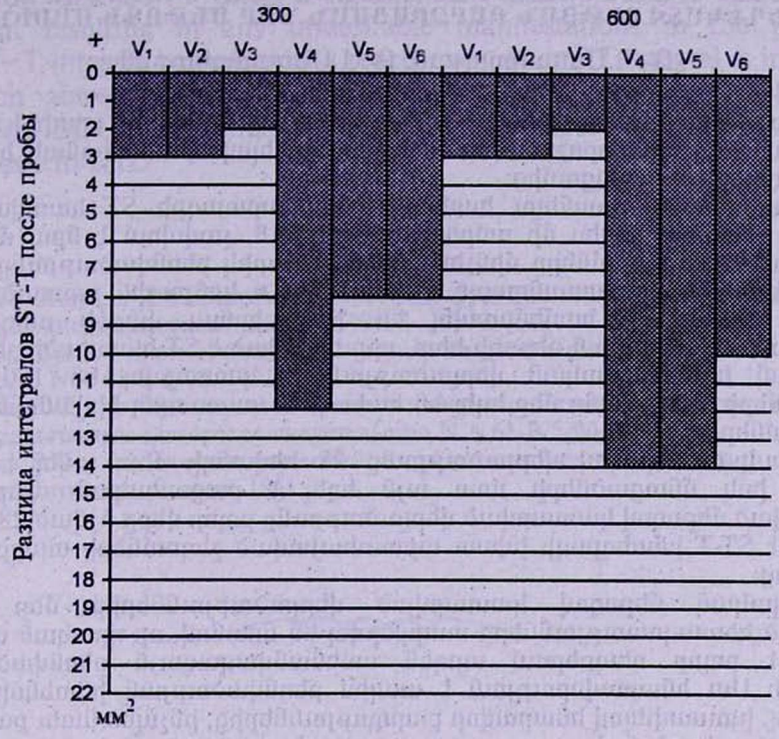


Рис.3.

Таким образом, разработанный и предложенный нами метод значительно повышает информативность оценки результатов функциональных проб, устраняя при этом риск возможных осложнений,и позволяет количественно оценить степень выраженности положительной реакции в каждом конкретном случае, а также определить те участки миокарда, где наиболее выражены явления скрытой коронарной недостаточности.

Полученные нами данные позволяют не только значительно улучшить раннее выявление ИБС, но и проводить динамические исследования без нежелательных явлений для больных, оценивая течение болезни и результативность предпринятых терапевтических воздействий и выбирая из них наиболее эффективные.

Поступила 15.02.98

ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՓՈՐՁԵՐԻ ՏԵՂԵԿԱՏՎՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՁՐԱՑՄԱՆ ՆՈՐ ՄԵԹՈԴԻ ՄԱՍԻՆ

Ռ.Պ.Ստամբոլցյան, Ռ.Ա.Մայրապետյան

Ներկա աշխատանքի նպատակն է մշակել նոր եղանակ սրտի իշեմիկ հիվանդության վաղ ախտորոշման համար, խուսափելով միաժամանակ հնարավոր բարդությունների առաջացումից:

Այդ նպատակին հասնելու համար էլեկտրասրտագրի ST հատվածը եւ T ատամիկը դիտելով որպես մի ամբողջականություն, չափվում է նրա մակերեսը: Կատարելով այդ չափումները մինչեւ վելոէրգոմետրիկ բեռնվածությունը եւ ապա նրանից հետո, ինչպես ստանդարտ նույնպես եւ 6 կրծքային արտածումներում ստացված տվյալները համեմատվել են ֆունկցիոնալ փորձի արդյունքների գնահատման ավանդական մեթոդի հետ, որը հիմնված է ST հատվածի շեղումների վրա: Նման համեմատական վերլուծություններ կատարվել են 150 անձնավորությունների մոտ, որոնց մեջ եղել են նաեւ ՍԻՀ տառապող հիվանդներ առանց ԷՍԳ շեղումների:

Ավանդական մեթոդով վերլուծությունը 28 հիվանդի մոտ տվել է դրական արդյունք, իսկ մնացածների մոտ այն եղել է բացասական: Մեր կողմից առաջարկված մեթոդով կատարված վերլուծությունը բոլոր վերը նշված 28 հիվանդի մոտ տվել է ST-T ինտեգրալի խիստ արտահայտված շեղումների տարբերություն առողջներից:

Ավանդական մեթոդով կատարված վերլուծություններից մեր մեթոդով կատարված հետազոտությունները տարբերվել են նրանով, որ դրական արդյունքը ստացվել է բոլոր դեպքերում արդեն ամենաթույլ բեռնվածությունից (300 *կգմ/ր*): Սա հնարավորություն է տալիս բեռնվածության ինտենսիվությունը չավելացնել, խուսափելով հնարավոր բարդություններից, ինչպես նաեւ քանակորեն արժեքավորել փորձին հաջորդող պատասխանը, որը շատ կարեւոր է պարբերական հետազոտություններ կատարելիս:

Բացի այդ, մեր մեթոդով կարարված հերազոտություններում դրական արդյունք է արձանագրվել 26 այնպիսի հիվանդների մոտ, որոնց հետազոտությունների վերլուծության ավանդական մեթոդը տվել էր բացասական արդյունք:

Հիմնվելով վերոհիշյալի վրա կատարվում է հետեւություն այն մասին, որ մեր կողմից մշակված եղանակը հնարավորություն է տալիս ոչ միայն զգալի կերպով բարելավել ՍԻՀ վաղ շրջանների բացահայտումը, այլեւ առանց հիվանդներին անհանգստություն պատճառելու կատարել պարբերական հետազոտություններ, գնահատել կիրառվող բուժական մեթոդների արդյունավետությունը, ընտրելով նրանցից լավագույնը:

ON THE NEW METHOD OF IMPROVEMENT OF THE FUNCTIONAL TEST INFORMATIVITY IN ISCHEMIC HEART DISEASE

R.P.Stamboltsian, R.A.Mayrapetian

New quantitative criteria for evaluation of ECG components dynamics have been elaborated and tested by us for improvement of informativity of functional tests in ischemic heart disease. For this purpose we suggest to measure the area of the final part ST–T ventricular complex in a whole, instead of measuring the shift of ST interval after functional tests.

A comparative investigation of the dynamics of ST interval and ST–T integral has been conducted in 150 patients after veloergometric load. The data

obtained show that ST–T integral reacts more quickly even to the slightest load without resulting in any undesirable manifestations in the patients. Besides, ST–T integral pathologically reacts even when ST integral is intact.

Based on above mentioned it is concluded that the new method of estimation of ECG alterations significantly improves the informativity of functional tests in IHD.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян К.Г., Оганесян Л.С.* Современные методы функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. Ереван, 1990.
2. *Кудинов В.И.* Способ диагностики ишемической болезни сердца (авторское свидетельство N A 61 B 5/02, 1981)
3. *Стамболцян Р.П. и др.* Новый метод прямого измерения интегралов компонентов электрокардиограммы (авторское свидетельство N A 61 B 5/00, 1997)
4. *Стамболцян Р.П. и др.* Планиметрический метод количественного анализа электрокардиограммы. Ереван, 1981.

УДК 616.126-002.002.7-053.2

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ДЕТЕЙ

А.А.Тер-Галстян, А.А.Галстян, Р.Г.Барсегян, А.А.Асатрян

/Кафедра педиатрии N 2 ЕрГМУ,
Львовский межрегиональный медико-биологический центр/
375025 Ереван, Корюна, 2

Ключевые слова : сердце, эндокардит, диагностика, этиотропная терапия

В последние десятилетия в кардиологической практике резко возросла частота первичного бактериального эндокардита (БЭ), составляющего 25–40% всех случаев БЭ, протекающего с изменением клинической картины и возрастанием числа атипичных вариантов, а также с повышением удельного веса возбудителя заболевания, резистентного к антибактериальной терапии [1,2,5,10,13,16,28,37,50]. По данным А.И.Дядыка и соавт. [16], критериями неблагоприятного прогноза БЭ является "неконтролируемый" сепсис, персистенция высокого уровня циркулирующих комплексов и развитие у больных гломерулонефрита [32]. Наряду с диффузным и очаговым нефритом у этих больных встречаются морфологические варианты пролиферативно-мембранозного, или мембранозно-пролиферативного, мезангиокапиллярита [15]. Особенностью острого септического эндокардита является также развитие нагноительных процессов в различных органах и тканях с поражением в 80% случаев клапанов здорового сердца [11]. По данным различных авторов, смертность от подострого и острого септического эндокардита в последние годы колеблется в пределах 15–45% [7,11,12,35,42,43,51,53]. Имеет значение также характер течения процесса: при быстропрогрессирующем течении подострого БЭ в 2–2.5 года от начала заболевания смертность составляет 81%. Наиболее частой причиной смерти у больных являются сердечная недостаточность, тромбоэмболия, миокардит [20] на фоне заметного изменения этиологии в сторону преобладания высоковирулентных возбудителей: острое (10%) и подострое (76%) течение заболевания вызывается стафилококками в 38% случаев при летальности от стафилококкового эндокардита в 31.2% случаев [14]. За последнее десятилетие значительно снизилась частота выявления зеленящих стрептококков при БЭ (10–20%). Заметно возросла роль стафилококков (40%) и грамотрицательных бактерий – кишечная палочка, протей, псевдомонады, клебсиеллы, серании [13,40].

Установлено, что разные виды энтерококка (подвижные, неподвижные) имеют различную степень устойчивости к антибиотикам. Максимальной устойчивостью к антибиотикам обладает фекальный энтерококк. Подвижный вид энтерококка был выделен у детей, страдающих ревматическим эндокардитом и подострым БЭ с поражением клапанного аппарата и проявлениями вальвулита [4,25,55]. По данным Н.А.Тюрина и соавт. [34], из погибших детей (21) с БЭ положительная гемокультура была выявлена у 8 (38%), причем стафилококк был обнаружен в 4 случаях (20%). Установлено, что на результаты гемокультуры влияет также возрастной фактор: острый БЭ часто встречается у детей до 16 лет на фоне выделения золотистого стафилококка [9], у детей старше 6 лет преобладает подострый БЭ с редким высевом возбудителя, что авторы объясняют ограничением бактериемии артериальным руслом и менее выраженной ее массивностью, чем при остром БЭ.

В настоящее время доказано, что тяжесть течения подострого БЭ во многом зависит от возбудителя [31], более того, при быстропрогрессирующей форме у большинства больных высевается золотистый стафилококк (63.6%) с преобладанием в группе больных мужчин (72%). В группе с благоприятным течением преобладают женщины (62%). У них в 76% случаев высевается зеленящий стрептококк, а грамнегативная флора определяется только при быстропрогрессирующей форме в 18% случаев [23]. Установлено, что энтерококки, зеленящие стрептококки и псевдомонады обладают способностью прилипать к клапанам сердца значительно чаще, чем кишечная палочка и клебсиеллы, причем бактерии прилипают к поврежденным клапанам в 5 раз чаще чем к интактным клапанам [27,55].

Для выявляемости положительной гемокультуры рекомендуется кровь брать в ранние сроки заболевания, многократно в течение суток на высоте лихорадки или озноба, при этом должно быть получено не менее двух, трех положительных гемокультур; однократную положительную гемокультуру необходимо оценивать осторожно, в то же время отрицательный результат не позволяет исключить наличие БЭ [3].

В детском кардиоревматологическом центре республики Армения, в профильном отделении клиники "Арабкир", под нашим наблюдением находилось 24 ребенка с первичным (10 больных) и вторичным (14 больных) БЭ в возрасте от 3 до 15 лет (мальчиков 14, девочек 10). В возрастной группе 3–10 лет (12 больных) девочек и мальчиков с первичным и вторичным БЭ было поровну, в группе же больных 11–15 лет (12 больных) преобладали мальчики. Первичный БЭ развился на неповрежденных клапанах сердца у 10 больных в возрасте 3–15 лет; у 14 больных детей того же возраста БЭ наслоился на сердце, пораженное ревматическим процессом.

Положительная гемокультура в группе больных с первичным БЭ получена у 5 детей: в трех наблюдениях выделены псевдотуберкулезные

палочки, по одному случаю – клебсиелла и протей. Во второй группе больных с вторичным БЭ гемокультура была высеяна также у пяти детей: в четырех наблюдениях был высеян золотистый стафилококк и в одном случае синегнойная палочка.

Из лабораторных результатов наиболее достоверными для диагностики БЭ в анализе крови являются лейкоцитоз или лейкопения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ до 30–50–70 *мм/ч*, выявление гистиоцитов выше шести в поле зрения, нередко лейкемоидные реакции. Среди неспецифических показателей воспалительного процесса определенное значение имеет наличие С-реактивного белка, антистрептолизина-О, высокое содержание гамма-глобулинов, повышенный уровень серомукоида, наличие ревматоидного фактора [5], а также концентрация фибриногена, растворимых комплексов фибринмономеров, этаноловый тест, результаты тимоловой пробы [19].

При БЭ установлено резкое подавление иммунитета, что проявляется снижением активности Т-лимфоцитов при их нормальном количестве.Как при подостром септическом эндокардите, так и при сепсисе определяется достоверное повышение иммуноглобулинов – преимущественно IgM, что говорит о неполноценности гуморального ответа. Вместе с этим, при хроническом эндокардите на фоне приобретенных пороков сердца выявлен дефицит Т-хелперов и повышение уровня Т-супрессоров (иногда наоборот), снижение интенсивности пролиферативных ответов Т4, В-клеток, нормальное содержание циркулирующих иммунных комплексов. Н.Н. Бельтмангер и соавт. [8] предполагают наличие у этих больных блока в синтезе специфических антител, а также снижение их аффинности и в качестве иммунокорригирующей терапии предлагают воздействовать на цитокиновые (ферментные) гены–инициаторы или репрессоры. Гипокомплементемия наблюдается при быстропрогрессирующем подостром БЭ (титр комплемента менее 20), что коррелирует и с максимальной выраженностью иммунологических проявлений – миокардит, васкулит [23]. Изучение гемолитической активности комплемента у больных с подострым септическим эндокардитом выявляет гипокомплементемию в 37% случаев, на что, несомненно, оказывает действие наличие иммунологических проявлений гломерулонефрита и васкулита в 58% случаев. Однако в единичных случаях несмотря на наличие гломерулонефрита у больных уровень комплемента остается нормальным. Гипокомплементемия у больных сочетается с положительными титрами циркулирующих иммунных комплексов, состоящих из IgM и C_3 в сочетании с IgG, реже IgA[11].

Наряду с влиянием на инфекцию иммунологических механизмов, большое значение имеет состояние ретикуло-эндотелиальной системы, конкретно селезенки. Доказано влияние спленэктомии на резкое повышение частоты появления пневмококкового сепсиса [44].

В диагностике стафилококковых эндокардитов определенное место отводят тейхоновым кислотам, входящим в состав клеточных стенок грамположительных бактерий. Тейхоновые кислоты обладают видовой серологической специфичностью, которая определяется и ацетилглюкозаминами [45]. При стафилококковых БЭ возбудитель золотистый стафилококк в 90% случаев приводит к образованию антител к рибитолтейхоевой кислоте [48].

Для характеристики фагоцитарной активности лейкоцитов у больных применяется NBT тест, показатели которого в активной фазе заболевания резко повышаются по сравнению с контрольными. Иммуноферментный анализ антител к нативной и денатурированной ДНК выявляет у больных БЭ активный аутоиммунный процесс. Повышение почти в два раза уровня антител к денатурированной ДНК в иммуноферментной реакции, обнаруженное у всех больных, свидетельствует о продолжающихся альтернативных процессах, что может быть использовано для характеристики течения и прогноза заболевания. Высокая активность аутоантител у больных указывает на активный аутоиммунный процесс, отражая его иммуновоспалительную фазу [14]. Таким образом, определение у больных уровня антител к ДНК дает одновременно возможность установления различных патогенетических фаз болезни и степени выраженности аутоиммунного процесса [47,52].

В кардиохирургической практике достоверными признаками БЭ являются положительная гемокультура, лихорадка, формирование порока после возникновения септического синдрома, предрасполагающее поражение сердца (врожденный или приобретенный порок сердца) с наличием эхокардиографических признаков БЭ, высокая СОЭ, наличие С-реактивного белка, анемия, данные иммунологического обследования. Вероятными симптомами БЭ считается сочетание отрицательной гемокультуры с вышеуказанными другими признаками. Показанием к неотложному хирургическому лечению БЭ в активной стадии заболевания являются прогрессирующая сердечная недостаточность, некупирующийся септический синдром, эмболические осложнения или реальная угроза их возникновения [37,38].

В обеих группах у наших больных поражение сосудов характеризовалось геморрагическими проявлениями: в группе с первичным БЭ геморрагическая сыпь на коже, на слизистой полости рта, конъюнктив в переходных складках век (симптом Лукина-Либмана) установлены у 4 детей; в группе больных со вторичным БЭ геморрагические проявления определились у 6 больных, причем они носили характер как петехиальных высыпаний, так и узловатой эритемы, расположенной в области крупных суставов. Одновременно эхокардиографическим и рентгенологическим методами исследования у них был установлен экссудативный перикардит, тромбоваскулит в сочетании с узелками Ослера установлен у одной больной.

У больных как первичным, так и вторичным БЭ, воспалительный процесс протекал на фоне различной степени сердечной недостаточности. При первичном БЭ сердечная недостаточность IA-Б степени выявлена у 3, IIA – у 3 и IIБ степени – у 4 детей. Более глубокие нарушения выявлены в группе больных со вторичным БЭ: у 8 была выявлена сердечная недостаточность IIA степени, у 6 – IIБ степени с гепатолиенальным синдромом. У некоторых больных сердечная недостаточность усугублялась поражением проводящей системы сердца, причем нарушение проводимости чаще встречалось при вторичном БЭ по типу атриовентрикулярной блокады у 5, внутрипредсердной блокады у 2 и у 3 – блокады правой ножки пучка Гиса. Нарушение проводимости у больных с первичным БЭ встречалось реже – атриовентрикулярная блокада у 2. Экстрасистолическая аритмия выявлена у одной больной со вторичным БЭ.

У всех больных независимо от формы БЭ первоначально регистрировался на фонокардиограмме систолический шум на верхушке и в пятой точке, интенсивность которого менялась в динамике заболевания при присоединении в дальнейшем у определенной части больных систолического и диастолического шума у основания сердца. Наряду с этим у 6 больных со вторичным и у 3 больных с первичным БЭ на фоне ухудшения острофазовых показателей выслушивался характерный "хордальный писк", "жужжание", отражающие остроту стадии заболевания и вовлечение в патологический процесс хордального аппарата.

Наиболее информативным инструментальным методом исследования сердца является эхокардиография, но и здесь имеются затруднения , особенно при вторичном БЭ при выявлении вегетаций на клапанах, в случае, если они обызвествлены или при незначительной вегетации [19,33,54]. Вместе с этим эхокардиография применяется не только с целью обнаружения вегетаций на клапанах, но и выявления их иммобилизации или разрушения, характера и типа организации пороков сердца, наличия вальвулитов [18,20,46]. С целью установления сроков возникновения и характера течения этих процессов, эхокардиографическое исследование широко применяется и у детей [9,22]. Установлено, что на интактных клапанах у детей при БЭ вегетационные наложения возникают через полтора месяца после начала заболевания, а неподвижность створок пораженного клапана – к концу второго – третьего месяца болезни [9]. Нередко изображение вегетаций на клапанах получить не удается, но при этом у 50% больных отмечается утолщение какой-либо створки митрального и (или) аортального клапана, что также можно считать диагностическим критерием, особенно у лиц молодого и среднего возраста [3]. Эхокардиографические исследования способствуют не только выявлению симптомов миокардита, наличия вегетаций на клапанах, но и установлению разрывов хорд, наличия дополнительных хорд, разрывов створок клапанов, степени выраженности регургитации крови в различ-

ных камерах сердца [5]. В группе больных с быстропрогрессирующим течением подострого БЭ выявление вегетаций доходит до 76%, а в группе с благоприятным течением они обнаруживаются в 45% случаев, причем крупные подвижные вегетации устанавливаются в первой группе в 35%, во второй – в 6% случаев. Более того, осложнения, связанные с бактериальной инвазией в сердце (отрыв хорд митрального клапана или разрыв створок аортального клапана), у больных первой группы встречаются в 35%, а при благоприятном течении в 3% случаев.

Что же касается клапанных поражений сердца, в группе с быстропрогрессирующим течением аортальные пороки преобладают над митральными и составляют свыше 80%. Миокардит у этих больных, являющийся ведущим фактором развития сердечной недостаточности, в первой группе устанавливается в три раза чаще [23]. Преобладающее поражение аортального клапана у больных с подострым БЭ усугубляет тяжесть течения процесса [49,56]. К эхокардиографическим признакам формирования недостаточности аортального клапана относятся: диастолическая вибрация передней митральной створки, дилатация левого желудочка и его объемная перегрузка. При импульсной допплер-эхокардиографии выявляют диастолическую регургитацию под клапаном аорты и в выходном тракте левого желудочка (на фонокардиограмме при этом отмечается нарастание ослабления второго тона на аорте и появление высокочастотного протодиастолического шума, при вегетациях – акцент второго тона на аорте) [3]. Необходимо учесть, что при высокой степени частоты поражения клапанов аорты на фоне первичного БЭ сердце на рентгеноснимках может быть нормальной конфигурации; периферические признаки порока могут отсутствовать, а высокочастотный протодиастолический шум на фонокардиограмме не регистрируется [2].

Имеются затруднения в установлении вторичного БЭ, в частности у больных с ревматическими пороками, ввиду раннего применения у них кортикостероидов и антибиотиков [39]. Повышение острофазовых показателей у больных с приобретенными пороками сердца и с выраженными признаками нарушения кровообращения в 60% случаев связано с наслоением вторичного БЭ [19].

Клапаны здорового сердца в 80% случаев поражаются острым септическим эндокардитом. Подострый септический эндокардит чаще поражает сердце с оформленными ревматическими пороками, инфекционный процесс при этом чаще локализуется на аортальных клапанах (82% суммарно), при остром септическом эндокардите – на митральном и аортальном клапанах с одинаковой частотой (48%), но значительно чаще, чем при подостром септическом эндокардите, процесс может быть выражен и на трехстворчатом клапане – 12% случаев [11]. Сравнительное изучение морфологических изменений клапанов и пристеночного эндокардита у детей с летальным исходом показало, что они более выражены в группе с вторичным БЭ, что проявилось деформацией и утол-

щением створок, крупными плотными вегетациями, вплоть до закрытия просвета легочной артерии, очаговыми вальвулитами, очагами кальциноза, миофиброза, редко – наличием жировой дистрофии миокарда [34].

При эхографическом исследовании сердца дилатация полостей левого предсердия и желудочка была чаще выявлена у 7 больных с вторичным БЭ, правого предсердия у 4, правого желудочка у 3 больных. Дилатация всех полостей сердца выявлена у 3 больных со вторичным БЭ и выраженной застойной сердечной недостаточностью II Б степени. Дилатация полостей левого сердца у этой группы больных протекала на фоне регургитации в левое предсердие из желудочка в систолу через расширенное митральное кольцо и при неполноценном смыкании створок митрального клапана. При первичном БЭ дилатация левого предсердия левого желудочка выявлена у 3 больных. Со стороны правого сердца дилатация правого предсердия установлена у 2, и у стольких же – правого желудочка. Дилатация левых отделов сердца способствует уменьшению податливости камер, повышению жесткости миокарда и нарушению его расслабления. Снижение диастолической податливости левого желудочка при дилатации его полости связывают с сопутствующей гипертрофией миокарда и с нарушением его расслабления, причем нарушение расслабления миокарда левого желудочка четко коррелирует со снижением его сократимости.

Гипертрофия левого желудочка при первичном БЭ выявлена у 5 больных, при вторичном БЭ у 6 больных; намного реже выявлялась гипертрофия левого предсердия в соответствующих группах у 1 и 4 больных. Гипертрофия миокарда правых отделов сердца выявлена у одного больного со вторичным БЭ.

Эхокардиографическое выявление дилатации камер сердца и гипертрофии миокарда, несомненно, имеет определенное значение в построении комплексной терапии, включающей, кроме специфического лечения, сердечные гликозиды, вазодилататоры, мочегонные средства, антиагреганты, антиаритмические препараты, кардиотрофики и т. д.

Этиотропная и комплексная терапия БЭ. Клиническую эффективность антибиотиков при терапии БЭ определяют следующие основные факторы [24].

1. Этиотропность воздействия : выбор и назначение антибиотиков на основе выделения и идентификации возбудителя и изучения его антибиотикограммы.

2. Выбор из близких по спектру действий антибиотиков наиболее активного и наименее токсичного в максимальных дозах.

3. Установление максимальных доз антибиотика и способов его введения на основе оценки фармакологических свойств, фармакокинетики в организме больного, особенностей течения заболевания, локализации

очага инфекции, возможностей обеспечения действующих концентраций препарата для установленного возбудителя.

4. Своевременное лечение и проведение курсов антибиотикотерапии необходимой продолжительности, своевременная быстрая смена препаратов и коррекция схем лечения при получении данных о возбудителе.

5. Четкое представление об особенностях взаимодействия антибиотиков с другими фармакологическими средствами и о клинических признаках побочных реакций, методах их терапии и профилактики.

6. Выбор рациональных комбинаций антибиотиков при проведении эмпирической терапии (до этиотропного диагноза), переход на монотерапию после идентификации возбудителя.

Выбором основного антибиотика при стрептококковом эндокардите [1, 41] является бензилпенициллин, нередко в сочетании со стрептомицином, особенно при высеве гнойного стрептококка; препаратом второго ряда (альтернативным) считается эритромицин.

При установлении у больного стрептококков группы Д (фекальный стрептококк — энтерококк) бензилпенициллин сочетается как со стрептомицином, так и с гентамицином, или назначается ампициллин; в этом случае препаратами второго порядка являются ристомицин, аминогликозиды (сизомицин, канамицин, мономицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин).

При БЭ пенициллиназонегативного стафилококкового генеза (описаны более 19 видов стафилококка) [1,41] препаратами первого ряда остаются бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин или пенициллин V (V-циллин); альтернативными средствами терапии при этом являются цефалоспорины различных поколений (цефалексин, цефуроксим, цефатаксим — клафоран, цефокситин), а также эритромицин и линкомицин.

Пенициллиназоустойчивые антистафилококковые пенициллины широко применяются для воздействия на пенициллиназообразующие штаммы золотистого стафилококка. К этой группе антибиотиков относятся оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, нафциллин, флуклоксациллин; к препаратам второго порядка при высеве пенициллиназообразующих штаммов золотистого стафилококка относят цефалексин, линкомицин, эритромицин. При сочетании бензилпенициллина с гентамицином или гентамицина с канамицином необходимо иметь в виду ото- и нефротоксичность последних препаратов — длительность их применения в клинике ограничивается максимум двумя неделями, а при их неэффективности в течение 3—7 дней они заменяются препаратами цефалоспоринового ряда различных поколений. Антибиотикотерапия у этой группы больных сочетается с применением антистафилококкового гамма-глобулина, антистафилококковой плазмы и стафилококкового бактериофага. Детям после трехмесячного возраста и взрослым можно параллельно проводить стимуляцию активного имму-

нитета введением стафилококкового анатоксина по схеме (0.5*мл* — 1*мл* — 2*мл* с интервалами между инъекциями в одну неделю).

На современном этапе БЭ могут быть вызваны грамотрицательной микрофлорой, при этом чувствительность возбудителей к антибиотикам колеблется в широких пределах. Терапию начинают с применения бензилпенициллина или цефалоспорина в сочетании с аминогликозидами. При возбудителях типа эшерихий коли, протеус мирабилис, протеус вульгарис, клебсиелла, сальмонелла назначаются следующие эффективные антибиотики — ампициллин, карбенициллин, тетрациклины, цефалоспорины, гентамицин, амикацин, сизомицин, тобрамицин или левомицетин в сочетании с аминогликозидами, бисептол, полимиксин В (полипептид). Бензилпенициллин, ампициллин внутривенно даются в максимальных дозах через каждые 4 *ч* как и карбенициллин; гентамицин внутривенно дается через каждые 8 *ч*. Продолжительность курса терапии от 4 — 6 недель до нескольких месяцев.

