

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Редакционная коллегия

Главный редактор *В.П. Акопян*
Заместители главного редактора *А.В. Зильфян, К.Г. Адамян*
Ответственный секретарь *Э.А. Оганян*

*С.Х. Авдалбекян, 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),
Д.М. Мкртчян., Н.М. Оганесян, С.С. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), С.А. Сисакян, Р.М. Ханамирян,
С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)*

Editorial Board

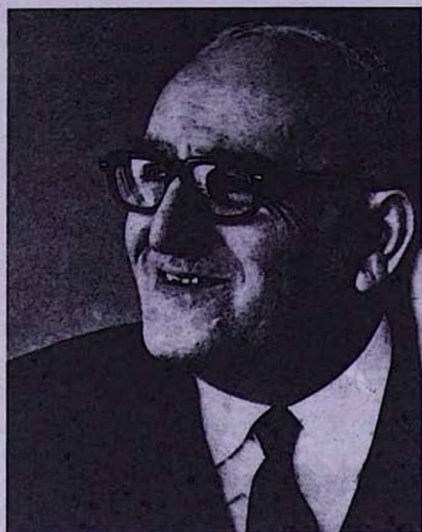
Editor-in-chief	<i>V.P. Hakopian</i>
Assistant editors	<i>A.V. Zilfian, K.G. Adamian</i>
Secretary-in-chief	<i>E.A. Ohanian</i>

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

ВАРФОЛОМЕЙ АРТЕМЬЕВИЧ ФАНАРДЖЯН (к 100-летию со дня рождения)



Исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося рентгенолога Варфоломея Артемьевича Фанарджяна – основоположника рентгенодиагностики и онкологии в Армении, доктора мед. наук, профессора, засл. деятеля науки, академика НАН РА, чл.-корр. АМН СССР, крупного организатора науки и ученого, широко известного во многих странах мира.

В.А. Фанарджян родился 1 сентября 1898 г. в г. Ахалцихе (Грузия) в семье плотника. Ранняя смерть отца поставила семью в тяжелые материальные условия. Лишь благодаря исключительному трудолюбию и большим способностям ему удалось закончить коммерческое училище в Тбилиси (1917) и мед.фак. Бакинского университета (1924). Проработав год в Тбилиси рентгенологом, он в 1925 г. приглашается в Ереван и направляется в годичную командировку в Берлин для усовершенствования по рентгенологии. Возвратившись в 1926 г. в Ереван, он с присущей ему энергией берется за создание на базе Республиканской клинической больницы первого в РА отделения рентгенодиагностики, впоследствии явившегося базой (1927) преподаваемого В.А. Фанарджяном на медфаке Ергосуниверситета курса рентгенологии, затем руководимой им кафедры рентгенодиагностики ЕрМИ (1936–1972). В 1932г. ему присуждается звание доцента, а в 1936г., после успешной защиты докторской диссертации в Харькове, и профессора. В апреле 1941г. он по конкурсу избирается зав.кафедрой рентгенологии ЦИУВ (Москва) и руководителем крупного Института рентгенологии при Боткинской больнице. В годы Великой Отечественной войны вначале в Москве, а после эвакуации с ноября 1941г. в Ереване В.А. Фанарджян, будучи зав.каф. рентгено-

логии и заместителем директора ЕрМИ по научно-учебной части (1941–1944), отдает весь свой опыт подготовке многочисленных врачей, рентгенологов, рентгенотехников, лично оказывая высококвалифицированную рентгенодиагностическую помощь раненым воинам.

В январе 1946г. по инициативе В.А.Фанарджяна создается Институт рентгенологии и онкологии (ИРО) МЗ АрмССР, где он назначается директором и научным руководителем. Так осуществилась его давняя мечта об организации крупного НИИ – базы кафедры рентгенорадиологии. Благодаря его обширным знаниям, энергии и умелому руководству ИРО вскоре становится крупным, хорошо оснащенным аппаратурой и укомплектованным высококвалифицированными специалистами центром, сыгравшим важную роль в подготовке многочисленных научных и практических кадров в РА и других республиках СССР.

В 1940г. В.А. Фанарджяну присуждается звание заслуженного деятеля науки РА, в 1945г. он избирается чл.-корр., в 1956 г. – академиком АН АрмССР, в 1960г. – чл.-корр. АМН СССР. Он был бессменным председателем Правления созданного им общества рентгенорадиологов и онкологов (1947–1976), заместителем председателя Правления, а 1964–1976 гг. – почетным членом Всесоюзного общества рентгенорадиологов.

Перечень созданных В.А.Фанарджяном научно-практических структур весьма велик. Помимо каф. рентгенорадиологии ЕрМИ и Института рентгенологии и онкологии МЗ РА, им на базе этого института были созданы: онкологический диспансер, преобразованный затем в Республиканский онкологический диспансер, курс – кафедра онкологии ЕрМИ; Сектор радиобиологии АН АрмССР (1958) – ныне Республиканский центр радиационной медицины и ожогов; отделение сердечной хирургии (1958) и Отделение рентгенокардиологии (1957) ИРО, которые после объединения с Сектором кардиологии Института физиологии АН АрмССР явились базой для организации Института кардиологии и сердечной хирургии АН АрмССР (1961), из которого в 1974г. выделился новый Институт хирургии. В.А.Фанарджян создал (1961) и руководил журналом "Известия" (мед.науки) АН АрмССР, переименованным в 1962г. в "Журнал экспериментальной и клинической медицины", редактором которого был до конца жизни (1976). В 1968г. от него в виде приложения отпочковался журнал АН АрмССР "Кровообращение". В последующем "Журнал экспериментальной и клинической медицины" АН АрмССР стал называться "Медицинская наука Армении" НАН РА.

Будучи академиком АН АрмССР (1956–1976), членом Президиума и академиком-секретарем отделений биологических (1956–1959; 1971) и медицинских (1960–1963) наук АН АрмССР, В.А.Фанарджян много труда вложил в руководство деятельностью ряда академических НИИ этих профилей. Большой его заслугой было создание отделения медицинских наук, куда вошли руководимый им Институт рентгенологии и онкологии, Сектор радиобиологии и Институт кардиологии и сердечной хирургии. Однако это отделение в 1963г. расформировалось в связи с передачей указанных НИИ в систему АМН СССР (1963–1966). В эти годы благодаря усилиям В.А.Фанарджяна начинается проектирование, финансирование и строительство комплекса зданий руководимого им Института рентгенологии и онкологии.

После смерти В.А.Фанарджяна в 1976г. решением Правительства республики Институту рентгенологии и онкологии МЗ РА, как и одной из улиц г.Еревана в 1977г. было присвоено имя этого выдающегося ученого. Недоконченное строительство здания ИРО завершили его ученики и соратники. Ныне это крупный научно-практический Республиканский онкологический центр им. акад. В.А.Фанарджяна, имеющий многочисленные научные и клинические отделения для обследования и комплексного лучевого, химического и хирургического лечения 480 стационарных и большого числа диспансерных онкологических больных. Следуя традициям В.А.Фанарджяна, ученые Центра ведут серьезные научные исследования по клинической и экспериментальной онкологии, известные далеко за пределами РА.

В.А.Фанарджян был активным участником и организатором Всесоюзных съездов рентгенологов и радиологов (VI — Москва, 1931; VII — Саратов, 1958; VIII — Ташкент, 1964; IX — Тбилиси, 1970), международных конгрессов радиологов (IX — Мюнхен, 1959; X — Монреаль, 1962; XI — Рим, 1965), международных противораковых конгрессов (VII — Лондон, 1958; VIII — Москва, 1962; IX — Токио, 1966), Закавказских онкологических конференций (Ереван, 1954; Баку, 1959; Ереван, 1967), I Закавказской конференции по медицинской радиологии (Тбилиси, 1955). Он подготовил также проведение X Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов в Ереване (1977), однако из-за его смерти организацию этого съезда выполнили его ученики и соратники.

В.А.Фанарджян — известный ученый, автор 150 трудов, изданных на русском, армянском, немецком, английском, французском, китайском и др. языках. Из них особого внимания заслуживают его 22 монографии, руководства и учебники по рентгенодиагностике основных заболеваний внутренних органов. Эти книги, изданные в Ереване и Москве (1932—1977) и ставшие настольными книгами для многих рентгенологов, сыграли важную роль в развитии основных разделов научной и практической рентгенологии. Первой была издана его монография "Рентгенодиагностика заболеваний двенадцатиперстной кишки" (Ереван, 1933); второе ее дополненное издание (Ереван, 1936) легло в основу докторской диссертации. Далее В.А.Фанарджян приступает к изданию фундаментального руководства по рентгенодиагностике для врачей в 5 томах: I том — "Органы кровообращения" (Ереван, 1934) был первым трудом на эту тему на русском языке. Остальные 4 тома были посвящены рентгенодиагностике пищевода и желудка (Ереван, 1935), кишечника (Ереван, 1935), органов дыхания с атласом (Ереван, 1939). Это руководство затем издается на армянском языке: том I — "Органы кровообращения" (Ереван, 1937), том II — "Пищеварительный тракт" (Ереван, 1938).

Второе дополненное издание руководства в двух томах печатается в Москве: том I — "Органы грудной клетки" (1947) и том II — "Пищеварительный тракт" (1951). В Москве издается также учебник для медицинских вузов (1951) и затем в Ереване — на армянском языке (1952). Он переводится и на китайский язык (Пекин, 1957). Далее В.А.Фанарджян издает 3 солидные монографии: "Рентгенодиагностика заболеваний органов грудной клетки" (Ереван, 1957) и его второе стереотипное издание (Ереван, 1958), а также

под нашей редакцией "Рентгенодиагностика заболеваний пищеварительного тракта", том I (Ереван, 1961), том II (Ереван, 1964). В соавторстве с С.А.Оганесяном и В.А.Карапетяном им был опубликован труд по рентгенодиагностике эхинококка (Ереван, 1969), а также актовая речь — "Значение рентгеновых лучей в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов" (Ереван, 1972). Наконец, его последняя (посмертная) публикация учебника "Рентгенодиагностика" была издана под нашей редакцией (Ереван, 1977).

Под руководством В.А.Фанарджяна было организовано издание десятилетнего сборника трудов "Вопросы рентгенологии и онкологии", пользующегося большой популярностью у специалистов.

В.А.Фанарджяном внесено много ценных данных в рентгенодиагностику двенадцатиперстной кишки, установлена закономерность между изменениями формы ее луковицы и локализацией ниши. На протяжении всей деятельности из поля его зрения не выходили вопросы рентгенодиагностики гастрита, язвы и рака желудка; бронхографии, туберкулеза, плевритов, рака, ателектаза, силикоза легких. Им внесен определенный вклад в развитие этих отделов рентгенодиагностики, как и рентгенокимографии сердца, ангиокардиографии, аневризмы аорты, пороков сердца, легочного сердца. Отдельные работы посвящены изучению огнестрельных повреждений черепа, заболеваний почек, матки, лучевой терапии, организационным вопросам рентгено радиологии и онкологии. Выполнена большая серия работ по радиобиологии — изучению лучевой болезни.

В.А.Фанарджян создал известную в СССР школу рентгенорадиологов и онкологов, подготовил 40 докторов и кандидатов наук. Многие из его учеников возглавили институты, кафедры, научные отделения и лаборатории в РА и других республиках.

За многолетнюю педагогическую и научно-практическую деятельность В.А.Фанарджян был награжден Почетной грамотой ЦИК АрмССР, орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, "Знак почета" и медалями, а также высшей наградой АН АрмССР «Ա՛նճա՛րի զ՛մր» ("Грамота воззвещения").

Человек высокой культуры, В.А.Фанарджян отличался большой скромностью, отзывчивостью, простотой в обращении. Его особой чертой было исключительно чуткое, внимательное отношение к сотрудникам и больным. Таким он остался в их памяти.



ДИНАМИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

А.С.Канаян, В.П.Акопян, А.В.Топчян,
Р.С.Мирзоян, Э.А.Гамбарян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
НИИ фармакологии РАМН/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2;
125315 Москва, ул. Балтийская, 8*

Ключевые слова: средняя мозговая артерия, окклюзия, локальная ишемия
мозга, морфология

Смертность при цереброваскулярной патологии достаточно высока, составляя ежегодно в большинстве европейских стран 12–13%, а в США – 0,05–0,12% [1,9]. Кроме того, ишемические поражения мозга, вызванные локальным или глобальным нарушением мозгового кровотока, лежат в основе неврологической инвалидизации населения [10]. В 72% вскрытий по поводу инфаркта головного мозга основным заболеванием являлся атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией или без нее [1]. Локализация, размеры и количество очагов инфаркта отличались значительным разнообразием, однако большинство из них развивались в бассейне средней мозговой артерии [1]. Высокая смертность и инвалидизация населения требуют дальнейших исследований в области пато- и морфогенеза ишемических повреждений головного мозга на адекватных моделях с последующим целенаправленным поиском средств лечения этой тяжелой патологии [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфогенеза повреждений структурных элементов головного мозга при локальной ишемии, вызванной необратимой окклюзией средней мозговой артерии (СМА).

Материал и методы

В эксперименте было использовано 50 белых крыс-самцов линии Вистар массой 350–400 г. Локальную ишемию мозга вызывали перевяз-

кой СМА по Tamura A. et al. [20] в нашей модификации [6], сущность которой заключалась в том, что твердая мозговая оболочка не удалялась, а сшивалась с СМА на уровне отхождения артерии. Кроме того, по возможности восстанавливали топографию мягких тканей черепа, поврежденных при операции, для проведения длительных наблюдений над животными. Операцию производили под общей анестезией хлоралгидратом (400 мг/кг внутривенно). Для изучения гистопатологических изменений головного мозга в динамике при необратимой окклюзии левой СМА животных забивали декапитацией спустя 30 мин на 3, 6, 9, 12 и 45-е сутки после перевязки артерии (в каждой группе $n=7$). Головной мозг фиксировали в 10% забуференном по Лилли формалине. От уровня Bregma-0,92 мм во фронтальной плоскости вырезали блок мозговой ткани толщиной 3 мм и заливали парафином. Серийные парафиновые срезы толщиной 10 мкм (каждый десятый) окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по Нисслю, метиловым зеленым — пиронином, пикро-Маллори, проводили ШИК-реакцию и ставили реакцию на NH_2 -группы белка [2-4]. Для электронно-микроскопического исследования из мозга животных, забитых на 3-ьи и 12-е сутки (в каждом сроке $n=4$), вырезали блоки толщиной 1 мм из области поясной коры (поле Cg1) и теменной коры (поле Par1) симметрично из обоих полушарий. Блоки, включающие все слои коры, ориентировали во фронтальной плоскости, фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1M фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 24 ч. Постфиксацию проводили в 2% OsO_4 на фосфатном буфере в течение 2 ч, после чего материал заключали в аралдит.

Для ориентации в требуемом слое готовились полутонкие (1 мкм) срезы, которые окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы были изготовлены на ультратоме "Ultracut" фирмы "Reichert" (Австрия), помещены на стандартные сетки, контрастированы уранилацетатом и цитратом свинца. Исследования проводили на электронном микроскопе фирмы "Philips" (Голландия).

Маркировку участков головного мозга производили, руководствуясь стереотаксическими координатами мозга крыс [17].

Результаты и обсуждение

Через 30 мин после перевязки СМА наблюдается выраженное полнокровие пиальных артерий и вен обоих полушарий коры мозга, особенно в поле Par1, местами со сладжированием эритроцитов. У четырех животных обнаруживались очаговые кровоизлияния в контралатеральном поле Par1 и в правую фимбрию гиппокампа (fi). В передневентральном амигдалоидном поле (AAV) ипсилатерального полушария у всех крыс наблюдались очаговые кровоизлияния и/или очажки ишемического некроза. В коре головного мозга обнаруживался пикноз нейроцитов в полях Par1 и Par2. Следует отметить, что в контралатеральной коре этот процесс имеет более распространенный характер и охватывает слои 2, 3 и 5, 6. В ип-

силатеральной же коре пикноз нейроцитов очаговый и локализован преимущественно в слое больших пирамид (слой 5). Наблюдается значительное ослабление пиронинофилии и реакции на NH_2 -группы белка в цитоплазме неповрежденных нейроцитов коры базальных и гипоталамических ядер.

Спустя 3 ч после перевязки СМА полнокровие пиальных вен левого полушария нарастает. Обнаруживаются мелкие субарахноидальные кровоизлияния. Резко выражено полнокровие сосудистых сплетений правого (контралатерального) бокового желудочка и вен *fi*. Венулы и мелкие вены коры мозга расширены и полнокровны, особенно в ипсилатеральной коре. В ипсилатеральной хвостатой скорлупе — *caudate putamen* (СРи) вены запустевшие, в то время как в контралатеральной они расширены и полнокровны. Развивается выраженный отек ипсилатеральной наружной капсулы (*ec*). Обнаруживаются признаки деструкции ипсилатеральной СРи. В оgrade (С1) обнаруживается вакуолизация, тотальный хроматолиз и пикноз нейроцитов, выраженный спонгиоз. В большинстве случаев определяется четко ограниченная зона ишемии, охватывающая ААV (рис. А), передне-дорсальное амигдалоидное поле (AAD) и АСо — *anterior cortical amygdaloid nucleus*. Нейроциты коры обоих полушарий имеют те же структурные и тинкториальные характеристики, что и в предыдущем сроке наблюдения. Хроматофильное вещество нейроцитов базальных и гипоталамических ядер мелкодисперсное, плохо контурируется, содержание РНК и NH_2 -групп белка в них снижено.