Больным с эндокардитом, вызванным штаммом грамотрицательных неспорообразующих анаэробов (бактериодиес — бактериодиес фрагилис) рекомендуется наряду с введением антибиотиков применение метронидазола.

При высеве из крови больного и других биологических жидкостей гемофилус инфлуенце или параинфлуенце в терапии БЭ применяют ампициллин в сочетании с левомицетином — антибиотики первого порядка; альтернативными средствами являются при этом такие эффективные препараты, как тетрациклины, цефалоспорины, эритромицин, бисептол.

Левомицетин благоприятно действует при наслоении на БЭ поражения легких и центральной нервной системы (менингоэнцефалиты). При грибковом эндокардите применяются препараты — антифунгиальные макролиды (полены); к этой группе лекарств относится фунгидный препарат для парентерального введения — амфотерицин В (0.5 *мг/кг*) ежедневно. Другой препарат, дающий синергический эффект с амфотерицином, это флуцитозин (анкобан), доза которого составляет 50—150 *мг/кг* внутрь. Нередко для излечения грибкового эндокардита антифунгиальная терапия сочетается с кардиохирургическими методами лечения.

В последние десятилетия возросли случаи развития БЭ с неизвестным возбудителем. В настоящее время отрицательные результаты бактериологических исследований объясняются следующими причинами: предварительной антибактериальной терапией, трудностью методики идентификации возбудителя и незначительным количеством циркулирующих микробов в организме, а также степенью компетентности бактериологической и других лабораторных служб. В этом случае в связи с возросшей частотой возбудителей, обладающих резистентностью к естественным пенициллинам, лечение целесообразно начинать с применения полусинтетических пенициллиназоустойчивых антибиотиков (метициллин, оксациллин, нафциллин, диклоксациллин, фузидин внутривен-

но). При положительном эффекте терапия продолжается 4–6 недель. При отсутствии эффекта в течении 3–7 дней или развитии непереносимости к пенициллинам следует перейти к препаратам цефалоспоринового ряда из разных поколений (первое поколение – цефазолин, цефаклор, цефалексин и др., второе поколение – цефадроксил, цефамандол, цефуроксим и др., третье поколение – цефоперазон, цефотаксим, цефотазидин и др.) [21] или к ампициллину, которые имеют более широкий спектр действия на пенициллиназоустойчивые штаммы и на редкие возбудители из грамотрицательной группы. Если и в этом случае терапия безуспешна и клиническая картина стабильна, то переходят на антибиотики аминогликозидного ряда, которые эффективны в 95% случаев эндокардита, вызванного грамотрицательными штаммами (гентамицин очень эффективен при сочетании стафилококка с грамотрицательными штаммами). При неэффективности предшествующей терапии используют ванкомицин, ристомицин, рифампицин или рифамицин (группа ансамицинов); при клиническом эффекте терапия продолжается 4–6 недель (эпидермальный стафилококк), а при прогрессирующем развитии процесса показана кардиохирургическая коррекция с иссечением клапанных вегетаций и последующим протезированием клапанов.

В последние годы участились случаи вирусного эндокардита (Коксаки В), а также вирусно-бактериальных ассоциаций в этиотропном факторе заболевания; в этом случае антибиотикотерапия сочетается с противовирусными средствами, вводимыми внутренно, – ацикловир (зовиракс), рибавирин (виразол), амантадин (симентрел), видарабин (Ара-А, Вира-А). Внутримышечно применяют интерфероны – вещества универсально широкого спектра противовирусного действия, по составу подразделяющиеся на альфа-, бета- и гамма-интерферон, а по времени создания и применения – на природные (препараты первого поколения) и рекомбинантные (препараты второго поколения). Природные интерфероны – это: альфа-фероны – человеческий лейкоцитарный интерферон (Россия), эриферон (Венгрия), зельферон (Англия); бета-фероны – ферон (Япония).

Рекомбинантные фероны – это: альфа-2А – реаферон (Россия), роферон (Швейцария), альфа-2В – интрон-А (США), инрек (Куба), альфа-2С – берофор (Австрия), бета – бетасерон (США), ферон (Германия), гамма – гаммаферон (Россия), иммуноферон (США). В течение суток антивирусные препараты даются двукратно или трехкратно (через каждые 8–12 часов) [17,21]. Антивирусный препарат ацикловир применяется внутрь через каждые 8 часов. Сопутствующая терапия при БЭ включает применение наряду с антибиотиками для предупреждения развития кандидоза гризиофульвина, нистатина, леворина циклами в течение двух недель. Для предупреждения аллергических реакций от антибиотиков больным назначают противогистаминные препараты (задитен, тавегил, димедрол, перитол, дипразин, супрастин, теникол,фенкарол)

циклами по 2 недели со сменой препаратов. Широко применяются витамины группы В (блокада их синтеза в кишечнике антибиотиками), витамин С, витамин А, рутин, эссенциале, витамин Е, аевит.

Во второй иммуновоспалительной фазе заболевания гормональная терапия средними и микродозами (преднизолон, триамсинолон, дексаметазон, полькортолон) присоединяется к антивоспалительной терапии препаратами салициловой кислоты, производными пирозолона, вольтареном, ортофеном, индометацином, бруфеном, ибупрофеном (долгит, адвил). Широко используется гепарин, имеющий наряду с антикоагуляционным действием противокомплементарный и иммуносупрессивный эффекты (2—3 недели). Можно из антикоагулянтов применять фенилин, пелентан, дикумарин. При тяжелом течении процесса с возрастанием протеолитической и фибринолитической активности крови за счет лейкоцитарных, тканевых и микробных протеаз назначается внутривенно капельно контрикал (Германия), гордокс (Венгрия), трасилол. Эффективность этих препаратов повышается при их сочетании с триалином (ингибитор, подавляющий активность бактериальных протеаз) и эскузаном. В комплексную терапию входят также средства, направленные на повышение сопротивляемости и улучшение обменных процессов: кроме витаминов, можно применять гамма-глобулин (иммуноглобулин), переливание нативной и сухой плазмы (фибронектин), цельной крови, эритроцитарной массы, альбумина. Парентеральное питание больных проводят с применением углеводов (глюкоза, фруктоза, сорбит) и жировых эмульсий (интралипид, липофундин, липофизан). Белковые гидролизаторы (гидролизат казеина, аминопептид, аминокровин) чередуются с введением аминокислотных смесей (альвезин, полиамин, мореамин) и калийглюкозоинсулиновыми растворами. Для усиления анаболической фазы обменных процессов применяют анаболические гормоны — метиландростендиол, неробол, нероболил в течение 15—30 дней; антиоксидантную терапию проводят неферментными антиоксидантами, подразделяющимися на жирорастворимые (токоферол, убихинон, тканевые липиды, витамины К и А) и водорастворимые (аскорбиновая кислота, рутин, глютатион, стероидные гормоны, катехоламины, альбумин). По показаниям (угроза развития ДВС синдрома, ишемической болезни сердца) применяют антитромбоцитарные препараты, подразделяющиеся на несколько групп [30] :

1. Препараты, ингибирующие специфические рецепторы тромбоцитарной мембраны к химическим медиаторам (кетанцерин, нонапептид-трипептид, альфа- андреноблокаторы).

2. Блокаторы освобождения внутриклеточного кальция (нифедипин, верапамил, дилтиазем).

3. Ингибиторы фосфолипазы (глюкокортикоиды, некоторые анестетики, бета-адреноблокаторы — атенолол, пропранолол).

4. Активаторы аденилатциклазы (простагландин Е1, простациклин, нафазотром, никотиновая кислота).

5. Ингибиторы тромбоксансинтетазы и циклооксигеназы (аспирин, нестериоидные противовоспалительные препараты, сульфинпиразон).

6. Ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, теофилин, дипиридамол, пентоксифилин, трепедил).

7. Препараты, влияющие на липоидный состав тромбоцитов (эссенциале, липостабил).

8. Препараты со смешанным механизмом действия (тиклопидон).

В дистрофической фазе заболевания назначаются больным иммуностимуляторы и иммуномодуляторы такие, как диуцифон, миелопептид, интерлейкины 1—3, 4—6, левомизол, тактивин, тимозин, тималин, тимотропин, дибазол, пентоксил, пирогенал, продигиозан, сальмозан, метилурацил, инозиплекс. Представители этой группы препаратов стимулируют Т лимфоциты, продукцию интерлейкинов, включают системы интерферона, усиливают функцию лимфоцитов и фагоцитоз [17,22]. В комплексную терапию БЭ входит обязательная санация очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, синуситы, кариозные зубы и др.). Тонзиллэктомию следует проводить не прекращая лечения антибиотиками с индивидуальным подходом. После перенесения БЭ частота формирования пороков сердца достигает 50%. Среди причин смерти при БЭ первое место занимает нарушение кровообращения, затем тромбоэмболия сосудов головного мозга, почек, легких, сердца, кровоизлияния в мозг, почечная недостаточность [32] .

Поступила 04.09.97

ԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԷՆԴՈԿԱՐԴԻՏԸ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա.Ա.Տեր-Գալստյան, Ար.Ա.Գալստյան, Ռ.Գ.Բարսեղյան, Ա.Հ.Ասատրյան

3-15 տարեկան 24 երեխաների մոտ, որոնք տառապել են բակտերիալ էնդոկարդիտով (10 առաջնային և 14 երկրորդային) անց է կացվել կոմպլեքսային կլինիկալաբորատոր հետազոտություն: Առաջնային հիվանդների մոտ դրական հեմոկուլտուրա ստացվել է 5 հիվանդներից՝ 3 դիտարկումների դեպքում հայտնաբերվել է պսևդոտուբերկուլոզային ցուպիկ և մեկական դեպքում՝ կլեբսիելա և պրոտեյ:

Երկրորդային էնդոկարդիտի դեպքում հեմոկուլտուրա ստացվել է նույնպես 5 հիվանդի մոտ, որոնցից 4-ի մոտ հայտնաբերվել է ոսկեգույն ստաֆիլակոկ և մեկ դեպքում՝ կապտաթարախային ցուպիկ: Էլեկտրասրտագրական, ռենտգենաբանական և արձագանքասրտագրական հետազոտությունները ունեցել են որոշակի նշանակություն ոչ միայն սրտի փականների և խոռոչների վիճակի գնահատման համար, այլ նաև կոմպլեքսային բուժման որոշման համար, որը բացի սպեցիֆիկ բուժումից ընդգրկել է նաև գլիկոզիդային թերապիա, անոթալայնիչ, միզամուղ, հակաառիթմիկ, հակաագրեգատ և այլ դեղամիջոցներ:

A.A.Ter-Galstian, A.A.Galstian, R.G.Barseghian, A.A.Assatrian

Complex clinical and laboratory research of 24 children aged from 3 to 15 years with initial (10) and secondary (14) bacterial endocarditis was conducted.

The positive hemoculture in the group of patients with bacterial endocarditis was obtained in 5 patients: in 3 observations there were found sticks of Iersinia pseudotuberculosis, in one case – Clebsiella, and in one case – Proteus Vulgaris. In the second group of patients with the secondary bacterial endocarditis positive hemoculture was found also in 5 patients - in 4 cases it was Staphylococcus Aureus and in one case – Pseudomonas Aureyinosa stick.

Electrocardiographic, X-ray, echocardiographic observations of the patients with bacterial endocarditis have definite importance not only for finding of defeated valvular apparatus but for the condition of walls chambers of heart and also for the complex treatment which includes heart glicozides, vazodilators, diuretics, antiaggregants, antiarrhythmic remedies, antioxidants, cardiotrophics, anticoaggulators, vitamins, oxigen treatment parallel with the specific one.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баландин Н. В. и соавт.* Кардиол., 1994, 3, с.75.
2. *Барт Б.В.* Кардиол., 1989, 3 с.132.
3. *Барт Б.В.* Кардиол., 1987, 3 с.63.
4. *Буссель Л. Г., Юлдашева С. Н.* Педиатрия, 1961, 1, с.55.
5. *Буткевич О.М.* Вопр. ревматизма, 1981, 1, с.62.
6. *Буткевич О.М. и соавт.* Тер. архив, 1984, 8, с.43.
7. *Буткевич О.М.* Ревматология, 1986, 2, с.11.
8. *Велтмендер Н. Н. и соавт.* Кардиол., 1993, 11, с.22.
9. *Воронцов И.М. и соавт.* Вопр. охраны материнства и детства, 1985, 3, с.32.
10. *Гиляровский С.Ф. и соавт.* Сов. мед., 1980, 5, с.15.
11. *Гогин Е.Е., Тюрин В.П.* Тер. архив, 1986, 3, с.92.
12. *Гомчевская В.С.* Клин. мед., 1991, 6, с.106.
13. *Демин А.А., Демин Ал.А.* Бактериальные эндокардиты. М., 1978.
14. *Демин А.А. Дробышева В.П.* Тер.архив, 1988, 11, с.7.
15. *Демин А.А. Дробышева В.П.* Тер.архив, 1991, 9, с.121.
16. *Дядык А.И. и соавт.* Тер. архив, 1994, 4, с.44.
17. *Ершов Ф.И.* Экспер. и клин. фармакол., 1995, 2, с.74.
18. *Желткевич С.Н.* Тер. архив, 1982, 4, с.72.
19. *Иванов Ю.А.* Тер.архив, 1988, 7, с.38.
20. *Касатова Т.Б., Сторожаков Г.И.* Клин. мед., 1981, 2, с.81.
21. *Марциновский В.Ю. и соавт.* Тер. архив, 1990, 9, с.8.
22. *Мощич П.С. и соавт.* Кардиология детского возраста. Киев, 1986.
23. *Мухин Н.А. и соавт.* Тер. архив, 1989, 5, с.125.
24. *Навашин С.М.* Тер. архив, 1988, 8, с.3.
25. *Рокотян И.Т.* Ж. микробиол., 1966, 1, с.123.
26. *Седов В.И.* Ж. микробиол., 1967, 7, с.68.
27. *Седов В.И.* Кардиол., 1982, 4, с.119.

28. *Савельев В.В. и соавт.* Кардиол., 1985, 2, с.65.
29. *Серов В.В. и соавт.* Арх. патол., 1982, 3, с.27.
30. *Сидоренко В.А. и соавт.* Кардиол., 1993, 3, с.78.
31. *Сумароков А.В., Моисеев В.С.* Тер. архив, 1983, 1, с.139.
32. *Таранова М.В. и соавт.* Тер. архив. 1995, 5, с.64.
33. *Тюрин В.П.* Клин.мед., 1983, 3, с.104.
34. *Тюрин Н.А. и соавт.* Педиатрия, 1991, 5, с.71.
35. *Францев В.И., Селиваненко В.Т.* Бактериальный эндокардит при врожденных пороках сердца. М., 1986.
36. *Фролова Н. Ф. и соавт.* Клин. мед., 1983, 3, с.58.
37. *Хазанов Е.А. и соавт.* Тер. архив, 1990, 11, с.123.
38. *Цукерман Г.И. и соавт.* Кардиол., 1989, 9, с.31.
39. *Чипигина Н.С. и соавт.* Ревматол., 1984, 4, с.24.
40. *Basker M., Slocamba B.* J. Appl. Bact., 1977, 43, p.17.
41. Bezgey's manual systematic bacteriology, Baltimore-London, 1986, v. 2.
42. *Bru P. et al.*Arch. Mal. Coecurr., 1986, 79, 1, p.47.
43. Cohle S.J. Forensio, 1989, 34, p.1374.
44. *Dac C.* Rev. Med., 1983, 24, p. 1643.
45. *Dirison A. et al.* Nature, 1964, 202, p.872.
46. *Dillon J.* Amer. Heart J., 1973, 86, p.698.
47. *Eatot J. et al.* Arths. & Rheum., 1983, 26, p. 52.
48. *Eksfedt R.* Ann. N.J. Acad. Sci., 1964, 236,p.203.
49. *Garsia L. et al.* Europ Heart. J., 1988, 9, 1, p.239.
50. *Gregoratos G. et al.* Med.Clin.J.Amer,. 1979, 63, p.173.
51. *Hollanders G. et al.* Acta Cardiol. (Brux.), 1988, 43, 2, p. 123.
52. *Kripner H. et al.* G. Rheum., 1984, Bd. 43, 5, p.265.
53. *Mansur A. et al.* Cardiol., 1990, 13, p.623.
54. *O'Brien J., Geiser E.A.* Amer.Heart J., 1984, 108, 2, p.386.
55. *Remires-Rondo C.* J. Clin. Invest., 1978, 62, p.805.
56. *van Hare G.* Amer. Heart J. 1984, 107, 6, p.1235.

УДК 616.127-005.8:616-08:615.849.19

ВОЗМОЖНОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ ИНФАРКТНОЙ ЗОНЫ И УЛУЧШЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПРИ МОНОТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ И ПРИ ИХ СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

А.З.Гарибджанян

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

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лазер, коринфар

Одной их главных задач современной кардиологии является изыскание наиболее эффективных методов раннего ограничения инфарктной и перинфарктной зон, которые определяют как тяжесть течения острого инфаркта миокарда (ОИМ), так и исход заболевания.

С конца 80-х гг. при ОИМ применяется лазеротерапия, которая обладает высоким кардиозащитным эффектом. Однако выбор медикаментозных средств, комбинирование которых с лазерным излучением усиливал бы кардиозащитное действие, до настоящего времени остается дискутабельным.

Как известно, лазеротерапия применяется с первых же часов развития ОИМ в основном уже на фоне развития реперфузии. Период реперфузии является наиболее критическим, так как нарушается микроструктура кардиомиоцитов как в инфарктной, так и в перинфарктной зонах, что проявляется внутриклеточным отеком, уменьшением количества гликогена, лизосом миоцитов. Возникает также синдром кальциевой триады, который характеризуется контрактурой миофибрилл, повреждением митохондрий и активацией фосфорилаз и протеаз.

Известно, что транспорт ионов кальция является главным регулятором сократительной способности миокарда (диастолического расслабления и систолического сокращения). Торможение диастолического расслабления усугубляет уже имеющуюся ишемию вследствие сокращения времени, необходимого для наполнения коронарных артерий, в результате чего значительно ухудшается субэндокардиальный кровоток. По данным экспериментальных исследований установлено, что применение антагонистов кальция (АК) при реперфузионном синдроме эффективно блокирует кальциевые каналы кардиомиоцитов, препятствуя проникно-

вению кальция в клетку, предотвращая тем самым опасность развития кальциевой триады [1–4]. Согласно этим данным, АК предотвращает также окисление фосфолипидов в митохондриях в условиях значительно сниженной концентрации макрофосфатов, вызванных ишемией миокарда [1,5–7]. Можно предположить, что такой механизм воздействия АК на ионный транспорт должен способствовать ограничению некротического очага ИМ, потенцируя положительное действие лазеротерапии.

С целью оценки степени кардиозащитного эффекта АК – коринфара и доли его участия в суммарном потенцировании этого эффекта при лазеротерапии нами изучалось воздействие данного препарата при монотерапии и в сочетании его с лазеротерапией с первых же часов их применения при ОИМ.

Материал и методы

Исследование проведено у 174 больных острым передним трансмуральным инфарктом миокарда в возрасте 25–65 лет. Слепым методом были выделены 2 группы: I группа получала сочетанное лечение коринфараом с лазеротерапией (100 больных), II группа – монотерапию с коринфаром (74 больных). Кардиозащитный эффект оценивался на основании динамики активностей КФК, МВ-КФК, ΣST, NST по данным ЭКГ картирования в 35 прекардиальных отведениях, учитывая, что эти показатели являются основными маркерами ограничения инфарктной зоны.

Исследования проводили до начала лечения, при поступлении больных в блок интенсивной терапии и через 2, 6, 12, 24 часа и на 3-, 10-, 20-е сутки проводимого лечения. Из ряда препаратов АК больные получали коринфар в суточной дозе 20 *мг* перорально и 20 *мг* сублингвально в первые три дня, а затем по 80 *мг* в 4 приема.

Облучение лазером проводили внутривенно с первых часов ОИМ. Мощность излучения 2–10 *мВт* с длительностью 20 *мин* один раз в день. Курс лечения – 7 дней.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики. Использована программа "СТАТ 1-11" на ЭВМ "Электроника ДЗ-28".

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования динамики активности КФК и МВ-КФК показал, что у больных I группы по отношению ко II отмечались более ранние сроки снижения величин активности КФК и МВ-КФК и приближение к норме. Динамика КФК и МВ-КФК во II группе выявила повторное кратковременное содержание ферментов на нисходящей кривой через 12 часов. Формирование этого пика, по данным ряда авторов [6,7], является неблагоприятным прогностическим признаком (табл. 1).

Таблица 1

Динамика активности КФК и МВ-КФК в сыворотке крови больных ОИМ в обследованных группах (M±m)

Время определения КФК и МВ-КФК в сыворотке крови	I группа Лазер+ коринфар		II группа Коринфар		Достоверность различий показателей между группами (P)	
	КФК	МВ-КФК	КФК	МВ-КФК	КФК	МВ-КФК
До лечения	33,7	11,2	32,7	12,4	x	x
Через 2 *ч*	43,6	21,3	47,8	28,4	<0,05	<0,05
6 *ч*	46,8	22,5	53,5	24,6	<0,001	<0,05
12 *ч*	48,4	15,6	59,7	28,6	<0,001	<0,001
24 *ч*	44,3	10,1	52,5	20,6	<0,001	<0,001
3 сут.	30,6	5,4	36,6	10,5	<0,001	<0,001
10 сут.	10,2	3,1	21,6	7,3	<0,001	<0,05
20 сут.	9,8	2,1	15,4	5,6	<0,001	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 x — недостоверно.

О раннем ограничении зоны некроза у больных I группы в отличие от II свидетельствуют данные сравнительного анализа процентных соотношений с ускоренным, замедленным и рецидивирующим типами динамики КФК и МВ-КФК.

Анализ изменений показателей ΣST и NST уже через 2 часа показал снижение величины ΣST и NST в обеих группах, однако активность их снижения в I группе статистически достоверно выше, чем во II группе. Аналогичная картина прослеживается до 20-х суток от начала развития ОИМ (табл. 2).

Значительная положительная динамика показателей ΣST и NST, связанная с прогрессивным снижением их от исходного уровня на 3-ьи сутки ОИМ [8] обусловлена полным рассасыванием некротических масс, созреванием грануляционной ткани. Этот процесс на большой площади инфарцированного очага несет признаки морфологической зрелости. Причем, подавляющее количество клеточных элементов, присутствующих в ней, были фибробластического ряда с появлением большого количества коллагеновых волокон в местах расположения этих клеток [8].

Таблица 2

Динамика ΣST и NST по данным картирования ЭКГ в 35 прекардиальных отведениях в обследованных группах (M±m)

Время записи	I группа Лазер+ коринфар		II группа Коринфар		Достоверность различий показателей между группами (P)	
	ΣST	NST	ΣST	NST	ΣST	NST
До лечения	70,5±5,0	30,2±3,1	74,6±6,0	31,4±2,3	x	x
Через 2 ч	38,1±2,8	24,3±2,0	52,4±4,1	16,7±1,8	<0,001	<0,001
6 ч	18,5±1,8	7,6±0,9	48,2±4,0	10,3±0,5	<0,001	<0,05
24 ч	15,3±0,8	3,0±0,07	34,1±2,5	6,4±0,3	<0,001	<0,05
3 сут.	5,5±0,08	1,3±0,03	22,5±1,5	2,8±0,1	<0,001	<0,05
7 сут.	2,2±0,02	0,5±0,002	10,8±0,5	0,6±0,002	<0,001	x
10 сут.	1,2±0,002	0,2±0,001	4,6±0,008	0,4±0,001	<0,05	<0,01
20 сут.	0,1±0,001	0,2±0,001	0,3±0,01	0,2±0,001	<0,01	<0,01

Более выраженную активацию динамики КФК и МВ-КФК, а также ускорение нормализации величин ΣST и NST до физиологического уровня мы связываем с эффектом взаимного потенцирования положительного воздействия коринфара в сочетании с лазеротерапией. Как известно, лазерное облучение снижает интенсивность процессов окисления липидов [7,9], устраняет вазоспастические реакции, ацидоз, препятствует кальциевой перегрузке кардиомиоцитов, снижает ферментемию, стимулирует регенеративно-репаративные процессы в миокарде [7,8]. Коринфар еще более потенцирует положительное действие лазера на сердце, предотвращая кальциевую перегрузку миокарда [1–3], окисление фосфолипидов в митохондриях, снижая регионарное коронарное сопротивление, увеличивая ретроградный коронарный кровоток [10], улучшая процесс перфузии в ишемизированных участках миокарда, дилатируя коронарные и периферические сосуды [4]. Коринфар уменьшает потребность миокарда в кислороде, ограничивая расход богатых энергией фосфатов и, наконец, уменьшает постнагрузку. Таким образом, сочетание лазера с коринфаром позволяет воздействовать на сердце на различных уровнях: от макро- к микродинамике энергообменных процессов ионного транспорта. Иначе говоря, кардиопротекторный эффект ассоциируется с функционально-динамическим эффектом [4,10]. Таким образом, динамика КФК, МВ-КФК, а также ΣST и NST свидетельствует о необходимости комбинированного применения лазеротерапии с коринфаром с целью ограничения зоны некроза, от величины которой зависит течение и исход заболевания.

Поступила 15.02.98

ԻՆՖԱՐԿՏԱՅԻՆ ՕՋԱԽԻ ՍԱՀՄԱՆԱՓԱԿՄԱՆ ԵՎ ԿՈՐՈՆԱՐ ԱՐՅՈՒՆԱՀՈՍՔԻ ԼԱՎԱՑՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՆԵՐՀԱԿՈՐԴՆԵՐՈՎ ՄՈՆՈԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԵՎ ԼԱԶԵՐԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՀԵՏ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԻՋՈՑՈՎ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա.Զ.Ղարիբջանյան

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ համակցված լազեր և կալցիումի ներհակորդներով բուժված հիվանդների մոտ ավելի վաղ ժամանակներում է նկատվում վնասված օջախի սահմանափակում: Այդ մասին վկայում են ավելի վաղ դինամիկան և ԿՖԿ և MB - ԿՖԿ-ի նորմալացումը համակցված բուժում ստացած հիվանդների խմբում: Ինֆարկտային օջախի վաղ սահմանափակման մասին է վկայում նաև ΣST և NST ցուցանիշների դինամիկան:

Այսպիսով, ինչպես ԿՖԿ-ի և MB-ԿՖԿ-ի, այնպես էլ ΣST և NST ցուցանիշները վկայում են լազերով և կալցիումի ներհակորդներով համակցված բուժման անհրաժեշտության մասին ախտահարված օջախի սահմանափակման նպատակով, որը կարևոր է հիվանդության ընթացքի և ելքի համար:

POSSIBILITIES OF INFARCTION ZONE LIMITATION AND CORONARY BED IMPROVEMENT BY MONOTHERAPY WITH CALCIUM ANTAGONISTS IN COMBINATION WITH LASER THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.Z.Gharibdjanian

The investigations have shown that in patients who received combined laser and calcium antagonists treatment the limitation of necrosis zone occurs in earlier terms. It is manifested by the early dynamics and normalization of CPK and MV CPK in patients receiving combined treatment. The dynamics of ΣST and NST also testifies to the limitation of the infarction zone.

Thus, the CPK and MV CPK as well as ΣST and NST dynamics testifies to the neccessity of combined laser and calcium antagonists treatment for limitation of the affection focus, which is very important for the outcome of the disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бохуа М.Р.* Автореф. док. дис. Ереван, 1990.
2. *Елисеев О.М.* Тер. архив, 1990, 10, с. 128.
3. *Матхаликов А.Р.* Воздействие инфракрасного интенсивного лазерного излучения на течение острого инфаркта миокарда. Автореф. канд. дис. Ташкент, 1996.
4. *Berger F.* Arch. Pharmak., 1989, 339, p. 1131.
5. *Boden et al.* JAMA, 1989, 253, p. 1131.
6. *Held P.H.* Br. J. Pharmac., 1989, 299, p. 1192.
7. *Kipshidze N.N. et al.* Heart and vessels, 1990, 4, 1, p. 54.
8. *Nayler W.G.* Calcium antagonists. London, 1988.
9. *Triggle D.J.* Stroke 21, (Suppl. IV),p. 1V 49 - 1V 58, 1990.
10. *Wainer D.A.* Med. Clin. North Am., 1988, 72, p. 83.

УДК 616.34-008.87

К ДИАГНОСТИКЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СТЕНОЗА ПРИВРАТНИКА

Г.С.Тамазян, Г.Г.Мкртчян, М.Х.Айрапетян

/Институт хирургии им. А.Л.Микаеляна МЗ РА/
375052 Ереван, ул. Асратяна, 9

Ключевые слова: органический стеноз привратника, пилоробульбарная зона, рефлюкс эзофагит

Органический стеноз привратника относится к тяжелым заболеваниям желудка, часто являясь одним из серьезных осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК). Основными причинами, вызывающими стеноз привратника, являются: рубцовые сужения после заживления язвы ДПК, антральной части желудка или пилоробульбарной зоны; регидный антральный гастрит, гиперплазия слизистой оболочки, индурация слизистой. Нередко стеноз возникает после ушивания прободной язвы ДПК [1,3,8,12,13].

Обычно длительное течение процесса приводит к непроходимости выходного отдела желудка, а в ряде случаев к его озлокачествлению. Рубцовый стеноз привратника на почве язвы на определенном этапе проявляется эвакуаторной недостаточностью желудка. В ряде случаев может иметь место усиление моторной функции желудка при недостаточности эвакуации. Жалобы больного вначале сходны с картиной выраженного гастрита: ощущение тяжести и давления в подложечной области (в зависимости от количества и качества пищи), тошнота, рвота (в связи с повышением внутрижелудочного давления и расширением пищеводного отверстия диафрагмы), отрыжка, быстрое насыщение. Значительная потеря веса свидетельствует о возможности злокачественного перерождения, которое, по данным литературы, составляет до 30% [4,6].

Явления стеноза привратника в любой форме необходимо исследовать клинико-рентгенологически, эзофагогастроскопически с биопсией [3].

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в лечении этого тяжелого осложнения язвенной болезни, послеоперационная летальность продолжает оставаться на высоком уровне, составляя 1.7–13.0% [1,11,12]. Высокая летальность при пилородуоденальном стенозе во многом обусловлена наличием тяжелых водно-электролитных и белковых нарушений, ухудшением процессов регенерации и микроциркуля-

ции тканей, нарушением функции печени, деятельности кишечника, злокачественным перерождением язвы и другими тяжелыми изменениями гомеостаза [5,7,9,10,14,15].

Учитывая сложность дифференциальной диагностики при данной патологии, цель настоящего исследования состояла в разработке дифференциально диагностических критериев оценки органического стеноза привратника и сужения антрального отдела желудка, в связи с чем были поставлены следующие задачи:

1. Изучить характер антральной деформации, формирующей стеноз.
2. Выявить особенности антральной части желудка рентгенологически и гастродуоденоскопически с взятием биопсических проб.
3. Рентгенологически и фиброгастроскопически определить степень расширения пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкса при органическом стенозе привратника.
4. Провести сравнительную оценку эффективности различных диагностических методов и выработать оптимальную тактику обследования больных с указанной патологией.
5. Определить значение длительности анамнеза в возможности злокачественного перерождения.
6. Определить методы лечения стеноза антробульбарной области.

Материал и методы

За период с 1990 по 1996 г. в Институте хирургии им. А.Л.Микаеляна МЗ РА на лечении находилось 1582 больных с патологией желудка и ДПК. Оперировано 1079 больных (68.2%), из коих у 129 (104 мужчин и 25 женщин) (11.9%) был выявлен органический стеноз привратника или сужение антрального отдела желудка. Возраст больных – 20–71 год.

Все больные обследованы комплексно: сбор анамнеза, клинический осмотр, гастродуоденоскопия (при необходимости с биопсией), рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта, ультразвуковое исследование печени, почек, парааортальных, парапанкреатических лимфоузлов.

Помимо общепринятых клинико-инструментальных методов обследования проводилось исследование белкового, липидного обменов, электролитного гомеостаза, коагулограммы, активности некоторых ферментов (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови общепринятыми методами. Тканевой кровоток стенки желудка измерялся радиографическим методом, модифицированным в нашей клинике. Исследовались также морфологические изменения биоптатов печеночной ткани, полученных во время операции.

Результаты и обсуждение

Из 129 оперированных 119 больным (92.2%) произведена резекция желудка, 10 больным (7.7%) – органосохраняющая операция – селективная и стволовая ваготомия с наложением обходного анастомоза.

Рентгенологические исследования показали увеличение объема желудка с большим содержанием жидкости, слизи и остатков пищи (натощак). Контрастная масса тонула в большом количестве жидкости и оседала на дно желудка. Сроки эвакуации из желудка различны, они были связаны со степенью стеноза привратника или сужения антральной части желудка. В начальной стадии заболевания, в связи с повышением тонуса и усилением моторики желудка, общая продолжительность опорожнения желудка не превышала нормативных сроков. Дальнейшее прогрессирование стеноза вело к задержке эвакуации.

У 36 из 129 оперированных нами больных рентгенологически и гастроскопически было установлено расширение пищеводного отверстия диафрагмы, а у 34 больных отмечался рефлюкс эзофагит.

Как видно из табл. 1, стадия компенсации патологического процесса отмечалась у 67 больных (51.9%), субкомпенсация – у 43 (33.3%), декомпенсация – у 19 больных (14.7%).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных с органическим стенозом привратника или сужением антральной части желудка (n=129)

Пол больных	Стадия компенс.	Стадия субкомпенс.	Стадия декомпенс.	Сочет. с кровотечением	Сочет. с пенетрацией
Мужч. 104	51	36	17	9	6
Женщ. 25	16	7	2	–	–

У 9 больных (6.9%) было отмечено кровотечение, а у 6 (4.6%) – пенетрация язвы в соседние органы.

Причины, вызывающие стеноз привратника или сужение антральной части желудка у оперированных больных, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Генез стеноза привратника или сужения антральной части желудка у обследованных больных (n=129)

Причины	Ушивание перфорат. язвы	Заживление язвы	Рег.-антр. гастрит	Злокач. перерождение	Полипы	После ваготомии
Число больных	17	87	3	15	5	2
Процент	13,1	67,4	2,3	11,6	3,8	1,5

Анализ результатов проведенных исследований показал, что наиболее часто стеноз возникает (67.4%) на почве заживления язвы, в 13.1% случаев – после ушивания перфоративной язвы, в 1.5% – после ваготомии; у 2.3% больных стеноз был вызван регидно-антральным гастритом, у 3.8% – наличием полипов, а у 11.6% больных – злокачественными новообразованиями.

Патоморфологические исследования показали, что у больных с органическим стенозом привратника нарушения в печени (продуктивный гепатит, вторичная жировая дистрофия) были более выраженными, чем при язвенной болезни, причем у женщин сильнее, чем у мужчин.

Изучение белкового обмена у больных с осложненными язвами выявило значительные изменения количественных и качественных показателей: у больных со стенозом выходного отдела желудка было отмечено снижение общего содержания белка в крови в основном за счет альбуминов при относительном повышении уровня глобулинов. Больные со стенозом выходного отдела желудка характеризовались наличием гипокалиемии и гипонатриемии. Причем степень изменения содержания электролитов в крови зависела от формы и стадии стеноза.

В процессе гастроскопических исследований одновременно проводилось измерение величины кровотока желудка. Было показано, что у больных с язвенной болезнью имеет место нарушение центральной и органной гемодинамики, степень выраженности которой зависит от тяжести патологии. Обследование больных с атрофическим гастритом, язвенным поражением луковицы и язвой двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом, показало нарушение кровоснабжения стенки желудка, которое наиболее выражено у больных со стенозом. Одной из причин нарушения кровоснабжения желудка при стенозе может быть выраженная гиперадреналинемия, характерная для больных язвенной болезнью желудка и ДПК.

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что в понятие "органический стеноз привратника" входят формирующие рубцовые и опухолевидные или даже опухолевые образования антральной части желудка, стеноз на почве заживления язвы после ушивания перфоративной язвы, полипы, другие рубцовые и гиперпластические образования, регидно-антральные гастриты и др.

Выявленные характерные особенности позволяют правильно распознать характер патологического процесса. При ухудшении общего состояния(рвота, вызванная рефлюксом, расширение пищеводного отверстия диафрагмы) необходимо прибегать к оперативному вмешательству, или дальнейшее исследование завершить лапаротомией, а объем операции определить на операционном столе.

Поступила 11.03.97

ՍՏԱՄՈՔՍԱԵԼՔԻ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ՆԵՂԱՑՄԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Հ.Ս.Թամազյան, Գ.Գ.Մկրտչյան, Մ.Խ.Հայրապետյան

Հեղինակները, վերլուծելով վերջին 6 տարիների Ա.Լ.Միքայելյանի անվան վիրաբուժության ինստիտուտում ստամոքսի և 12 մատնյա աղու վրա կատարված վիրահատությունները, առանձնացրել են ստամոքսաելքի նեղացմամբ 129 դեպք, որոնցից 119-ի մոտ կատարվել է ստամոքսի 2/3-ի մասնահատում, 10-ի մոտ ձևավորվել է շրջանցող գաստրոէյունոանաստոմոզ ցողունային վագոտոմիայի զուգորդմամբ:

Պարզելու համար պիլորոբուլբար նեղացումների առաջացման պատճառական գործոնները առանձնացվել են նեղացումների զարգացման փուլերը:

Հեղինակները առանձնակի մեծ տեղ են տալիս ստամոքսի էվակուատոր ֆունկցիայի խանգարման վաղ հայտնաբերման համար անուղղակի ախտանիշներին և ռեֆլյուքս էզոֆագիտներին, ինչպես նաև ստոծանու կերակրափողային բացվածքի լայնացումներին:

Գաստրոսկոպիկ և ռենտգեն հետազոտությունների տվյալները, երկարատև ընթացքը անմիջականորեն բնորոշում են ստամոքսի պիլորոբուլբար հատվածի նեղացումները (այդ թվում և ուռուցքային էթիոլոգիայի) և թույլ տալիս ճիշտ ընտրել վիրահատության եղանակը:

ON THE DIAGNOSIS OF STOMACH OUTLET ORGANIC CONTRACTIONS

H.S.Tamazian, G.G.Mkrtchian, M.Kh.Hayrapetian

The authors have analized the operations carried out on stomach and duodenum in Mikaelian Surgical Institute during last six years with contractions of stomach outlet. In 119 out of 129 cases 2/3 resection of stomach and in 10 cases gastroenteral bypass with petioleted vagotomy were conducted.

For determination of factors causing development of pilorobulbar contractions, stages of contraction development were distinguished.

The authors pay special attention to indirect symptoms and reflux esophagites for early diagnosis of disorders of stomach evacuatory function.

The data of gastroscopic and X-ray examinations and long-lasting course of the disease characterize contractions of stomach outlet, including of cancer etiology, and allow to choose the adequate method of surgical intervention.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агайчев В.А., Панцырев Ю.М., Чернакевич С.А.* Хирургическое лечение язвенного пилородуоденального стеноза. Ереван, 1985.
2. *Айрапетян М.Х.* Опухоли желудочно-кишечного тракта. Ереван, 1989.
3. *Амбарцумян А.М.* Пособие по эндоскопии. Ереван, 1984.
4. *Мельников А.В.* Клиника предопухолевых заболеваний желудка. М., 1954.
5. *Налбандян С.М.* Общая и органная гемодинамика у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в динамике хирургического лечения. Автореф. дис. канд. Ереван, 1996.
6. *Петровский Б.В., Булавинцева В.И.* Сов. мед., 1958, т. 2, с. 12.

7. *Поляков Н.Г.* Пилородуоденальные стенозы как осложнения язвенной болезни (классификация, патоморфология, лечение). Киев, 1964.
8. *Сагателян Г.М.* Сравнительные рентгенологические и гастроскопические исследования при заболеваниях желудка. Ереван, 1960.
9. *Сагинадзе А.В., Кузанова И.И., Хазарадзе Д.В.* Тез. съезда Закавказских хирургов. Батуми, 1985.
10. *Тамазян Г.С.* Некоторые вопросы тактики и хирургии гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. Ереван, 1994.
11. *Хараберюш В.А., Кондратенко П.Г., Труфанов А.Г.* Клин. хир., 1983, 4, с. 23.
12. *Шалимов А.А., Саенко В.Ф.* Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки. Киев, 1972.
13. *Davis N.P., Williams G.A.* Am. J. Surg., 1971, 121, 3, p. 260.
14. *Johnston A.C., Blackett R.L.* Wid. J. Surg., 1987, 11, 1, p. 274.
15. *Thownsend C.M., Thomson G.C.* Surg. Clinic. North Am., 1986, 66, p. 695.

УДК .661.729+577.716+616.36.008.5

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЕ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

С.С.Овакимян, И.Ю.Геворкян, В.В.Апоян, К.Г.Карагезян, В.Т.Апоян

/Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци, Институт молекулярной биологии НАН РА/
375025, Ереван, ул.Корюна 2

Ключевые слова: липидная пероксидация, альфа-токоферол, механическая желтуха

Патологическое состояние организма сопровождается глубокими морфо-функциональными и метаболическими расстройствами. При этом особого внимания заслуживают структурные и функциональные нарушения клетки, сказывающиеся на состоянии поверхностей раздела как самой клетки, так и ее многочисленных образований. Построение последних главным образом обеспечивается за счет липидного компонента [7,8], качественное и количественное постоянство которого надежно поддерживается за счет мощных тканевых систем антирадикальной защиты клетки, одним из основных представителей которых выступает альфа-токоферол (α-Т). В разностороннем регулирующем действии α-Т на отдельные звенья тканевого метаболизма наиболее существенным следует признать его роль в лимитировании интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления (СРО) липидов, в частности фосфолипидов (Фл) [1,5,16,17]. Исследованиями ряда авторов [2,3] доказано, что даже незначительный дефицит α-Т может сопровождаться индуцированным катехоламинами повышением активности тканевых фосфолипаз, увеличением количества неэстерифицированных полиеновых жирных кислот (НЭЖК), частично вовлекающихся в реакции СРО со всеми вытекающими отсюда нежелательными последствиями. Интенсификация СРО липидов приводит к значительному накоплению липидных перекисей и различных промежуточных продуктов, обладающих мембранотоксическим и даже мембранолитическим действием. Модификация мембранных образований сопровождается существенным изменением проницаемости клеточных мембран [6], обусловленным образованием в них многочисленных дыр в результате вымывания из мембран

окисленных полиеновых жирных кислот (ЖК) с заменой их более жесткими насыщенными представителями этих соединений [12]. В результате развивающихся на этом фоне конформационных изменений мембранных протеинов (мембраносвязанных ферментов и рецепторных белков), происходящих в ответ на существенные отклонения в картине филогенетически установленного постоянства Фл—Фл соотношений [7,8], происходят глубокие расстройства не только в структурной организации клеточной мембраны, но и ее метаболической и функциональной активности.

Согласно перекисной теории Н.Н.Семенова [11,12], присоединение кислорода к ненасыщенной связи ЖК приводит к образованию гидроперекисей, конечным продуктом превращений которых является малоновый диальдегид (МДА).

Задачей настоящего исследования является выявление и изучение некоторых закономерностей, проявляющихся в динамике количественных изменений перекисей липидов, гидроперекисей и α-Т в крови больных механической желтухой (МЖ) неопухолевого генеза до и после оперативного вмешательства.

Материал и методы

Интенсивность течения процессов СРО липидов определяли по азидному методу [3], количество гидроперекисей – по В.Б.Гаврилову [4], а содержание α-Т – по Duggan [13] на флюоросцентном флюорометре "МР-2А".

Исследованию были подвержены 95 больных с МЖ продолжительностью: до 10, 30 и более 30 дней. Анализ крови холецистэктомированных больных производили на 7-, 15- и 30-й дни постоперационного периода, а сравнительную оценку полученных результатов осуществляли сопоставлением их с одноименными показателями практически здоровых лиц (доноров).

Результаты и обсуждение

Как вытекает из результатов исследований (таблица), МЖ в зависимости от продолжительности характеризуется статистически достоверным возрастанием содержания гидроперекисей в крови на 44%. Примечательно, что в отдельные промежутки времени постоперационного периода отмечается обратное развитие описанных нарушений в интенсивности течения реакций СРО липидов. Оно выражается в прогрессивном снижении количества гидроперекисей и уже к концу месячного срока после операции устанавливается в пределах нормальных величин. Этот факт мы склонны объяснить изменением направленности процесса перекисеобразования в сторону интенсивно развивающихся реакций трансформации предшественников указанных соединений в жизненно

важные физиологически активные соединения. Биосинтез последних осуществляется, минуя обязательную стадию образования циклических эндоперекисей, что, несомненно, интерпретируется как биологически оправданная реакция организма в необычных для него условиях, что обусловлено отличительными сторонами функциональных назначений гидроперекисей и особенно продуктов их превращений. Трудно переоценить их значение в проявлении и становлении компенсаторно-приспособительной реакции и формировании восстановительных преобразований организма с максимальной мобилизацией факторов, обеспечивающих тонизирующий эффект на развитие молекулярных механизмов в общей системе биостимулирующего воздействия в направлении активирования процессов рассасывания отечного участка и обратного развития всех прочих проявлений очагов воспаления.

Таблица

Количественные изменения перекисей липидов (*нмоль/мл*), гидроперекисей (отн. *Ед/мл*) и содержание α-токоферола (*мг %*) в крови больных механической желтухой различной продолжительности до и после оперативного вмешательства

Изучаемые показатели	Доноры	Без вмешательства			После холецистэктомии, через		
		продолжительность желтухи					
		10 дней	1 месяц	больше месяца	неделю	2 недели	месяц
Перекиси	128,0±0,44 x	159,5±16,5 x	167±7,7 x	168±7,7 x	144±20,3 x	132±19,7 y	124±8,0 y
Гидроперекиси	0,09±0,01	0,13±0,04 x	0,135±0,01 x	0,137±0,044 x	0,105±0,01 y	0,1±0,012 y	0,095±0,03 y
α-токоферол	2,18±0,01	1,85±0,097 x	1,89±0,1 x	1,88±0,1 x	2,08±0,38 y	2,06±0,2 y	2,20±0,24 y

Примечание. x – статистически достоверно, y – недостоверно.

Изучение количественных сдвигов переокисления липидов – МДА выявило прогрессивное нарастание его содержания у больных МЖ независимо от продолжительности заболевания. Увеличение содержания МДА у больных МЖ происходит в результате интенсификации процесса трансформации гидроперекисей в МДА, являющийся конечным продуктом СРО липидов. Вместе с тем на 7-й день после операционного вмешательства, отмечается отчетливое снижение интенсивности течения реакций СРО липидов, приводящее к 30-му дню постоперационного периода к нормализации показателей. Несмотря на отмечающееся лимитирование интенсивности течения перекисеобразовательного процесса, уже на первой неделе постоперационного периода количественные рас-

хождения его с уровнем МДА у доноров к отмеченному сроку продолжают по-прежнему оставаться существенными на фоне нормализовавшегося количества гидроперекисей.

Мы далеки от утверждений, что интенсивность образования гидроперекисей уступает интенсивности образования МДА. По всей вероятности, при объяснении отмеченных нами закономерностей следует учитывать, что гидроперекиси наделены исключительно высокой степенью метаболической активности, в результате чего, едва образовавшись в количествах, чувствительно превышающих норму, они интенсивно вовлекаются в реакции образования различных физиологически активных соединений, значение которых трудно переоценить в условиях изученной патологии.

Как вытекает из данных таблицы, с развитием МЖ отмечается отчетливое снижение уровня α-Т в плазме крови, что сменяется активно развивающимся восстановлением его в постоперационном периоде.

Изучение молекулярных механизмов отмеченных нами процессов коррекции нарушений изученных сторон метаболизма Фл в исследованных биологических системах при МЖ станет предметом наших последующих исследований.

Поступила 26.12.96

ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԳԱՑՈՒՄԸ ԵՎ α-ՏՈԿՈՖԵՐՈԼԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ ՄԵԽԱՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂՆՈՒԿՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՎԻՐԱՀԱՏՈՒԹՅՈՒՆԻՑ ԱՌԱՋ ԵՎ ՀԵՏՈ

Ս.Ս.Հովակիմյան, Ի.Յ.Գևորգյան, Վ.Վ.Ափոյան,
Կ.Գ.Ղարագյոզյան, Վ.Թ.Ափոյան

Մեր առջև խնդիր է դրված ուսումնասիրել լիպիդների գերօքսիդացման ինտենսիվությունը, հիդրոպերօքսիդների և α-տոկոֆերոլի քանակական փոփոխությունները ոչ ուռուցքային բնույթի մեխանիկական դեղնուկով հիվանդների արյան մեջ վիրահատությունից առաջ և հետո տարբեր ժամանակաշրջաններում:

Ուսումնասիրվել են տարբեր տևողությամբ (մինչև 10, 30 և 30 օրից ավել) մեխանիկական դեղնուկով 95 հիվանդ: Վիրահատությունից հետո արյունը ուսումնասիրվել է 7, 15 և 30 օրվա ընթացքում:

Հետազոտությունների ընթացքում մեխանիկական դեղնուկով հիվանդների արյան մեջ հայտնաբերվել է լիպիդների գերօքսիդացման ուժեղացում և հիդրոպերօքսիդների քանակության ավելացում, որը կախված չէր հիվանդության տևողությունից: Վիրահատությունից հետո արդեն 7-րդ օրը նկատվում է լիպիդային գերօքսիդացման ինտենսիվության անկում և հիդրոպերօքսիդների քանակության նվազում, որը վիրահատությունից հետո 30-րդ օրը հավասարվում է ելակետային ցուցանիշներին:

α-տոկոֆերոլի քանակությունը արյան մեջ մինչև վիրահատությունը պակասում է: Հետվիրահատական շրջանում նկատվում է նրա քանակության ակտիվ վերականգնում:

Մեր կողմից նշված պրոցեսների մոլեկուլային մեխանիզմների ուսումնասիրությունը մեխանիկական դեղնուկի ժամանակ կդառնա մեր հետագա ուսումնասիրությունների առարկա:

LIPID PEROXIDATION AND CONTENT OF α -TOCOPHEROL IN PATIENS WITH MECHANICAL JAUNDICE BEFORE AND AFTER OPERATIVE INTERVENTION

S.S.Hovakimian, I.Yu.Gevorkian, V.V.Apoyan,
K.G.Karageozian, V.T.Apoyan

The dynamic quantitive changes of lipid peroxidation intensivity, hydroperoxydes and α-tocopherol content in the blood of patients with nononcogenic mechanical jaundice were investigated before and after operative intervention.

95 patients with mechanical jaundice of different duration (10, 30 and more than 30 days) were studied. The blood analysis of patients after cholecystectomy was performed on the 7th, 15th and 30th postpartive days.

The study has revealed a progressive increase of hydroperoxides level and activation of the processes of lipid peroxidation in patients with mechanical jaundice independent of duration of the desease. Already on the 7th day after operation we have observed a significant increase of processes of free-radical lipid oxidation and quantitive changes of hydroperoxydes, reaching the initial levels on the 30th after operation.

In the beginning the blood serum α-tocopherol content is decresing, increasing actively during postpartive period.

The study of molecular mechanisms of above mentioned processes in mechanical jaundice will become the subject of our further investigations.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанов М.И.* Липидная пероксидация в патогенезе ожоговой болезни и влияние антиоксидантов на ее течение. Дисс. докт. биол.наук. Ереван, 1979.
2. *Бурлакова Е.Б.* В сб.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М., 1981, с. 23.
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
4. *Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.* Лаб. дело, 1983, 3, с.64.
5. *Геворкян Д.М., Мхитарян В.Г.* Биол. ж. Армении, 1980, 33, 6, с.611.
6. *Каган В.Е., Ритов В.Б.* В кн.: Физико-химические основы функционирования надмембранных структур клетки. М., 1974, с.89.
7. *Крепс Е.М.* Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
8. *Крепс Е.М.* В кн: Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. XX11 Баховские чтения. Л., 1967, с.73.
9. *Мелконян М.М.* Дисс. докт. биол. наук. Ереван, 1988.
10. *Микаэлян Э.М., Мхитарян В.Г.* Антиоксидантная терапия при стрессе. Всесоюзное совещание "Биоантиоксидант".Черноголовка, 1983, с.141.
11. *Семенов Н.Н.* Цепные реакции. М., 1934.
12. *Семенов Н.Н.* О некоторых проблемах химической кинетики и реакционной способности. М., 1958.
13. *Duggan D.D.* Arch.Biochem. and Biophys., 1959, 84, p. 116.

УДК 616.379-008.64-053.88

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ ДИАБЕТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Р.Е.Шахгалдян, Э.Е.Назаретян, С.Э.Багдасарян, Т.В.Мартиросян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра внутренних болезней N1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, факторы риска

Диабетическая ретинопатия (ДР) – частое и прогностически неблагоприятное проявление диабетической микроангиопатии, представляет серьезную медико-социальную проблему во многих странах. В Армении значительно возросла частота поражений органа зрения у больных диабетом пожилого возраста.

Данные литературы свидетельствуют о важном значении в развитии ДР таких факторов риска, как возраст, длительность заболевания, степень компенсации и тяжести течения, вид терапии и др. [3–6].

Целью настоящего исследования явилось выяснение причин, способствующих возникновению ДР у пожилого контингента больных инсулиннезависимым диабетом во взаимосвязи с факторами риска по материалам эндокринологической клиники Медицинского объединения N8 г. Еревана за период с 1993 по 1995 г.

Материал и методы

Нами проведено обследование 153 больных (107 женщин и 46 мужчин) в возрасте 65 лет и старше. У 2 больных (1,3%) была легкая форма диабета, у 79 (51,6%) – средней тяжести, у 72 (47%) – тяжелая. Продолжительность болезни до 1 года была у 6 (3,9%), от 1 года до 5 лет – у 20 (13%), от 6 до 10 лет – у 49 (32%), свыше 10 лет – у 78 (50,9%) больных. Была также изучена степень компенсации диабета (по данным суточного гликемического и глюкозурического профиля) и установлен вид терапии. Офтальмологическая картина глазного дна оценивалась по классификации М.Л.Краснова и М.Г.Марголиса. В качестве факторов риска рассмотрены продолжительность и степень тяжести заболевания, уровень гликемии. Определен уровень компетентности больных в вопросах терапии сахарного диабета, самоконтроля и прогноза заболевания.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар показатели углеводного обмена больных были крайне неудовлетворительными: у 96% больных отмечалась стойкая гипергликемия и глюкозурия; более 70% жаловались на прогрессирующее ухудшение зрения. Анализ причин этого явления выявил низкий уровень информированности больных в вопросах терапии сахарного диабета и прогноза заболевания. Калорийность суточного рациона, как правило, превышала допустимую норму. Больные практически находились на свободной диете. Многие пациенты не имели представления о гипогликемизирующем эффекте дозированных физических нагрузок. Результаты проведенных анализов полностью согласуются с данными литературы [1, 2].

ДР I стадии установлена у 38 больных (24,8%), II – у 103 (67,3%) и III – у 12 (7,8%). ДР II и III, как правило, наблюдалась у больных со средней и тяжелой формами болезни, длительностью от 6 до 10 лет и особенно после 10 лет, преимущественно при плохо контролируемом сахарном диабете (табл. 1). Между длительностью заболевания, плохой компенсацией сахарного диабета и нарастанием изменений в глазном дне была отмечена прямая корреляционная связь ($r=0,56$; $P<0,05$).

Таблица 1

Стадии поражения сетчатки глаза у больных сахарным диабетом в зависимости от продолжительности и степени тяжести заболевания

Стадия	Продолжительность заболевания (в гг.)								Степень тяжести сахарного диабета					
	до 1		1–5		6–10		более 10		легкая		средняя		тяжелая	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	2	1,3	7	4,5	13	8,4	16	10,4	1	0,6	33	21,5	9	5,8
II	4	2,6	13	8,4	36	23,5	50	32,6	1	0,6	46	30	53	34,6
III	-	-	-	-	-	-	12	7,8	-	-	-	-	10	6,5

Анализируя суточные гликемические кривые по стадиям ДР (табл. 2), необходимо подчеркнуть высокую степень средней суточной гликемии и глюкозурии во II стадии ДР (соответственно 14,0±0,9 и 64,7±5,3) и относительное их снижение в III (пролиферативной) стадии. Снижение средней суточной гликемии и глюкозурии в стадии неоваскулярных изменений в глазном дне является ложноблагополучным признаком, так как в указанной стадии уже имелись тяжелые органические изменения внутренних органов и систем, в частности почек и сердечно-сосудистой системы.