На 3-ьи сутки эксперимента формируется тотальный ишемический некроз СРи на всем ее протяжении (рис. Б). Следует отметить, что и в левой и правой СРи выявляются артерии с резко суженным просветом, признаками пролиферации эндотелия и мелкими периваскулярными скоплениями мононуклеаров (рис. В). В зоне некроза СРи выявляются полнокровные венулы и вены. Развивается перифокальная, макрофагальная и сосудистая реакции. Повсеместно в обоих полушариях замечается дистония вен. В полях Сg1, Fr2 и Fr1 (поле 1 поясной коры, поля 1 и 2 лобной коры) наблюдается рассеянный пикноз нейроцитов, который более распространен в правом полушарии (рис. Г). Аксоны гиперхромных, пикнотичных нейроцитов формируют синаптические терминали с большим содержанием синаптических пузырьков, при этом выявляются митохондрии с темным матриксом. Эти терминали имеют короткие активные зоны и контактируют преимущественно с шипиками дендритов. Наряду с темными синапсами, встречаются набухшие аксонные терминали с низким содержанием синаптических пузырьков. Эти синапсы характеризуются длинными активными зонами и увеличением числа митохондрий. В отдельных аксонных терминалях, контактирующих как с шипиками, так и со стволами дендритов, обнаруживаются изменения по типу темной Валлеровской дегенерации. Подобные изменения наблюдаются и в полях Par1 и Par2 контралатеральной коры.

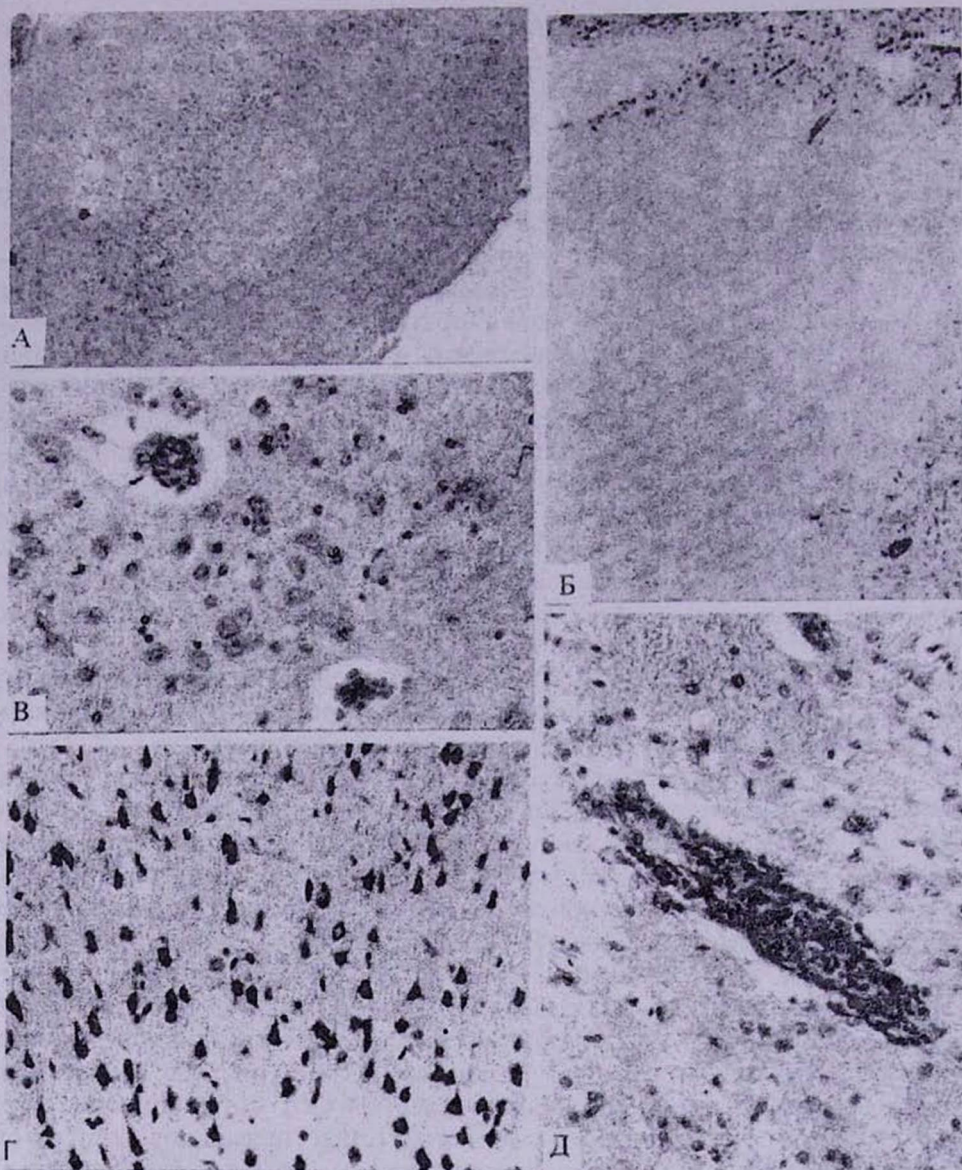


Рис. Влияние необратимой окклюзии левой СМА на структуры головного мозга: А — формирование зоны ишемии в пределах ААВ и ААД спустя 3 ч.; Б — тотальный ишемический некроз ипсилатеральной СРи (3 сут.); В — пролиферация эндотелия и резкое сужение просвета мелких артерий в СРи (3 сут.); Г — рассеянный пикноз нейроцитов в поле Сg1 коры контралатерального полушария (3 сут.); Д — мононуклеарная инфильтрация стенки мелкой артерии (1,5 мес.). Окраска по Нисслю. Ув. А,Б —х 40; В,Д — х 400; Г — х 120

Хроматофильное вещество сохранных нейроцитов коры имеет вид интенсивно пиронинофильных редких мелких зернышек. Реакция на NH_2 -группы белка ослаблена. Ци-топлазма нейроцитов коры приобретает несвойственную ей ШИК-позитивную реакцию.

В последующем на 6, 9, 12-е сутки и спустя 1,5 месяца в области некроза СРи прогрессируют глиальная и макрофагальная реакции. На 12-е сутки обнаруживаются признаки формирования кисты, а через 1,5 месяца в массивном глиальном рубце, замещающем некротизированную СРи, выявляется сформированная киста, выстланная эндотелиоподобными клетками. В ипсилатеральном полушарии часто определяются крупные глиальные рубцы, локализованные то в полях Par1 или Par2, то в области С1, в полях G1 и A1 (гранулярная и агранулярная островковая кора), то в AAV или AAD. Глиальные рубцы обнаруживаются и в полях Par1 или Par2 контралатерального полушария. В коре обоих полушарий, чаще ипсилатерального, помимо ишемически-гомогенизирующих изменений нейроцитов, обнаруживаются отдельные группы клеток с явлениями хроматолиза и нейронофагии. В эти сроки наблюдения просвет лигированной СМА полностью облитерирован, имеются слабо выраженные признаки реканализации. Сосудистые реакции в обоих полушариях характеризуются однотипностью изменений — дистония и полнокровие венозных сосудов, извилистый ход артерий, в области СРи изменения артерий, подобные васкулиту (рис. Д). Венозное полнокровие нарастало волнообразно и было особенно интенсивным на 9-е сутки и через 1,5 месяца после окклюзии СМА. При этом выявлялись свежие мелкоочаговые кровоизлияния, резко выраженная дистония и тромбоз вен. Кроме того, через 1,5 месяца в рубцовой ткани, замещающей СРи, обнаруживались функционирующие полнокровные сосуды.

В сохранных нейроцитах коры уже с 6-х суток эксперимента наблюдалось усиление пиронинофилии цитоплазмы, от которого несколько отставало увеличение содержания NH_2 -групп белка. Нейроциты коры приобретали обычную для них ШИК-негативную реакцию. В слое больших пирамид появлялись гипертрофированные нейроциты с большим пузырьковидным ядром, крупным ядрышком и грубодисперсным хроматофильным веществом. Следует отметить, что тотальный некроз СРи имел место во всех случаях. В части наблюдений ($n=4$) определялся также ипсилатеральный ишемический некроз, охватывающий поля Par1 и Par2, либо паннекроз коры левого полушария.

Для расшифровки особенностей деятельности мозга в условиях ишемического инсульта необходимо иметь представление о морфофункциональном состоянии симметричных зон с учетом реакций сосудистого русла и нервной ткани в пораженном и интактном полушариях, принимая за основу концепцию об интеграции и регуляции функции мозга, его метаболизма и кровообращения [16]. Эта взаимосвязь имеет место не только в головном мозге, но и в любом другом органе и ткани. В частности, убедительно доказано, что повышение функциональной ак-

тивности мозга обеспечивается усилением метаболизма и кровоснабжения [5,18], однако для этого необходима адекватная доставка соответствующих субстратов и кислорода, ответственность за которую несет система мозгового кровотока. В нашей работе при необратимой локальной ишемии мы обращали особое внимание на состояние сосудистой системы не только в ипсилатеральном, но и в контралатеральном "интактном" полушарии. Основанием для этого послужили полученные нами данные о серьезных расстройствах мозгового кровообращения в контралатеральном полушарии уже через 30 мин после окклюзии левой СМА. В публикациях последних лет при локальной ишемии основное внимание исследователей приковано к гистологическим, метаболическим и электрофизиологическим сдвигам в области мозга, питаемого закупоренной артерией, в перинфарктной зоне и возможностям нейропротекции [1,7,10]. Наши данные свидетельствуют о том, что очаговая ишемия, вызванная длительной окклюзией крупной мозговой артерии, сопровождается развитием ишемического инфаркта мозга в виде паннекроза с исходом в глиомезодермальный рубец и/или кисту и согласуются с литературными. В проведенных исследованиях очаг ишемии был сформирован уже спустя 3 ч после лигирования СМА. Однако обнаруженные нами нарушения кровотока в контралатеральном полушарии небезразличны для его нейронов. На ранних стадиях инсульта (30 мин — 3 сут.) в нейроцитах коры мозга (билатерально) существенно снижается интенсивность синтеза белка, формируются гипоксические изменения нейроцитов преимущественно по типу гиперхроматоза и пикноза, реже — хроматолиза. Парадоксальным оказался факт более распространенного рассеянного гипоксического повреждения нейроцитов в коре контралатерального полушария. Весьма чувствительными оказались нейроциты полей Сg1, Par1 и Par2. В полях Par1 и Par2 пикноморфные изменения нейроцитов преобладают в слоях 2, 3 и 5, 6. На этом фоне нейроциты слоя 4 выглядят относительно сохранными, светлыми. В более поздние сроки наблюдения в сохранных нейроцитах коры обоих полушарий нарастание содержания РНК и NH₂-групп белка, их гипертрофия, по всей вероятности, свидетельствуют о разворачивании компенсаторно-приспособительных, адаптативных процессов, о внутриклеточной регенерации [5].

Симметричные нарушения мозгового кровотока, по всей вероятности, реализуются посредством нейротрансмиттеров, играющих важную роль в регуляции метаболизма и обеспечении тонуса мозговых сосудов [14,21]. Точкой приложения нейротрансмиттеров являются синапсы. Именно в этой связи мы обратили внимание на ультраструктуру синапсов в полях Par1 и Par2 коры контралатерального полушария. Обнаруженные нами сдвиги имели разнонаправленный характер: резкое набухание одних терминалей и сморщивание других. Соответственно менялись плотность и распределение синаптических везикул в пресинаптической терминали и длина активной зоны. Сморщенные терминали с короткими активными зонами принадлежали пикнотичным нейроцитам, кото-

рые и доминировали в исследуемых областях коры мозга. Набухшие терминалы были свойственны нейронам с вакуолизированной цитоплазмой и явлениями хроматолиза. В подавляющем большинстве измененных синапсов ультраструктурная перестройка не доходила до степени необратимости. В соответствии с современными представлениями о функциональной морфологии синапсов можно предположить, что обнаруженные нами изменения свидетельствуют о снижении эффективности синаптической передачи в одной части синапсов и компенсаторном усилении в других. Это, в свою очередь, может происходить не только в результате перестроек пре- и постсинаптических компонентов синапсов, но и в результате регенераторного и коллатерального спрутинга, который, возможно, имеет компенсаторный характер. Вышеописанные изменения напоминают нарушения в различных структурах мозга животных, развивающихся в процессе старения [8-11,13,15,19].

Нейротрансмиссивными воздействиями можно объяснить развитие дистонии сосудов с нарушением реологических свойств крови в отдаленные сроки эксперимента. По всей вероятности, именно этот механизм лежит в основе волнообразных нарушений мозгового кровообращения в постишемическом периоде инфаркта мозга.

Таким образом, при экспериментальной локальной ишемии, вызванной лигированием левой СМА, помимо формирования зоны ишемического инфаркта, развиваются выраженные расстройства мозгового кровотока не только в ипсилатеральном, но и в контралатеральном полушарии мозга. Эти расстройства сопровождаются билатеральными рассеянными ишемическими повреждениями нейроцитов и изменениями ультраструктуры синапсов.

Поступила 19.05.98

**ՊԼԵՆԱՐԵԿԻ ՎԵՍՎԱՇԲԵՐԻ ԳԻՆՍՏԻԿ ԶԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՄԻՋԻՆ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԶԱՐԿԵՐԱԿԻ ՓՈՐՉԱՐԱՍՈՍԿԱՆ ԽՑԱՆՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

**Ա.Ս. Կանայան, Վ. Պ. Հակոբյան, Հ. Վ. Թովյան, Միրզայան Ռ.Ս.,
Է.Ա. Ղամբարյան**

Զախ միջին ուղեղային զարկերակի անդարձելի խցանումից 30 րոպե, 3, 6, 9, 12 օր և 1,5 ամիս հետո հետազոտվել են գլխուղեղի երկու կիսագնդերը: Խցանված զարկերակի ավազանում առաջանում է պաննեկրոզ, որը վերածվում է գլխամեզոդերմալ սպիի կամ կիստայի: Հայտնաբերված են գլխուղեղի արյան շրջանառության երկկողմանի խանգարումներ, որոնք սուր շրջանում ունեն անթապարալիտիկ բնույթ և ուղեկցվում են տարբեր տեղայնությամբ մանր օջախային արյունազեղումներով: Ուշ շրջանում առաջանում են անոթների դիստոնիա և մանր զարկերակների վասկուլիտանման փոփոխություններ: Գլխուղեղի արյան շրջանառության երկկողմանի խանգարումներով են պայմանավորված նյութափոխանակության խախտումները և նեյրոցիտների հիպօքսիկ վնասվածքները, ընդ որում իսյսիլատերալ կիսագնդում՝ օջախային, իսկ կոնտրալատերալում՝ տարածված: Գերակշռում է վնասվածքների իշեմիկ-հոմոգենիզացնող տիպը, հազվադեպ՝ քրոմատոլիզը և վակուոլիզացումը: Նեյրոցիտների վնասվածքների տիպին համապատասխանում են սինապսների անդրկառուցվածքային փոփոխությունները, որոնք հաճախ ունեն դարձելի բնույթ:

THE DYNAMIC MORPHOLOGY OF BRAIN INJURIES DURING EXPERIMENTAL
OCCLUSION OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY

A.S.Kanayan, V.P.Hakopian, A.V.Topchian, Mirzoyan R.S.,
H.A.Ghambarian

There were investigated both brain hemispheres of rats after occlusion of left middle cerebral artery (MCA) after 30 min, 3, 6, 9, 12 days and 1,5 month. In ligated MCA basin pannecrosis developed resulting in gliomesodermal scar and/or cyst. Cerebral blood flow circulatory disturbances were revealed having vasoparalytic character in acute stage, accompanied by microfocal hemorrhages of various localization. Venous distonia and changes of small arteries similar to vasculitis developed in the late stage. Metabolic disturbances and hypoxic injuries of neurocytes (focal – in ipsilateral hemisphere and widespread – in contralateral hemisphere) were caused by bilateral cerebral circulatory disturbances. Ischemic homogenizing type of injury was predominant, chromatolysis and vacuolization were rare. Ultrastructural changes of synapses often of a reversible character were in accordance with the type of neurocytes' injuries.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колтовер А.И., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М., 1975.
2. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М., 1969.
3. Пирс Э. Гистохимия. М., 1962.
4. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М., 1953.
5. Саркисов Д.С., Гельфанд В.В., Туманов В.П. В кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М., 1987, с.343.
6. Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1996, 50, 5, с. 62.
7. Back T., Ginsberg M., Dietrich D., Watson B. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1996, 16, p.202.
8. Geinisman Y., de Toledo-Morrell L., Morrell F. Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1986, 83(9), p.3027.
9. Geinisman Y., Detoledo-Morrell L., Morrell F., Heller R.E. Prog. Neurobiol., 1995, 45(3), p.223.
10. Ginsberg M. The Neuroscientist, 1995, 1, 2, p. 164.
11. Green A.R. Neuropharmacology, 1987, 26(7B), p. 815.
12. Hunter A.J., Green A.R., Gross A.J. TYPS, 1995, 16, p.123.
13. Johnson J.E., Mehler W.R., Miquel J. J. Gerontol., 1975, 30(4), p.395.
14. McCulloch J., Teasdale G., Harper A. Circulation, 1977, 30, p.261.
15. Mervis R. Exp. Neurol., 1978, 62(2), p.417.
16. Nemoto E. Brain Ischemia, 1985, p.553.
17. Paxinos G., Watson Ch. The Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, 1986.
18. Raichle M.E. Fed. Proc., 1981, 40(8), p.2331.
19. Rees S. Anat. Embryol. (Berl.), 1975, 148(3), p.303.
20. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Cerebral blood flow and metabolism, 1971, 1, p.53.
21. Zervas N.T., Lavyne M.H., Negora M. N. Engl. J. Med., 1975, 293, p.812.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ НА РЕГУЛЯТОРНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.Р.Тер-Погосян, Л.Н.Мкртчян, З.А.Каралян, Г.А.Давтян,
Л.А.Камалян

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

Ключевые слова: поливалентная эмбриональная вакцина, рак молочной железы, Т-хелпер, Т-супрессор

В формировании противоопухолевого иммунитета весьма важна роль регуляторных субпопуляций Т-клеток – Т-хелперов и Т-супрессоров. Т-хелперы распознают опухолевые антигены, выделяют ИЛ-2 – фактор роста Т-клеток, стимулируют дифференциацию сенсibilизированных В-лимфоцитов в плазмоциты – продуценты антител. Выделенные Т-хелперами растворимые факторы специфически стимулируют цитотоксическое действие моноцитов и макрофагов [2,8].