Таблица 2

Показатели углеводного обмена у больных в зависимости от стадии ДР (n=55)

Стадия	Средняя суточная гликемия, *ммоль/л*	Амплитуда колебаний уровня гликемии, *ммоль/л*	Глюкозурия, *г*
I (n=11)	10,6±0,7	3,4±0,28	32,2±3,8
II (n=32)	14,0±0,9	5,6±0,5	64,7±5,3
III (n=12)	10,14±0,49	9,1±0,6	15,5±2,7

Нами установлено, что наиболее высокий удельный вес офтальмологических осложнений отмечается при комбинированном лечении (инсулин+пероральные противодиабетические средства) и монотерапии инсулином по сравнению с лечением пероральными противодиабетическими средствами (табл. 3).

Таблица 3

Частота ДР и вид терапии

Стадия	Вид терапии					
	Пероральные противодиабетические средства (n=63)		Инсулин (n=23)		Инсулин и пероральные противодиабетические средства (n=28)	
	n	%	n	%	n	%
I	18	28,5	3	13	6	21,4
II	39	61,9	15	65,5	21	75
III	6	9,5	5	21,7	1	3,5

Таким образом, выявлена статистически достоверная взаимосвязь ДР с такими факторами риска, как неудовлетворительный гликемический контроль, продолжительность заболевания, вид терапии, а тяжесть течения сахарного диабета как фактор риска представляется сомнительной.

Проведенные нами исследования свидетельствуют о необходимости проведения реорганизационных мероприятий в системе практической диабетологии с целью снижения распространенности ДР.

Поступила 14.11.95

ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՑԱՆՑԱԹԱՂԱՆԹԱԽՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԻՆՍՈՒԼԻՆԱՆԿԱԽ ՇԱՔԱՐԱԽՏՈՎ ՏԱՐԵՑ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ռ.Ե.Շախգալդյան, Է.Ե.Նազարեթյան, Ս.Է.Բաղդասարյան, Տ.Վ.Մարտիրոսյան

Հեղինակների կողմից ուսումնասիրվել են ցանցաթաղանթախտի տարածվածությունը ինսուլինանկախ շաքարախտով տարեց հիվանդների մոտ և ռիսկի գործոնների դերը նրա զարգացման մեջ:

Շաքարախտով տառապող 153 տարեց հիվանդների հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել աչքի կողմից խանգարումների և գլիկեմիայի հսկողության ցուցանիշների միջև գոյություն ունեցող փոխադարձ կապ: Հայտնաբերվել է ուղղակի կախվածություն ցանցաթաղանթախտի ծանրության աստիճանի և հիվանդության փոխհատուցման միջև:

Ապացուցված է, որ ցանցաթաղանթախտի հաճախականությունը ուղղակիորեն կախված է հիվանդության վաղեմությունից և բուժման եղանակից:

THE ROLE OF RISK FACTORS IN RETINOPATHY IN ELDERLY PATIENTS WITH INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS

R.Ye.Shakhgaldian, E.Ye.Nazaretian, S.E.Baghdassarian, T.V.Martirossian

Authors have studied the prevalence of retinopathy in elderly patients with insulin-independent diabetes mellitus and the role of risk factors in its development.

153 elderly patients with diabetes mellitus have been examined. It was revealed that ophthalmologic disturbances correlate with indices of glycemic control and severity of retinopathy, dependent on the level of the disease compensation.

It has been shown that frequency of retinopathy correlates with the duration of diabetes mellitus and the kind of the conducted treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ефимов А.С.* Проблемы эндокринологии, 1990, 4, с.52.
2. *Касаткина Э.П.* Там же, 1989, 5, с.55.
3. *Howard-Williams J. et al.* Diabetologia, 1984, 27, 2, p. 198.
4. *Knuiman J.P. et al.* Diabetologia, 1986, 35, 12, p. 1332.
5. The World Health Organization. Diabetologia, 1985, 28, 9, p. 615.
6. *Sailer S., Zeinchen R.* Wien. Med. Wsch., 1985, 135, 6-7, p. 177.

УДК 577.1+616-056

АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОЛХИЦИНОМ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

А.Г.Саркисян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, каф. педиатрии №1, Республиканский гематологический центр МЗ РА/ 375025 Ереван, ул. Корюна 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, колхицин, фосфолипаза A_2, диспансерное наблюдение

Выявление молекулярных механизмов коррекции нарушенных метаболических процессов и разработка методов патогенетической терапии при периодической болезни (ПБ) являются одной из насущных проблем медицинской науки Армении.

Данные литературы свидетельствуют, что длительное применение соответствующих доз колхицина как у взрослых, так и у детей приводит либо к полной ликвидации повторных атак асептического воспаления, либо к значительному снижению их частоты [1,4,7,12,14–17].

Исследованиями последних лет установлено, что в патогенезе ПБ определенную роль играет наследственный дефект липопротеинов [18]. В работах В.А. Аствацатряна [5–7,9], П.А. Казаряна [9–11], Ф.Х. Антонян [2,9–11] показана важная роль поджелудочной железы и активность фосфолипазы А в плазме в тяжести течения заболевания. В предыдущих работах [6,10,11] нами выявлено изменение активности фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах при ПБ у детей. В 1996г. Е.Х. Торосяном [13] была выдвинута гипотеза о роли фосфолипазы A_2 в патогенезе ПБ.

Исходя из вышеизложенного, мы нашли целесообразным изучить эффективность колхицина не только по клиническим показателям, но и с учетом его корригирующего влияния на активность фосфолипазы A_2 эритроцитарных мембран при ПБ у детей.

Материал и методы

Под диспансерным наблюдением* находились 222 ребенка армянской национальности (126 мальчиков и 96 девочек) в возрасте от 2 до 15

*На кафедре педиатрии №1, на базе Республиканской детской клинической больницы, действует диспансерный кабинет больных ПБ.

лет с различными клиническими формами ПБ, без амилоидной нефропатии. Контрольную группу составили 17 здоровых детей. У больных выявлено преобладание смешанного варианта болезни – 163 случая (73,4%), у 29 больных (13,1%) был диагностирован абдоминальный, у 30 (13,5%) – торакальный вариант ПБ. Артропатия отмечалась в 20,1%, умеренная гепатоспленомегалия – 9,5% случаев. Из 93,9% больных ПБ с диспанкреатизмом выраженная панкреатопатия отмечалась у 27 детей (12,1%). У всех наблюдаемых нами больных была отмечена сопутствующая патология, носящая характер осложнения [3,4]: хронический холецистохолангит у 77 больных (34,7%), дискинезия желчевыводящих путей по гипермоторному типу у 94 больных (42,3%), по гипомоторному типу у 2 (0,9%), гастродуодениты поверхностного и эрозивного характера у 126 (56,8%) детей.

В основе комплексной терапии лежал подбор оптимальной дозы колхицина (0,3–1,8 *мг/сут*) с учетом возраста, пола, индивидуальной реакции конкретного больного, клинического варианта ПБ и наличия сопутствующей патологии (до 3 лет – до 0,3; 3–7 лет – 0,3–0,6; 7–10 лет – 0,6–0,9; 10–15 лет – 0,9–1,2 *мг/сут*).

После применения терапевтической дозы в течение 3–4 месяцев и при достижении полной клинико-лабораторной ремиссии переходили на поддерживающую дозу (от 2/3 до 1/3 терапевтической дозы). При оценке клинической эффективности колхицинотерапии учитывалось прекращение или урежение приступов, изменение интенсивности болевого синдрома. Дополнительными критериями служили лабораторные данные, характеризующие активность неспецифической воспалительной реакции (СОЭ, СРП, сиаловые кислоты и т.д.).

Активность фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах определялась спектрофотометрическим методом в модификации П.А.Казаряна [8].

Результаты и обсуждение

Больных, получавших колхицинотерапию, мы разделили на следующие группы: 1. Больные (146–65,8%), у которых в результате колхицинотерапии наблюдался стойкий терапевтический эффект. 2. Больные (72–32,4%), у которых на фоне колхицинотерапии наблюдался относительный терапевтический эффект (приступы продолжаются, однако уменьшается их частота и интенсивность). 3. Колхицинорезистентные больные (4–1,8%), когда колхицин не вызывает положительных сдвигов в течении болезни.

Максимальная эффективность была отмечена нами при торакальном варианте: из 30 больных у 19 (63,6%) наблюдался стойкий терапевтический эффект. Больные с относительным терапевтическим эффектом и колхицинорезистентные имели смешанную и абдоминальную формы ПБ.

Во время динамического клинического осмотра выявлено, что на фоне колхицинотерапии в 81,1% отмечается уменьшение размеров печени и селезенки, а у остальных 18,9% больных – сохранение гепатоспленомегалии обусловлено либо сопутствующей патологией, либо перенесенными инфекциями. Следует отметить, что у больных ПБ с артропатией на фоне колхицинотерапии долгое время сохраняются мышечные боли и артралгии. Низкая эффективность колхицинотерапии наблюдалась при ранней манифестации болезни, при наличии наследственной отягощенности и при выраженной панкреатопатии.

В результате проведенных исследований (таблица) нами выявлена прямая корреляционная связь между активностью фосфолипазы A_2 и тяжестью заболевания в зависимости от клинической формы ПБ.

Таблица

Активность фосфолипазы A_2 в зависимости от клинической формы ПБ до и после колхицинотерапии

Здоровые дети n=17	Торакальная форма ПБ		Абдоминальная форма ПБ		Смешанная форма ПБ	
	до лечения n=11	после лечения n=5	до лечения n=11	после лечения n=6	до лечения n=30	после лечения n=36
15,18±1,03	21,91±2,28 P_1<0,01	18,95±5,19 P_2>0,05 P_3>0,05	28,57±1,70 P_1<0,001	20,97±2,03 P_2<0,01 P_3<0,01	35,70±1,28 P_1<0,001	23,20±0,91 P_2<0,001 P_3<0,001

Примечание. P_1 –по сравнению данных до лечения со здоровыми; P_2 – по сравнению данных до применения колхицина с данными после лечения; P_3 – по сравнению данных после лечения со здоровыми

Как видно из таблицы, достоверное снижение активности фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах после применения колхицина наблюдается у всех больных детей, причем, при торакальной форме незначительно, при абдоминальной – умеренно, а при смешанном варианте наиболее значительно.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о положительном эффекте колхицинотерапии у детей, страдающих ПБ. Эффективность лечения особенно выражена при торакальном варианте, что объясняется, видимо, меньшим метаболическим дефектом.

При достижении полной и длительной ремиссии отмечается снижение уровня фосфолипазы A_2, тогда как при сохранении приступов наблюдается стойкое повышение ее активности. Определение активности фосфолипазы A_2 в эритроцитарных мембранах является информативным тестом для оценки эффективности лечения ПБ у детей.

Поступила 11.12.97

Автор выражает благодарность научным руководителям – заведующему кафедрой педиатрии №1 ЕрГМУ, член-корр. РАМН, профессору **В.А.Аствацатряну** и зам. директора по науке Республиканского гематологического центра МЗ РА д.б.н. профессору **П.А.Казаряну** за оказанную помощь.

A_2 ՖՈՍՖՈԼԻՊԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԹԱՂԱՆԹՈՒՄ ԿՈԼԽԻՑԻՆՈՎ ԲՈՒԺՎՈՂ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԲ ՏԱՌԱՊՈՂ ԵՐԵԽԱՆԵՐԻ ՄՈՏ

Հ.Գ.Սարգսյան

Ուսումնասիրվել է կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը 222 առանց ամիլոիդ ախտահարման պարբերական հիվանդությամբ (ՊՀ) տառապող երեխաների մոտ, որոնք բաժանվել են մի քանի խմբերի՝ ըստ հիվանդության կլինիկական ձևի:

Դիտվել է կայուն թերապևտիկ արդյունք 65,8%, հարաբերական՝ 32,4% դեպքում, իսկ 1,8%-ի մոտ նկատվել է ռեզիստենտականություն կոլխիցինի հանդեպ:

Հիվանդության ախտածնական տեղաշարժերը ուսումնասիրելու, կոլխիցինաթերապիայի մոլեկուլյար մեխանիզմները բացահայտելու, կլինիկական արդյունավետությունն ու կենսաքիմիական մեխանիզմները համադրելու նպատակով էրիթրոցիտներում որոշվել է A_2 ֆոսֆոլիպազի ակտիվությունը: Հաստատվել է, որ ԱՅՆ կախված է հիվանդության ձևից և զարգացման ընթացքից: Այն հանդիսանում է հիվանդության ծանրության աստիճանի որոշման ինֆորմատիկ ցուցանիշ և բնորոշում է կոլխիցինով բուժման արդյունավետությունը ՊՀ-ի տարբեր կլինիկական ձևերի դեպքում:

PHOSPHOLIPASE A_2 ACTIVITY IN ERYTHROCYTE MEMBRANES OF CHILDREN WITH PERIODIC DISEASE TREATED WILH COLCHICINE

H.G.Sarkissian

The effectiveness of colchicine therapy and the changes in the activity of A_2 phospholipase in erythrocyte membranes have been determined in children suffering with periodic disease (PD).

A stable therapeutic result was observed in 65,8%, a relative – in 32,4% cases and colchicine resistant forms in 1,8% cases.

The data obtained testify to the positive effect of colchicine treatment, especially in case of thoracal variant of PD, due to a less expressed metabolic defect.

In case of complete and long-lasting remission the level of phospholipase A_2 decreases, while in maintenance of fits the activity of this enzyme significantly increases.

Determination of A_2 phospholipase activity in erythrocyte membranes is an informative test for evaluation of efficiency of colchicine treatment in various clinical forms of PD.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айвазян А.А.* Автореф. дис. канд. Ереван, 1988.
2. *Антонян Ф.Х.* Автореф. дис. канд. Ереван, 1993.
3. *Арутюнян В.М., Еганян Г.А.* Гастроэнтерологические аспекты ПБ. Ереван, 1994.
4. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
5. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др.* Медицинская наука Армении, 1995, XXXV, 1-2, с.30.
6. *Аствацатрян В.А., Казарян П.А., Саркисян А.Г., Исраелян К.И.* Мат. XI научно-практич. конференции детских врачей. Ереван, 1995, с. 31.
7. *Аствацатрян В.А. Торосян Е.Х., Саркисян А.Г.* Материалы юбилейной научно-практич. конф. педиатров. Ереван, 1996, с. 29.
8. *Казарян П.А.* Автореф. дис. докт. Ереван, 1986.
9. *Казарян П А., Аствацатрян В.А., Антонян Ф.Х.* Ж. Экспер. и клин. мед. АН Армении, 1992, 1, с. 38.
10. *Казарян П.А., Саркисян А.Г., Антонян Ф.Х.* Сб.: Научные труды и сообщения Нац. ин-та здравоохранения, 1997, с. 243.
11. *Казарян П.А., Антонян Ф.Х., Саркисян А.Г.* Там же, с. 241.
12. *Кочубей Л.Н., Татевосян К.Г.* Ревматология, 1985, 2, с.61.
13. *Торосян Е.Х.* Автореф. дис. докт. Ереван, 1996.
14. *Ben-Chetrit E., Levi M.* Harefuah, 1995, 129, 10, p. 413.
15. *Fradkin A., Yahav J. et al.* Isr. J. Med. Sci., 1995, 31, 10, p. 616.
16. *Matzner Y.* Lancet, 1996, 348, 9026, p. 554.
17. *Rawashdeh M.O., Majeed H.A.* Eur. J. Pediatr., 1996, 155, 7, p. 540.
18. *Shohat M., Korenberg J.R., Schwabe A.D. et al.* Am. J. Med. Genet., 1989, 34, 2, p.163.

УДК 616.31+616-056

СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА В СЛЮНЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Г.В.Акопян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедры внутренних болезней N1 и терапевтической стоматологии/ 375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, обмен кальция и фосфора в слюне, pH слюны, патологические изменения в полости рта

Периодическая болезнь (ПБ) продолжает оставаться одной из актуальных медико-социальных проблем системы здравоохранения Армении, где за последние 20 лет распространенность данного заболевания возросла с 0,57% до 1% [7]. Основным осложнением ПБ является вторичный амилоидоз внутренних органов, встречающийся в 20–40% случаев, поражающий в первую очередь почки и приводящий к ранней инвалидизации больных и летальному исходу [3,17]. По сей день остаются неизученными многие аспекты этиопатогенеза ПБ, которые тесно связаны с проблемами современной генетики, иммунологии, энзимологии, эндокринологии и других отраслей медицины.

За последние десятилетия в литературе появились данные о роли нарушений функций различных систем организма в патогенезе ПБ и создались теоретические предпосылки для комплексного изучения состояния органов зубочелюстной системы на различных стадиях развития ПБ. К числу таких предпосылок следует отнести включение ПБ в группу ревматических заболеваний, установление ключевой роли истощения местного и общего клеточного и гуморального иммунитета в нарушении микроциркуляции во многих системах, в частности желудочно-кишечном тракте, и развитии ревматологических проявлений ПБ (пароксизмальные серозиты, суставной, лихорадочный, гепатолиенальный синдромы, амилоидоз внутренних органов, поражения кожных покровов и др.) [2–4,6,15].

Стоматологические аспекты ПБ недостаточно изучены. Однако следует учесть, что патология зубочелюстной системы, характерная для многих аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматизма, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Шегрена, системных васкулитов, болезни Крона, неспецифического

язвенного колита [8,16,25], может иметь место и при ПБ, способствуя формированию в полости рта локального очага инфекции, сенсибилизации организма, нарастанию аутоиммунных нарушений и утяжелению течения основного заболевания. В литературе имеются единичные данные о частом сочетании ПБ и кариеса. Так, по данным В.А.Аствацатряна и Е.Х.Торосян [6], у детей, больных ПБ, в 33,3% случаев встречается сопутствующий кариес зубов.

Отечественными учеными вопрос изучения состояния органов зубочелюстной системы, и в частности пародонта, у больных ПБ поднимался не раз [1], однако по сей день он остается неразрешенным.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния органов полости рта и обмена кальция и фосфора в слюне при ПБ в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы

Обследован 51 больной ПБ в возрасте 17–55 лет (28 мужчин, 23 женщины). У 32 больных была абдоминальная, у 4 торакальная, у 15 – смешанная форма ПБ. В зависимости от наличия амилоидоза и активности заболевания больные были подразделены на 3 группы. В I группу вошли 23 больных во внеприступном периоде, во II – 20 больных в период приступа, в III – 8 больных с амилоидозом I стадии. Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц в возрасте 18–52 лет.

Нестимулированную смешанную слюну (ротовую жидкость) обследуемых забирали в течение 15 *мин* в градуированные пробирки после ополаскивания полости рта дистиллированной водой. При этом определяли скорость секреции слюны, выраженную в *мл/мин*. Пробы слюны фильтровали через ватный тампон, центрифугировали в течение 5 *мин* при 2000 *об/мин* и с помощью автоматического pH-метра фирмы "Melleter" (Швейцария) определяли pH слюны. В супернатанте слюны определяли концентрацию кальция и фосфора соответственно с помощью тест-наборов фирмы "Delta" (США) и "Laehema" (ЧСФР). Определяли также состояние кожных покровов лица и подчелюстной области, подчелюстных лимфатических узлов, слизистой оболочки полости рта. Состояние комплекса тканей пародонта определяли с помощью пародонтального индекса Russel и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса Parma (PMA). Воспаление в деснах выявляли с помощью пробы Шиллера-Писарева (аппликации 2% водного раствора Люголя в течение 1 *мин* на высушенные ватными тампонами участки десен), стойкость капилляров десен определяли методом дозированного вакуума В.И.Кулаженко. Состояние гигиены полости рта оценивали с помощью гигиенического индекса Ю.А.Федорова и В.В.Володкиной. Для оценки состояния твердых тканей зубов и степени пораженности обследуемых кариесом использовали индекс кариозных, пломбированных и удаленных зубов.

Результаты и обсуждение

У больных всех групп имелись выраженные в той или иной степени морфофункциональные изменения кожи лица и подчелюстной области, слизистой оболочки полости рта, языка, пародонта, зубов и регионарных лимфатических узлов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных ПБ чаще встречались такие симптомы, как бледность кожных покровов лица и подчелюстной области (82,3%), бледность слизистой оболочки полости рта (74,5%), сухость во рту (64,7%), шелушение и сухость губ (74,5%), обложенность языка (82,3%), кровоточивость десен (64,7%), над- и поддесневые камни (86,3%), тусклость, помутнение и сероватый оттенок эмали зубов (88,2%) и пигментация на эмали от бледно-желтого до черного цвета (72,5%). При этом выраженность симптомов поражения слизистой оболочки полости рта, десен и в целом пародонта была наибольшей у больных II и III групп.

Таблица 1

Стоматологическая симптоматика больных ПБ

Симптомы	Число больных	
	абс.	%
Увеличение подчелюстных лимфатических узлов	8	15,7
Одностороннее жевание	15	29,4
Бледность кожных покровов лица и подчелюстной области	42	82,3
Бледность слизистой оболочки полости рта	38	74,5
Отечность слизистой оболочки полости рта	18	35,3
Сухость во рту	33	64,7
Шелушение и сухость губ	38	74,5
Обложенность языка налетом	42	82,3
Атрофия сосочков языка	11	21,6
Афты слизистой оболочки полости рта	6	11,8
Кровоточивость десен	33	64,7
Валикообразное утолщение десен	10	19,6
Гноетечение из зубодесневых патологических карманов	3	6
Над- и поддесневые камни	44	86,3
Тусклость, помутнение и сероватый оттенок эмали	45	88,2
Пигментации на эмали зубов от бледно-желтого до черного цвета	37	72,5

При комплексном изучении субъективного и объективного стоматологического статуса больных всех групп у большинства из них были диагностированы множественный кариес зубов (74,5%), хронические пародонтиты (70,6%), эксфолиативный хейлит (74,5%), десквамативные глосситы (60,7%), катаральные, гипертрофические и атрофические гингивиты (47%), которые, по-видимому, находились в патогенетической связи с сопутствующими ПБ функциональными изменениями в желудочно-кишечном тракте. Характерным было сочетание различных стоматологических заболеваний, атипичность их течения и устойчивость к традиционной терапии. Встречались в основном генерализованные формы хронических пародонтитов среднетяжелого и тяжелого течения, множественный кариес с частой локализацией процесса на режущих поверхностях зубов.

Анализ результатов количественной оценки состояния полости рта обследованных показал, что у больных ПБ отмечались высокий уровень кариозного поражения зубов и воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта, выраженность которых достигала максимума в период приступа и при осложнении ПБ (табл. 2). В основе этих изменений, по всей видимости, лежат деструкция коллагена соединительной ткани, выраженный дефицит витамина С в тканях пародонта, а также нарушение микроциркуляции и сосудистой проницаемости. В некоторой степени на это указывало уменьшение времени образования десневой гематомы в условиях пробы с дозированным вакуумом по Кулаженко (табл. 2).

Таблица 2

Количественная оценка стоматологического статуса больных ПБ

Группа	PI	PMA, %	Проба К, *сек*	ГИ Ф-В	КПУ
I	4,6±0,9	35,4±1,5	41,4±0,9	3,1±0,2	5,5
II	6,4±0,7	43,4±1,2	33,2±1,2	3,5±0,2	5,7
III	7,1±0,8	51,3±1,9	24,3±1,1	3,4±0,4	7,1
Контроль	0,2±0,07	1,2±0,07	56,2±0,3	1,1±0,06	0,6

Примечание. Различие показателей групп больных и контроля достоверно ($P<0,05$). PI – пародонтальный индекс, PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, К – Кулаженко, ГИ – гигиенический индекс, Ф-В – Федоров-Володкина, КПУ – индекс кариозных, пломбированных, удаленных зубов.

В деснах больных имели место сопутствующие пародонтиту воспалительные изменения, проявляющиеся накоплением гликогена и нарушением эпителизации слизистой оболочки, что в условиях проведения пробы Шиллера-Писарева способствовало появлению положительных реакций у 13 больных I, 10 – II и 6 больных III группы. Вместе с тем,

как видно из табл. 2, у больных отмечалось неудовлетворительное состояние гигиены зубов и скопление зубной бляшки, констатированное с помощью индексной оценки по методу Федорова-Володкиной.

Приведенные результаты подтверждаются данными литературы [8,9, 16,21,26], свидетельствующими о значительной распространенности кариеса, пародонтита и поражений слизистой оболочки полости рта у больных ревматизмом, ревматоидным артритом, системной склеродермией, системной красной волчанкой и синдромом Шегрена. При этом следует отметить, что неспецифические морфо-функциональные изменения в органах зубочелюстной системы при ревматических заболеваниях и ПБ обусловлены влиянием множества факторов (микробная агрессия, рефлекторные, нейроэндокринные, метаболические, местные и общие иммунологические сдвиги), которые приводят к нарушению микроциркуляции, формированию локального очага инфекции, истощению факторов защиты слизистой оболочки полости рта (лизоцим, лактоферрин, окись азота и др.) и в конечном итоге – к истощению адаптационных возможностей организма больных. При этом важное значение имеют количественные и качественные сдвиги в слюне, которые, как известно, влияют на гомеостаз в полости рта [10, 22, 23] и лежат в основе развития и течения многих болезней зубочелюстного аппарата, в частности кариеса [11,19,20] и пародонтитов [12].

Проведенные нами исследования показали, что у больных ПБ отмечается тенденция к снижению скорости секреции слюны и повышению ее кислотности, что наряду с вышеуказанными клиническими симптомами гипосаливации свидетельствует о нарушении функций слюнных желез (табл. 3).

Таблица 3

pH и концентрация кальция и фосфора в слюне больных ПБ

Группа	pH	Скорость секреции слюны, *мл/мин*	Кальций, *ммоль/л*	Фосфор, *ммоль/л*
I	6,9±0,02	0,4±0,01 *	1,3±0,02	2,95±0,1
II	6,7±0,01	0,25±0,02 **	1,0±0,04 *	3,62±0,07 *
III	6,3±0,02 *	0,3±0,01 *	0,6±0,02 *	3,96±0,03
Контроль	7,1±0,02	0,55±0,01	1,6±0,2	2,63±0,08

* – различия статистически достоверны относительно контроля (P<0,05),
** – P<0,001.

Как видно из табл. 3, параллельно с понижением кислотности и скорости секреции слюны усугубляются нарушения обмена кальция и фосфора в слюне, выражающиеся в понижении концентрации кальция и повышении уровня фосфора. Данные сдвиги отчасти связаны с гипопа-

ратгормонемией и гипокальциемией, которые характерны для ПБ и сопутствующих ей поражений пищеварительной системы [4,5]. При этом существенное значение имеют нарушения функций слюнных желез и сиалопения, связанные не только с гипопаратгормонемией, но и влиянием нервнорефлекторного фактора, локальными нарушениями микроциркуляции и, по-видимому, отложением в тканях желез амилоидного вещества.

Вследствие гипосаливации, как известно, нарушается процесс глотания, повышается вязкость слюны, снижается концентрация общего белка и солей кальция, ослабевает противомикробная защита (в первую очередь кариесогенного Streptococcus mutans) и развивается кариес зубов — источник одонтогенной инфекции [16,18,27,28]. Наряду с кариесом в условиях гипосаливации и нарушения процессов самоочищения слюны, снижения ее противомикробных резервов и постоянного отложения зубной бляшки возможно развитие и прогрессирование воспалительно-дистрофических изменений в тканях пародонта [13,19,24]. Причем развитие как кариеса, так и пародонтопатий в условиях гипосаливации в определенной степени связано с изменениями концентрации в слюне секреторного иммуноглобулина А, фактора местной иммунной защиты, синтезируемого на всем протяжении слизистой оболочки пищеварительного тракта [14].

С этих позиций значительный интерес представляет применение на практике методов сиалодиагностики (изучение качественных характеристик слюны, определение содержания в слюне кальция, фосфора, секреторных иммуноглобулинов и др.), которые дают ценную информацию о функциональном состоянии органов зубочелюстной и пищеварительной систем, местном иммунитете, в целом о резервных возможностях организма больных ПБ, а также о необходимости проведения санации органов полости рта и внесения коррекций в схемы комплексной терапии ПБ.

Поступила 12.12.97

ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ՎԻՃԱԿԸ ԵՎ ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ՈՒ ՖՈՍՖՈՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹՔԻ ՄԵՋ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Գ.Վ.Հակոբյան

Ուսումնասիրվել է բերանի խոռոչի վիճակը և կալցիումի ու ֆոսֆորի փոխանակությունը 17-55 տարեկան 51 հիվանդի մոտ: Հայտնաբերվել են զանազան ախտաբանական փոփոխություններ բերանի լորձաթաղանթում, լեզվում, լնդերում, ատամներում, թքային և ռեգիոնալ ավշային գեղձերում: Ցույց է տրված, որ պարբերական հիվանդության զարգացման հետ զուգահեռ խորանում են կալցիումի և ֆոսֆորի փոխանակության խանգարումները թքի մեջ:

Եզրակացություն է արվել, որ նշված փոփոխությունները պարբերական հիվանդության ժամանակ չեն կրում խիստ առանձնահատուկ բնույթ:

THE STATE OF THE ORAL CAVITY, METABOLISM OF CALCIUM AND PHOSPHORUS IN SALIVA IN PERIODIC DISEASE

G.V.Hakobyan

The state of the oral cavity and indices of metabolism of calcium and phosphorus in saliva were investigated in 51 patients with periodic disease. The patients' age ranged from 17 to 55 years. Various pathologic changes of the oral mucosa, tongue, gums, teeth, saliva and regional lymphatic glands were observed. It has been shown that development of periodic disease leads to deepening of disturbances in calcium and phosphorus metabolism in saliva.

A conclusion was drawn that the observed changes in oral cavity and saliva in patients with periodic disease are not strictly specific.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Азатян Н.Г., Татинцян В.Г., Андриасян Л.Г.* В сб.: Тезисы 69-ой юбилейной научной сессии ЕрМИ, посвященные 60-летию создания института. Ереван, 1991, с. 84.
2. *Айвазян А.А., Оганесян Л.С., Багдасарян Г.Б.* Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1990, 30, 6, с. 509.
3. *Акопян А.В.* Мед. наука Армении, 1996, 36, 3-4, с. 145:
4. *Арутюнян В.М., Еганян Г.А.* Гастроэнтерологические аспекты периодической болезни. Ереван, 1994.
5. *Арутюнян В.М., Григорян Г.А.* В кн: Поражения опорно-двигательного аппарата при заболеваниях внутренних органов. Ереван, 1997, с. 173.
6. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х.* Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
7. *Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др.* Мед. наука Армении, 1995, 35, 1-2, с. 30.
8. *Бажанов Н.Н., Гусейнова Т.Г.* Стоматология, 1973, 52, 5, с. 18.
9. *Бажанов Н.Н., Гусейнова Т.Г., Райнова Л.В.* Стоматология, 1974, 53, 6, с. 69.
10. *Гомерштейн В.А.* Стоматология, 1971, 50, 2, с. 76.
11. *Елизарова В.М., Петрович Ю.А.* Стоматология, 1997, 76, 4, с. 6.
12. *Зайчик В.Е., Багиров Ш.Т.* Стоматология, 1994, 73, 1, с. 8.
13. *Зиборов А.С.* Стоматология, 1993, 72, 2, с. 22.
14. *Максимовский Ю.М., Елисеева Н.Б., Митронин А.В.* Стоматология, 1995, 74, 6, с. 20.
15. *Назаретян Э.Е., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
16. *Падалка И.А.* Стоматология, 1987, 66, 3, с. 74.
17. *Торосян Е.Х., Аствацатрян В.А., Саркисян Т.Ф., Арутюнян Р.М.* Биол. ж. Армении, 1989, 42, 2, с. 102.
18. *Clark M.M., Album M.M., Lloyd R.W.* Amer. Family Physician, 52, 4, p. 1126.
19. *Edgar W.M.* Brit. Dent. J., 1990, l, 169, 3-4, p.96.
20. *Fox P.C.* Contin. Educ. Dent., 1989, 13, p. 457.
21. *Jorizzo J.L., Salisbury P.L., Rogers III R.S., Goldsmith S.M. et al.* J. Am. Acad. Dermatol., 1992, 27, p. 389.
22. *Mandell I.D.* JAMA, 1989, 119, p. 298.
23. *Mandell I.D.* J. Oral Pathol. and Med., 1990, 19, p. 119.
24. *Newman H.N.* J. Clin. Periodontol., 1990, 17, 8, p. 533.
25. *Rooney T.P.* Oral. Surg., 1984, 57, 6, p.623.
26. *Scopp I.W.* In: S.R.Thaller, W.W.Montgomery eds. Guide to dental problems for physicians and surgeons. Baltimor: Williams and Wilkins, 1988.
27. *Sreebny L.M., Valdini A.* Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., 1988, 66, p. 451.
28. *Sreebny L.M., Valdini A., Yu A.* Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., 1989, 68, p. 419.

УДК 618.1– 002.5

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ГЕНИТАЛИЙ ЖЕНЩИН, ОСЛОЖНЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

О.Л.Соцкая, М.Д.Сафарян, И.Н.Даниелян

/Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци, кафедра туберкулеза/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: периодическая болезнь, микобактерии туберкулеза

Особенностью туберкулеза гениталий у жительниц Армении, как правило, является поражение брюшины. Нередки случаи присоединения к туберкулезу гениталий крупных и мелких суставов по типу параспецифических реакций.

При генито-перитонеальном туберкулезе туберкулезные палочки далеко не всегда обнаруживаются в экссудате, клеточный состав жидкости мало отличается от такового при периодической болезни (ПБ). Зачастую отсутствует реакция на туберкулин из-за отрицательной анергии. Клиническая картина этих заболеваний характеризуется сходными симптомами: боли в животе, лихорадка, дисфункция кишечника, яичников, дизурические явления, спаечный процесс, а также упорное, длительное течение, устойчивое к обычной консервативной терапии при относительно удовлетворительном общем состоянии больных.

Все это создает определенные трудности при постановке диагноза. В клинической практике приходится проводить дифференциальное диагностирование между туберкулезом гениталий, осложненным туберкулезным перитонитом, и ПБ, осложненной амилоидозом, а также первичным амилоидозом.

По классификации Dahlin, опухолевидный амилоидоз является не самостоятельной формой, а лишь одной из форм первичного амилоидоза (по [2]). Однако большинство исследователей [6–8] выделяют локальный амилоидоз в самостоятельную группу. О.М. Виноградова [1,2] выделяет локальные формы наследственного (семейного) амилоидоза, причисляя к ним и амилоидоз при опухолях эндокринных органов или паракринной системы. Автор предполагает, что существует много вариантов семейных множественных аденоматозов, обусловленных генетическими мутациями. Однако локальный амилоидоз в этих случаях описан

лишь при медулярной карциноме щитовидной железы, аденоме паращитовидных желез, опухоли островкового аппарата поджелудочной железы. Автор предполагает, что амилоид в аденоматозном органе – результат сверхактивности этого органа.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная М., 23 года. Поступила в Республиканский противотуберкулезный диспансер 03.07.93г. с жалобами на общую слабость, постоянные боли в нижней части живота, вздутие, боли летучего характера и припухлость в крупных и мелких суставах. В анамнезе указания на туберкулез отсутствуют, больная отмечает болезненные менструации, позднее становление регулярных циклов (спустя год после менархе). Четвертая по счету беременность завершилась самопроизвольным абортом в сроки 7–8 недель с последующей абразией полости матки, осложнившейся повышением температуры тела до 38°С.

Считает себя больной с 16 лет, когда впервые ощутила вздутие живота, диспепсию, понижение аппетита, дизурические явления. В 1991 г. диагностировано воспаление придатков матки, проведенное лечение не дало эффекта. В 1993 г. был обнаружен асцит и произведен парацентез. Получена жидкость соломенно-желтого цвета, без запаха со следующим составом: эритроциты – 2–7, лейкоциты – 8–13 в п/зр; разрозненные элементы и пласты мезотелиальных клеток; глюкоза – 60 мг/%, хлориды – 110 мэкв/л, белок – 4,6 г/л. Произведена диагностическая лапаротомия: в брюшной полости обнаружено большое количество прозрачной жидкости соломенно-желтого цвета, париетальная и висцеральная брюшина, внутренние органы покрыты белыми просовидными бугорками; ткань удаленных маточных труб и брюшины взята на исследование. Заключение гистолога: туберкулез маточных труб, туберкулез брюшины. Больная переведена в Республиканский противотуберкулезный диспансер.

Окончательный диагноз: состояние после двухсторонней сальпингэктомии по поводу туберкулеза; туберкулезный экссудативный перитонит, пельвиоперитонит, МБТ abs; Va-группа диспансерного учета. Ретенционная киста левого яичника. Туберкулезный полиартрит.

В клинике проведен полный курс противотуберкулезной терапии. Выписана в удовлетворительном состоянии.

У данной больной в общей клинической картине полисерозита наблюдаются симптомы туберкулезного полиартрита, который, как известно, встречается главным образом в молодом возрасте преимущественно у женщин.

Туберкулезный полиартрит, являющийся вариантом ревматоидного артрита (ревматоид Понсе), характеризуется затяжным течением [3–5]. При этом на фоне общей туберкулезной интоксикации при наличии специфических изменений в маточных трубах и брюшине появляется припухлость и болезненность коленных, локтевых, голеностопных и фаланговых суставов. В таких случаях отсутствуют типичные клинико-рентгенологические признаки костно-суставного туберкулеза, а изменения в синовиальных оболочках носят параспецифический характер, что указывает на их токсико-аллергическую природу.

Больная А., 17 лет. Поступила в Республиканский противотуберкулезный диспансер 05.02.91г. с жалобами на болезненность и вздутие живота, боли и отечность в области голеностопных, лучезапястных суставов, пастозность лица. В анамнезе указания на туберкулез отсутствуют. В детском возрасте была диагностирована ПБ, получала лечение колхицином. Отмечает позднее становление менархе (16 лет), альгоменорею.

Данные объективного обследования: кожные покровы бледные, отмечается пастозность лица, выраженные отеки под глазами, вокруг голеностопных суставов при пальпации живота – положительный симптом флюктуации, перкуторно определяется асцитическая жидкость, верхняя граница которой на два пальца ниже пупка; наружные половые органы гипопластичны, правый яичник увеличен (3×4 см), болезненный. Повторное рентгенологическое исследование легких: обнаружена тонкостенная овальная киста, расположенная в прикорневой зоне 5×10×5,5 мм.

Компьютерная томография выявила диффузно увеличенные с расширенными полостями почки, увеличенный правый яичник с тканевой структурой, наличие умеренного количества жидкости, что наводит на мысль о новообразовании правого яичника.

11.02.91.г. произведен парацентез и получено 0.5 л прозрачной жидкости соломенно-желтого цвета с небольшим красноватым оттенком, без запаха: эритроциты – 80–120, лимфоциты – 9–14, нейтрофильные лейкоциты – 0–3, мезотелиальные клетки – 20–30 в п/зр; глюкоза – 71.2 мг%, хлориды – 109 мэкв/л, белок – 0.32 г/л, проба Ривальта отрицательная; МБТ методом скопии и многократного посева не обнаружены.

Диагноз: туберкулез гениталий исключен.

Результаты лапароскопии: в брюшной полости умеренное количество зеленовато-желтой жидкости; при осмотре малого таза определяется нормальная по характеру и структуре поверхность матки; яичники слабо увеличены, больше справа, поверхность гладкая, розовато-синяя, изменений не выявлено; при осмотре брюшины, петель кишок, сальника изменений нет. Диагноз: асцит; данных за злокачественный процесс нет.

Учитывая жалобы (вздутие живота, боли в суставах), анамнез (ПБ), данные объективного исследования (наличие жидкости в брюшной полости, увеличение яичника, поражение суставов), не исключена возможность системного заболевания, в том числе и амилоидоза. Больная переведена в I Городскую клиническую больницу. В результате комплексного обследования поставлен окончательный диагноз: ПБ (смешанная форма); системный амилоидоз, амилоидоз почек II степени с умеренным нарушением выделительной и концентрационной функции; вторичная анемия; поликистоз правого яичника и легкого.

Анализ приведенного наблюдения свидетельствует о наличии сходства в клинической картине туберкулеза придатков матки, осложненного туберкулезом серозных оболочек, и абдоминально-суставной формы ПБ, осложненной амилоидозом. В обоих случаях имеют место боли в животе, выпот в брюшную полость, признаки поражения суставов, дизурические явления; из параклинических данных – схожесть клеточного и биохимического состава асцитической жидкости, отсутствие реакции на туберкулин.

Диагноз верифицирован благодаря использованию таких методов диагностики, как лапароскопия, бактериологическое и гистологическое исследования биопсийного материала.

Больная Р., 1961 г.р., поступила 01.02.84 г. с жалобами на сухость во рту, жажду, тошноту, боли в околопупочной, гипогастральной и поясничной областях, вздутие и увеличение объема живота, последовательные боли в суставах (коленном, локтевом, мелких суставах кисти), сопровождающиеся припуханием, а также субфебрилитет, зуд кожи, выделения из половых органов.

В анамнезе имеются указания на абдоминально-суставной синдром, впервые появившийся в возрасте 4 лет, что дало основание заподозрить ревматизм, произвести санацию ротовой полости, тонзилэктомию, противоревматическое лечение, оказавшееся неэффективным. Указанный синдром повторялся периодически. В 1981 г. больная дважды была оперирована по поводу паховых грыж. Во время операций установлено наличие серозного экссудата, цитологическое исследование которого навело на подозрение о злокачественном новообразовании, однако при обследовании этот диагноз был исключен. Больная неоднократно была госпитализирована в различные учреждения, где были исключены системные заболевания и ПБ.

Отмечает контакт с туберкулезным больным. Из гинекологического анамнеза отмечены болезненные менструации, сопровождающиеся повышением температуры, нарушение менструальной функции после замужества по типу пройоменореи.

Из данных объективного исследования: субфебрилитет, живот слегка вздут, болезненный в области пупка, правее и ниже него; в свободной брюшной полости определяется жидкость; тело матки в retroflexsio-versio, гипопластичное, подвижное, болезненное при пальпации; придатки с двух сторон укорочены, рубцово-деформированы, в спайках, правый придаток увеличен (4×5 см), болезнен при пальпации. Проба Зимницкого выявила изогипостенурию.

Произведен парацентез брюшной полости, получена жидкость соломенно-желтого цвета со следующим составом: эритроциты — 3—16 в п/зр, единичные лимфоциты, глюкоза — 90 мг%, хлориды — 108 мэкв/л; кальций — 8,4 мг%, фосфор — 1,92 мг%, белок — 4,38 г%. Бактериоскопия и посев на БК отрицательны.

Длительное течение заболевания, боли в животе, периодическое скопление жидкости, отсутствие эффекта от проведенной противотуберкулезной терапии явились показаниями к диагностической лапаротомии.

13.03.84 г. произведена операция: обнаружен серозно-геморрагический экссудат в объеме 1500 мл; стенки брюшины, кишечник, внутренние половые органы с резко утолщенными, инъецированными, легко кровоточащими сосудами, местами на них белесоватые высыпания. Правый яичник увеличен (5×4 см), кистозно перерожден.Правая маточная труба увеличена, утолщена, в спайках, с инъецированными сосудами, у фибриальных отделов подкравливает. Левая маточная труба и яичник изменены аналогично, но в меньшей степени. Брыжейка несколько рыхлая и желтого цвета. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. Печень и селезенка визуально не изменены. Произведена сальпингоовариоэктомия справа. Гистологическое заключение: кисты правого яичника; кровоизлияния в яичник; аденоматозная пролиферация эпителия маточной трубы с дисплазией; признаков туберкулезного или опухолевого роста не обнаружено.

Гистологическое заключение не дало возможности трактовать клинику заболевания с целью проведения адекватного лечения. Гистологические срезы консультированы в Ленинградском НИИ туберкулеза на кафедре патологической анатомии. Заключение гистолога: в срезах участки ткани яичника и стенки маточной трубы. В

яичнике и маточной трубе видны сосуды с резко утолщенными стенками, встречаются частично и полностью облитерированные сосуды. Кроме того, в ткани яичника – мелкие глыбки гомогенных оксифильных масс. Вышеописанные изменения дают основание диагностировать первичный амилоидоз.

На основании гистологического заключения и клиники заболевания поставлен диагноз: ПБ (абдоминально-суставная форма). Первичный локальный опухолевидный амилоидоз с преимущественным поражением висцеральной и париетальной брюшины, яичников, маточных труб. Асцит. Амилоидоз почек.

Принимая во внимание выделение авторами [5,7,15] амилоидоза при опухолях эндокринных органов как локальной формы семейного амилоидоза, а также тот факт, что яичник наряду с щитовидной, паращитовидными и поджелудочной железами относится к эндокринным органам и что при гистологическом исследовании его ткани обнаружена аденоматозная пролиферация, следует считать описанный случай локальной формой амилоидоза.

В заключение следует отметить, что туберкулез гениталий и серозных оболочек часто сочетается с поражением крупных и мелких суставов.

Клиническая картина туберкулеза гениталий, осложненного туберкулезным перитонитом и асцитом, и ПБ с амилоидозом имеет ряд общих симптомов.

В дифференциальной диагностике туберкулеза гениталий, осложненного туберкулезным перитонитом, важная роль придается лапаротомии и лапароскопии с гистологическим исследованием материала.

Поступила 14.01.97

ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՅՈԶԱՅԻՆ ՊԵՐԻՏՈՆԻՏՈՎ ԲԱՐԴԱՑԱԾ ԿԱՆԱՆՑ ՍԵՌԱԿԱՆ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՅՈԶԻ ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄԸ

Օ.Լ.Սոցկայա, Մ.Դ.Սաֆարյան, Ի.Ն.Դանիելյան

Հետազոտության նպատակն է տուբերկուլյոզային պերիտոնիտով բարդացած կանանց սեռական օրգանների տուբերկուլյոզի և ամիլոիդոզով բարդացած պարբերական հիվանդության տարբերակիչ ախտորոշման հիմնական ուղղությունների պարզաբանումը:

Ներկայացված է 3 կլինիկական դիտարկում, այդ թվում նաև տեղային ուռուցքանման ամիլոիդոզի դեպք:

Ցույց է տրված, որ տուբերկուլյոզային պերիտոնիտով բարդացած կանանց սեռական օրգանների տուբերկուլյոզի տարբերակիչ ախտորոշման մեջ մեծ է լապարատոմիայի և լապարասկոպիայի դերը՝ նյութի հետագա հիստոլոգիական հետազոտությամբ:

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS OF GENITAL ORGANS COMPLICATED WITH TUBERCULOUS PERITONITIS IN WOMEN

O.L.Sotskaya, M.D.Safarian, I.N.Danielian

The aim of the research is to determine the main directions of differentiation of the genital tuberculosis complications and tuberculous peritonitis in women.

3 clinical observations are given, including a case of local tumor-like amyloidosis.

The importance of laparoscopy and laparotomy and their main role in further histologic study of the women having tuberculous peritonitis is stated.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Виноградова О.М., Серов В.В.* Первичный системный амилоидоз. М., 1976.
2. *Виноградова О.М.* Первичный и генетический варианты амилоидоза. М., 1980.
3. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология (Руководство для врачей). М., 1989.
4. *Рабухин А.Е.* Туберкулез органов дыхания у взрослых. М., 1976.
5. Справочник по ревматологии (под ред. В.А.Насоновой). М., 1995.
6. *Серов В.В., Шамов И.А.* Амилоидоз. М., 1977.
7. *Шамов И.А.* Амилоидоз. Махачкала, 1970.
8. *Heller H., Sohar E., Gafni.* Leukaemia amyloidosis Proceed. 8th congr., Basel-New York, 1964, p. 833.

УДК 616.43/45

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ СИНДРОМОМ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

И.О.Карапетян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, ЦПС и СЗ/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: нейрообменно-эндокринный синдром, гормоны, иммунная система

Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем обеспечивает гомеостатическую регуляцию организма [2,11,13,14]. Нарушение этого взаимодействия играет ведущую роль в развитии нейроэндокринного синдрома (НЭС). Известно, что динамика развития НЭС зависит от продолжительности заболевания и определяется его тяжестью (I, II, III степень) [3,4]. При III степени тяжести НЭС выявлена выраженная функциональная гиперпролактинемия [3].

Известно, сколь разнообразным действием обладает пролактин на иммунную систему [8,15].

Целью работы является изучение ряда характеристик иммунной системы у данной группы больных.

Материал и методы

Обследованы 43 женщины в возрасте 18—39 лет, у которых на основании анамнеза, клинических и параклинических методов был поставлен диагноз НЭС III степени тяжести. Выделены две контрольные группы: здоровые женщины (32) и оперированные (24). Степень тяжести НЭС определялась по квантификационной шкале, в основе которой лежат наследственные, клинические, лабораторные признаки.

Клиническая картина характеризовалась наличием психоэмоциональных, вегетососудистых и эндокриннообменных нарушений. Ведущими клиническими симптомами являлись нарушения менструального цикла (90.7%), патологический рост волос (86%), излишняя масса тела (74.4%), бесплодие I° (47%), психоэмоциональная неустойчивость (76.7%), полосы растяжения на теле (93%), acne vulgaris (74.4%), изменения в молочных железах по типу диффузной и очаговой мастопатии (67.4%).

При установлении диагноза использовался общепринятый в гинекологической практике алгоритм обследования больных с нейроэндокринной патологией, который включал антропометрические, рентгенологические, сонографические методы исследования, биохимические показатели состояния жирового, белкового, углеводного обменов, "тесты функциональной диагностики" для оценки состояния овариальной функции. Спектр гормональных исследований включал определение в крови уровня ФСГ, ЛГ, ПРЛ радиоиммунологическим методом тест-наборами фирмы SIS-SORYN.

Лимфоциты из периферической крови выделены в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-верографин [6]. Т-клетки и их субпопуляции определялись в цитотоксическом тесте с помощью моноклональных антител, а уровень естественной киллерной активности – по способности мононуклеаров лизировать клетки эритромиелолейкозной линии К-562. Клетки-мишени метились H^3 уридином (*3мкКи/мл*), соотношение эффектор/мишень составило 50:1; 25:1; 12.5:1. Уровень пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию митогенами определяли по включению H^3 тимидина.

В работе приводятся среднеарифметические величины и их доверительные интервалы при $p \leq 0.01$.

Результаты и обсуждение

Гормональные показатели у группы больных НЭС III степени тяжести с функциональной гиперпролактинемией характеризовались уровнем ФСГ в пределах нормальных значений (14±4.0 при норме 15±3.4 *МЕ/л*), повышением ЛГ (40±9.2 при норме 17±3.6, $P \leq 0.01$), что способствовало повышению индекса ЛГ/ФСГ (в среднем 2.8±0.3, $P < 0.05$).

Изучение количественных и функциональных характеристик Т-системы выявило уменьшение абсолютного количества Т-клеток, причем уменьшается соотношение Т-клеток, обладающих хелперными и киллер-супрессорными характеристиками (табл. 1).

Пролактин повышает соотношение СД4/СД8 клеток у безтимусных мышей *nude*, которым трансплантировали тимус [9].

Как следует из данных табл. 1, несмотря на выраженную гиперпролактинемию, наблюдается снижение регуляторного соотношения СД4/СД8 клеток, что указывает на нарушение нейроэндокринных и иммунных взаимодействий.

Изучение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогенную стимуляцию выявило ее угнетение. Известно, что пролактин играет важную роль в ИЛ-2 зависимой пролиферации Т-клеток [7,10], он обладает способностью индуцировать in vitro экспрессию рецепторов к ИЛ-2 на селезеночных лимфоцитах крысы [12], а также восстанавливать угнетенный вследствие травмы или геморрагии пролиферативный ответ клеток селезенки мышей.

Таблица 1

Количественная и функциональная характеристика Т-клеток при НЭС III степени с функциональной гиперпролактинемией M±Ip (p≤0.01)

Показатели	Контроль I (n=32)	Контроль II (n=24)	НЭС (n=26)
Т-клетки (СД3), % *тыс/мкл*	62,4±5,8 1,2±0,07	–	47,1±5,1 0,92±0,11
Т-клетки-хелперы (СД4), % *тыс/мкл*	38,2±4,1 0,73±0,08	–	21,5±0,24 0,45±0,05
Т-клетки-киллеры-супрессоры (СД8) %, *тыс/мкл*	20,5±2,2 0,39±0,04	–	19.2±0,23 0.41±0,04
СД4/СД8	1,87±0,2	–	1,1±0,13
Пролиферативный ответ на Кон-А, *имп/мин*	45426±8276	24876±5154 (40255±8974)	22397±4675 (21257±5376)

Примечание. В скобках приведены данные пролиферативного ответа лимфоцитов, обработанных пролактином

Мы также изучали влияние ПРЛ на пролиферативный ответ лимфоцитов у больных НЭС. В качестве контроля служили лимфоциты больных через 24 *ч* после ампутации матки (контроль II), т.е. с заведомо угнетенным пролиферативным ответом лимфоцитов на стимуляцию митогенами.

Как показали наши исследования, обработка in vitro лимфоцитов пролактином от больных НЭС с функциональной гиперпролактинемией не приводила к какому-либо существенному изменению уровня их пролиферативного ответа на митогенную стимуляцию (табл. 1). В то же время ПРЛ усиливает угнетенный пролиферативный ответ лимфоцитов оперированных больных (ампутация матки). Эти данные указывают на глубину поражений нейроэндокринной и иммунной систем при НЭС III степени.

Изучение состояния естественной киллерной активности выявило, что у всех больных НЭС III степени с функциональной гиперпролактинемией уровень естественной киллерной активности был снижен (табл. 2).

Таблица 2

Уровень естественной киллерной активности у больных НЭС III степени с функциональной гиперпролактинемией

Группа	Соотношение Э:М		
	50:1	25:1	12,5:1
Контроль I	63,2±6,1	52,6±5,7	40,1±5,5
Больные НЭС	45,2±5,3	35,4±3,7	22,9±2,3

Таким образом, у больных НЭС III степени с функциональной гиперпролактинемией имеют место глубокие нарушения в механизме взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем.

Поступила 01.03.98

ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԻՊԵՐՊՐՈԼԱԿՏԻՆԵՄԻԱՅՈՎ ՆՅԱՐԴԱՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ-ՆԵՐԶԱՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՇՈՎ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՏԱՐԻՔԻ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԸ

Ի.Հ.Կարապետյան

Ֆունկցիոնալ հիպերպրոլակտինեմիայով III աստիճանի նյարդափոխանակման-ներզատական համախտանիշով հիվանդների մոտ նկատվում է T-բջիջների բացարձակ քանակի ու հելպերային և քիլեր-սուպրեսոր բնութագրով T-բջիջների փոխհարաբերության փոքրացում:

Հայտնաբերվել է նույնպես լիմֆոցիտների պրոլիֆերատիվ պատասխանի մակարդակի ընկճում միտոգենային խթանման հանդեպ, ինչպես նաև բնական քիլերային ակտիվության մակարդակի իջեցում:

Հայտնաբերվել է նյարդաներզատական և իմունային համակարգերի փոխհարաբերության մեխանիզմների արտահայտված խանգարումներ:

CHARACTERISTICS OF IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH NEUROEXCHANGE-ENDOCRINE SYNDROME

I.H.Karapetian

In patients with neuroexchange-endocrine syndrome of III degree and functional hyperprolactinemia a decrease of the total quantity of T-cells and interrelation of T-helper and T-killer properties have been revealed. In this group of patients inhibition of the level of proliferative response of lymphocytes to mitogenic stimulation, decrease of the level of natural killer activity have been found out. Expressed disorders of the mechanisms of interaction of the neuroendocrinal and immune systems have been observed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вихлеева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии. М., 1997.
2. *Кетлинский А.С. с соавт.* Эндокринные иммуномодуляторы. СПб., 1992.
3. *Карапетян И.О., Гамбаров С.С., Мириманова Р.П.* Мед. наука Армении, 1997, 37, 3-4, с. 153.
4. *Мириманова Р.П., Карапетян И.О., Мокацян Р.Г.* Мет. реком., Ереван, 1993.
5. *Сметник В.П., Тумилович Л.* Неоперат. гинекология. СП6, 1995.
6. *Boym A.* Scand. J. Clin. and Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
7. *Clevenger et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990, 64:60-4.
8. *Clevenger et al.* Science, 1991, 253, p. 77.
9. *Gaufo G.O., Diamond M.C.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93:4164-9.
10. *Khosraviani M., Davis S.L.* Domest. Anim. Endocrinol., 1996, 13, p. 139.
11. *Lee Y.B., Kim S.U.* Neurochem., 1997, 69, .97, S. 178.
12. *Mukherjee P. et al.* Endocrinology, 1990, 126:88-94.
13. *Pawlikovski M. et al.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1, 3, p. 149.
14. *Spangelo B.L., Gorospe W.C.* Neuroendocrinol., 1995, 16 (I), p. 1.
15. *Zellweger et al.* J. Surg. Res., 1996, 63:53-8.