Предметом клинико-экспериментальных исследований явилась поливалентная эмбриональная вакцина (ПЭВ), полученная из эмбрионального органа новорожденных детей по оригинальной методике, разработанной в ОНЦ проф. Л.Н.Мкртчяном с сотрудниками и защищенной патентом [5]. ПЭВ содержит пул эмбриональных антигенов (ЭА) и других гликопротеидов, обладает широким спектром биологической активности, включая противоопухолевое действие, способность к индукции интерферона, противовирусный эффект и антимуtagenные свойства [6,10]. В последние годы появились исследования, позволяющие считать целесообразным использовать ЭА в качестве компонентов противоопухолевых вакцин [11,12]. В связи с этим, а также учитывая многочисленные литературные данные [1,3,4,9] об иммуносупрессивном действии различных раковых эмбриональных антигенов, представлялось важным исследовать возможный иммуномодулирующий эффект ПЭВ.

В задачу наших исследований входило изучение влияния ПЭВ на уровень и соотношение двух основных регуляторных субпопуляций Т-клеток периферической крови человека – Т-хелперов и Т-супрессоров *in vitro* у здоровых и больных РМЖ.

Материал и методы

Клинико-экспериментальные исследования проводились у 69 здоровых лиц (доноры) в возрасте 19–54 года и параллельно у 72 больных РМЖ в стадии $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ в возрасте 36–73 года.

В опытах *in vitro* использовали лиофилизированную ПЭВ, содержащую 10 мг белка во флаконе. Применялись две дозы ПЭВ: I доза – составляла 0,03 мг белка на 1×10^6 мононуклеаров, что соответствовало иммунизирующей дозе для человека; II доза ПЭВ, в 10 раз большая – 0,3 мг белка на 1×10^6 клеток, была применена для выяснения возможного неблагоприятного действия высокой дозы ПЭВ на иммунокомпетентные клетки.

Мононуклеары из гепаринизированной периферической крови здоровых доноров и больных РМЖ выделяли по методу Воупт [7] в градиенте фиколл-верографин.

Для определения регуляторных субпопуляций Т-клеток использовали методику, разработанную на основе биев – моноклональных АТ (CD4+, CD8+), насаженных на железные шарики (Dynabeads M-450, фирма Dynal A. S. N-0212 Oslo Norway).

Выделенные мононуклеары дважды отмывали и разводили в 2 мл среды 199 до концентрации 2×10^6 кл/мл. Бии для определения CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ клеток (Т-супрессоров), хранящиеся при +4°C, в день опыта дважды отмывали в среде 199, каждый раз оттягивая их магнитом (не менее 5 мин) к стенке и удаляя среду пипеткой. Отмытые бии, как с CD4+, так и с CD 8+ антигенами в количестве 20–30 мкл помещали в среду с мононуклеарами (2×10^6 клеток) и инкубировали при температуре 4°C в течение 45 мин в шейкере. Затем с помощью магнита отделяли каждую субпопуляцию лимфоцитов. После удаления надосадка клетки разводили средой 199 и подсчитывали в камере Горяева.

Результаты и обсуждение

Для исследования возможного токсического действия ПЭВ на мононуклеары было изучено влияние двух доз вакцины на уровень жизнеспособных лимфоцитов крови больных (20) и здоровых (19) в суспензионных культурах (2×10^6 клеток в среде 199 с 5% бычьей сывороткой) в течение 5 дней. В опытные пробы мононуклеаров вносили соответствующие дозы ПЭВ, растворенные в 0,2 мл среды 199.

Как видно из таблицы, обе дозы ПЭВ вызывали достоверное увеличение количества жизнеспособных лимфоцитов по сравнению с контролем, что указывает не только на отсутствие отрицательного действия ПЭВ на клетки, но и о наличии у вакцины определенной пролиферативной активности.

Влияние ПЭВ на жизнеспособность клеток в суспензионных культурах лимфоцитов

ПЭВ	Количество жизнеспособных лимфоцитов (млн/мл)
Малая доза	1,87±0,12*
Большая доза	1,9±0,07*
Контроль	1,55±0,13

* – достоверно по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Результаты определения содержания CD4+ и CD8+ Т-клеток у доноров и влияние ПЭВ на эти показатели представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние различных доз ПЭВ на относительный (%) и абсолютный (1мм³) показатели регуляторных субпопуляций Т-клеток у доноров

Доноры	CD4+	CD4+	Т-клетки на 10 ⁶ мононукл.	Абс.	Абс.	Индекс CD4+/CD8+
	клетки на 10 ⁶ мононукл.	CD8+ %		CD4+	CD8+	
Контроль (n – 49)	377,9±71,2	38	776	475±31,7	301±38,7	1,58±0,43
	241,1±70,9	24				
Малая доза (n – 18)	376,5±63,7	37	786	470±26,1	316±30,6	1,48±0,35
	253,3±59,5	25				
Большая доза (n – 31)	366,3±66	36,6	808	457±32,5	351±43,4	1,3±0,31
	281,3±73,6	28				

Судя по относительным и абсолютным показателям, малая доза ПЭВ не влияла на уровень CD4+ и CD8+ клеток и лишь незначительно снижала соотношение этих субпопуляций. Большая доза ПЭВ, не влияя существенно на уровень CD4+ клеток, вызывала тенденцию к увеличению CD8+ клеток, что привело к более выраженному снижению соотношения этих субпопуляций (с 1,58 до 1,3).

Результаты действия ПЭВ на содержание изучаемых субпопуляций Т-клеток у больных РМЖ представлены в табл. 3.

Влияние различных доз ПЭВ на относительный (%) и абсолютный (1мм³) показатели регуляторных субпопуляций Т-клеток у больных

Больные	CD4+	CD4+	Т-клетки	Абс.	Абс.	Индекс
	CD8+ клетки на 10 ⁶ мононукл.	CD8+ %	на 10 ⁶ мононукл.	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
Контроль (n - 53)	318,3±87,1	32	689	397±28,3	292±28,5	1,37±0,31
	234,1±71,1	23				
Малая доза (n - 15)	298,9±88,8	30	663	373±34,7	290±33,3	1,29±0,33
	232,6±69,9	23				
Большая доза (n - 20)	290,7±76,5	29	697	362±29,6	335±28,5	1,08±0,27
	268,7±75,3	27				

Исходя их данных табл. 3, малая доза ПЭВ также не оказывала статистически достоверных сдвигов относительных и абсолютных показателей изученных субпопуляций у больных. В то же время большая доза ПЭВ, не вызывая достоверных сдвигов в уровне CD4+ клеток у больных, обуславливала более выраженную тенденцию к увеличению уровня CD8+ клеток. Определенные сдвиги в количестве CD8+ клеток привели к снижению индекса соотношений Т-хелперов и Т-супрессоров у больных с 1,37 до 1,08.

Для выявления возможных параллелей между данными *in vitro* и *in vivo* целесообразно сравнить результаты, полученные с малой дозой ПЭВ, с результатами исследований, проведенных сотрудниками ОНЦ у добровольцев — лиц из группы риска, получивших подкожную вакцинацию ПЭВ. Согласно данным литературы [13], спустя 24 часа после иммунизации добровольцев не было отмечено статистически достоверных сдвигов в уровне CD4+ и CD8+ клеток, но у большинства (9 из 15) иммунизированных наблюдалась тенденция к повышению уровня CD8+ клеток, что обусловило снижение индекса CD4+/CD8+ с 1,7±0,45 до 1,5±0,38. На 7-й день после иммунизации содержание изучаемых субпопуляций не отличалось от данных до иммунизации. Итак, корреляция между результатами исследований *in vitro* и *in vivo* очевидна.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что и у здоровых, и у больных ПЭВ в дозе, соответствующей рекомендуемой для иммунизации здоровых лиц, не влияет на уровень Т-хелперов и Т-супрессоров и существенно не меняет их соотношения.

Поступила 15.06.97

**ԲԱԶՄԱՐԺՈՒՅԹ ՍԱՂՄԵԱՅԻՆ ՊԱՏՎԱՍՏԱՆՅՈՒԹԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
T-ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ՌԵԳՈՒԼՅԱՏՈՐ ԵՆԹԱՊՈՊՈՒԼԱՑԻԱՆԵՐԻ ՎՐԱ
ԱՌՈՂՋ ԱՆՉԱՆՑ ԵՎ ԿՐԾՔԱԳԵՂՉԻ ՔԱՂՑԿԵՂՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Զ.Ռ.Տեր-Պողոսյան, Լ.Ն.Սկրտչյան, Զ.Ա.Կարալյան,
Հ.Հ.Դավթյան, Լ.Ա.Բամալյան**

Ի տարրերություն քաղցկեղասաղմնային հակազենների մեծամասնության արտահայտված անընկալաճնշիչ ազդեցության, սաղմնային հակազենների միավորում պարունակող պատվաստանյութը բացասական ազդեցություն չէր քողնում T-լիմֆոցիտների ենթապոպուլացիաների եւ առողջ անձանց ու կրծքագեղձի քաղցկեղով հիվանդների նուս:

Սեր ստացած արդյունքները՝ ԲՄՊ-ի ինտերֆերոնային, հակավիրուսային եւ հակամուտազեն ակտիվության մասին ավելի վաղ բացահայտված տվյալների հաշվարկումով ցույց է տալիս պատվաստանյութի պրակտիկ օգտագործման նպատակահարմարությունը:

**THE EFFECT OF POLYVALENT EMBRYONIC VACCINE ON REGULATORY
SUBPOPULATION OF T-LYMPHOCYTES IN HEALTHY PERSONS
AND PATIENTS WITH BREAST CANCER**

**Z.R.Ter-Poghosyan, L.N.Mkrtchyan, Z.A.Karalyan,
H.H.Davtyan, L.A.Kamalyan**

Polyvalent embryonic vaccine (PEV) obtained in our center possesses anticancer, interferonogenic and antimutagenic activities. PEV contains the pool of glykoproteids including a number of various oncofetal antigens (OFA). PEV causes an immune response to OFA, which are the most permanent markers of various tumor cells and important factors of tumor immunosuppression. Thus, we studied possible immunomodulating effect of PEV in vitro.

The effect of two doses of PEV on the level of T-cells subpopulations in the blood was studied in vitro by use of monoclonal antibodies. The first one corresponded to the dose which was used for immunization of volunteers, and the second one was ten times more. The first dose of PEV didn't change the level of CD4+ and CD8+ cells. The second dose didn't influence the number of CD4+ cells, but increased the number of CD8+ cells. The data received in vitro show that the dose of PEV used for immunization of healthy persons does not disturb the subpopulations of T-cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абелев Г. И.* Мол. генетика, 1994, 3, с. 4.
2. *Брондз Б. Д.* Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. М., 1987.
3. *Винницкий Б.В., Моисенко Г. В., Глинский Т. М. и др.* Биология маркеров рака и беременности. Киев, 1990.
4. *Зорин Н. А., Зорина Р. М.* Вопр. онкол., 1988, 6, с. 651.

5. *Мкртчян Л. Н., Джагацянян Н. Г., Тер-Погосян З. Р., Камалян Л. А.* Патент Российской Федерации, 1996, N 2055589. Способ получения биологически активного вещества, обладающего противоопухолевой иммуномодулирующей и интерферогенной активностью.
6. *Мкртчян Л. Н., Нерсисян А. К.* Генетика. М., 1993.
7. *Войт А.* Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
8. *Chizm S. E.* Oncofetal transplantation antigeny. Cancer markers. Clifton; New Jersey: HUMANA press., 1980.
9. *Eberlain T.* The immune response to human malignancies: identification of tumor-associated antigens and their clinical utilities. 6th International Congress on Anticancer Treatment, Paris, 1996, p. 23.
10. *Мкртчян Л.Н., Тер-Погоссян З.Р., Нерсисян А.К., Каралян З.А., Камалян Л.А.* Anticarcinogenic and antitumor effect of polyvalent embryospecific vaccine in experiments. 6th International Congress on Anticancer Treatment, Paris, 1996, p. 102.
11. *Sobol E. R. et al.* Immunogene therapy of cancer. 6th International Congress on Anticancer Treatment, Paris, 1996, p. 64.
12. *Spitler E.* Lynn Engineered vaccines for Cancer. 6th International Congress on Anticancer Treatment, Paris, 1996, p. 118.
13. *Ter-Pogossyan Z.R., Mkrтчyan L.N., Karalyan Z.A., Kamalyan L.A.* Immunomodulation effect of anticancer polyvalent vaccine. 7-th International Congress on Anticancer Treatment, Paris, 1997, p. 236.



ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В ПОВРЕЖДЕННОЙ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДУГЕ СПИННОГО МОЗГА

В.А.Чавушян, Л.А.Матинян, Т.К.Киприян, Т.С.Хачатрян

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

Ключевые слова: спинной мозг, дексаметазон, фокальные потенциалы, вставочный нейрон, мотонейрон

Известно, что глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников, принимая участие в регуляции гомеостаза, активно включаются в действие при стрессовых ситуациях. При изучении влияния гормонов коры надпочечников на нервную систему интересным является сравнительное исследование действия гормона в норме и патологии. Данные об особенностях восстановления функции поврежденных спинальных нейронов при изменении гормонального статуса организма весьма немногочисленны [11,16]. Единичны экспериментальные данные о положительном действии кортикостероидов на организм, в частности, в лечении острых спинальных синдромов, вызванных травмой [7,10,14]. В связи с этим представляет интерес исследование влияния глюкокортикоидного гормона дексаметазона на деятельность нейронов, поврежденных вследствие денервации спинальных рефлекторных дуг. В наших предыдущих работах [2,4] было показано возбуждающее влияние глюкокортикоидного гормона на отдельные нейроны в пояснично-крестцовом отделе спинного мозга (СМ) крыс, проявляющееся в усилении фоновой активности отдельных нейронов и увеличении амплитуд фокальных потенциалов (ФП). Нами было изучено также влияние дексаметазона на рефлекторные разряды в ломбарных вентральных корешках и на фоновую активность одиночных нейронов дорсальной половины СМ после перерезки седалищного нерва [6].

Цель настоящей работы сводилась к следующему: изучить влияние дексаметазона на синаптические ФП нервных клеток дорсального и вентрального рогов СМ в поврежденной рефлекторной дуге у крыс в ранние (5-7 дней) и поздние (30-32 дня) сроки после перерезки седалищного нерва, а также изучить феномен посттетанической потенциации (ПТП) у крыс с перерезкой седалищного нерва до и после действия дексаметазо-

на на моносинаптическом компоненте переднекорешкового вызванного потенциала СМ.

Материал и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 200 г. Под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривенно) у животных выделяли седалищный нерв и производили его перерезку с резекцией на протяжении 2–3 мм в верхней трети бедра. Для предотвращения регенерации нерва его центральный отрезок перевязывали. Животные были разделены на три группы. Крысам I и II групп через 2 дня после перерезки седалищного нерва вводили подкожно синтетический дексаметазон («Галеника», Югославия) в течение 7 и 28 дней ежедневно по 0,4 мг/кг. Животные III (контрольной) группы не получали гормона. На острый опыт животных брали из I группы через 5–7 дней после перерезки нерва, из II группы — через 28–30 дней, из контрольной группы — в те же интервалы времени. В дальнейшем в острых опытах под эфирным наркозом крыс обездвиживали дитилином и переводили на искусственное дыхание. Опыты проводили на спинальных животных, которым под новокаином перерезали СМ на уровне T_2 – T_3 с помощью ультразвукового скальпеля. Пояснично-крестцовый отдел позвоночника прочно фиксировали в стереотаксическом приборе и производили ламинэктомию. ФП СМ отводили стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 2–3 мкм, заполненными 2М раствором NaCl. Электроды вводили стереотаксически [12] в СМ в дорсовентральном направлении у входа L_4 – L_5 задних корешков по двум трекам: латерально от средней линии на 0,3–0,4 мм для регистрации ФП в области вставочных нейронов (рис. 1, схема) и латерально на 0,7–0,8 мм для регистрации ФП в области мононейронов (рис. 2, схема).

Для вызова ФП раздражали седалищный нерв прямоугольными импульсами длительностью 0,5 мсек и силой в 2 порога. ПТП рефлекторного моносинаптического компонента переднекорешкового потенциала люмбарного отдела вызывали одиночным сверхпороговым раздражением дорсального корешка того же сегмента, на который наносили тетаническое раздражение, состоящее из серии супрамаксимальных стимулов частотой 500 имп/сек и общей продолжительностью 15 сек. Производили регистрацию величины вызванного потенциала переднего корешка на 1-, 5-, 10-й мин после тетанизации. Полученные данные обрабатывали с применением общепринятых статистических методов.