УДК 616-006:576.351:677.51

УРОВЕНЬ МИКРОЯДЕР И ДРУГИХ ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ В ЭКСФОЛИАТИВНЫХ КЛЕТКАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГИРСУТИЗМОМ

Н.С.Вартазарян, Г.Г.Залинян, Р.М.Арутюнян, Г.Г.Долян, И.В.Симонян

/Кафедра генетики и цитологии Ереванского государственного университета, НИЦ по охране здоровья матери и ребенка РА/ 375049 Ереван, ул. Чаренца, 8

Ключевые слова: микроядерный тест, синдром гирсутизма, ядерные аномалии, эксфолиативные клетки, гиперандрогения

Микроядерный тест является достаточно доступным общепринятым цитогенетическим критерием оценки влияния различных мутагенных факторов. Повышение уровня микроядер в эксфолиативных клетках может являться также определенным критерием патологического состояния организма. Так, показано, что при некоторых наследственных заболеваниях и инфекциях количество клеток с микроядрами возрастает [6]. Подобное явление отмечено и в эксфолиативных клетках ротовой полости больных аллергозами [1].

При гиперандрогениях различного происхождения наиболее часто встречающимся симптомом является гирсутизм. Показано, что женщины, страдающие гирсутизмом, относятся к "лицам с экстремальным вариантом кариотипа" [4]. У подобных индивидов хромосомы намного чувствительнее к действию экзогенных мутагенов [3].

Цель настоящей работы состоит в изучении уровня микроядер и других ядерных аномалий в эксфолиативных клетках ротовой полости женщин, страдающих синдромом гирсутизма.

Материал и методы

Материалом исследований служили эксфолиативные клетки ротовой полости 25 женщин, страдающих гирсутизмом, находящихся на учете и лечении в НИЦ по охране здоровья матери и ребенка РА. Контрольную группу составляли 26 здоровых женщин-рожениц. Применен метод анализа микроядер эксфолиативных клеток слизистой ротовой полости, предложенный Stich и соавторами [7].

С внутренней стороны щеки и нижней губы соскабливались клетки, которые наносились на предметное стекло. Высушенные на воздухе мазки фиксировались в смеси метилового спирта и ледяной уксусной кислоты в соотношении 3:1. Препараты окрашивали реакцией Фёльгена при обработке в 1N растворе HCl с последующим гидролизом в HCl при t=60°C, затем помещали в раствор HCl комнатной температуры. Красили в реактиве Шиффа с последующей подкраской лихтгрюном. Окраска и анализ эксфолиативных клеток слизистой ротовой полости проводились по методике, принятой в лаборатории цитогенетики ЕГУ [2]. От каждого индивида изучали по 2000 клеток (всего изучено 104 000 клеток). Анализ количества микроядер проводили применением критериев, предложенных Countriman с соавторами [5], а также с использованием U-теста Mann-Whitney.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показывают, что уровень микроядер (МЯ) у женщин, страдающих синдромом гирсутизма, статистически достоверно в 3.28 раз выше по сравнению с таковым у здоровых женщин-рожениц, а уровень клеток с МЯ в 1,78 раз выше по сравнению со здоровыми роженицами (табл. 1).

Таблица 1

Уровень микроядер в эксфолиативных клетках ротовой полости женщин, страдающих гирсутизмом, и здоровых рожениц

Исследуемые группы	Средний возраст	Количество изученных клеток	Число клеток с МЯ (‰)	Число МЯ (‰)
Женщины, страдающие гирсутизмом, n=25	35,24	52 000	2,30±0,18*	4,24±0,50**
Контроль (здоровые роженицы), n=26	24,77	54 000	1,29±0,08	1,29±0,10

* – $p<0,01$; ** – $p<0,01$.

В последние годы предложен учет других ядерных аномалий, которые не связаны с образованием истинных МЯ, однако позволяют судить о генотоксическом и цитотоксическом эффектах. Нами проводился анализ таких ядерных аномалий, как бинуклеаты (наличие в одной клетке двух ядер), конденсированный хроматин, кариорексис (ядро, сегментированное на отдельные разрозненные фрагменты), пикноз (ядро с сильно уплотненным хроматином и уменьшенное в размере), кариолизис (лизис ядра при наличии ядерной оболочки) и феномен "сломанное яйцо" (маленькое ядро, связанное мостиком с основным ядром клетки) [8,10]. Результаты проведенного анализа ядерных аномалий в клетках слизистой ротовой полости в обеих исследованных группах приведены в табл. 2.

Таблица 2

Частота ядерных аномалий на 1000 клеток в эксфолиативных клетках ротовой полости у здоровых рожениц, а также у женщин, страдающих синдромом гирсутизма

Изучаемые параметры	Женщины, страдающие гирсутизмом	Контроль (здоровые роженицы)
Бинуклеаты	3,40±0,31	4,44±0,46
Кариолизис	0,00±3,50	0,21±0,15
Кариорексис	2,18±0,26	2,17±0,41
Конденсированный хроматин	8,66±1,27	5,88±0,31
Пикноз	0,96±0,18	1,26±0,31
"Сломанное яйцо"	0,00±3,50	0,00±3,44

Как показывают полученные нами данные, ядерные аномалии в обеих исследованных группах статистически достоверно не отличаются друг от друга. Несмотря на это, все выявляемые ядерные аномалии необходимо учитывать, поскольку при действии некоторых химических агентов их количество может возрастать [9].

Таким образом, проведенное исследование по выявлению уровня МЯ и других ядерных аномалий в эксфолиативных клетках слизистой ротовой полости двух изучаемых групп женщин, показало статистически достоверное возрастание как числа клеток с МЯ, так и МЯ в 1000 клетках у женщин, страдающих гирсутизмом, по сравнению со здоровыми роженицами, и не выявило достоверных отличий в уровне наблюдаемых ядерных аномалий в этих группах, что совпадает с данными литературы [4].

Поступила 03.12.97

ՄԻԿՐՈԿՈՐԻԶՆԵՐԻ ԵՎ ԱՅԼ ԿՈՐԻԶԱՅԻՆ ԱՆՈՄԱԼԻԱՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԸ ԱՌՈՂՋ ԵՎ ՀԻՐՍՈՒՏԻԶՄՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ ԿԱՆԱՆՑ ԲԵՐԱՆԻ ԽՈՌՈՉԻ ԷՔՍՖՈԼԻԱՏԻՎ ԲՋԻՋՆԵՐՈՒՄ

Ն.Ս.Վարդազարյան, Գ.Գ.Զալինյան, Ռ.Մ.Հարությունյան,
Գ.Գ.Դոլյան, Ի.Վ.Սիմոնյան

Կանանց երկու խմբերում՝ առողջ ծննդկանների և հիրսուտիզմով տառապողների մոտ ուսումնասիրվել է միկրոկորիզների և այլ կորիզային նյութի անոմալիաները բերանի խոռոչի էքսֆոլիատիվ բջիջներում:

Պարզվել է, որ միկրոկորիզների մակարդակը հիրսուտիզմով տառապող կանանց մոտ ըստ վիճակագրական տվյալների զգալիորեն բարձր է առողջ կանանց համեմատությամբ և կազմում է 4,24±0,5%:

Կորիզային նյութի անոմալիաները չեն տարբերվում միմյանցից ուսումնասիրված երկու խմբերում:

Միկրոկորիզների և կորիզային նյութի անոմալիաների համեմատական վերլուծությունը կարող է կիրառվել տարբեր ռիսկի խմբերի էպիդեմիոլոգիական հետազոտումների ժամանակ:

INCIDENCE OF MICRONUCLEI AND OTHER NUCLEAR ANOMALIES IN THE EXFOLIATED ORAL MUCOSA CELLS IN HIRSUTE AND HEALTHY WOMEN

N.S.Vartazarian, G.G.Zalinian, R.M.Haroutunian,
G.G.Dolian, I.V.Simonian

In two groups consisting of healthy and hirsute women the levels of micronuclei and other nuclear anomalies in exfoliated cells have been studied.

It has been shown, that in cells of hirsute women the frequency of micronuclei is statistically significantly higher, than in group of healthy women and is equal to 4,24±0,5‰.

The level of different nuclear anomalies was the same in two investigated groups.

Micronucleus assay in corellation with other nuclear anomalies can be applied in epidemiological research in the groups of genetic risk.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айрян А.П., Оганесян Г.Г., Арутюнян Р.М.* Биол. ж. Армении, 1990, 43, 6, с. 528.
2. *Арутюнян Р.М., Туманян Э.Р., Ширинян Г.С.* Цитология и генетика, 1990, 24, с. 57.
3. *Дружинин В.Г.* Цитология, 1990, 32, 8, с. 847.
4. *Мартиросян А.А.* Генеалогическое, дерматоглифическое и цитогенетическое исследование гирсутного фенотипа у женщин-армянок с эндокринными нарушениями. Автореф. дис. канд. биол. наук, Ереван, 1996.
5. *Countriman P.I., Neddle J.A.* Mutat. Res., 1976, 67, p. 321.
6. *Rosin M.* Mutat. Res., 1992, 287, 2, p. 265.
7. *Stich H.F., Curtis R., Parida B.B.* Int.G.Cancer, 1982, 30, p.553.
8. *Titenko-Holland N., Lee E. Moore, Martyn T. Smith.* Mutat. Res., 1994, 312, 1, p. 39.
9. *Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W.* Amer. J. Epidemiol., 1991, 134, 8, p. 840.
10. *Tolbert P.E., Shy C.M., Allen J.W.* Mutat. Res., 1992, 271, 1, p. 69.

УДК 616.314

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.Р.Гаспарян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра ортопедической стоматологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: окклюзия, моляр, зуб-антагонист, индекс разрушения окклюзионной поверхности, коэффициент пропорциональности сегмента, ортопедическая конструкция

Сохранение жевательной группы зубов является одной из актуальных проблем современной стоматологии. Известно, что первые моляры являются "ключом окклюзии". Потеря первых моляров в юношеском и молодом возрасте сопровождается быстрым развитием зубочелюстных деформаций и изменениями в височно-нижнечелюстных суставах [1,2,3,7, 11-13]. Этой проблеме посвящены исследования, проводимые в последние годы на кафедре ортопедической стоматологии ЕрГМУ [5,6,9].

На высокую частоту неплотного контакта окклюзионной поверхности с антагонистом вне зависимости от пломбировочного материала указывает в своей работе В.Ю.Миликевич [8]. Кроме того, при разрушении контактных точек с рядом стоящими зубами происходит постоянная травматизация десневого сосочка, в результате чего разрушается эпителиальный покров и происходит воспалительная инфильтрация подэпителиальной ткани. Вышесказанное обуславливает необходимость комплексного ортопедического и ортодонтического лечения.

Целью настоящей работы является определение эффективности различных конструкций при ортопедическом лечении патологии твердых тканей и удаленных жевательных зубов в профилактике деформаций зубных рядов у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Для выполнения поставленных задач нами был проведен осмотр 114 лиц молодого возраста. Из общих клинических методов оценки стоматологического статуса использовали: опрос, внешний осмотр, общепринятые оценки состояния зубов, зубных рядов, слизистой оболочки полости

рта и тканей пародонта. К изменениям твердых тканей жевательных зубов мы отнесли наличие пломбы при полостях-пломбах типа О, ОМ, ОД и МОД с индексом разрушения окклюзионной поверхности зуба (ИРОПЗ)>0,6, отколы твердых тканей жевательных зубов, отсутствие контактных точек с рядом стоящими зубами или зубами-антагонистами. Принятые на лечение больные имели ортогнатический или прямой прикус.

Для выявления характерных площадок смыкания на окклюзионной поверхности жевательных зубов в центральной окклюзии непосредственно во рту был использован метод окклюзиограммы. Данный метод, исходя из характера, величины и количества контактных точек на окклюзионной поверхности, позволяет судить о функциональном состоянии зубочелюстного аппарата до и после проведенного ортопедического лечения.

Исследование окклюзионных контактов у каждого обследуемого производили дважды: до и после ортопедического лечения. Одновременно со снятием диагностических оттисков в первый день посещения получали окклюзиограмму, на которой изучали характер контактов зубов до ортопедического лечения. Исходя из характера окклюзионных контактов на окклюзиограмме и данных биометрических измерений диагностических моделей челюстей, выбирали наиболее целесообразный вид ортопедической конструкции. После восстановления целостности зубных рядов характер контактов фиксировали на окончательной окклюзиограмме. При визуальном анализе основывались на количественном подсчете числа окклюзионных контактов в области жевательных зубов (от четвертого до седьмого включительно) на стороне разрушенного моляра и на интактной стороне. Такой способ оценки прост, доступен и достаточно информативен для применения в практической стоматологии. Изучение параллельности зубов проводилось после анализа моделей в артикуляторе и оценки рентгеновских снимков. Для оценки степени разрушения твердых тканей жевательных зубов использовали ИРОПЗ, предложенный В.Ю.Миликевичем [8].

Контур боковых зубов на миллиметровой бумаге изображали графически. На полученных моделях все точки, лежащие на окклюзионной поверхности зубных рядов верхней и нижней челюстей в положении центральной окклюзии, отстоят от основания модели верхней челюсти точно на таком же расстоянии, на каком в полости рта они отстоят от зрачковой и камперовской линии в центральной окклюзии. Для этого на миллиметровой бумаге проводили горизонтальную линию, которая соответствовала камперовской. Затем, измерив расстояние от основания модели до бугра бокового зуба при помощи штангенциркуля, откладывали его от проведенной линии вниз. Полученный отрезок соответствовал расстоянию между бугром моляра и камперовской линией. Измерения проводили с точностью до 0,05 *мм* в следующем порядке: дистальный –

небный, дистальный – щечный; медиальный – небный, медиальный – щечный. Расстояние между буграми на графике обозначали условно по 2 *мм*. Полученные точки соединяли ломаной линией. Аналогично проводили измерение на противоположной стороне челюсти. Полученное графическое изображение позволило наглядно представить положение каждого бугра боковых зубов относительно камперовской линии.

Для объективной оценки пропорциональности жевательных сегментов использовали методику, в основе которой лежит установление зависимости между суммой поперечных размеров четырех резцов и длиной каждого зубного сегмента внутри всей жевательной группы, выраженных через относительную величину.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Excel-97 по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Впервые на основании клинического обследования и метода окклюзиографии нами изучено состояние контактных площадок на окклюзионной поверхности зубов с пломбами. Установлено, что из всего числа пломбированных жевательных зубов около 81% имеют атипичные контактные площадки с зубами-антагонистами, а 19% контакта с ними не имеют. В основном данную группу зубов составили депульпированные жевательные зубы (табл. 1).

Процент вычисляли по отношению ко всем пломбированным жевательным зубам. Из всей группы жевательных зубов чаще других не имеют контакта с антагонистом первый моляр и первый премоляр, второй премоляр и второй моляр.

Таблица 1

Распределение атипичных контактов с зубами-антагонистами среди премоляров и моляров

Жевательный	Вид контакта с зубами-антагонистами			
зуб	атипичный контакт		отсутствие контакта	
	абс.	%	абс.	%
I премоляр	54	14,7	17	4,6
II премоляр	43	11,7	15	4,2
I моляр	153	41,6	29	7,8
II моляр	47	12,9	9	2,5
Всего	297	80,9	70	19,1

Все разновидности изменения окклюзионных взаимоотношений нами были выделены в две основные группы: без смещения зуба-

антагониста и со смещением. В свою очередь в первой группе выделены две подгруппы: с сохранением различной степени контакта с зубами-антагонистами и с наличием промежутка между антагонирующей парой зубов.

Степень тяжести разрушения пломбировочного материала или твердых тканей зуба мы представили следующим образом:

I степень – разрушение бугров жевательных зубов; II степень – разрушение коронки зуба на 1/2 ее высоты; III степень – разрушение коронки зуба до уровня десневого края; IV степень – отсутствие небной и язычной поверхностей с сохранением вестибулярной; V степень – отсутствие вестибулярной поверхности зуба с сохранением оральной; VI степень – отсутствие проксимальных поверхностей зуба.

Дальнейший анализ окклюзионной поверхности жевательных зубов после пломбирования показал, что атипичное расположение и количество контактных площадок находится в прямой зависимости от степени разрушения окклюзионной поверхности, вида пломбировочного материала, анатомической формы зуба и характера взаимоотношений с зубами-антагонистами и рядом стоящими зубами.

Все многообразие выявленных нами атипичных контактов между зубами-антагонистами, которые возникают после пломбирования жевательных зубов различными пломбировочными материалами, позволило выделить 7 основных разновидностей: сохранение единичных точечных контактов с зубами-антагонистами; отсутствие контактных площадок смыкания; перемещение вестибулярных бугров жевательного зуба верхней челюсти в сочетании с разрушенной вестибуло-окклюзионной поверхностью зуба на нижней челюсти; перемещение небного бугра жевательного зуба на верхней челюсти в сочетании с разрушенной язычной поверхностью зуба нижней челюсти; плоскостной горизонтальный контакт между зубами-антагонистами; перемещение дистальных или медиальных бугров верхних жевательных зубов в сочетании с разрушением проксимальных поверхностей у них на нижней челюсти; наклон рядом стоящих зубов в сторону зуба с разрушенной коронковой частью или дефекта.

Таким образом, после пломбирования функциональная ценность жевательных зубов в большинстве случаев неполноценна.

Полное представление о состоянии жевательной поверхности зубов после пломбирования дополняется изучением степени разрушения ее по показателям ИРОПЗ. Полученные данные представлены в табл. 2, из которой следует, что количество жевательных зубов с полостями-пломбами типа О, ОМ, ОД при ИРОПЗ 0,3–0,5 почти одинаково, при ИРОПЗ 0,6 количество полостей-пломб типа О приближается к полостям-пломбам МОД. Однако при всех типах полостей-пломб, изученных нами, более 50% пломбированных жевательных зубов имеют ИРОПЗ 0,6.

Таблица 2

Распределение поражений твердых тканей жевательных зубов в зависимости от величины ИРОПЗ

Тип полости	О		ОМ	ОД	МОД	
ИРОПЗ	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0,3–0,5	119	19,3	161	19,9	-	-
0,6	399	64,7	453	56,1	332	63,7
0,8	99	16,0	193	24,0	189	36,3

При разрушении коронковой части зуба проведено биометрическое исследование диагностических моделей и вычисление коэффициента пропорциональности сегментов (КПС). Изучение КПС при наличии полостей-пломб типа ОМ, ОД и МОД показало, что закономерным является симптом медиального смещения вторых моляров, что проявляется в уменьшении сегментов К6, К7 и незначительном увеличении сегмента К5, особенно на нижней челюсти по сравнению с нормой. Сегмент К4 во всех случаях оставался без изменений. Изменение сегментов во многом зависит от типа полости-пломбы (табл. 3). Клинически изменение коэффициентов проявляется, как появление трем между премолярами, при дистальном наклоне второго премоляра и медиальном наклоне второго моляра.

Таблица 3

Сравнительный анализ КПС в зависимости от типа полости-пломбы на первом моляре при ИРОПЗ ≥ 0,6 (M±m)

Тип полости	Интактная сторона челюсти			Сторона челюсти с разрушенной коронкой зуба		
	5	6	7	5	6	7
верхняя челюсть						
ОМ	0,68±0,01	1,01±0,01	1,34±0,01	0,69±0,02	1,01±0,01	1,34±0,02
ОД	0,69±0,02	1,02±0,02	1,33±0,02	0,69±0,01	0,98±0,01	1,33±0,02
МОД	0,69±0,01	1,02±0,01	1,33±0,01	0,71±0,01	0,97±0,01	1,32±0,02
О	0,67±0,02	1,02±0,02	1,32±0,01	0,67±0,02	1,01±0,02	1,32±0,01
нижняя челюсть						
ОМ	0,88±0,01	1,35±0,01	1,78±0,02	0,89±0,01	1,35±0,01	1,78±0,01
ОД	0,88±0,01	1,34±0,01	1,77±0,01	0,88±0,02	1,31±0,02	1,77±0,01
МОД	0,87±0,01	1,35±0,01	1,79±0,02	0,88±0,02	1,33±0,01	1,79±0,02
О	0,88±0,02	1,35±0,02	1,79±0,02	0,88±0,01	1,35±0,02	1,79±0,01

Установленный факт изменения жевательных сегментов объективно доказывает системный сдвиг жевательных зубов. Следовательно, начальные симптомы вторичного перемещения зубов, то есть горизонтальной формы деформации зубного ряда, проявляются уже в период нарушения контактных точек с рядом стоящими зубами.

При разрушении окклюзионной поверхности зубы-антагонисты смещаются вертикально в сторону разрушенного участка пломбы, поэтому с целью объективной регистрации начальных симптомов развития вертикальной формы деформации зубных рядов мы применили графический метод получения профилограмм. Контролем служила противоположная интактная сторона челюсти. Анализ профилограмм показал, что при этом происходит значительное изменение контуров зубов, перемещение зубных бугров, деформация зубных рядов, что значительно осложняет лечение.

Таким образом, нами установлено, что при наличии пломб, имеющих неправильно сформированную жевательную поверхность или стертость пломбировочного материала, а также его разрушение вместе с тканями зуба, изменение положения бугров-антагонистов по отношению к горизонтальной плоскости является начальным симптомом развития деформации зубного ряда.

Результаты эпидемиологической, клинической и биометрической оценки состояния жевательной группы зубов явились основанием для разработки клинических показаний при лечении патологии твердых тканей и удаленных жевательных зубов различными ортопедическими конструкциями.

Нами определены следующие рекомендации в зависимости от степени тяжести разрушения окклюзионной поверхности, а также от соотношения с зубами-антагонистами. При разрушении жевательных бугров и неизмененном положении антагонистов возможно восстановление окклюзионной поверхности профилактической металлокерамической или металлической цельнолитой коронкой. При наклоне рядом стоящих зубов, когда изготовить коронку обычным способом не представляется возможным, показана литая накладка с функционально оформленной жевательной поверхностью. Если же при разрушении коронки зуба до десневого края анатомическая высота коронок зубов больше 3 *мм*, можно изготовить культевую-штифтовую вкладку с дальнейшим покрытием ее искусственной коронкой.

При наличии адентии предлагается изготовить цельнолитой несъемный протез, при этом для достижения высокого эстетического эффекта достаточно облицевать только те коронки и фасетки, которые у данного пациента видны [4,10].

Отдаленные результаты лечения показывают, что своевременно изготовленные несъемные протезы на жевательные зубы предупреждают появление начальных симптомов нарушения в макроструктуре зубных ря-

дов при патологии твердых тканей. Целенаправленное с функциональным оформлением моделирование жевательной поверхности и искусственных коронок и фасеток восстанавливает функцию зубов, потерявших контакт с антагонистами. Нашими исследованиями доказано, что наиболее физиологически полноценными являются коронки и фасетки с функционально-оформленной жевательной поверхностью.

Поступила 01.03.98

ՁԱՆԱԶԱՆ ՕՐԹՈՊԵԴԻԿ ԿՈՆՍՏՐՈՒԿՑԻԱՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴՆԵՐԻ ԱՏԱՄՆԱՀԱՐԵՐԻ ԱՐԱՏՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ ԵՎ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հ.Ռ.Գասպարյան

Հավաքած գիտական-կլինիկական նյութի վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ սխալ ձևավորված օկլյուզիոն մակերես ունեցող պլոմբների, պլոմբանյութի մաշման կամ ատամի հյուսվածքների հետ նրա քայքայման դեպքում հակադիր ատամների թմբերը դիրքափոխվում են հորիզոնական հարթության նկատմամբ, որը բնորոշվում է որպես ատամնաշարի ձևափոխման զարգացման նախնական ախտանիշ: Ստացված տվյալների վերլուծությունից պարզվել է, որ ֆիզիոլոգիապես լիարժեք են այն օրթոպեդիկ կոնստրուկցիաները, որոնց ծամողական մակերեսը ֆունկցիոնալ ձևավորված է:

THE USE OF DIFFERENT PROSTHODONTIC CONSTRUCTIONS IN YOUNG PATIENTS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DENTAL ARCH DEFECTS

H.R.Gasparian

The analysis of scientific-clinical material shows that the presence of malformed restorations on the occlusal and contacting surfaces of teeth, the abrasion of the dental tissue and filling material simultaneously changes the location of the opposing dental tubercles against the horizontal plane, which is considered to be the primary symptom of the dental arch deformations.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакаров С.И.* Микропротезирование в ортопедической стоматологии. Учебное пособие. М., 1992.
2. *Аболмасов Н.Г. и др.* Стоматол., 1990, 3, с. 43.
3. *Жулев Е.Н.* Стоматол., 1991,5, с.57.
4. *Каламкаров Х.А.* Ортопедическое лечение с применением металло—керамических протезов. М., 1996.
5. *Киракосян В.П.* Ортопедическое лечение при зубочелюстных аномалиях у взрослых. Автореф. докт. дис. М., 1984.
6. *Киракосян В.П., Гаспарян О.Р., Мкртчян Л.Г.* Тез. I Международн. конф. армянских зубных врачей. Ереван, 1997, с. 26.
7. *Лиебенберг В.Г.* Квинтэссенция, 1996, 2, с. 7.
8. *Миликевич В.Ю.* Профилактика осложнений при дефектах коронок жевательных зубов и зубных рядов. Дис. докт. М., 1984.

9. *Минасян Л.Г.* Профилактика осложнений при применении коронок и мостовидных протезов. Автореф. дис. канд. М., 1991.
10. *Ряховский А.Н.* Клинико-функциональное обоснование построения окклюзионных поверхностей мостовидных и полных съемных зубных протезов. Дис. докт., М., 1992.
11. *Хватова В.А.* Функциональная окклюзия в норме и патологии. М., 1993.
12. *McLean J.W.* The evalution of new dental ceramics and their effect on esthetics. Materials of the 20th Annual Meeting of the American Academy of Esthetic Dentistry. Palm Beach, FL, 2-5 Aug. 1995.
13. *Ravisini G.* Different preparing and esthetical approach for partial and inlays supported bridges (abstr.). Materials of the 17th Annual Conference of the European Prosthodontic Association. Milan, 15-17 Oct.1993.

УДК 616.314-007

ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОБЛАСТИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ЗУБОВ С РАЗРУШЕННОЙ КОРОНКОВОЙ ЧАСТЬЮ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.Р.Гаспарян, В.П.Киракосян, Л.Г.Минасян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра ортопедической стоматологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: окклюзия, моляр, зуб-антагонист, реопародонтография, маргинальный пародонт, ортопедическая конструкция

Проблема взаимоотношения края искусственной коронки с маргинальным пародонтом остается принципиально важной в современной стоматологии. Этот вопрос достаточно полно освещен в литературе [1–4,10–12]. Однако вопрос состояния гемодинамики пародонта в области жевательных зубов с разрушенной коронковой частью, имеющих различную степень контакта с антагонистом, остается недостаточно освещенным.

Целью данного исследования является изучение регионарной гемодинамики в области жевательных зубов с разрушенной коронковой частью, научно доказать, что профилактическое покрытие жевательных зубов с разрушенной окклюзионной поверхностью искусственными коронками с функционально оформленной окклюзионной поверхностью нормализует гемодинамику маргинального пародонта и является профилактикой развития заболеваний пародонта у лиц молодого возраста.