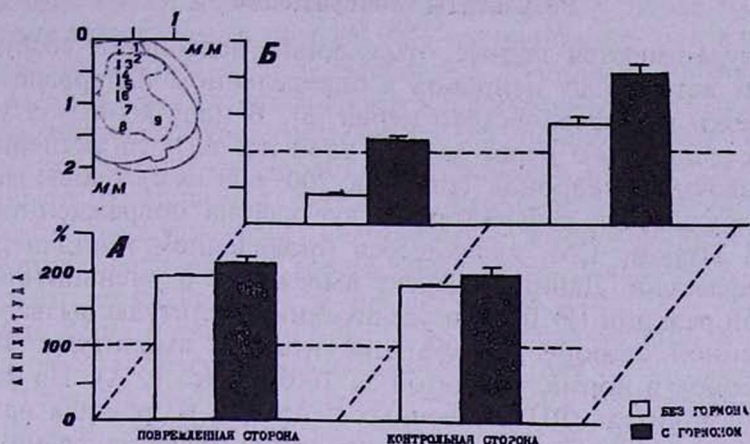


Рис. 1. Изменения амплитуды ФП вставочных нейронов на поврежденной и контрольной стороне спинного мозга у крыс с перерезкой седалищного нерва: А — через 7, Б — через 30 дней. Амплитуда ФП вставочных нейронов у интактных крыс принята за 100%.

На схеме показан трек прохождения микроэлектрода (от 0 до 1 мм) при регистрации ФП вставочных нейронов спинного мозга крыс в сегменте L_4-L_5 .

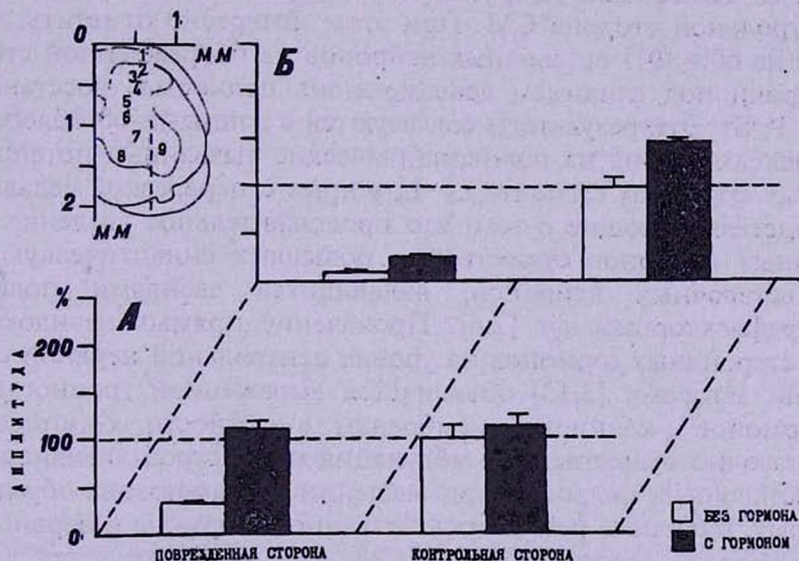


Рис. 2. Изменения амплитуды ФП мотонейронов на поврежденной и контрольной стороне спинного мозга у крыс с перерезкой седалищного нерва: А — через 7, Б — через 30 дней. Амплитуда ФП мотонейронов у интактных крыс принята за 100%. На схеме показан трек прохождения микроэлектрода (от 1 до 2 мм) при регистрации ФП мотонейронов спинного мозга крыс в сегменте L_4-L_5 .

Результаты и обсуждение

В литературе имеются данные, отмечающие повышение возбудимости сегментарных вставочных нейронов в определенном интервале времени после перерезки периферического нерва [8]. В наших опытах у крыс с перерезкой седалищного нерва за 5–7 дней до острого эксперимента в области вставочных нейронов (глубина 200–600 мкм) наблюдается повышение возбудимости рефлекторных дуг как на поврежденной, так и контрольной стороне СМ, являющееся проявлением постденервационной гиперрефлексии. Данный эффект выражался в уменьшении порога рефлекторной реакции ($P < 0,01$) и увеличении амплитуды вызванных ФП на поврежденной стороне на 90% относительно амплитуды ФП вставочных нейронов в норме, принятой за 100% (рис. 1, А). На контрольной стороне амплитуда ФП вставочных нейронов возрастала на 80% относительно нормы (рис. 1, А). В поздние сроки после нанесения травмы (через 30–32 дня) на поврежденной стороне регистрировались подавленные на 60% вызванные ФП в области вставочных нейронов, в то время как на контрольной стороне состояние гиперактивности сохранялось (рис. 1, Б).

У животных с перерезанным седалищным нервом, получавших дексаметазон в течение 5–7 дней (рис. 1, А) и 30–32 дней (рис. 1, Б) вызванные ФП вставочных нейронов облегчались как на поврежденной, так и контрольной стороне СМ. При этом интересно отметить, что подавленные на 60% ФП вставочных нейронов на поврежденной стороне в поздние сроки под влиянием дексаметазона полностью восстанавливались (рис. 1, Б). Эти результаты согласуются с данными об облегчающем влиянии дексаметазона на полисинаптические вызванные потенциалы в вентральных корешках сегмента L_4-L_5 у крыс с перерезкой седалищного нерва, свидетельствующие о том, что продолжительное введение глюкокортикоидных гормонов существенно повышает синаптическую возбудимость вставочных нейронов, являющихся звеньями полисинаптических рефлекторных дуг [2,6]. Проявление прямых неэндокринных эффектов стероидных гормонов на уровне центральной нервной системы некоторыми авторами [3,13] объясняется выраженной тропностью указанных гормонов к клеточным мембранам, в частности, к липидам мембран. Достаточно существенная модуляция параметров активности спинальных вставочных нейронов при введении дексаметазона обусловлена, по-видимому, наличием рецепторов названного гормона в нервных клетках верхних слоев серого вещества СМ. Это подтверждается данными морфологических исследований [9], в которых показана рецепция меченого кортикостерона нейронами пояснично-крестцового отдела у крыс. Морфологически доказана также непосредственная роль кортикостерона в спинальных мотонейронах [15].

В наших экспериментах гормональная терапия вызывала облегчение подавленных ФП также в области мотонейронов (глубина 1200–2000 мкм).

Так, в ранние сроки после перерезки седалищного нерва на поврежденной стороне подавленные на 65% ФП мотонейронов под влиянием дексаметазона полностью восстанавливаются до нормы, принятой за 100% (рис. 2, А). Однако в поздние сроки после травмы почти полностью подавленная мотонейронная активность на поврежденной стороне под влиянием дексаметазона не восстанавливается до нормы (рис. 2, Б). Данный факт объясняется либо тем, что в моносинаптических путях СМ, возможно, происходят необратимые дегенеративные изменения, либо «фармакологической адреналэктомией», вызванной длительным действием гормона. Результаты данных серий позволяют предположить, что гормон коры надпочечников целесообразно вводить в течение 6–7 суток, так как такой срок вполне достаточен для создания оптимальных условий, которые способствуют восстановлению определенных обменных процессов, нарушенных вследствие травмы. Более длительное введение кортикостероидного гормона, как показали результаты наших исследований на крысах, а также клинические наблюдения [7,10,14], очевидно, являются неэффективными.

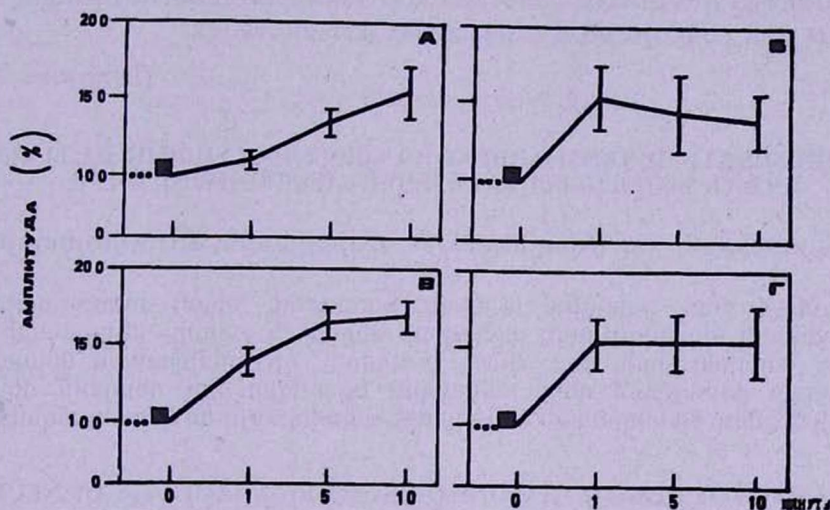


Рис.3. Эффекты ПТП моносинаптического компонента переднерешкового разряда СМ у контрольных крыс (А), у получавших гормон (В), и у крыс с перерезкой седалищного нерва (С), получавших гормон в течение 7 дней (Г).

Черный квадрат обозначает момент нанесения тетанического раздражения.

В связи с тем, что выявление влияния гормональных веществ на функциональное состояние нервных клеток значительно легче в условиях функциональных нагрузок, в серии опытов было изучено раннее посттетаническое усиление переднерешковых моносинаптических потенциалов травмированных нейронов СМ. Как видно из рис. 3, ПТП этих нейронов (рис. 3, Б) выражается в резком (порядка 50–60%) усилении

амплитуды моносинаптического ответа на 1-й мин после тетанизации с последующей тенденцией к спаду в течение 10 мин. При введении оперированным крысам дексаметазона наблюдается аналогичный эффект усиления амплитуды моносинаптического компонента потенциала в первую минуту после тетанизации, однако, дальнейшего спада в течение 10 мин не наблюдается (рис. 3, Г). Полученные данные свидетельствуют о том, что и кортикостероидный гормон, и перерезка седалищного нерва способны оказывать однонаправленные облегчающие эффекты на состояние пресинаптических окончаний, изменяя в них условия проведения возбуждения. В литературе имеются данные относительно посттетанического повышения в нейроне содержания цАМФ [1], а также факт участия циклических нуклеотидов в механизме действия стероидных гормонов [5].

Таким образом, либо этим внутриклеточным механизмом обусловлено положительное действие гормональной терапии на спинальные мотонейроны после функциональных нагрузок, либо поддержание дексаметазоном эффекта ПТП на высоком уровне является следствием общего адаптационного механизма действия кортикостероидного гормона, включающегося при всякого рода стрессовых воздействиях.

Поступила 15.12.97

**ՂԵՔՍԱՄԵՏԱԶՈՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՂՆՈՒՂԵՂԻ ՎՆԱՍՎԱԾ ՌԵՖԼԵԿՏՈՐ
ԱՂԵՂԻ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ**

Վ.Ա.Չավուշյան, Լ.Ա.Մատինյան, Թ.Կ.Կիպրիյան, Տ.Ս.Խաչատրյան

Առնետների մոտ նստային նյարդի հատումից հետո ուսումնասիրվել է դեքսամետազոնի ազդեցությունը ողնուղեղի ներդիր և շարժիչ նեյրոնների ֆոկալ սինապտիկ ակտիվության վրա: Յույց է տրված, որ անմիջապես վնասվածքից հետո 7 օրվա ընթացքում դեքսամետազոն օգտագործելու դեպքում ողնուղեղի նեյրոնների ճնշված էլեկտրական սինապտիկ ակտիվությունը վերականգնվում է:

**THE INFLUENCE OF DEXAMETHASONE ON ELECTRICAL ACTIVITY OF NEURONES
IN THE INJURED REFLECTORY ARC OF SPINAL CORD**

V.A.Chavushyan, L.A.Matinyan, T.K.Kipriyan, T.S.Khachatryan

An electrophysiological study was provided to reveal effects of dexamethasone on the evoked activity of neurones in dorsal and ventral horns of the spinal cord in rats after injury of schiatic nerve. It was stated that dexamethasone potentiates the amplitudes of the synaptic field potentials recorded from the region of interneurones and motoneurones. The presented data have shown the expediency of hormone administration for 7 days after nerve injury.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамец И.И.* Нейрофизиол., 1995, 27, 3, с. 220.
2. *Киприян Т.К.* Нейрофизиол., 1974, 6, 3, с. 260.
3. *Киприян Т.К.* Биол. ж. Армении, 1987, 40, 2, с. 123.
4. *Киприян Т.К., Чавушян В.А.* Нейрофизиол., 1989, 21, 2, с. 233.
5. *Костюк П.Г.* Внутриклеточная сигнализация. М., 1988.
6. *Чавушян В.А., Матинян Л.А., Андреасян А.С., Киприян Т.К.* Нейрофизиол., 1995, 27, 1, с. 26.
7. *Iwai A., Monafu W.W., Eliasson S.G.* Paraplegia, 1993, 31, 7, p. 417.
8. *Devor M.* Somatosensory Mech.: Proc. Int. Symp. (Stockholm, 1983), New York—London, 1984, p. 339.
9. *Duncan G.E., Stumpf W.E.* Brain Research, 1984, 307, 1/2, p. 321.
10. *Hall E.D., Braughler J.M.* Surg. Neurol., 1982, 18, p. 320.
11. *Leedy M.G., Beattie M.S.* Brain Res., 1987, 424, 2, p. 386.
12. *Paxinos G., Watson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, New York.
13. *Telegdy G.* Endocrinol. Exp., 1982, 16, 3/4, p. 217.
14. *Young W., Flamm E.S.* J. Neurosurg., 1982, 57, p. 667.
15. *Yu Wan H.A. and Mc Ginnis M.Y.* J. Neurosci., 1986, 6, p. 1302.
16. *Yu Wan H.A.* Brain Res., 1989, 491, 2, p. 379.



ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ НА ТЕЧЕНИЕ АЭРОБНОЙ И АНАЭРОБНО-АЭРОБНОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Тарвердян, В.А.Шекоян, Л.Д.Мхоян, Н.П.Бабаян,
К.Г.Манукян, М.С.Оганесян, С.Ю.Залинян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра микробиологии и НИЦ/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ГАМК, лимфоциты, раневая инфекция

Вопросы профилактики и лечения гнойной раневой инфекции продолжают оставаться актуальными в современной хирургии. Несмотря на успехи в области изучения этиопатогенеза раневой инфекции, вызываемой различными аэробными и анаэробными микробами, их ассоциациями, среди которых важную роль играют неклостридиальные анаэробы, нередко составляющие абсолютное большинство в микробных популяциях организма [1,7-9], отмечается недостаточная эффективность применяемых методов лечения, что вызывает острую необходимость изыскания более действенных, патогенетически обоснованных методов. В этом аспекте важную роль играют физиологически активные вещества, вырабатываемые в нервной и иммунной системах (нейромедиаторы и лимфокины), и их взаимодействие.

Установленный нашими исследованиями [5,6] иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов в норме и при иммобилизационном стрессе послужил основанием к изучению влияния продуктов жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ), вырабатываемых тимическими лимфоцитами животных, получавших экзогенно ГАМК, на течение гнойной раневой инфекции.

В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии ПЖЛ ГАМК-обработанных крыс на динамику экспериментального раневого процесса, вызванного аэробными и анаэробно-аэробными бактериями.

Материал и методы

Эксперименты поставлены на 160 белых беспородных крысах массой 150 — 180 г, разделенных на 4 группы: I группе внутривентриально (в/б) вводили среду культивирования (0,5 мл); II — в/б ГАМК в дозе 100 мг/кг в течение двух дней (дважды в день); животные III группы получали ПЖЛ интактных крыс в дозе 300γ по белку 3 раза в день с интервалом 6 ч; животные IV группы получали ПЖЛ ГАМК-обработанных крыс в тех же дозах.

ПЖЛ тимуса получали по методу А. В. Зильфяна и соавт. [2], а модель раневой инфекции была воспроизведена по методу С.С. Оганесяна с соавт. [4]. На 3—4-е сутки эксперимента рана вследствие инфицирования нагнаивалась, поверхность покрывалась фибриновым налетом с умеренным гнойным отделяемым. На этом фоне в рану вводили 1 мл взвеси золотистого стафилококка, содержащей 1,5 млрд микробных тел, кишечной палочки — 500 млн, пептострептококка — 500 млн.

Изучение динамики раневого процесса проводили на 2, 4, 6, 8-е сутки эксперимента с использованием общепринятых бактериологических методов (качественный и количественный анализ).

Результаты и обсуждение

Проведенные предварительные исследования позволили установить, что введение ПЖЛ как интактных, так и ГАМК-обработанных животных (по сравнению с I и II группами), благоприятно отражается на течении воспалительного процесса в экспериментально индуцированной гнойной ране (особенно в последнем случае), что выражается сравнительно ранней активацией анаболических процессов, приводящих к бурному росту соединительной ткани, ее дальнейшей дифференциации и исходу в фиброз. Это было подтверждено количественным и качественным анализом микрофлоры раны.

В связи с этим основная серия экспериментов была направлена на выяснение изменений качественного и количественного состава микрофлоры ран как аэробных, так и анаэробно-аэробных при введении ПЖЛ ГАМК обработанных животных (опыт) и ПЖЛ интактных животных (контроль). На 2—4-е сутки в ране животных всех групп наблюдался подострый воспалительный процесс, в 98% высевалась смешанная микрофлора, представленная в основном в аэробной ране золотистым стафилококком, стрептококком, протеем, кишечной палочкой и др; в анаэробной ране — золотистым стафилококком, протеем, синегнойной палочкой, кишечной палочкой, анаэробным пептострептококком (табл. 1).

В дальнейшие сроки исследования, особенно на 8-е сутки, четко выявляется купирование инфекционного процесса как при качественном, так и количественном анализе. Видовой состав микрофлоры в опытной аэробной группе был представлен золотистым стафилококком, протеем,

кишечной палочкой; в анаэробной ране — стафилококком, протеем, синегнойной палочкой, кишечной палочкой и пептострептококком.

Как видно из полученных результатов, в анаэробной ране по сравнению с аэробной того же срока контрольной группы при посеве гноя только кишечная палочка и пептострептококк выделялись в 33,3 и 29,9% случаев, а остальных микробов выявлялось намного меньше. Следует отметить, что патологический процесс в этих группах принимал гнойно-воспалительный характер, распространяясь по межмышечным и соединительнотканым прослойкам на все новые участки мягких тканей.

Таблица 1

Динамика выделения бактерий из экспериментальных гнойных ран в %

Микроорга- низмы	Аэробная рана						Анаэробно-аэробная рана					
	сроки наблюдения в сутках											
	опыт			контроль			опыт			контроль		
	4	6	8	4	6	8	4	6	8	4	6	8
Золотистый стафилококк	23,5	21,4	17,6	23,1	22,7	23,8	17,6	10,9	5,7	20,8	19,4	10,4
Стрептококк	11,8	14,3	17,6	10,2	13,6	14,2	-	-	-	-	-	-
Протей	17,6	17,8	11,8	19,2	22,7	19,0	13,2	8,9	4,8	13,0	11,1	6,0
Синегнойная палочка	-	-	-	-	-	-	11,7	7,5	3,8	10,9	7,3	5,7
Кишечная палочка	17,6	14,3	16,7	15,4	18,1	19,0	26,7	14,7	6,7	29,9	30,3	33,3
Пептострепто- кокк	-	-	-	-	-	-	22,1	10,4	5,7	21,7	25,3	29,9
Прочая флора	8,8	14,3	17,6	11,5	9,1	9,5	9,5	4,8	-	9,7	7,6	-

Количественный контроль, являющийся наиболее достоверным фактором инфекционного процесса [3], уже на 4-е сутки эксперимента подтвердил его развитие (табл. 2).

Количество микробов в аэробной ране опытной группы к концу исследования было в 2 раза меньше, чем в контроле, а в опытной анаэробной группе они даже не выделялись. Необходимо подчеркнуть, что данные бактериологического исследования коррелируют с результатами морфологического и цитологического анализов: в опытной группе репаративные процессы протекали более интенсивно, что выражалось в бо-

лее быстрых темпах дифференциации грануляционной ткани. Так, раневой дефект в поздние сроки течения регионального воспалительного процесса был полностью замещен рыхлой соединительной тканью, в то время как в контрольной группе участок повреждения был представлен грануляционной тканью различной степени дифференциации. Более того, в опытной группе четко прослеживается процесс структурной упорядоченности и организации соединительнотканых и мышечных элементов, которые охватывали все участки раны.

Таблица 2

Количественные показатели микрофлоры аэробной и анаэробно-аэробной экспериментальной раны

Сроки наблюдения в сут.	Опыт		Контроль	
	аэробная рана	анаэробно-аэробная рана	аэробная рана	анаэробно-аэробная рана
4	$2,83 \cdot 10^8 \pm 0,05$	$2,24 \cdot 10^8 \pm 0,05$	$3,09 \cdot 10^8 \pm 0,05$	$2,32 \cdot 10^8 \pm 0,01$
6	$2,36 \cdot 10^8 \pm 0,01$	$2,14 \cdot 10^8 \pm 0,02$	$2,42 \cdot 10^8 \pm 0,01$	$2,44 \cdot 10^8 \pm 0,01$
8	$1,16 \cdot 10^8 \pm 0,01$		$1,69 \cdot 10^8 \pm 0,01$	$2,48 \cdot 10^8 \pm 0,01$

Примечание. Разница с контролем статистически достоверна

Таким образом, исследования показали, что введение ПЖЛ ГАМК обработанных животных приводит к выраженному антибактериальному действию, в результате чего создаются благоприятные условия для более быстрого самоочищения ран от некротизированных тканей, что позволяет разработать принципиально новые пути профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов.

Механизм такого действия при взаимодействии ГАМК и лимфоцитов представляется сложным и окончательно невыясненным, что в известной степени обусловлено широкими потенциальными возможностями клеток иммунной и нервной систем, синтезирующих широкий спектр биологически активных веществ. Один из возможных механизмов в становлении и реализации восстановительно-репаративных процессов в ранах может быть обусловлен избирательной стимуляцией ГАМК и ПЖЛ конкретных Т-клеточных популяций и клеток моноцитарно-фагоцитарной системы, тем более, что нами [5,6] выявлен иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов как в норме, так и патологии.

Поступила 02.05.98

**ԳԱԿԹ-Ի ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ՓՈԽՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱԵՐՈԲ ԵՎ ԱՆԱԵՐՈԲ-ԱԵՐՈԲ ՎԵՐՔԱՅԻՆ
ԻՆՅԵԿՑԻԱՆԵՐԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ՎՐԱ**

**Ն. Ա. Թարվերդյան, Վ. Ա. Շեկոյան, Լ. Դ. Մխեթյան, Ն. Պ. Բաբայան,
Կ. Գ. Մանուկյան, Մ. Ս. Հովհաննիսյան, Ս. Յու. Չալինյան**

Հաշվի առնելով քարախային վերքային ինֆեկցիաների, կանխարգելման և բուժման խնդիրների հրատապությունը ժամանակակից վիրաբուժության մեջ, ուսումնասիրվել է փորձարարական վերքի (2,4,6,8 օրեր) ընթացքի դինամիկան, որն ինդուկցված է էկզոգեն ճանապարհով ԳԱԿԹ ստացած առնետների ուրցագեղձի լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքների (ԼԿԱ) ազդեցության ներքո գտնվող աերոբ (ստաֆիլոկոկ) և աերոբ-անաերոբ (աղիքային ցուպիկ, պեպտոստրեպտոկոկ) հարուցիչներով: Վերքի միկրոֆլորայի քանակական և որակական կազմի ուսումնասիրման ճանապարհով ցույց է տրված արտահայտված հակաբակտերիալ ազդեցություն, վերքի արագ լավացում և միկրոբային ասոցիացիաների քչացում ստուգիչ լամբի (ինտակտ առնետների ԼԿԱ-ի ներմուծում) համեմատությամբ, որն էլ հնարավորություն է տալիս մշակելու քարախարորոքային պրոցեսների բուժման և կանխարգելման սկզբունքներն նոր ուղիներ:

**THE GABA AND LYMPHOCYTES INTERACTION EFFECT ON THE COURSE OF
AEROBIC AND ANAEROBIC - AEROBIC WOUND INFECTION**

**N.A.Tarverdian, V.A.Shekoyan, L.D.Mkheyan, N.P.Babayan,
K.G.Manukian, M.S.Hovanesian, S.Y.Zalinian**

Taking into account the actuality of the problems of purulent wound infection, its prophylaxis and treatment in the modern surgery, the course of dynamics of experimental wound (2,4,6,8 hours) has been studied induced by aerobic (*Staphylococcus*) and aerobic-anaerobic (*Escherichia coli*, *Peptostreptococcus*) bacteria under the influence of lymphocytes vital activity products (LVAP) of exogenic GABA obtained from thymus.

The studies of qualitative and quantitative composition of the wound microflora have revealed marked antibacterial action, rapid healing and decrease of microbial associations compared with the control (introduction of LVAP to intact rats), enabling to work out principally new ways of prophylaxis and treatment of purulent inflammatory processes.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воробьев А.В., Миронов А.Ю. и др.* Вестн. РАМН, 1996, 2, с. 3.
2. *Зильфян А.В., Овсепян Р.С. и др.* ДАН АрмССР, 1987, 3, с.142.
3. *Кузин М.И., Колжер И.И., Костюченко Б.М.* Хирургия, 1980, 11, с.3.
4. *Оганесян С.С., Тарвердян Н.А., Зильфян А.В.* Способ моделирования абсцесса, авт. свид. N1347089, 1987.
5. *Шекоян В.А., Товмасын В.С. и др.* Мед. наука Армении, 1996, 3-4, с.52.
6. *Шекоян В.А., Товмасын В.С. и др.* Там же, 1997, 3-4, с.57.
7. *Шендеров Б.А.* Вестн. РАМН, 1996, 2, с.8.
8. *Brook I. J.* Med. Microbiol., 1995, 43, p.221.
9. *Lovely L.A., Harklees L.B., Feider-Johnson K. J.* Foot-Ankle-Surg., 1994 Jan-Feb., p.33.

AGE-RELATED CHANGES IN GSH STATUS ON MICRONUCLEUS FREQUENCY OF ALVEOLAR MACROPHAGES, AND BIOPHYSICAL PROPERTIES OF LUNG SURFACTANT IN FISCHER F344 RATS

J.D.Amirkhanian

/Division of Neonatology School of medicine, University of California Davis,
California 95616, USA/

Keywords: glutathione (GSH), aging, oxidative stress, apoptosis, antioxidants, redox state, reactive oxygen species (ROS), paraquat, DNA fragmentation, micronucleus, signal transduction

The increase in the antioxidant defense capacity of the lung and surfactant system appears to be one of the necessary *in vivo* maturational changes that help to assure successful adaptation of the newborn to its new environment at birth for proper respiratory function [19,20,34,39]. It has been established that 50% of deaths due to exposure of rats to pure oxygen for 60-72 hours is associated with pulmonary edema [13,17]. Both *in vitro* [3,4,5,37,38], as well as *in vivo* [9,10,13,15] studies indicate inactivation of lung surfactant by oxidative damage of phospholipids or thiol groups of surfactant-related proteins [10,33] with adverse effects on surface-tension lowering capacity of surfactant. Surfactant function is suggested to be impaired by inflammatory processes in the lung triggered by ROS, which is produced by various oxidizing agents, such as excessive oxygen, O₃, NO₂ [9,10,12,15,17,40,47].

The lung epithelial lining fluid (ELF) of which surfactant is the main constituent, is the major site of impact of active oxygen species. Accumulated literature supports the concept that the level of oxidative stress increases during aging process [24,25,26] as a result of depletion of levels of endogenous antioxidants [43,46,48,49]. The prooxidants (i.e. H₂O₂, Fe²⁺), decrease the ratio of GSH/GSSG, and the proportion of oxidatively damaged products are increased, e.g. lipid peroxidation, which itself adversely affects the status of DNA [1,2,18]. It is also estimated that a very high level of oxidative damage to DNA occurs during normal metabolism, thus in each rat cell the steady-state level of this damage is 10⁶ oxidative lesions, among which about 10⁵ DNA adducts are formed daily [1,2,18]. According to estimates made by Saul and Ames about 20,000 - 40,000 DNA breaks are produced per cell per day, due to destruction of deoxyribose moieties or direct hydrolysis of phosphodiester bonds without depurination process. As a result of permanent exposure of cells to low levels of endogenous, or exogenous oxidants or environmental genotoxic agents, large number of DNA lesions are induced in living cells that lead to cell or tissue

disfunction, and consequently the underlying cause of age-related reduction of homeostasis [1,2,24,25] with increased incidence of cancer and diseases of the elderly [11,29,31,35,43,46,54].

It is interesting that the type II cells, with relatively high antioxidant activity and resistant to hyperoxia, are the major targets for paraquat toxicity [44], and when incubated with paraquat are inhibited in their ability to release superoxide ($O_2^{\cdot -}$), similar with substances that provoke the respiratory burst [17]. Due to selective poisoning effect of paraquat on alveoli and surfactant [36,44], the oxyradical production of paraquat and its secondary effects on chromatin material of macrophages were tested in different age groups of rats.

Based on facts that GSH is essential to life itself in neutralizing free radicals, removing dangerous waste products and toxins from our body, and the results of our *in vitro* studies [3,37,38]; that GSH and ascorbic acid (AA) protect surfactant from oxidative insults of hydrogen peroxide, hypochlorous acid, and $\cdot OH$ produced by Fenton-reaction [3], we tested the hypothesis that depletion of GSH during aging in rats could have inhibitory effects on surfactant function, as well as increase the frequency of micronucleus induction in alveolar macrophages [21,34,45] due to disorientation of chromatin material in cells by ROS.

Material and Methods

Natural lung surfactant was obtained from lung lavage of rats as described previously [5] and in methods. Chemicals, including paraquat dichloride (methyl viologen) were bought from Sigma (St. Louis, MO). An Oscillating Bubble Surfactometer equipped with the hypophase exchanger system (PBS, Electronetics Corporation, Amherst, N.Y.) was used for surface tension measurements.

Experiments were carried out on four age groups of Fischer F344 rats: Group A (4-6 months), group B (8-10 months), group C (18-20 months), and group D (24-40 months old). Each group consisted of at least 7 rats. Animals were placed on sterile wood shavings in an air-conditioned room, 20-24°C, with a relative humidity of 50%, and maintained in an alternating 12h light/dark cycle (lights on at 06.30h/ lights off at 18.30h). The room and surrounding were kept as sterile as possible. Animals were fed on TD80012 diet obtained from Teklad Test Diet (Madison, WI).

The trachea was exposed and an 18-gauge blunt needle inserted horizontally just below the larynx. Below the point of insertion the trachea and the needle were tied with surgical thread. One end of the stopcock was fitted to the needle, through the other end sterile normal saline was infused into the lungs with a syringe. The lavage fluid was withdrawn with another sterile syringe fitted to the 3rd end of the stopcock. A total volume of BALF equal to 0.25 x body wt. was used. The process of infusion and withdrawal of the lavage fluid was repeated 3-times, and an average of 8-20 ml fluid collected, corresponding to low and high body weights. The collected fluids were immediately centri-

fused at 1000 rpm/5 min, and the pellet containing pulmonary alveolar macrophages (PMS) were mixed with few drops of 0.56% KCl for preparing cell smears on slides. The smears were fixed in absolute methanol for 10 min and air dried. After 24h the slides were stained in 1/10 dilution of Giemsa buffered at pH 6.8 for 15 min [45] or with Cresyl violet [6], rinsed in deionized water, and air-dried, after which permanent preparations were made, following Xylene treatment and mounted in DPX. Slides were examined at 1000 x magnification, number of micronuclei scored were not less than 500 binucleate cells recorded.

The supernatant was centrifuged at 1000 rpm/10 min, at 4°C, and the pellet containing the surfactant material was divided into two groups from the supernatant to be evaluated for both the phosphorus assay and biophysical properties, which were kept in microfuge tubes at -80 °C.

Urea nitrogen Determination [42]: Sigma diagnostic reagents (Catalog # 640-A) were used for determination of urea nitrogen in serum, and lung lavage fluids from various age groups of rats for calculation of epithelial lung fluid (ELF) volumes [42].

$$\text{Thus: } \frac{\text{Total urea in lavage fluid (mg)}}{\text{Concentration of urea in serum}} = \text{Volume of ELF (mls)}$$

From measured volume of ELF, the GSH content of BALF recovered from each rat was calculated using HPLC analysis.

GSH determination : Since GSH and thiols react with monobromobimane (mBBr) to form highly fluorescent compound, the glutathione bimane conjugate was quantitated after HPLC: 100 µl sample + 10 µl DTT (30 min) + 100 µl mBBr (100 mM mBBr in acetonitrile) + 10 µl TCA was analysed with Std 100 µmol. HPLC apparatus consisted of Waters Associates HPLC with 721 system controller, with 710B WISP autosampler, high pressure pump, a gradient maker, fluorometer, C18 column (10-µm packing materials), µBondpack column from Waters.

Results and Discussion

Demonstration of GSH protective role on rat surfactant function 37,38. To further confirm that GSH has a protective effect on surfactant function of rats, *in situ* OH radical production by Fenton reaction, on isolated rat surfactants [3] were utilized. Results indicated a significant protection of surfactants from oxidative damage at 50-100 mM GSH, when the minimal surface tensions were kept at 2 mN/m in contrast to surfactants containing 10 mM GSH or no GSH, when the MST were > 10 mN/m (FIG.1).

The effect of aging on surfactant function: The surfactant function, as determined by measurements of surface tension characteristics [3,4,5] of surfactants, were significantly higher in higher age groups (C,D); the MST and EST were significantly higher (p < 0.05), about 10 and 42-45 mN/m respectively, in higher age groups compared to A group, with 24 and 2m N/m respectively (FIG.2).

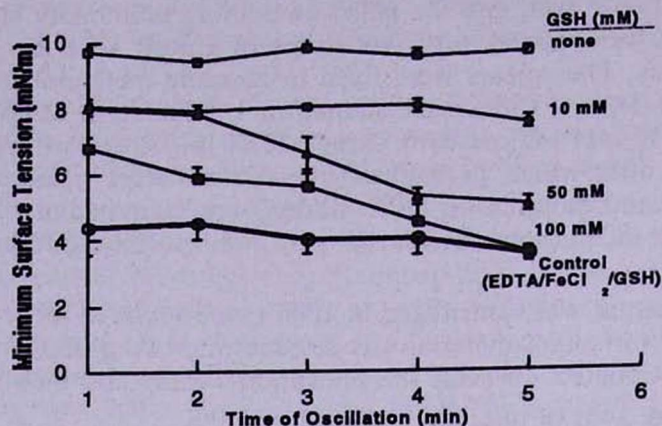


FIG.1. GSH protection of surface characteristics of lung surfactants from Fenton-reaction : Demonstration of effects of *in vitro* exposure of surfactant suspensions (containing 1.25 mg Pl/ml) in normal saline to Fenton chemistry in the absence (control), and in the presence (test) of serial dilutions of GSH. The quenching effects of GSH on $\cdot\text{OH}$ radicals produced by Fenton-reaction is apparent with the increase in the concentration of GSH. The protective effects of GSH against reactive oxygen species were significant at 50-100 mM levels ($p < 0.001$)

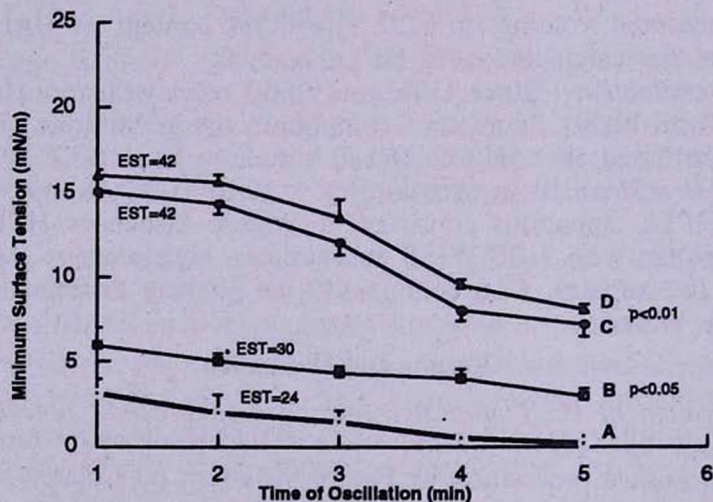


FIG.2. Age-related effects on biophysical properties of rat surfactant: Surface characteristics of surfactants recovered from different age-groups of rats: A=3-6 months, B=8-10 months, C=18-20 months, D=24-30 months old were determined by surfactometer. The surface adsorption of surfactants at equilibrium surface tension (EST) in mN/m are shown in parenthesis. After recording the EST at 15 sec, the minimum surface tensions (MST, in mN/m) were measured at the end of 5 min pulsation of the bubble. The EST as well as MST of A-group rats were at normal levels, i.e., below 2 mN/m and 24 mN/m respectively. The age-groups >10 months have significantly higher surface tensions from the younger rats ($p < 0.05-0.01$).