Материал и методы

Обследовано 76 лиц в возрасте 18–29 лет на основании общих клинических методов оценки стоматологического статуса (опрос, внешний осмотр, общепринятая оценка состояния зубов, зубных рядов, слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта). Особое внимание обращалось на вид прикуса и окклюзионные контакты при движениях нижней челюсти. Выяснение общесоматического статуса анамнестических данных преследовало цель – исключить сопутствующие заболевания, которые могли бы оказать влияние на состояние органов и тканей полости рта и особенно периферическую гемодинамику.

При клинической оценке состояния тканей пародонта глубину десневой щели, или пародонтального кармана (в случае наличия локального пародонтита в области зуба с разрушенной коронкой), измеряли с помощью специального градуированного зонда с делениями 0,5 *мм*. Измерения проводили в следующих поверхностях исследуемого зуба: медиально-щечной, средне-щечной, дистально-щечной и в трех сопутствующих точках с язычной стороны. Сила зондирования не превышала 20 *мг*.

Клиническое состояние краевого пародонта оценивалось визуально по интенсивности окраски слизистой оболочки десны и с помощью пародонтологических проб. С целью выявления травматического гингивита или пародонтита в области разрушенного зуба особое внимание обращалось на гигиеническое состояние полости рта, которое оценивалось по гигиеническим индексам [6]. Для дифференциальной диагностики маргинального пародонта (гингивит или пародонтит) травматического характера проводилось рентгенологическое обследование, что позволяло определить состояние костной ткани в области разрушенных моляров. По данным прицельной рентгенографии (проанализировано 20 панорамных и 43 прицельных рентгенограмм) судили также о состоянии вершин межзубных перегородок и переапикальных тканей моляров, имеющих дефекты в твердых тканях.

Для выявления характерных площадок смыкания на окклюзионной поверхности жевательных зубов в центральной окклюзии (непосредственно во рту) был использован метод окклюзиографии [5], сущность которого состоит в следующем: с целью получения заготовки окклюзиограмм использовался зуботехнический воск толщиной 1—1,5 *мм*; для внесения в полость рта восковой пластины в размягченном состоянии, а также с целью исключения деформации окклюзиограммы в процессе ее выведения изо рта мы использовали стальные "окклюзионные пластинки" толщиной 0,3 *мм*, имеющие подковообразную форму, соответственно форме зубных дуг. Исследование окклюзионных контактов производили дважды: до и после ортопедического лечения.

Всего нами получено и проанализировано 152 окклюзиограммы. Оценку их проводили визуально. Такой способ оценки прост, доступен и достаточно информативен для применения в практической стоматологии. При всех видах лечения искусственной коронкой ее край заканчивался на уровне клинической шейки зуба.

С целью оценки функционального состояния сосудов пародонта в области моляров с разрушенной коронковой частью, а также эффективности восстановления нарушенных окклюзионных контактов с антагонистами различными видами ортопедических конструкций применен метод реопародонтографии, которую осуществляли по методике с использованием электродной системы. Электроды представляют собой серебряные пластинки размером 1×6 *мм*, фиксированные на эластичном резиновом бинте. Расстояние между измерительными электродами 4 *мм*

позволяло регистрировать гемодинамику в пародонте в области одного зуба. Электродная система удобна в работе, так как легко принимает анатомическую форму (изгиб по дуге) альвеолярной части челюсти в области жевательных зубов. Электроды накладывали на слизистую оболочку, фиксация обеспечивалась свободным прижатием мягкими тканями щеки. Результаты регистрировали с помощью быстродействующего самописца. Для оценки ритмичности сердечной деятельности регистрировали ЭКГ во втором стандартном отведении с помощью биоусилителя.

Для выявления изменений в функциональном состоянии сосудов в области жевательных зубов до ортопедического лечения предварительно записывали реограмму (РГ) пальца кисти левой руки, с которой сравнивали реопародонтограмму (РПГ). При расшифровке РПГ проводили качественный и количественный анализ реоволн по методике, разработанной в ЦНИИС [9]. Качественный анализ включал описание формы реографической волны; характер наклона катакроты; форму вершины, расположение инцизурно-дикротической и наличие дополнительных волн. Количественную оценку амплитудно-временных показателей реографической волны осуществляли по наиболее постоянным и информативным параметрам. При количественной оценке функционального состояния гемодинамики использовали следующие показатели:

1. Реографический индекс ($РИ=H_1/K\times0,1\,Ом$) – отношение основной амплитуды реоволны к амплитуде калибровочного сигнала (К).
2. Индекс эластичности ($ИЭ=H_4/H_5\times100\%$) – отношение амплитуды быстрого кровенаполнения к амплитуде медленного кровенаполнения.
3. Индекс периферического сопротивления ($ИПС = H_2/H_4\times100\%$) – отношение амплитуды инцизуры дикротического зубца к амплитуде быстрого кровенаполнения.

Так как величина общепринятого показателя тонуса сосудов (ПТС) связана с частотой пульса, а у наших пациентов она быстро менялась в ответ на проводимые манипуляции, то при оценке тонуса сосудов использовали только ИПС. Кроме того, ИПС является информативным ПТС пародонта [7]. Контролем для сравнения функционального состояния регионарных сосудов в области моляров с разрушенной коронковой частью и выявления резервных возможностей сосудистой системы служил симметричный участок челюсти с интактным зубным рядом.

Для изучения влияния функциональной недогрузки (в связи с разрушением коронки) на регионарную гемодинамику регистрировали РПГ в области зуба-антагониста, который также в силу отсутствия окклюзионных контактов (будучи интактным) испытывал функциональную нагрузку. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Excel 97 по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исходя из целей работы, при обследовании лиц молодого возраста с неполноценным пломбированием жевательных зубов или их разрушением была проведена оценка гигиенического состояния маргинального пародонта на основании осмотра и применения различных пародонтологических индексов.

С целью установления закономерности реографических показателей возрастной группы 18—22 лет нами были обследованы 7 лиц с интактным зубным рядом (контрольная группа) для сравнения результатов исследования гемодинамики маргинального пародонта в области зуба с разрушенной коронковой частью.

При визуальном анализе реопародонтограмм, зарегистрированных в области разрушенного и симметричного интактного моляра, было выявлено резкое различие в этих областях в функциональном состоянии регионарных сосудов. Так, в области разрушенного зуба дикротическая волна располагалась в верхней трети нисходящей части РПГ, а в области интактного (на противоположной стороне челюсти) — в нижней трети. Выявленное нами различие в расположении дикротической волны свидетельствовало о наличии вазоконстрикции в области зуба с разрушенной коронковой частью. По нашему мнению, это свидетельствует о том, что в случае разрушения коронки моляра, эта сторона челюсти становится нерабочей. Вазодилатация на стороне, противоположной разрушенному зубу, свидетельствовала о развитии стойкой, продолжительной функциональной гиперемии, которая сохранялась уже без непосредственного действия жевательной нагрузки и носила застойный характер на фоне общего снижения тонуса периферических сосудов, установленного нами по РГ пальца.

Изменения в функциональном состоянии сосудов пародонта в зависимости от перераспределения жевательной нагрузки становились еще более очевидными при сравнении показателей РПГ и РГ (таблица). Это свидетельствует о нарушении эластических свойств сосудов пародонта в области зубов с разрушенными твердыми тканями. Объяснить это, по-видимому, можно вазоконстрикцией в области зуба, который долгое время находился под пониженной функциональной нагрузкой.

Таблица

Реографические показатели в области разрушенного моляра, интактного симметричного зуба и пальца кисти ($p<0,02$)

Область разрушенного зуба			Область интактного моляра			Палец кисти		
РИ (*Ом*)	ИПС%	ИЭ%	РИ (*Ом*)	ИПС%	ИЭ%	РИ (*Ом*)	ИПС%	ИЭ%
0,06±0,002	93±1,9	93±1,6	0,04±0,003	70±2,3	119±4	0,08±0,003	86±2,3	93±1,9

Таким образом, изучение функционального состояния сосудов пародонта у лиц молодого возраста показало, что разрушение коронки или удаление даже одного зуба ведет к перераспределению жевательной нагрузки и делает половину челюсти нерабочей, что в свою очередь приводит к развитию вазоконстрикции [7]. Напротив, другая половина челюсти приобретает некоторую перегрузку, что ведет к стойкой функциональной гиперемии.

Большой интерес представляет выявление особенностей в функциональном состоянии регионарных сосудов в области зубов, имеющих различную степень нарушений окклюзионных контактов с антагонистами. Это подтвердило бы достоверность сделанного выше заключения о влиянии функциональной нагрузки на пародонт в области зубов с разрушенной коронковой частью. Выше показано, что такой моляр испытывает функциональную нагрузку, в результате чего в регионарной сосудистой системе развивается вазоконстрикция. Дополнительно мы проанализировали РПГ в области зубов-антагонистов, рассчитывая на то, что окклюзионных контактов эти зубы также не имеют.

Результаты реографического исследования позволили выявить, что 15 обследованных имели аркообразную форму РПГ: полное отсутствие дикротической волны и куполообразная форма вершины. При сравнении РПГ зубов-антагонистов с РГ периферических сосудов особенно отчетливо видна значительная констрикция регионарных сосудов. Этот факт свидетельствует о важности полноценной функциональной нагрузки на зуб и о необходимости множественных окклюзионных контактов, которые можно полноценно восстановить только ортопедическими методами.

Наше внимание было обращено на уменьшение вазоконстрикции в области зубов-антагонистов, когда они имели окклюзионные контакты, но не достаточные, а с различной степенью их выраженности.

Таким образом, следует заключить, что по степени выраженности констрикции регионарных сосудов в области разрушенного зуба можно диагностировать степень его участия в функции жевания и судить о том, какую жевательную нагрузку он получает.

Клиническое наблюдение показало, что плоскостной контакт между зубами-антагонистами возникает при обширной пломбе. В этом случае окклюзионная поверхность представлена в виде "пломбы-площадки". Контакт с рядом стоящими зубами отсутствует при цементных пломбах, а проксимальные части пластмассовой пломбы часто лежат на десневых сосочках. Экваторная часть моляров разрушена. Все это создает условия для развития гингивита в области таких жевательных зубов. Кроме того, во время жевания такая пара зубов-антагонистов получает больше жевательной нагрузки из-за плотного плоскостного контакта. Воспаление десневого края увеличивает интенсивность регионарного кровотока и этим, по-нашему мнению, можно объяснить несоответствие между значениями показателей РПГ.

Таким образом, изучая функциональное состояние сосудов пародонта у лиц молодого возраста мы сделали вывод, что разрушение коронки даже одного зуба или его удаление ведет к перераспределению жевательной нагрузки и делает одну половину челюсти нерабочей, выключая ее из полноценной жевательной функции. Напротив, другая половина челюсти приобретает некоторую перегрузку, что ведет к развитию стойкой функциональной гиперемии. Последнее является неблагоприятным фактором в случае плохой гигиены полости рта. На фоне застойной функциональной гиперемии бороться терапевтическими средствами с воспалительной гиперемией затруднительно. В дальнейшем это проявляется как локальный пародонтит. Поэтому становится очевидной профилактическая направленность ортопедического лечения дефектов зубных рядов и зубов с разрушенной коронковой частью. Наше исследование показало также, что реопародонтография – это достаточно чувствительный метод для оценки действия функциональной нагрузки на отдельно взятый зуб. Более того, этот метод позволяет улавливать изменения в функциональном состоянии регионарных сосудов в зависимости от степени контакта зубов-антагонистов.

Поступила 02.03.98

ՔԱՅՔԱՅՎԱԾ ՊՍԱԿԱՅԻՆ ՀԱՏՎԱԾՈՎ ԾԱՄԲԱՉ ԱՏԱՄՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆԻ ՌԵԳԻՈՆԱՐ ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՎԻՃԱԿԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Հ.Ռ.Գասպարյան, Վ.Պ.Կիրակոսյան, Լ.Գ.Մինասյան

Հետազոտելով երիտասարդների մոտ պարոդոնտի անոթների ֆունկցիոնալ վիճակը մենք եզրակացրեցինք, որ նույնիսկ մեկ ատամի պսակի քայքայումը կամ այդ ատամի հեռացումը հանգեցնում է ծամիչ բեռնվածության վերաբաշխման, որի արդյունքում ծնոտի մեկ կեսը դառնում է անաշխատունակ՝ մեկուսացնելով ծամողական ֆունկցիայից, իսկ մյուս կեսը գերբեռնվում է կայուն ֆունկցիոնալ հիպերեմիայի առաջացմամբ: Վերջինիս առկայությամբ եւ երիտասարդ հիվանդի հակահիգիենիկ պահվածքի պայմաններում միակ ընդունելի բուժական միջոցն է արատի օրթոպեդիկ բուժումը պրոթեզավորմամբ:

THE CHANGE OF REGIONAL HEMODYNAMICS AROUND THE MOLARS WITH DEFECTED CORONARY PORTION IN YOUNG PATIENTS

H.R.Gasparian, V.P.Kirakossian, L.G.Minassian

Research of the functional state of peridontal vessels we can now suppose, that even the absence of the coronary portion of a tooth, or its extraction dislocates the digestive load, causing a functional disability to the half of the jaw, with the next half being overloaded. It causes also a functional hyperemia, which refuses the conservative treatment in the region, especially in young patients with poor oral hygiene. We suppose the prosthetic treatment to be the method of choice in the treatment of defects of a tooth crown.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев В.Г.* Влияние препарирования зубов на ткани пародонта и сроки ортопедического лечения. Автореф. докт. дис. СПб, 1992.
2. *Каламкаров Х.А.* Ортопедическое лечение с применением металло-керамических протезов. М., 1996.
3. *Киракосян В.П.* Ортопедическое лечение при зубочелюстных аномалиях у взрослых. Автореф. докт. дис. М., 1984.
4. *Киракосян В.П., Минасян Л.Г., Овсепян В.В.* Тез. межд. конф. армянских зубных врачей. Ереван, 1991, с.49.
5. *Киракосян В.П., Минасян Л.Г., Гаспарян О.Р.* Тез. межд. конф. армянских зубных врачей. Ереван, 1991, с.52.
6. *Кузьмина Э.М., Простакова Т.Б. и др.* Новое в стоматологии, 1994, 2, с. 23.
7. *Логинова Н.К.* Стоматол., 1988, 6, с.184.
8. *Малый А.Ю.* Влияние металлокерамических протезов на кровообращение в краевом пародонте. Дис. канд. М., 1988.
9. *Прохончуков А.А., Логинова Н.К., Жижина Н.А.* Функциональная диагностика в стоматологической практике. М., 1980.
10. *Abou-Rass M., Donovan T.E.* Calif. Dent. J., 1993, Dec., p.61.
11. *McAdam D.B.* J.Prosthet.Dent., 1985., 54, 4, p.472.
12. *Panno F.V., Vahidi F., Gulker I.* J.Prosthet.Dent., 1986, 56, 6, p.665.

УДК 616.348-002+616-036.2

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТАМИ В НКР ЗА ПЕРИОД 1984 – 1996 гг.

З.Я.Асриян

/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, кафедра микробиологии, Арцахский государственный университет/ 375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гастроэнтероколиты, экстремальные ситуации, эпидемиология

Несмотря на достижения в области профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями, острые кишечные заболевания (ОКЗ) продолжают занимать одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека [1,5,6]. Нередко рост инфекционной заболеваемости, в том числе и ОКЗ, является результатом крупных экологических катастроф и развивающихся вследствие этого экстремальных ситуаций [2–4]. Несмотря на то, что войны по своим последствиям практически не отличаются от природных катаклизм, в настоящее время вопросы эпидемиологии ОКЗ в специфических условиях конкретных регионов изучены недостаточно.

Исходя из вышеизложенного целью настоящей работы явилось изучение заболеваемости гастроэнтероколитами в НКР в период с 1984 по 1996 гг. (довоенный, военный и послевоенный).

Материал и методы

Нами изучены годовые и месячные отчеты санэпидстанций, формы движения инфекционных болезней, карты эпидемиологических обследований, материалы бактериологических лабораторий. Использованы также отчеты инфекционных отделений республиканской и детской больниц НКР. В работе проведены эпидемиологический надзор и обследование с применением статистического метода.

Результаты и обсуждение

Длительные эпидемиологические наблюдения (1984 – 1996 гг.) показали, что в НКР кишечные инфекции составляют почти 50% общей инфекционной заболеваемости, причем ведущее место среди них занимают

острые гастроэнтероколиты, бактериальная дизентерия и вирусный гепатит А (таблица).

Нами выявлено, что заболеваемость гастроэнтероколитами в общей группе кишечных инфекций колебалась за весь период наблюдения в пределах 42 – 61%, составляя в довоенном периоде на 100 000 населения 310,2, в период войны – 147,0, в послевоенном периоде – 97,6; т.е. наблюдается повышенный уровень заболеваемости гастроэнтероколитами, за счет которых, на наш взгляд, поддерживается постоянно высокий уровень заболеваемости кишечными инфекциями в общей инфекционной патологии человека.

Интересен тот факт, что превалирующая часть случаев заболеваний в этой группе остается этиологически невыясненной. За весь период наблюдения в среднем процент диагностированных случаев составил всего 14,8, т.е из 5 случаев гастроэнтероколитов диагноз установлен только в 1 случае. Из года в год улучшения в этом отношении не наблюдалось. В довоенный период процент недиагностированных случаев в среднем составил 58,9, в период войны – 36,2, а в послевоенный период – 43,8.

Таблица

Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями в НКР (1984 – 1996гг.)

	1984 – 1989 гг.		1990 – 1994 гг.		1995 – 1996 гг.	
Острые кишечные инфекции	Абс.	на 100.000	Абс.	на 100.000	Абс.	на 100.000
Брюшной тиф	49	5,1	2	0,32	2	0,7
Сальмонеллез	65	41,6	147	22	16	6,1
Дизентерия	672	59	569	70,6	335	56,5
Гастроэнтероколиты выясненной этиологии	510	45,2	194	21,2	246	14,6
Гастроэнтероколиты невыясненной этиологии	2985	265	1228	125,8	623	83
Вирусный гепатит А	2994	263	1201	121,1	217	168
Итого	7865	678,3	3341	363,3	1339	559,8

Удельный вес гастроэнтероколитов (выясненной и невыясненной этиологии) в группе острых кишечных инфекций составил в среднем 46,1%, причем, самый низкий удельный вес отмечен в 1992 г. – 42,6%, а самый высокий – в 1996г. – 61,0%. В довоенном периоде удельный вес гастроэнтероколитов (установленной и неустановленной этиологии) вместе достигал в среднем 48,6%, из них этиологически выясненные случаи составили 14,8%. В военный период удельный вес гастроэнтероколитов составил в среднем 41,1% всех кишечных инфекций, из них процент случаев с выясненной этиологией составил 27,7%. В послевоен-

ные годы гастроэнтероколиты составляли в среднем за период наблюдения 59,2%всех кишечных инфекций, из них диагностированные случаи составили в среднем 10,5%.

Установлено, что заболеваемость гастроэнтероколитами в наблюдаемый период была наиболее высокой у детей от 0 до 14 лет, составляя в среднем 64,7% всех заболевших кишечными инфекциями, причем в различных возрастных группах дети от 0 до 14 лет составили 61,3%. В довоенном периоде заболеваемость гастроэнтероколитами среди детей данного возраста составляла 67,7%, в период войны – 60,6%, а в послевоенный период – 58,5%. Заболеваемость гастроэнтероколитами у лиц молодого возраста в довоенном периоде составила 23%, в период войны наблюдалась тенденция к постепенному повышению – 29%, а после войны – 31,9%.

Нами изучена также сезонность заболеваемости гастроэнтероколитами. Известно, что гастроэнтероколиты представляют собой кишечные заболевания различной этиологии, чем и объясняется их почти равномерная регистрация в течение всего года. В первой половине года (январь – июнь) заболеваемость гастроэнтероколитами в среднем составляла 9,8%, а во второй (июль – декабрь) – 11,5%, причем самый высокий уровень отмечается в августе – октябре, когда регистрируется почти половина (45%) годовой заболеваемости, при этом в довоенном, военном и послевоенном периодах она оставалась почти на одинаковом уровне, т.е. факторы, способствующие распространению заболеваний в различные сезоны года, были одинаковыми.

Резюмируя приведенные данные, можно констатировать, что гастроэнтероколиты составляют превалирующую часть ОКЗ, причем почти 2/3 из них остаются этиологически невыясненными, что значительно затрудняет борьбу против кишечных инфекций в целом.

Выявленная динамика роста острых кишечных заболеваний является одним из основных показателей эпидемиологической ситуации по инфекционной патологии в НКР.

Поступила 15.03.98

ԳԱՍՏՐՈԷՆՏԵՐՈԿՈԼԻՏՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԴԱՑՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՃԱՐԱԿԱԲԱՆԱԿԱՆ ՕՐԻՆԱՉԱՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԼՂՀ-ում 1984-1996թ.թ.

Զ.Յ. Ասրիյան

Ուսումնասրիվել է գաստրոէնտերոկոլիտներով հիվանդացության համաճարակաբանական օրինաչափությունները Լեռնային Ղարաբաղի Հանրապետությունում (ԼՂՀ) 1984-1996թթ., ինչը ընդգրկում է նախապատերազմական, պատերազմական և հետպատերազմական ժամանակաշրջանները: Յույց է տրվել, որ աղիքային ինֆեկցիաների խմբում առավել մեծ տեսակարար կշիռ են կազմում գաստրոէնտերոկոլիտները՝ 42-46% (բացահայտված և անհայտ էթիոլոգիայի), ընդ որում դիտարկման ամբողջ ժամանակահատվածում էթիոլոգիապես ախտորոշված

դեպքերը կազմել են 14,8%: Հաստատվել է, որ դիտարկման տարիներին առավել մեծ հիվանդացություն գաստրոէնտերոկոլիտներով հանդիպում է 0-14 տարեկան երեխաների մոտ, կազմելով միջինը 64,7%: Հիվանդացության պիկը ընկնում է օգոստոս–հոկտեմբեր ամիսներին, երբ արձանագրվում է տարեկան հիվանդացության գրեթե կեսը (45%):

Այսպիսով, դեռևս այսօր էլ գաստրոէնտերոկոլիտները ԼՂՀ-ում կազմում են սուր աղիքային ինֆեկցիաների գերակշռող մաս, ընդ որում գրեթե 2/3 -ը նրանցից մնում են էթիոլոգիապես չբացահայտված:

EPIDEMIOLOGICAL REGULARITY OF GASTROENTEROCOLITIS MORBIDITY IN RNK IN 1984-1996

Z.Ya.Asriyan

Epidemiological regularity of gastroenterocolitis morbidity has been investigated in RNK during 1984-1996, which includes pre-war, war and post-war periods. It is established that gastroenterocolitis has the highest ratio in the group of intestinal infections (both with revealed and non-revealed etiology), constituting 42-46%, and during the whole period of observation the number of deciphered cases has composed only 14,8%. It is established thatthe highest morbidity of gastroenterocolitis during the observation period is noted in children from 0 to 14 years old, comprising in average 64,7%. The peak of the morbidity is noted in August-October, when almost the half of annual morbidity cases (45%) is registered.

Thus, at present gastroenterocolitis constitutes the prevailing part of acute intestinal infections in RNK, and nearly 2/3 of them remains etiologically not deciphered.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляев Е.Н. с соавт.* Ж. эпид. и инфекц. бол., 1997, 4, с. 6
2. *Беляков В.Д.* Материалы XVIII съезда МЭП, Алма-Ата, 1989,с.31
3. *Волохович Т. Г., Яний В.В., Крюкова И.Б.* Там же, с. 53.
4. *Гукасян Г.Б. с соавт.* В кн.: Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций,ч. 1. М., 1991, с.158.
5. *Гукасян Г.Б.* Научные труды и сообщения НИЗ им.С.Х. Авдалбекяна, ч.2. Ереван, 1996, с. 103.
6. *Черкасский Б.Л.* Ж. эпид. и инфекц. бол., 1997, 5, с. 12.

ИНФОРМАЦИЯ

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОПРОЦЕССОРНЫХ СИСТЕМ КАРДИОДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЕЙШИХ ВИДОВ ТЕЛЕЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

Для повышения эффективности лечения и снижения смертности крайне важно иметь возможность проследить за динамикой процессов, происходящих в некротическом очаге и прилегающих к нему областях, и корригировать их. В решении этих задач первостепенная роль принадлежит клинической электрокардиографии.

Существовавшие до недавнего времени методы электрокардиографии имели невысокую информативность и, следовательно, не обеспечивали необходимую точность диагностики. В создаваемых в последние годы дистанционных кардиологических консультативно-диагностических центрах применяются методы регистрации электрокардиограмм (ЭКГ) по телефону и телеэлектрокардиографии. Регистрация ЭКГ по телефону позволяет при сравнительно небольших затратах времени и средств произвести относительно быстрое электрокардиографическое обследование большого контингента больных.

При применении же телеэлектрокардиографии ЭКГ регистрируется на расстоянии посредством радиосвязи. Указанные выше методы регистрации ЭКГ имеют ряд существенных недостатков, основными из которых являются:

– полуавтоматический анализ отдельных элементов ЭКГ (в основном сегмента ST), нарушений ритма и частоты сердечных сокращений [3], что не дает возможности сопоставить полученные результаты с едиными критериями оценки изменения ЭКГ из-за отсутствия баз данных;

– отсутствие единого совместимого интерфейса (для обработки и дальнейшей передачи информации с помощью компьютеров);

– отсутствие предварительной обработки информации и регистрация только одного отведения ЭКГ [2], что существенно снижает точность диагностики заболевания;

– высокий уровень радиопомех, сопровождающий регистрацию ЭКГ.

Кроме того, низкий технологический уровень элементной базы в используемой аппаратуре приводит к увеличению ее габаритов и стоимости [5].

В настоящей статье предлагается универсальная система телеэлектрокардиографии на базе современных микропроцессорных систем кардиодиагностики с применением двух относительно новых видов теле-

электрокардиографий: внутренней (клинической) и внешней. В предлагаемой системе используется метод количественного анализа результатов прекардиального картирования, разработанный под руководством акад. Р.П.Стамболцяна [7], позволяющий обеспечить высокую информативность и точность диагностики.

Первый вид телеэлектрокардиографии используется в случаях, когда пациенты находятся в пределах базового телеэлектрокардиографического комплекса, т.е. в радиусе действия радиосигнала имеющихся у них портативных передатчиков. Преобразованные в радиосигналы биоэлектрические потенциалы сердца передаются в эфир миниатюрным радиопередатчиком. Эти волны воспринимаются приемным устройством, преобразующим радиосигналы в электрические импульсы, которые далее поступают на базовый телеэлектрокардиографический комплекс. Последний представляет собой микроконтролер для предварительной обработки ЭКГ. В микроконтролере, встроенном в слот базовой ЭВМ, ЭКГ проходит предварительную обработку (аналого-цифровое преобразование, фильтрацию и буферизацию) [6]. После этого ЭКГ поступает на базовую ЭВМ для окончательной обработки данных, регистрации и сравнения полученного результата с информацией, имеющейся в сервере сети (в базе данных), и постановки конечного диагноза.

Второй вид телеэлектрокардиографии используется в случаях нахождения пациентов вне пределов диагностического центра, клиники и т.д. Он позволяет осуществить предварительную диагностику, а при необходимости ее дальнейшей обработки и подтверждения – передачу данных на базовый телеэлектрокардиографический комплекс, в случае невозможности аутотрансляции, т.е. передачи ЭКГ с помощью телефонной сети (в отдаленных селениях, деревнях и населенных пунктах, где нет телефонной связи). На рис.1а представлена схема базового телеэлектрокардиокомплекса.

Приемник – принимает кардиоинформацию от удаленных пациентов (при внешней телеэлектрокардиографии); передатчик (ретранслятор) – обеспечивает радиорелейную связь с удаленными пациентами, передачу конечной (обработанной) информации и диагноза (при внешней телеэлектрокардиографии).