These effects were more pronounced ($p < 0.01$) amongst the paraquat-treated rats as demonstrated in (FIG.3).

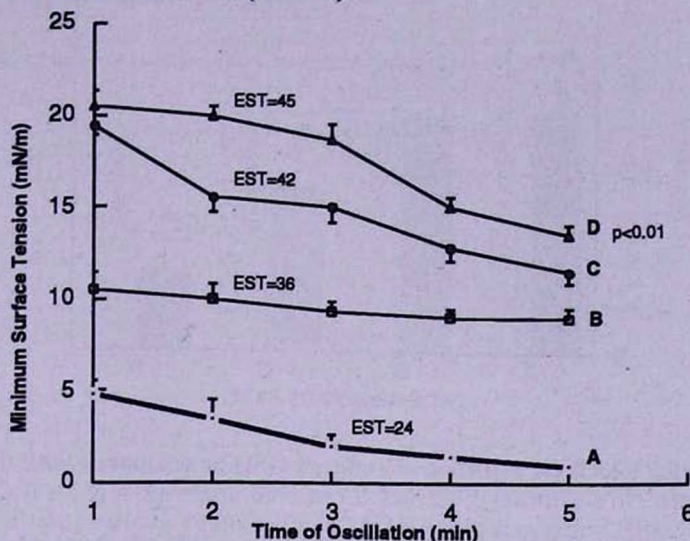


FIG.3. Accentuation of ge-related effects on surfactant function by Paraquat :

Surface characteristics of surfactants recovered from different age-groups of rats: A=4-6 months, B=8-10 months, C=18-20 months, D=24-30 months old. The surface adsorption of surfactants at equilibrium surface tension (EST) in mN/m are shown in parentheses. Both the EST, and minimum surface tensions (MST) of A-group rats are at normal levels, i.e., below 24 mN/m and less than 2 mN/m respectively, compared to C and D groups (aged and paraquat-treated) with MST >10 and EST >36 mN/m, respectively ($p < 0.01$).

GSH and total glutathione (GSH+GSSG) values: The mean concentration of reduced glutathione (GSH) in BALF in group A and B rats were almost the same (about 130 μM), when compared to 45 μM and 90 μM in groups C and D rats ($p < 0.05$) respectively. The results of reduced and total glutathione in different age groups is presented in Fig.4.

Micronucleus frequency in different age groups of rats [21,45]: Pulmonary alveolar macrophages recovered from lung lavage were identified as largest cell types with characteristic prominent nuclei. those macrophages containing one or two micronuclei were identified in the cytoplasm close to nucleus [45]. The counts were expressed as mean and SE of $n > 3$ experiments in each case by using ANOVA for statistical analysis, $p < 0.05$ was considered as significant. The Mann-Whitney *U*-test was used to compare the mean of micronucleus (MN) scored among different groups for MN frequency in each group. The table presents significant increases in micronucleus frequency in higher age groups ($p < 0.05$) in contrast to the same age groups of paraquat treated and control rats, where highly significant effects ($p < 0.01$) were apparent.

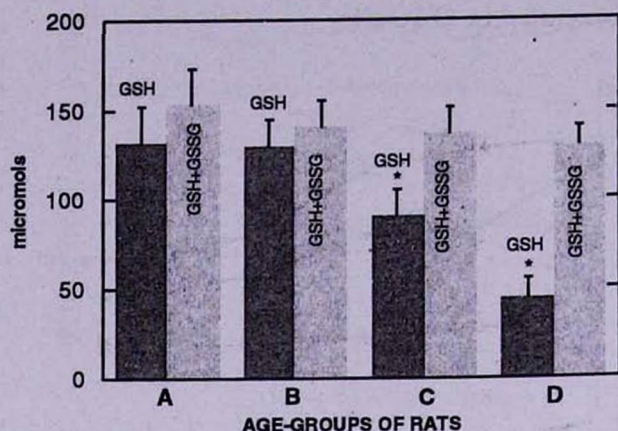


FIG.4. Age-related effects on depletion of reduced GSH as compared with the total glutathione in surfactants: No significant difference is observed in groups A & B (10-20 months old) with almost 130 μM GSH, whereas groups C & D (20-30 months and over) show about 90 and 45 μM GSH respectively, with SEs of 15 and 10 respectively ($p < 0.05$)*. It is possible that due to unavoidable errors during assays, or big differences in age of rats within groups the high SEs were registered.

Table

Micronucleus frequencies in pams, isolated from half of three different age groups of rats

Code for Rat groups (months old)	Mean of MN cells/1000 cells/Rat of 3 Rats in each sub-groups 1-4				Mean (SEM)
	1	2	3	4	
A (10)	3.22	2.82	2.80	2.12	2.74 (0.22)
B (20)	3.45	4.52	3.60	2.92	*3.62 (0.33)
C (30)	6.95	5.59	4.20	6.49	*5.80 (0.60)
D (B group) + Paraquat 6 mg/KgWt	7.99	8.20	7.55	8.50	*8.06 (0.19)
E (C group) + Paraquat 6 mg/KgWt	8.89	9.95	9.50	9.35	#9.42(0.21)

* ANOVA: Significant at $p < 0.05$ level, from A and intergroups;
$p < 0.01$ level from A or B

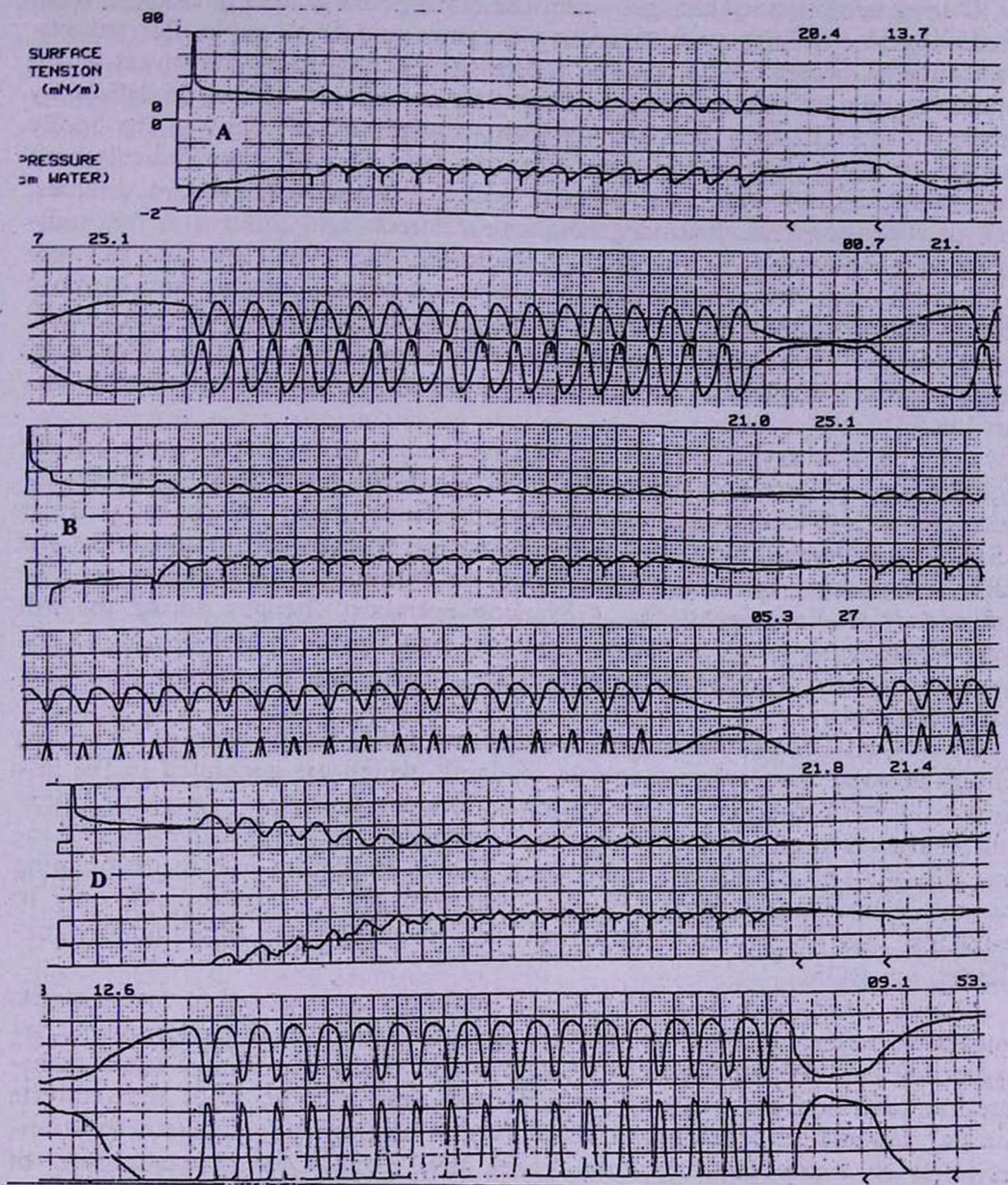


FIG.5. The surfactometer pulsation charts showing age-related surface tension characteristics of surfactants from groups A (4-6), B (8-10) & D (20-30 months old) rats respectively. For each surfactant the first and fifth minutes pulsation is presented. The adsorption at equilibrium surface tension (EST) from zero to 15th second before pulsation is characteristic of each group, which are significantly different from each other. The minimum surface tension (MST) in group A is near zero, whereas in higher age groups (C and D) it is >10 mN/m , ($p < 0.05$).

During evolutionary changes when the atmosphere gradually changed from a reducing to oxidizing one, protective enzymes and small molecular antioxidants such as ascorbic acid became the favorite evolutionary life savers [7,18] which are now recognized beyond their role in the prevention of deficiency disease [7,16,18,22,23]. Harman, was first to propose that many of the bodily changes in aging process was due to oxygen radicals [25]. Free radicals have been implicated in most inflammatory conditions and degenerative diseases, such as atherosclerosis, neurodegeneration, cataracts and cancers. A free radical being a molecule with an unpaired electron is highly reactive, and can take an electron from other molecules that in turn become unstable and reactive. Thus a chain reaction insues resulting production of a series of compounds; some with harmful effects to the cell membrane, nucleus and its metabolism by reactions, such as glucose crosslinking to proteins, hormones and growth factors [46,53].

GSH (g-glutamyl-cysteinyl-glycine), is a major redox buffer in the cell for maintenance of its redox potential, which is widely distributed in animal tissues, plants, and microorganisms. Although little is known of the intracellular GSH in mM levels during cell proliferation, or changes that might affect the cell's susceptibility to toxic metals which act through redox mechanisms, the preliminary studies suggest that GSH concentration changes during the cell cycle. GSH being a cystein-based tripeptide participates in several cellular enzymatic reactions; transport of amino acids, neutralizes free radicals and some toxic chemicals.

In vitro studies on the role of catalase and GSH-redox cycle in protecting human alveolar macrophages against oxidants, which are generated in the respiratory birst in response to stimulation by microorganisms or formylated peptide to H₂O₂ is implicated as potent reactive metabolite responsible for cell injury [17,39]. The glutathione redox cycle has an important role in maintaining the cell membrane integrity. Alveolar macrophages are exposed not only to pollutants and exogenous oxidants but also to endogenous inflammatory mediators, i.e. ROS.

During perinatal period, fetuses and newborns are exposed to severe stress; caused by uterine contraction, sudden exposure to air, cold environment, dehydration, and starvation [20,50]. A cascade of retinoid-mediated signal transduction pathways are triggered by t-RA (all-*trans*-retinoic acid) that activate nuclear retinoic acid receptors (RAR) which subsequently regulate the transcription of many developmental genes [29,32,35]. Low concentrations of GSH and increased levels of aldehydes in embryonic tissues under conditions of oxidative stress make embryos vulnerable to inhibition of t-RA synthesis during lipid peroxidation. Fetal liver becomes susceptible to oxidative stress, because of lower levels of antioxidants and related enzymes (i.e. α -tocopherol, GSH, SOD, catalase, and GSH-peroxidase), compared to adult liver [50, 52,53]. Thus, a marked change in GSH status around liver cells play a critical role in triggering apoptosis of hemopoietic cells, thereby enhancing the regression of hemopoiesis. Glutamate-induced GSH depletion, and eventual apop-

tosis through endogenously produced ROS, which is accompanied by 1-2 *Mbp* giant DNA fragmentation prior to the intranucleosomal DNA fragmentation has been documented [29]. Preferentially, the specific domains of chromatin in chromosomes become sites, or hot spots sensitive to ROS attacks, thus the possible reason for micronucleus production, which ought to be investigated further.

The present study is a preliminary design of experiments which ought to be executed with a larger number of animals and the distances between age groups reduced further to be able to define the exact line of demarcation between age-groups with small standard deviations. The possibilities explored are by no means exhaustive, but are directly related to the central 'dogma' of cytosolic pool of reduced or oxidized forms of glutathione, that has important bearing on the status of major antioxidants (vitamins E and C). Both vitamin C and E concentrations decrease in tissues of male Fischer rats with age [43,51]. Vitamin C deficiency results in decreased plasma GSH [28], and vitamin E supplementation increases plasma GSH [14], suggesting that GSH may decline with age [16]. We have shown some age-related phenomena with GSH depletion in rats, by inhibition of surfactant function, oxidative damage to DNA of pulmonary alveolar macrophages associated with increases in micronucleus frequency, and accentuation of these phenomena with paraquat — a substance that seems to increase ROS content in alveoli and is responsible for chromatid breakage that lack centromere, and consequently appear as micronuclei in the cytoplasm.

Furthermore, Shay and Wright were the first who manipulated the length of telomeres (the DNA at the ends of chromosomes), and reported that by lengthening the telomere it was possible to extend the life of cell hybrids [27,54]. The telomeres are specialized structures which are important in maintaining chromosomal stability. Each time a cell divides, its telomeres shorten, and eventually, the shortening of telomeres of normal cells affect cell division, while expression of the enzyme telomerase maintains stable telomere length. Since there is a causal relationship between telomere length and proliferative capacity of cells [27,30,54], it would be interesting to examine the length of telomeres of rats at different ages under the above mentioned experimental conditions.

ACKNOWLEDGMENTS

The author thanks assistance by the laboratory staff of Professor Carroll E Cross of Department of Internal Medicine, UCD, for HPLC analyses of GSH/GSSH contents of BALF.

ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՎԱԾ ԳԼՈՒՏԱՏԻՈՆԻ ՎԻՃԱԿԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ F344 ԱՈՆԵՏՆԵՐԻ ԹՈՔԵՐԻ ԱՎՎԵՆՈՅԱՐ
ՄԱԿՐՈՅԱԳԵՐԻ ՄԱՆՐԱԿՈՐԻՉՆԵՐԻ ՀԱՃԱՆԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՍՈՒՐՅԱԿՏԱՆՏԻ
ԿԵՆՍԱՅԻԶԻԿԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Չ.Դ. Ամիրխանյան

Ցույց է տրված, որ օքսիդատիվ ստրեսը բերում է օքսիդացված գլուտատիոնի հարաբերության զգալի բարձրացման վերականգնվածի նկատմամբ (1:6) F344 երիտասարդ (6-20 ամս.) առնետների քրոնիտ-ալվեոլյար հեղուկում և նրա ավելի նվազ բարձրացման (1:2) ծեր առնետների (25-30 ամս.) մոտ, վերականգնված գլուտատիոնի վիճակի հավաստի տարբերությունների պայմաններում:

Պարակվատի ճնգ/կգ քանակի ներդրվայնային ճանապարհով ներմուծման ժամանակ տարբեր տարիքային խմբերի առնետների թոքերի մակրոֆագերում նկատվել է մանրակորիզային ինդուկցման հաճախականության զգալի բարձրացում ծեր առնետների մոտ, երիտասարդ և ստուգիչ (առանց պարակվատի) խմբերի համեմատությամբ:

Վերականգնված գլուտատիոնի քանակը, որ անհրաժեշտ է թոքերում սուրֆակտանտի ֆունկցիայի պահպանման համար, կարևոր ցուցանիշ է ծերացման պրոցեսի մեխանիզմների ուսումնասիրման ժամանակ:

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ВОССТАНОВЛЕННОГО
ГЛУТАТИОНА, В ЧАСТОТЕ МИКРОЯДЕР АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ
И БИОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ У КРЫС F344

Дж.Д.Амирханян

Показано, что окислительный стресс приводит к значительному увеличению соотношения окисленного глутатиона, к восстановленному (1:6) в бронхоальвеолярной жидкости у молодых (6-20 мес.) крыс F344 и менее заметному увеличению (1:2) у пожилых (25-30 мес.) при достоверных различиях в состоянии восстановленного глутатиона.

При внутрибрюшинном введении параквата крысам различных возрастных групп в дозе 6 мг/кг было отмечено заметное увеличение частоты микроядерной индукции в альвеолярных макрофагах легких у пожилых крыс по сравнению с молодыми и контрольными (без параквата).

Количество восстановленного глутатиона, необходимого для сохранения функции сурфактанта в легких, является важным показателем при изучении механизмов процесса старения.

LITERATURE

1. Ames B.N., Shigenaga M.K. DNA damage by endogenous oxidants and mitogenesis as causes of aging and cancer. In: Molecular Biology of Free Radical Scavenging Systems. (edited by John G Scandalios), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1992.
2. Ames B.N., Shigenaga M.K. Oxidants are major contributors to Aging. Annals New York Acad. Sci., 1992, 663: 85-96.
3. Amirkhanian J.D., Merritt T.A. Inhibitory effects of oxyradicals on surfactant function: Utilizing in vitro Fenton reaction. Lung, 1998, 176: 63-72

4. *Amirkhanian J.D., Tausch H.W.* Reversible and irreversible inactivation of preformed pulmonary surfactant surface films by changes in subphase constituents. *Biochim. Biophys. Acta*, 1993, p. 355.
5. *Amirkhanian J.D., Merritt T.A.* The influence of pH on surface properties of lung surfactant. *Lung*, 1995, 173: 243.
6. *Amirkhanian J.D.* A combined HCl-Acetic-Alcohol fixation and hydrolysis followed by cresyl violet staining for mosquito chromosome spreads. *Stain Technol.*, 1968, 43: 167.
7. *Bendich A., Langseth L.* The health effects of vitamin C supplementation. A review, *J. Amer. College of Nutrition*, 1995, 14: 124.
8. *Buhl R., Vogelmeier C., Critenden M., Hubbard R.C., Hoyt R.F., Wilson E.M., Cantin A.M., Crystal R.G.* Augmentation of Glutathione in the fluid lining the epithelium of the lower respiratory tract by directly administering glutathione aerosol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87: 4063.
9. *Bunnell E., Pacht E.R.* Oxidised glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148: 1174.
10. *Cantin A.D., Begin R.* Glutathione and Inflammatory Disorders of the Lung. *Lung Review.*, 1991, 109: 123.
11. *Cerutti P.A., Emerit I., Amstad P.* Membrane-modulated chromosomal damage. In: *J.B. Weinstein & H.J. Vogel (eds.), Genes and Proteins in Oncogenesis.* Academic Press, London, 1983, p 55.
12. *Chen H. and Juchau R.* Inhibition of embryonic retinoic acid synthesis aldehydes of lipid peroxidation and prevention of inhibition by reduced glutathione and glutathione S-transferases. *Free Radical Biol. & Medicine*, 1998, 24: 408.
13. *Clark J.M., Lamberts C.J.* Pulmonary oxygen toxicity. A review, *Pharmacol. Rev.*, 1971, 23:37.
14. *Costagliola C., Menzione M.* Effect of vitamin E on the oxidative state of Glutathione in plasma. *Clin. Physiol. Biochem.*, 1990, 8: 140.
15. *Cross C.E., VandeVliet A., O'Neil C., Eiserich J.P.* Reactive oxygen species and the lung. *The Lancet*, 1994, 344: 930.
16. *Flagg E.W., Coates R.J., Jones D.P., Eley J.W., Gunter E.W., Jackson B., Greenberg R.S.* Plasma total glutathione in humans and its association with demographic and health-related factors. *Br. J. Nutr.*, 1993, 70: 797.
17. *Forman J.F.* Oxidant radical production and lung injury. In: *Oxygen Radicals: Systemic events and disease processes* (edited by Dipak K. Das, Walter B. Essman), KARGER, Basel, 1990, p. 72.
18. *Fraga C.G., Motchnik P.A., Shiganaga M.K., Helbock H.J., Jacob R.A., Ames B.N.* Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 11003.
19. *Frank L., Sosenko R.S.* Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J. Pediatr.*, 1987, 110: 106.
20. *Frank L., Massaro D.* Oxygen Toxicity. *Amer. J. Med.*, 1980, 69: 117.
21. *French M.* The cytokinesis-block micronucleus technique: A detailed description of the method and its application to genotoxicity studies in human populations. *Mutation Res.*, 1993, 285: 35.
22. *Frei B., England L., Ames B.N.* Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6377.
23. *Frei B., Stocker R., Ames B.N.* Small molecule antioxidant defences in human extracellular fluid. In: *Molecular Biology of Free Radical Scavenging Systems.*, Edited by John G Scandalios, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1992, p. 23.
24. *Fridovich I.* The biology of oxygen radicals: the superoxide radical is an agent of oxygen toxicity; superoxide dismutase provides an important defense. *Science*, 1978, 201: 875.
25. *Harman D.* The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1981, 78: 7124.
26. *Harman D.* Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 1956, 11: 298.

27. *Harley C.B., Kim N.W., Prowse K.R. et al.* Cell immortality, telomerase and cancer. Cold Spring Harbor Symposium., 1994, 59: 307.
28. *Henning S.M., Zhang J.Z., McKee R.W., Swenseid M.E., Jacob R.A.* Glutathione blood levels and other oxidants defense indices in men fed diet low in vitamin C. *J. Nutr.*, 1991, 121: 1969.
29. *Higuchi Y. and Matsukawa S.* Active oxygen-mediated chromosomal 1-2 MBp giant DNA fragmentation in apoptosis of glioma cells induced by glutamate. *Free Radical Biol. & Medicine*, 1998, 24: 418.
30. *Hiyama K., Hiyama E., Yokoyama T., Matsura Y., Shay J.W.* Correlating telomerase activity with human neuroblastoma outcome. *Nature*, 1998, 1: 249.
31. *Joenje H.* Genetic toxicology of Oxygen. *Mutation Res.*, 1989, 219: 193.
32. *Joswiak Z., Jasnowska B.* Changes in oxygen metabolizing enzymes and lipid peroxidation in human erythrocytes as a function of age. *Mechan. Aging Devel.*, 1985, 32: 77.
33. *Katsura H., Kawada H., Konnok K.* Protective role of oxidant injury by alveolar macrophages: Rat surfactant appoprotein A (SP-A) exhibits antioxidant effects on alveolar macrophages. 1993.
34. *Krahling J.B., Gee R., Gauger J.A., Tolbert N.E.* Postnatal development of peroxisomal and mitochondrial enzymes in rat liver. *J. Cell. Physiology*, 1997, 101: 375.
35. *Liu J., Mori A.* Age-associated changes in superoxide dismutase activity, thiobarbituric acid reactivity and reduced glutathione levels in the brain and liver in senescence accelerated mice (SAM): a comparison with ddY mice. *Mech. Aging Develop.*, 1993, 71: 23.
36. *Malmquist E., Grossmann G., Ivemark B., Robertson B.* Pulmonary phospholipids and surface properties of alveolar wash in experimental paraquat poisoning. *Scand. J. Respir. Dis.*, 1973, 54: 206.
37. *Merritt T.A., Amirghanian J.D., Helbock H.J., Cross C.* In vitro inhibition of surfactant adsorption by sodium hypochloride and hydrogen peroxide. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, 147: A990.
38. *Merritt T.A., Amirghanian J.D., Helbock H.J., Halliwell B., Cross C.* Reduction of the surface tension-lowering ability of surfactant after exposure to hypochlorous acid. *Biochem. J.*, 1993, 295: 19.
39. *McElroy M.C., Postle A.D., Kelley F.J.* Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1992, 117: 153.
40. *Oosting R.S., vanGreenbrbroek M.M.J., Vorhoef J., van Golde K.M.G., Haagsman H.P.* Structure and functional changes of surfactant Protein A induced by ozone. *Am. J. Physiol.*, 261; Lung. Cell. Mol. Physiol., 1991, L77.
41. *Pietarinen P., Raivio K., Devlin R.B. et al.* Catalase and Glutathione Reductase Protection of Human Alveolar Macrophages during Oxidant Exposure *In vitro*. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1995, 13: 434.
42. *Rennard S.I., Basset G., Lecassier D. et al.* Estimation of volume of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker for dilution. *J. Appl. Physiol.*, 1986, 60 (2):532.
43. *Rikans L.E., Moor D.R.* Effect of aging on aqueous-phase antioxidants in tissues of male Fischer rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1988, 966: 2269.
44. *Rose M.C., Smith L.L., Wyatt I.* Evidence for energy-dependent accumulation of paraquat into rat lung. *Nature*, 252: 314.
45. *Sahu K., Das R.K.* Micronucleus assay in pulmonary alveolar macrophages, a simple method to detect genotoxicity of environmental agents entering through the inhalation. *Mutation Res.*, 1995, 347: 61.
46. *Sameic P.S., Drews-Botsch C., Flagg E.W. et al.* Glutathione in human plasma: Decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998, 24: 699.
47. *Seeger W., Lepper H., Wolf H.R.D., Neuhofer H.* Alteration of alveolar surfactant function after exposure to oxidative stress and to oxygenated and native arachidonic acid in vitro. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1985, 835: 58.

48. *Teramoto S., Fukuchi Y., Uejima Y., Teramoto K., Ito H., Orimo H.* Age-related changes in antioxidant screen of the distal lung in mice. *Lung*, 1994, 172: 223.
49. *Teramoto S., Fukuchi Y., Uejima Y., Ito H., Orimo H.* Age-related changes in GSH content of eyes in mice: A comparison of senescence-accelerated mouse (SAM) and C57BL/J mice. *Compar. Biochem. Physiol.*, 1992, 20 A: 693.
50. *Utsumi K., Alvarez A.M., Benito M., Fabregat N.E.* Increase in superoxide dismutase activity cocomitant with a decrease in lipid peroxidation of liver during post partum development. *FEBS Lett.*, 1997, 79: 1.
51. *Vandewoude N.F.J., Vandewoude M.G.* Vitamin E status in normal population: The influence of age. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1987, 6: 307.
52. *Yang F.L., David E.A., DiSilvestro R.A.* Neonatal rat liver contains low concentrations of Cu-Zn superoxide dismutase protein and messenger RNA. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1993, 1156: 232.
53. *Yamamasu S., Sato E.F., Ogita S., Inoue M.* Role of glutathione metabolism and apoptosis in the regression of liver hemopiasis. *Free Radical. Biol. & Medicine*, 1997, 23: 100.
54. *Wright W.E., Shay J.W., Piatyzek M.A.* Modification of telomeric repeat amplification protocol (TRAP) results in increased reliability, linearity and sensitivity. *Nuc. Acids. Res.*, 1995, 23: 3794.



ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИТОКИНЕТИКИ КРОВИ ПРИ СТРЕССЕ

Л.А.Бабаян, Ю.М.Погосян, В.А.Фролов

*/ЦКВГ МО РА, Ереван,
Российский университет дружбы народов, Москва/
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

Ключевые слова: амплитуда, акрофаза, инфра-, цирка- и ультрадианные ритмы

При действии патогенных факторов организм стремится перейти в новое устойчивое состояние, изменяя характер временной организации своих гомеостатических систем.

В течение последних лет показано, что при хроническом стрессе у животных временная организация гомеостатических систем организма характеризуется инфрадианной ритмичностью [2]. В ответную реакцию организма на повреждающие факторы вовлекаются не только мезор, амплитуда ритма, но и частота периодических процессов. Высказано предположение [2], что замедление циркадианной ритмики способствует десинхронизации и «запаздыванию» фазовой синхронизации между показателями и реализацией закона перемежающейся активности функциональных структур [7].

В работе приводится опыт применения биоритмологического подхода к выявлению роли длительных воздействующих стрессорных факторов на циркадианную цитокинетику (лейкоцитов) крови.

Материал и методы

Опыты проводились на кроликах-самцах породы шиншилла. Первая серия 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 ежесуточной 1-1,5-часовой иммобилизацией (в течение 2 недель) кроликов с одновременным электрическим раздражением задней конечности (частота — 100 Гц, продолжительность — 1 мс, сила тока — 5-20 мА) при помощи импульсатора «ЭИ-1» [3,8]. Иммобилизация и одновременное электрокожное раздражение проводились в разные часы. У всех животных второй серии, начиная с 12-х суток воспроизведения стресса, в течение 2 суток с 4-часовым интервалом забира-

ли кровь из ушной вены. Все животные находились в индивидуальных клетках с обычным рационом питания вивария и имели свободный доступ к воде. Об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы судили по возрастанию мезора и амплитуды ритмов кортикостерона в крови. Количественное определение кортикостерона в плазме крови проводилось с помощью радиоиммунологического анализа (набор РИН-В-³H). Приготовление, окраску мазков крови и дифференциальный подсчет лейкоцитов проводили общепринятыми методами [4].

Для оценки параметров ритмов использованы нелинейный метод наименьших квадратов и метод оценки повторяемости фрагментов исследуемой кривой, основанный на дисперсионном анализе [1,6]. Математические расчеты проведены на персональном компьютере IBM PC/AT. Ритмы группировались согласно Международной классификации [9,10] — в интервале от 3 до 20 ч — ультрадианные, от 20 до 28 ч — циркадианные, от 28 до 96 ч — инфрадианные.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у интактных животных ритмы лейкоцитов в основном статистически достоверны (в среднем 68%). Среди достоверных ритмов доминирует циркадианный диапазон (в среднем 88%). Ультра- и инфрадианные ритмы статистически достоверно меньше ($p < 0,001$) по отношению к ритмам циркадианного диапазона (табл. 1).

Таблица 1

Мезор и амплитуда ритмов кортикостерона (нмоль/л) и лейкоцитов крови и ультра-, цирка- и инфрадианное распределение статистически достоверных ритмов у интактных животных (%)

Показатель	Ритмы				Мезор	Амплитуда
	досто- верные	ультра- дианные	цирка- дианные	инфра- дианные		
Кортикостерон	80	0	63	47	23,0±2,5	18,2±2,8
Эозинофилы	60	0	100	0	1,3±0,3	0,89±0,2
Палочкоядерные	60	0	100	0	1,8±0,18	0,7±0,13
Сегментоядерные	60	33	67	0	38,9±2,5	7,15±0,9
Лимфоциты	80	0	75	25	50,9±2,5	11,76±2,06
Моноциты	80	0	100	0	6,3±0,8	2,3±0,3
Всего (лейкоциты)	68	6	88	6		

Как следует из данных табл. 1, у интактных животных статистически достоверные ритмы эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и мо-

ноцитов в 100% случаев имеют циркадианный характер, достоверные ритмы кортикостерона плазмы крови имеют в основном также циркадианный характер. Акрофазы ритмов лейкоцитов и кортикостерона крови индивидуальные и совпадают в большинстве случаев с акрофазой — 06.00—24.00 ч.

Под влиянием длительно действующих стрессорных факторов происходят изменения временной структуры лейкоцитов крови (табл. 2). Увеличивается процент статистически недостоверных ритмов. Достоверные ритмы в среднем в 50% случаев — циркадианные, в 30% — ультрадианные и в 20% — инфрадианные.

Таблица 2

Мезор и амплитуда ритмов кортикостерона (нмоль/л) и лейкоцитов крови и ультра-, цирка- и инфрадианное распределение статистически достоверных ритмов у животных при стрессе (%)

Показатель	Ритмы				Мезор	Амплитуда
	достоверные	ультрадианные	циркадианные	инфрадианные		
Кортикостерон	70	0	0	100	33,3±2,2**	30,9±2,3**
Эозинофилы	20	100	0	0	0,5±0,02*	0,5±0,03
Палочкоядерные	40	0	50	50	1,23±0,2	0,9±0,2
Сегментоядерные	0	-	-	-	26,8±3,5**	5,9±1,3
Лимфоциты	60	33	67	0	67,6±2,5***	3,7±1,3**
Моноциты	80	25	50	25	5,0±0,7	1,7±0,4
Всего (лейкоциты)	40	30	50	20		

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по отношению к данным интактных животных

Изменяются величины некоторых мезоров и амплитуд по сравнению с данными интактных животных. Статистически достоверные ритмы кортикостерона в 100% случаев находятся в инфрадианном, а эозинофилов — в ультрадианном диапазоне. Мезор и амплитуда ритмов кортикостерона достоверно больше ($p < 0,01$), чем у интактных животных.

Под влиянием хронически действующих стрессорных факторов отмечается уменьшение мезоров эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов и амплитуды лимфоцитов ($p < 0,01$). Мезор лимфоцитов крови при стрессе достоверно увеличен ($p < 0,001$).

Обобщая результаты ритмологических исследований цитокинетики крови можно заключить, что большинству интактных животных прису-

щи циркадианные ритмы лейкоцитов с внутренней синхронизацией по периоду между ритмами отдельных групп лейкоцитов и с определенной величиной мезоров и амплитуд. Акрофазы ритмов носят индивидуальный характер и неоднозначны. Под влиянием длительно действующих стрессорных факторов цитокинетика крови реорганизуется свою временную структуру, что заключается в трансформации циркадианного периода в непериодические колебания. Среди достоверных ритмов возрастает процент ультра- и инфрадианных ритмов.

Нами было показано, что временная структура гомеостатических систем организма (в частности водно-солевой гомеостаз) при хроническом стрессе характеризуется инфрадианной организацией [2]. Замедление циркадианной ритмики создает условия для повышения эффективности восстановительных процессов в условиях хронического стресса. Однако это явление наблюдается далеко не всегда. Вероятно, в тех случаях, когда для обеспечения резистентности организма требуется учащение колебаний, отдельные структуры вопреки своим собственным интересам реагируют на требование организма увеличением частоты колебаний. Вероятно, с этой точки зрения, можно объяснить увеличение случаев ультрадианных ритмов лейкоцитов в условиях хронического стресса. Важнейшими параметрами структуры циркадианных биоритмов, помимо параметров основной гармоника, являются ультрадианные компоненты [5,11]. Высказано предположение, что именно ультрадианным компонентам принадлежит важная роль в процессах адаптации [5].