На рис.1б представлена переносная телеэлектрокардиографическая система, в состав которой входят переносной диагностический комплекс на базе ноутбука типа Travel Mate 5000 (Texas Instruments), оснащенный принтером (11), и универсальный радиотелефонный модем (12).

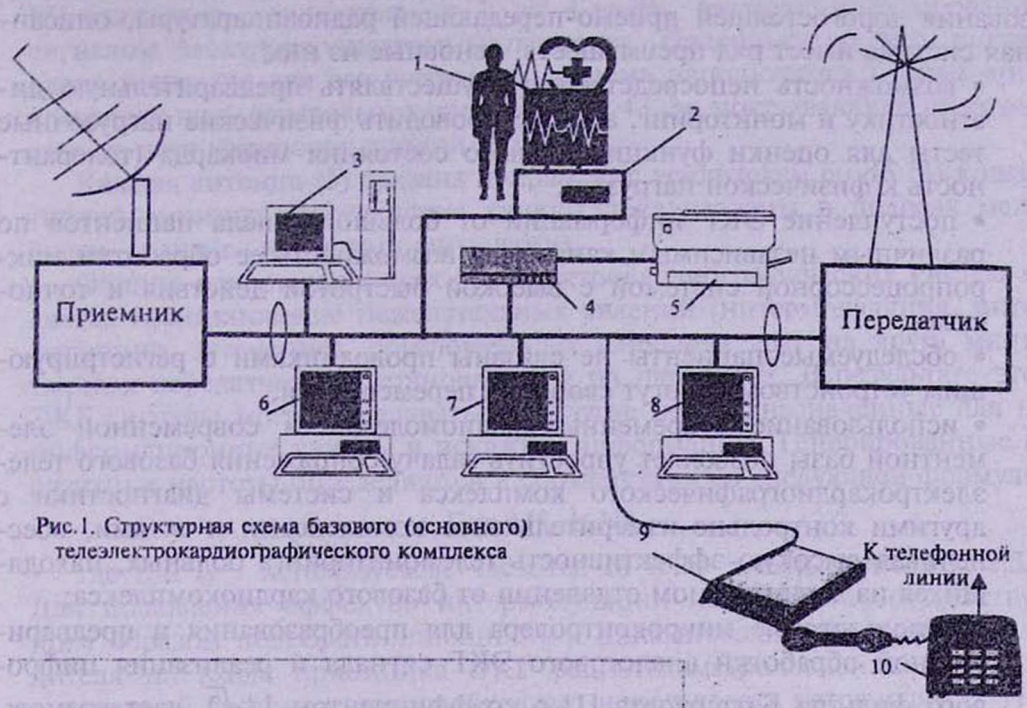


Рис.1. Структурная схема базового (основного) телеэлектрокардиографического комплекса

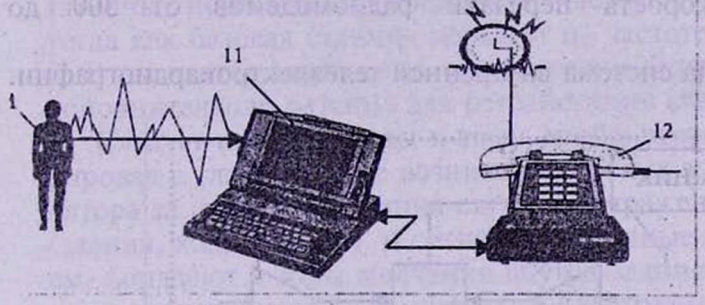


Рис. 1б. Переносная телеэлектрокардиографическая система для диагностики больных, находящихся на значительном отдалении от базового телеэлектрокардиографического комплекса.

1 – пациенты с установленными на них электродами ; 2 – диагностическая кардиосистема мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний с предварительной системой преобразования и обработки ЭКГ; 3 – сервер; 4 – администратор сети; 5 – принтер; 6–8 – дежурные компьютерные терминалы, устанавливаемые у дежурных врачей; 9 – модем; 10 – телефон

Несмотря на относительную трудоемкость и необходимость использования дорогостоящей приемо-передающей радиоаппаратуры, описанная система имеет ряд преимуществ, основные из них:

- возможность непосредственно осуществлять предварительную диагностику и мониторинг, а также проводить физические нагрузочные тесты для оценки функционального состояния миокарда (толерантность к физической нагрузке);
- поступление ЭКГ информации от большого числа пациентов по различным независимым каналам и возможность ее обработки микропроцессорной системой с высокой быстротой действия и точностью;
- обследуемые пациенты не связаны проводниками с регистрирующим устройством и могут свободно перемещаться;
- использование современных радиомодемов и современной элементной базы позволяет упростить задачу сопряжения базового телеэлектрокардиографического комплекса и системы диагностики с другими контрольно-измерительными комплексами и сетями, обеспечивая высокую эффективность телемониторинга больных, находящихся на значительном отдалении от базового кардиокомплекса;
- использование микроконтролера для преобразования и предварительной обработки аналогового ЭКГ сигнала и реализация цифрового фильтра Баттерворта [1] с коэффициентом $1/\sqrt{2}$ дает возможность повысить скорость передачи радиомодемов от 300 до 1200 *бит/с*.

На рис.2 представлена система внутренней телеэлектрокардиографии.

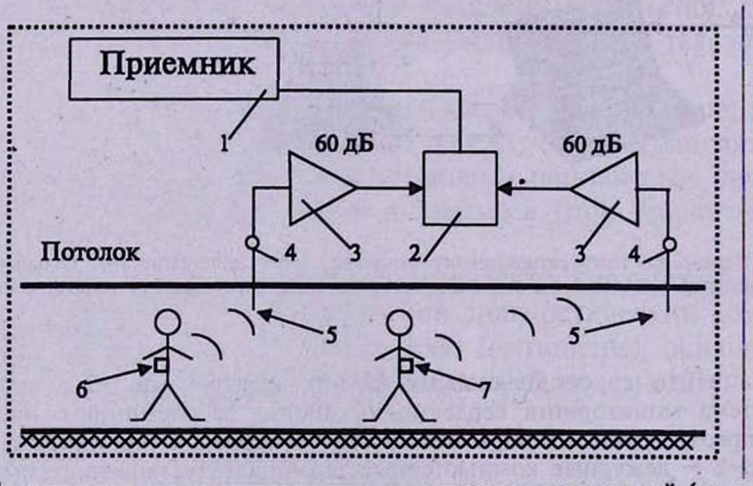


Рис.2 Структурная схема системы при организации внутренней (клинической) телеэлектрокардиографии:

1 – приемник; 2 – сумматор усиленных сигналов; 3 – усилитель; 4 – соединительно-согласовательный детектор; 5 – штыревые антенны; 6,7 – миниатюрные радиопередатчики (на пациентах).

Система работает следующим образом: передатчики (6,7) генерируют ВЧ-излучение мощностью от 1 до 4 *мкВт*, частотно-модулированное сигналом электрокардиограммы пациента. Поскольку уровень сигнала очень низок, то для его уверенного приема используются подвешенные к потолку пять штыревых антенн длиной 43 *см*, покрывающие пространство из двух коридоров длиной по 50 *м*.

Каждая антенна (5) связана напрямую с усилителем 60 *дБ* (3) коллективной антенны (передающие каналы локализованы в полосах между видео- и аудио- несущими сигналами).

Общим недостатком всех телеэлектрокардиографических систем является возникновение нежелательных явлений (интермодуляция, интерференция, затенение), обусловленных влиянием друг на друга миниатюрных передатчиков, установленных на пациентах. В результате этого ЭКГ сигналы могут передаваться в другие не предназначенные для них информационные каналы и искажать информацию. Генерированные паразитные частоты определяются в соответствии со следующей формулой:

$$F = Mf_1 \pm Nf_2,$$

где f_1 и f_2 – используемые частоты, M и N – целые числа (1,2,3...). Для подавления эффектов интермодуляции необходимо соответствующим образом подобрать линейность и динамический диапазон ВЧ усилителя на входе приемника ЭКГ радиотелеметрической системы. Во внутренней системе связи необходимо использовать ретранслятор. Портативные передатчики передают на частоте f_1 и принимают на частоте f_2, тогда как базовая станция передает на частоте f_2 и принимает на частоте f_1. В тех частях здания, где локализованы мертвые зоны, устанавливается дополнительная антенна для ретрансляции сигнала.

Следует принять меры к тому, чтобы вторичный сигнал не интерферировал с главным и не возникало мертвых зон. При установке ретранслятора за пределами здания сигналы, отраженные от местных предметов (здания, холмы и т.д.), и сигналы, связанные с многолучевым отражением, попадают в зоны молчания внутри здания. Для борьбы с проявлением вышеперечисленных эффектов необходимо настраивать ЭКГ-радиоприемную аппаратуру на другие имеющиеся в наличии свободные частотные диапазоны.

Необходимо отметить, что применение предлагаемых видов телеэлектрокардиографии позволяет по сравнению с существующими лучше оценить качественные и количественные параметры ЭКГ показателей, взаимосвязанных как с электрокардиографическими, так и гемодинамическими изменениями при нагрузочных пробах. В частности, таким показателем является отношение максимальной депрессии сегмента ST на ЭКГ к числу сокращений сердца. Эта величина может быть показателем существования и тяжести ишемии миокарда.

Использование современной микропроцессорной техники позволит повысить скорость действия и помехозащищенность системы соответст-

венно в 3 и 2 раза относительно применяемых телеэлектрокардиографических систем .

Предложенные в статье организация системы и виды телеэлектрокардиографии могут быть использованы не только при диагностике больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в кардио-диагностических центрах, но и найти широкое применение в спортивной и космической медицине.

Поступила 15.02.98

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антонью А.* Цифровые фильтры: анализ и проектирование. М., 1983.
2. *Дощицин В.Л.* Практическая электрокардиография. М., 1987, с.18-21.
3. *Мазур Н.А.* В кн.: Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М., 1986, с.95.
4. *Мурашко В.В., Струтынский А.В.* В кн.: Электрокардиография. М., 1991, с.218.
5. *Николаева Л.Ф., Аронов Д.М.* В кн.: Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М., 1988, с.19.
6. *Овакимян А.С., Берберян В.Э.* Предварительная обработка, буферизация и ввод аналоговых сигналов в информационно-измерительную систему на базе микропроцессорной техники. Ереван. ГИУА Деп. 28.11.97, №13-Ар98.
7. *Стамболцян Р.П., Михаелянц Л.М.* Способ определения поражения сердечной мышцы при инфаркте миокарда. АС №1572508.
8. *Forbes C.D., Jackson W.F.* A Colour Atlas and Text of Clinical medicine. U.S.A., 1993, Wolfe Publishing.
9. *John T. Harrington.* Consultation in internal medicine. Toronto, Philadelphia, 1990.

академик Р.П.Стамболцян
профессор кафедры терапии N 2 ЕрГМУ

В.Э.Берберян
аспирант кафедры медицинской кибернетики ГИУА

РЕЦЕНЗИИ

ОТЗЫВ

на статью доктора мед. наук профессора Зильфяна А.В. "Интракорпоральные ассоциации микроорганизмов – полифункциональные системы, обеспечивающие общий гомеостаз микроорганизма", опубликованную в журнале "Медицинская наука Армении" (1996 г., N 3–4, т. XXXVI).

Работа посвящена одной из наиболее сложных проблем современной биологии и медицины – взаимоотношениям макро- и микроорганизмов, причинам возникновения и характера инфекционного процесса.

На основании долголетних научных исследований, проведенных в НИЦ ЕрГМУ, критического анализа и оценки данных мировой литературы автор делает философские обобщения, затрагивающие принципы сосуществования макро- и микроорганизмов.

По мнению автора, имеется теоретическая возможность предотвратить возникновение и развитие инфекционного процесса при обеспечении двух кардинальных принципов во взаимоотношениях "микроб-хозяин". Это, во-первых, сохранение "динамического равновесия между эволюционно сформировавшимися связями в различных межмикробных ассоциациях" и, во-вторых, "биологической целесообразности "сосуществования" микробных ассоциаций и животного организма, выработанных в процессе эволюционного развития микро- и макроструктур, направленных на обеспечение оптимальных условий для роста и жизнедеятельности микроорганизмов, с одной стороны, и обеспечение многих интегративных функций организма хозяина – с другой".

Постановки автора основываются на глубоком знании изучаемой проблемы и отличаются оригинальностью. Чтобы сделать такие смелые выводы, надо обладать не только талантом исследователя, но и научной смелостью, и духом новаторства. Во всяком случае, нечасто нам приходится сталкиваться с такими интересными постановками, затрагивающими имеющиеся до сих пор представления в биологии и медицине.

Выводы А.В.Зильфяна имеют большое теоретическое и практическое значение для микробиологии, эпидемиологии и инфекционной патологии вообще.

Считаю целесообразным организовать доклад или лекцию автора для широкого круга специалистов – микробиологов, эпидемиологов, вирусологов, паразитологов, иммунологов, цитологов, патологов, инфекционистов, генетиков и т.д. с одновременным обсуждением (дискуссией) основных положений публикации, что, по нашему мнению, сыграло бы положительную роль в деле дальнейшего стимулирования изучения проблемы.

А.Х.Майрапетян
директор НИИ гигиены окружающей среды и профилактической токсикологии МЗ РА, кандидат мед. наук

ФОРУМЫ

(конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции)

Состоится:

1998

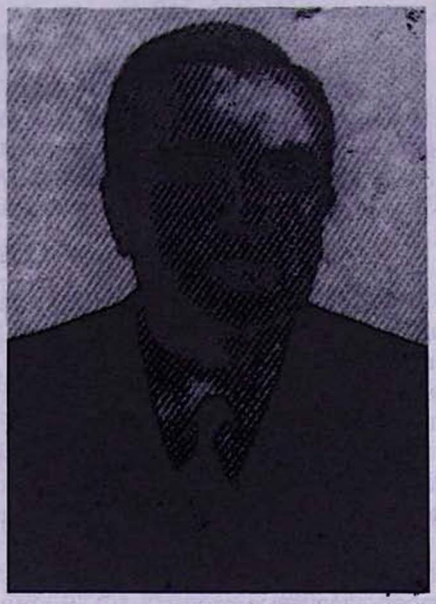
8–10 октября

I Международный конгресс Ассоциации морфологов Армении (АМА). Ереван

Научная программа конгресса посвящена актуальным проблемам современной морфологии и вопросам преподавания анатомии и гистологии в медицинских вузах и будет включать лекции, симпозиумы и круглые столы, устные и стендовые доклады.

Для справок обращаться:
Научная Ассоциация морфологов.
Орг. комитет конгресса.
Тел.: (8852) 561196, (8852) 565376,
Факс: (885.2) 565481, (885.2) 151812.

ПАМЯТИ ЛЕМИКА УНАНОВИЧА НАЗАРОВА



Армянское здравоохранение понесло тяжелую утрату. 8 января 1998 г. на 65-м году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончался известный хирург-проктолог, замечательный педагог и организатор здравоохранения академик НАН РА доктор медицинских наук профессор Назаров Лемик Унанович.

Л.У.Назаров родился в 1933 г. в Тбилиси. По окончании в 1958 г. I-го Московского мединститута на протяжении 15 лет хирургическая деятельность Л.У.Назарова была связана с работой в Научно-исследовательской лаборатории проктологии МЗ РСФСР, где он прошел путь от младшего научного сотрудника до руководителя отдела. В 1964 году Л.У.Назаров защитил кандидатскую, а в 1974 году – докторскую диссертации.

Целенаправленность, огромная трудоспособность, богатый клинический и хирургический опыт вывели Л.У.Назарова в первые ряды проктологов стран СНГ. В 1976 году он был приглашен в Ереван на работу в ЕрГИУВ, где вначале возглавил курс, а с 1977 года – кафедру проктологии.

Большая заслуга принадлежит Л.У.Назарову в организации НИИ проктологии МЗ РА, который он возглавлял до последних дней жизни. Под его руководством и при непосредственном участии началось проектирование и строительство здания института, а затем кропотливая работа по его оснащению, подбору кадров, определению направлений научной и практической деятельности учреждения.

Л.У.Назаров является признанным основателем проктологической школы Армении, ученым широкого диапазона. Он автор более 250 работ, 5 монографий и 12 авторских свидетельств. В 1996 г. был избран академиком НАН РА.

Многогранная научно-практическая и организаторская деятельность Лемика Унановича получила высокую оценку правительства.

Светлую память о Лемике Унановиче Назарове – отзывчивом человеке, ученом и педагоге, чутком враче сохранят все, кто его знал.

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. 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 и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Рисунки представляются в двух экземплярах с указанием на обороте инициалов и фамилий авторов, с обозначением "верха" рисунка. Подписи к рисункам приводятся на отдельной странице. В тексте указываются номера рисунков и схем, на полях – место 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. Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

7. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи, а также печатать их в виде кратких сообщений.

8. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

9. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия. Подписку можно оформлять на год или несколько лет.

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 summerising 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. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

7. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles or publish them as short communications.

8. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

9. 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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

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

ЦИТОКИНЕРГИЧЕСКАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ИММУНО-НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СЕТИ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (*сообщение II*) 5

Малаян А.С., Шахсуварян М.Л., Григорян Г.Л.

ИНФАРКТЫ СЕТЧАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ 20

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Казарян П.А., Вартанян М.С., Карагезян К.Г., Аветисян А.А., Саарян А.В., Исраелян К.И.

ВЛИЯНИЕ Ca^{2+} - дсРНК НА БИОСИНТЕЗ И ПЕРЕОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ 28

Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Меликян Г.Г.

ВЛИЯНИЕ ПУФЕМИДА НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ 37

Геворкян А.Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО CA^{2+}-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА ИЗ МЕМБРАН САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ 44

Барсегян С.Д., Канаян А.С., Кнарян В.А., Аракелян Л.Н.

ВЛИЯНИЕ ГИПОКИНЕЗИИ НА ЗАХВАТ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СРЕЗАХ КОРЫ И ГИПОТАЛАМУСА МОЗГА КРЫС 51

Бабаян Л.А., Погосян Ю.М., Шастун С.А.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕССА 61

Камалян Л.А., Джагацпанян Н.Г., Тер-Погосян З.Р., Гаспарян М.Г.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ИОС-177 – АНАЛОГА ИЗОПРИНОЗИНА 67

Алексанян Р.А.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ И ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ВЕТВЕЙ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА КРОВОСНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПОСРЕДНИКИ 72

Григорян Г.Е.

ОБ ОДНОЙ ИЗ ГИПОТЕЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ 80

Абгарян Г.А.

ВОРОТНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ИОННЫХ КАНАЛАХ ВОЗБУДИМЫХ БИОМЕМБРАН 87

Барсегян Н.А., Бороян Р.Г.

ПЕРСПЕКТИВЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ACORUS CALAMUS L. В АРМЕНИИ 96

Даниелян А.А., Айрапетян С.Н.

ГОЛОДАНИЕ ВЫЗЫВАЕТ ДЕГИДРАТАЦИЮ КЛЕТОК 101

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Адамян К.Г., Джанджапанян Л.Л., Хуршудян А.Д.

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА МЕТОДОМ ДОППЛЕР-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДО И ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ДИЛТИАЗЕМА 105

Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.

О НОВОМ МЕТОДЕ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМАТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 112

Тер-Галстян А.А., Галстян А.А., Барсегян Р.Г., Асатрян А.А.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ДЕТЕЙ 120

Гарибджанян А.З.

ВОЗМОЖНОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ ИНФАРКТНОЙ ЗОНЫ И УЛУЧШЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПРИ МОНОТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ И ПРИ ИХ СОЧЕТАНИИ С ЛАЗЕРОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА 134

Тамазян Г.С., Мкртчян Г.Г., Айрапетян М.Х.

К ДИАГНОСТИКЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СТЕНОЗА ПРИВРАТНИКА 139

Овакимян С.С., Геворкян И.Ю., Апоян В.В., Карагезян К.Г., Апоян В.Т.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЕ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА 145

Шахгалдян Р.Е., Назаретян Э.Е., Багдасарян С.Э., Мартиросян Т.В.

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМЫМ ДИАБЕТОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ 150

Саркисян А.Г.

АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 В ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАНАХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОЛХИЦИНОМ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ 154

Акопян Г.В.

СОСТОЯНИЕ ПОЛОСТИ РТА И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА В СЛЮНЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ 159

Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., Даниелян И.Н.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ГЕНИТАЛИЙ ЖЕНЩИН, ОСЛОЖНЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПЕРИТОНИТОМ 166

Карапетян И.О.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМ СИНДРОМОМ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ 172

Вартазарян Н.С., Залинян Г.Г., Арутюнян Р.М., Долян Г.Г., Симонян И.В.

УРОВЕНЬ МИКРОЯДЕР И ДРУГИХ ЯДЕРНЫХ АНОМАЛИЙ В ЭКСФОЛИАТИВНЫХ КЛЕТКАХ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ГИРСУТИЗМОМ 176

Гаспарян О.Р.

ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 180

Гаспарян О.Р., Киракосян В.П., Минасян Л.Г.

ИЗМЕНЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ОБЛАСТИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ЗУБОВ С РАЗРУШЕННОЙ КОРОНКОВОЙ ЧАСТЬЮ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА 188

Асриян З.Я.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТАМИ В НКР ЗА ПЕРИОД 1984 – 1996 гг. 195

ИНФОРМАЦИЯ

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Стамболцян Р.П., Берберян В.Э.

ОРГАНИЗАЦИЯ МИКРОПРОЦЕССОРНЫХ СИСТЕМ КАРДИОДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЕЙШИХ ВИДОВ ТЕЛЕЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ 199

РЕЦЕНЗИИ 205

ФОРУМЫ (конгрессы, съезды, симпозиумы, конференции) 206

ПАМЯТИ Л.У.НАЗАРОВА 207

К сведению авторов 208

CONTENTS

REVIEWS

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

CYTOKINERGIC DISINTEGRATION OF THE IMMUNE-NEUROENDOCRINE NETWORK IN HIV INFECTION (Report II) 5

Malayan A.S., Shakhsuvarian M.L., Grigorian G.L.

RETINAL STROKES: MODERN ASPECTS OF ETHIOLOGY AND TREATMENT 20

THEORETICAL MEDICINE

Kazarian P.A., Vardanian M.S., Karageuzyan K.G., Avetissian A.A., Saharyan A.V., Israelyan K.I.

EFFECT OF Ca^{2+}- DSRNA ON LIPIDS BIOSYNTHESIS AND SUPEROXIDATION AT IONIZING IRRADIATION 28

Jaghatspanian I.A., Paronikian R.G., Nazarian I.M., Melikian G.G.

INFLUENCE OF PUPHEMID ON THE BEHAVIOUR OF RATS IN EXPERIMENTAL PATHOLOGY CONDITIONS 37

Guevorkian A.G.

CHARACTERISTICS OF THE NEW Ca^{2+}-BINDING PROTEIN OBTAINED FROM SARCOPLASMIC RETICULUM IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS 44

Barsegian S.D., Kanayan A.S., Knaryan V.H., Arakelyan L.N.

THE INFLUENCE OF HYPOKINESIA ON NEUROTRANSMITTER AMINO ACIDS UPTAKE IN RAT BRAIN CORTEX AND HYPOTHALAMUS SLICES 51

Babayan L.A., Poghossian Yu.M., Shastun S.A.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF STRESS 61

Kamalian L.A., Djhaghatspanian N.G., Ter-Pogossian Z.R., Gasparian M.G.

THE NEW ANALOGUE OF ISOPRINOSIN IOS-177 WITH A WIDE SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTIVITY 67

Alexanian R.A.

THE INFLUENCE OF THE VAGUS CARDIAC AND PANCREATIC BRANCHES ON THE CORONARY BLOOD FLOW AND THEIR CHEMICAL MESSENGERS 72

Grigorian G.Ye.

ONE OF THE HYPOTHESES OF THE MECHANISM OF MAGNETIC FIELDS EFFECT ON BEHAVIOR 80

Abgarian G.A.

GATE PROCESSES IN IONIC CHANNELS OF EXCITABLE BIOMEMBRANES 87

Barseghian N.A., Boroyan R.G.

PERSPECTIVES FOR CULTIVATION OF ACORUS CALAMUS L. IN ARMENIA 96

Danielian A.A., Ayrapetyan S.N.

STARVATION INDUCES DEHYDRATION OF CELLS 101

CLINICAL MEDICINE

Adamian K.G., Janjapanian L.L., Khourshoudian A.D.

ASSESSMENT OF LEFT VENTRICULAR DIAGNOSTIC FUNCTION IN CORONARY ARTERY DISEASE BY DOPPLER ECHOCRDIOGRAPHY BEFORE AND AFTER INTRAVENOUS DILTIAZEM ADMINISTRATION 105

Stamboltsian R.P., Mayrapetian R.A.

ON THE NEW METHOD OF IMPROVEMENT OF THE FUNCTIONAL TEST INFORMATIVITY IN ISCHEMIC HEART DISEASE 112

Ter-Galstian A.A., Galstian A.A., Barseghian R.G., Assatrian A.A.

BACTERIAL ENDOCARDITIS IN CHILDREN 120

Gharibdjanian A.Z.

POSSIBILITIES OF INFARCTION ZONE LIMITATION AND CORONARY BED IMPROVEMENT BY MONOTHERAPY WITH CALCIUM ANTAGONISTS IN COMBINATION WITH LASER THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION 134

Tamazian H.S., Mkrtchian G.G., Hayrapetian M.Kh.

ON THE DIAGNOSIS OF STOMACH OUTLET ORGANIC CONTRACTIONS 139

Hovakimian S.S., Gevorkian I.Yu., Apoyan V.V., Karageozian K.G., Apoyan V.T.

LIPID PEROXIDATION AND CONTENT OF α -TOCOPHEROL IN PATIENS WITH MECHANICAL JAUNDICE BEFORE AND AFTER OPERATIVE INTERVENTION 145

Shakhgaldian R.Ye., Nazaretian E.Ye., Baghdassarian S.E., Martirossian T.V.

THE ROLE OF RISK FACTORS IN RETINOPATHY IN ELDERLY PATIENTS WITH INSULIN-INDEPENDENT DIABETES MELLITUS 150

Sarkissian H.G.

PHOSPHOLIPASE A_2 ACTIVITY IN ERYTHROCYTE MEMBRANES OF CHILDREN WITH PERIODIC DISEASE TREATED WILH COLCHICINE 154

Hakobyan G.V.

THE STATE OF THE ORAL CAVITY, METABOLISM OF CALCIUM AND PHOSPHORUS IN SALIVA IN PERIODIC DISEASE 159

Sotskaya O.L., Safarian M.D., Danielian I.N.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS OF GENITAL ORGANS COMPLICATED WITH TUBERCULOUS PERITONITIS IN WOMEN 166

Karapetian I.H.

CHARACTERISTICS OF IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE WITH NEUROEXCHANGE-ENDOCRINE SYNDROME 172

Vartazarian N.S., Zalinian G.G., Haroutunian R.M., Dolian G.G., Simonian I.V.

INCIDENCE OF MICRONUCLEI AND OTHER NUCLEAR ANOMALIES IN THE EXFOLIATED ORAL MUCOSA CELLS IN HIRSUTE AND HEALTHY WOMEN 176

Gasparian H.R.

THE USE OF DIFFERENT PROSTHODONTIC CONSTRUCTIONS IN YOUNG PATIENTS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DENTAL ARCH DEFECTS 180

Gasparian H.R., Kirakossian V.P., Minassian L.G.

THE CHANGE OF REGIONAL HEMODYNAMICS AROUND THE MOLARS WITH DEFECTED CORONARY PORTION IN YOUNG PATIENTS 188

Asriyan Z.Ya.

EPIDEMIOLOGICAL REGULARITY OF GASTROENTEROCOLITIS MORBIDITY IN RNK IN 1984-1996 195

INFORMATION

SCIENTIFIC-ORGANIZATIONAL ACTIVITIES

Stamboltsian R.P., Berberyan V.E.

ORGANIZATION OF MICROPROCESSORY SYSTEMS OF CARDIODIAGNOSTICS WITH THE USE OF NEWEST TYPES OF TELEELECTROCARDIOGRAPHY 199

OPINIONS 205

FORUMS (congresses, meetings, symposiums, conferences) 206

TO THE MEMORY OF PROF. L.U.NAZAROV 207

INFORMATION FOR AUTHORS 209