Несколько неожиданным было одновременное повышение мезоров ритмов кортикостерона и лимфоцитов крови при стрессе. Как известно, кортикостероиды являются иммунодепрессантами. Однако надо отметить, что если у интактных животных разность между акрофазами кортикостерона и лимфоцитов составляет от 1 до 6 ч, то в условиях хронического стресса акрофаза лимфоцитов находится в антифазе с акрофазой кортикостерона. В условиях хронического стресса резистентность организма достигается в результате работы множества функциональных систем, изменяется характер сложившихся внутренних связей временной организации. Вероятно, поэтому становится возможным одновременное повышение мезоров ритмов лимфоцитов и кортикостерона.

Проблема стресса с системных позиций тесно связана с индивидуальной реакцией каждого организма на однотипные стрессоры [8]. Выявленные нами цирка-, ультра- и инфрадианные ритмы, а также непериодические колебания цитокинетика крови свидетельствуют об индивидуальности реакций клеточной системы крови животных на один и тот же стрессор.

Поступила 15.04.98

Լ.Ա.Բաբայան, Յու.Մ.Պողոսյան, Վ.Ա.Ֆրոլով

Ուսումնասիրվել են արյան լեյկոցիտների և պլազմայի կորտիկոստերոնի շուրջօրյա ռիթմերը 15 ինտակտ և 20 իմոբիլիզացիոն ցավային ստրեսի ենթարկված ճագարների մոտ: Կենդանիներից արյունը վերցվել է 4 ժամյա ինտերվալներով, 48 ժամվա ընթացքում: Միմուտիդալ ռիթմերի պարամետրերը որոշվել են ամենափոքր քառակուսիների ոչ գծային մեթոդով, իսկ ոչ սիմուտիդալ ռիթմերինը դիսպերսիոն ամալիզի մեթոդով: Ինտակտ ճագարների մոտ արյան լեյկոցիտների և կորտիկոստերոնի ռիթմերը 63-100% դեպքում ունեին շուրջօրյա կառուցվածք: Ինտակտ կենդանիների համեմատությամբ իմոբիլիզացիոն ցավային ստրեսի ենթարկված ճագարների մոտ տեղի է ունենում արյան լեյկոցիտների և կորտիկոստերոնի ռիթմերի պարամետրերի փոփոխություն, որն արտահայտվում է պարբերականության, մեզորի և ամպլիտուդի փոփոխությամբ:

TEMPORAL ORGANISATION OF BLOOD CYTOKINETICS AT STRESS

L.A.Babayan, Y.M.Poghossian, V.A.Frolov

The circadian rhythms of blood leukocytes and blood serum corticosterone are studied in this work. Four-hour blood specimens were taken from a span of 48 hours from 15 intact rabbits and 20 rabbits under the action of immobilization painful stress. Rhythm parameters have been estimated by nonlinear least squares method for sinusoidal rhythms and by dispersion analysis for nonsinusoidal rhythms. In intact rabbits blood leukocytes and blood serum corticosterone rhythms were circadian in 63-100% of cases. In rabbits blood leukocytes and blood serum corticosterone rhythms changed under the action of stress, which were expressed in the alterations of period, mesor and amplitude in comparison with the data of intact rabbits.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Асланян Н.Л., Шухян В.М., Крицян Э.М. и др.* Лаб. дело, 1984, 1, с. 49.
2. *Бабаян Л.А.* Особенности циркадианной организации водно-минерального гомеостаза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Автореф. дис. докт. М., 1992.
3. *Вартапетов Б.А., Бондаренко Л.А., Трандофилова Г.М.* Физиол. журнал, 1984, 2, с. 243.
4. *Кассирский И.А.* Справочник по функциональной диагностике. М., 1970, с. 304.
5. *Катинас Г.С.* В кн.: Тканевая биология. Тарту, 1976, с. 12.
6. *Крицян Э.М.* Хронобиология и хрономедицина (тр. Всесоюзн. конф.) Уфа, 1985, 1, с. 36.
7. *Крыжановский Г.Н.* В кн.: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М., 1973, с. 20.
8. *Судаков К.В.* Вестн. АМН СССР, 1982, 7, с. 11.
9. *Caradente F.* Chronobiologia, 1984, 11, p. 313.
10. *Halberg F., Caradente F., Cornellissen G., Katinas G.S.* Chronobiologia, 1977, 4, 1, p. 191.
11. *Moore-Ede M.S., Kass D.A., Fuller C.A. et al.* Proc. Intern. Union Physiol. Sci. 27th Intern. Congr., 12, Paris, 1977, p. 128.

БИОМАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТОТЕРАПИИ

Р.Г.Мокацян

*/Медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: биомаркер окислительного стресса, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС)

Окислительный стресс – многокомпонентный процесс, включающий совокупность структурно-функциональных модификаций биополимеров, биомембран, метаболических сдвигов на уровне клеток, тканей и организма в целом, индуцированных высоким уровнем реактивных кислородных разновидностей, свободных радикалов, а также мембрано- и цитотоксических продуктов ПОЛ [38]. Окислительный стресс реализуется в результате дисбаланса между активностью реакций образования реактивных кислородных разновидностей, свободных радикалов и антиоксидантной защиты [37,41].

Биологическая значимость свободных радикалов и реактивных кислородных разновидностей определяется их двойственной функцией в биологических системах. С одной стороны, они являются медиаторами и вторичными мессенджерами важнейших функций клеток и тканей, будучи вовлеченными в тончайшие механизмы регуляции кровоснабжения органов, апоптоза, иммуногенеза, эндокринного статуса, нейротрансмиссии, метаболизма на уровне мембран, рецепторов, аллостерических эффектов и генов [2,34,38], с другой, – свободные радикалы и реактивные кислородные разновидности ответственны за универсальную токсичность и опасные внутриклеточные реакции, связанные с окислительным стрессом, включающие активацию цепных реакций ПОЛ, окисление белков, нуклеотидов, ДНК, повреждение и истощение антиоксидантной защиты [16,23,26].

Окислительный стресс с чрезмерной интенсификацией ПОЛ и антиоксидантным дефицитом характерен для большинства болезней человека, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет, атеросклероз, ожоговую болезнь, нейродегенеративные болезни, гипоксические и токсические повреждения тканей, иммунодефицит, острый респираторный дистресс синдром, беременность с фактором риска и т.д. [1,3,13,17,18,

25]. Участие окислительного стресса в этиопатогенезе того или иного заболевания различно: в одних случаях активация ПОЛ является одной из причин возникновения и развития болезни, в других — интенсификация свободнорадикальных реакций окисления наступает на более поздних стадиях заболевания в результате деструктивных изменений в клетке, усугубляя патологические сдвиги метаболизма [3].

Концепция окислительного стресса предполагает, что антиоксидантная защита является гарантией устойчивости биомембран, клеток, тканей и организма в целом против отклонений метаболизма, индуцированных высоким уровнем агрессивных форм кислорода и свободных радикалов. Исследования в этом направлении способствовали широкому внедрению в клиническую практику биоантиоксидантов, т.к. коррекция с их помощью окислительного стресса способствует восстановлению гомеостаза и благоприятному исходу заболевания. В связи с этим разработка методов предотвращения и устранения окислительного стресса и относительной антиоксидантной недостаточности является актуальной проблемой клинической и теоретической медицины [24].

Известно, что в зависимости от используемой дозы антиоксиданты проявляют антиоксидантный или прооксидантный эффект [4,25]. Исследованиями Е.Б. Бурлаковой [5] на модели изолированного нейрона виноградной улитки было показано, что доза антиоксиданта 10^{-3} М не только активна, но и токсична, тогда как доза на четыре порядка ниже первоначальной оказалась не только менее токсичной, но и более эффективной, достигая максимума при 10^{-15} М. Существование токсического клинического синдрома, связанного с применением высоких доз α -ТФ, а также его положительные эффекты на важные физиологические функции — иммунные реакции, гранулоцитарную активность, каскад арахидоновой кислоты, гормональный статус — послужили основанием для изучения дозозависимой терапии α -ТФ с учетом перспектив ее эффективности и токсичности [35]. Некоторые исследователи акцентируют внимание на двойственном эффекте антиоксидантов как лекарственных средств, т.к., с одной стороны, они оказывают положительное воздействие в профилактике склероза, тромбоза, эндотоксического шока и т.д., предотвращая возникновение токсических липоперекисей, изопростанов и тромбоксана A_2 [9], а с другой, — слишком тщательно устраняя свободные радикалы и реактивные разновидности кислорода, могут тормозить образование цитопротективных простаноидов PGE_2 и PGI_2 .

В литературе имеются сообщения, что при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, антиоксидантотерапия оказывается не столь эффективной, в связи с чем ставится вопрос о ее целесообразности [2, 22, 36]. В этом аспекте поиск биомаркеров окислительного стресса, прогнозирующих целесообразность и эффективность антиоксидантотерапии, является актуальным.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей реализации окислительного стресса при различных гинекологических заболеваниях и патологических состояниях для выявления общих закономерностей и возможных специфических характеристик этого процесса.

Материал и методы

Нами были обследованы 262 женщины репродуктивного возраста. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых пациенток с нормальной менструальной и репродуктивной функциями. Больные основной группы (232 женщины с различными гинекологическими заболеваниями) разделены на 3 группы: I группу составили 71 пациентка с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и нормопролактинемией; II – 114 пациенток с синдромом гиперпролактинемии (из них 82 – с СПКЯ и гиперпролактинемией вошли во II.1 группу, 22 – с функциональной гиперпролактинемией – во II.2 группу и 10 пациенток с органической гиперпролактинемией (микропролактинома) составили II.3 группу; в III группу вошли 47 пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями.

Мембраны эритроцитов выделяли по методу Limber [29], активность ПОЛ определяли в системах аскорбат-зависимого (АЗП) и NADPH-зависимого перекисного окисления липидов (НЗП) колориметрическим методом по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [6]. Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах и плазме крови – ацилгидроперекисей (АГП) и диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически [7], МДА – колориметрически [40], шиффовые основания (ШО) – флуорометрически [11]. Содержание α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах определяли флуорометрически по Duggan [20], активность супероксиддисмутазы (СОД) – по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе феназинметосульфат-NADH – нитротетразолий синий [30], активность глутатионредуктазы (ГР) – по Pinto, Bartley [32], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – спектрофотометрически по увеличению интенсивности поглощения при 340 нм [21].

Результаты и обсуждение

Мы исходили из предположения, что только выявление соотношения специфических и неспецифических компонентов окислительного стресса позволит установить универсальные его биомаркеры, дающие информацию не только о степени выраженности дисбаланса в реакциях ПОЛ и АОС, но и прогнозирующие необходимость и эффективность антиоксидантотерапии. В своих предположениях мы основывались на утверждении Г.Селье [14] о том, что в стрессе тесно переплетаются специфическое и неспецифическое начало: по своему характеру стресс является синдромом специфическим, а по своему происхождению неспецифическим.

В литературе известны исследования по определению различных биомаркеров окислительного стресса. Karlov et Balandina утверждают, что об адекватности адаптивных процессов на клеточном уровне в экстремальной ситуации можно судить по динамике плазменного МДА [28]. Другие исследователи рекомендуют в качестве биомаркеров окислительного стресса уровень α -ТФ и МДА в плазме крови или активность СОД и каталазы [31, 39]. Биомаркером окислительного стресса при системных болезнях, в частности при системной красной волчанке, может служить уровень МДА-модифицированных белков в плазме крови [15].

Сравнительный анализ результатов проведенных нами исследований активности ПОЛ и АОС при различных гинекологических заболеваниях выявил, что интенсификация ПОЛ — это неспецифический компонент стресс-реакции и адаптации, поэтому динамика сдвигов в системе реакций свободнорадикального окисления липидов и индуцируемые ею метаболические нарушения однотипны (табл. 1).

У пациенток всех изученных основных групп в биомембранах значительно активируется путь свободнорадикального окисления липидов, причем с одинаковой интенсивностью как ферментативное (НЗП), так и неферментативное (АЗП) его звено (в 2-2,6 раза по сравнению с контрольной группой, табл. 1).

Интенсификация ПОЛ сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных, токсических продуктов ПОЛ. Содержание начальных продуктов ПОЛ — АГП и ДК в эритроцитарных мембранах и плазме крови женщин всех изученных групп возрастает примерно в одних и тех же пределах — в 1,4–2,4 раза.

Уровень МДА в эритроцитарных мембранах возрастает на 41–87%, тогда как сдвиги в плазме крови незначительны — у пациенток I, II.2 и II.3 групп его содержание находится на уровне контроля, у остальных (II.1 и III) повышается в пределах 16–25%.

Особенно значительно повышается содержание ШО в эритроцитарных мембранах — в 5–8 раз у женщин I, II и III групп. Накопление ШО в плазме крови происходит с меньшей интенсивностью — всего на 37–74%. Известно, что повышение концентрации ШО (МДА-модифицированных белков) в плазме крови и биомембранах изменяет их конформацию, иммунологическую причастность, способность связывать различные лиганды, транспортные свойства, модифицирует рецепторную активность мембран [19,33].

Адаптационные перестройки в АОС при изученных заболеваниях также реализуют общие закономерности, выявляя три типа вовлеченности α -ТФ, согласно которым, каждая из обследованных групп была подразделена на три подгруппы (табл. 2).

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП, содержание АГП, ДК, МДА, ШО в эритроцитарных мембранах и плазме крови при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Группа	АЗП	НЗП	АГП		ДК		МДА		ШО		
	эритроцитарная мембрана		плазма	эрит. мембр.	плазма	эрит. мемб.	плазма	эрит. мемб.	плазма	эрит. мемб.	
	нМ МДА/мг белка		ед/мл	ед/мг	нМ/мл	нМ/мг	нМ/мл	нМ/мг	ед/мл	ед/мг	
Контрольная n=30	1,8±0,1	2,2±0,3	2,3±0,2	1,6±0,2	4,55±0,4	1,85±0,2	5,5±0,3	1,5±0,2	0,46±0,04	0,015±0,002	
Основные	I n=71	4,76±0,25 p<0,001	5,75±0,35 p<0,001	4,7±0,4 p<0,001	3,64±0,5 p<0,001	8,5±0,5 p<0,001	2,9±0,2 p=0,001	5,8±0,3 0,001<p<0,005	2,5±0,2 p=0,005	0,8±0,1 p<0,001	
	II.1 n=82	3,6±0,46 p<0,001	5,6±0,3 p<0,001	4,16±0,35 p<0,001	3,2±0,3 p<0,001	9,34±0,5 p<0,001	3,3±0,2 p<0,001	6,4±0,2 p=0,02	2,8±0,1 p<0,001	0,73±0,02 p<0,001	0,076±0,006 p<0,001
	II.2 n=22	3,95±0,4 p<0,001	5,7±0,3 p<0,001	4,07±0,2 p<0,001	3,84±0,3 p<0,001	8,9±0,5 p<0,001	4,0±0,4 p<0,001	5,64±0,2 p<0,001	2,66±0,2 p<0,001	0,65±0,06 p<0,001	0,1±0,01 p<0,001
	II.3 n=10	3,14±0,3 p<0,001	5,0±0,6 p<0,001	3,48±0,6 p<0,001	2,33±0,2 p=0,025	10,5±0,9 p<0,001	3,6±0,5 p<0,001	5,48±0,25 p<0,001	2,12±0,15 p<0,001	0,63±0,08 p<0,001	0,1±0,025 p<0,001
	III. n=47	4,5±0,3 p<0,001	5,45±0,3 p<0,001	4,14±0,27 p<0,001	2,85±0,4 p=0,01	8,1±0,35 p<0,001	3,17±0,2 p<0,001	6,9±0,5 p=0,025	2,8±0,2 p<0,001	0,72±0,06 p=0,001	0,09±0,007 p<0,001

Примечание. p — статистическая достоверность относительно контроля

Содержание α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Группа		α -токоферол	
		плазма, мг%	эритроцитарная мембрана, мкг/мг белка
Контрольная группа n=30		1,02±0,06	0,48±0,03
I n=71	I.1 n=18	1,3±0,07 p=0,005	0,5±0,01
	I.2 n=34	1,52±0,08 p<0,001	0,25±0,016 p<0,001
	I.3 n=19	0,78±0,03 p=0,001	0,26±0,02 p<0,001
II.1 n=82	II.1.1 n=16	1,36±0,06 p<0,001	0,48±0,009
	II.1.2 n=28	1,33±0,05 p<0,001	0,25±0,01 p<0,001
	II.1.3 n=38	0,766±0,02 p<0,001	0,22±0,01 p<0,001
II.2 n=22	II.2.1 n=5	1,5±0,1 p<0,001	0,486±0,01
	II.2.2 n=10	1,27±0,07 p=0,01	0,27±0,02 p<0,001
	II.2.3 n=7	0,67±0,06 p<0,001	0,19±0,03 p<0,001
II.3 n=10	II.3.1 n=3	1,22±0,04 p=0,025	0,55±0,04
	II.3.2 n=4	1,82±0,38 p=0,05	0,26±0,05 p<0,001
	II.3.3 n=3	0,73±0,1 p=0,025	0,2±0,03 p<0,001
III n=47	III.1 n=5	1,44±0,1 p<0,001	0,476±0,01
	III.2 n=21	1,38±0,08 0,001<p<0,005	0,248±0,1 p=0,05
	III.3 n=21	0,73±0,02 p=0,005	0,25±0,01 p<0,001

Примечание. p – статистическая достоверность относительно контроля

При первом типе адаптационных сдвигов (I.1; II.1.1; II.2.1; II.3.1; III.1 группы) на фоне контрольного уровня α -ТФ в эритроцитарных

мембранах в плазме крови его содержание повышается на 27; 33,3; 47, 19,6; 41% соответственно (табл. 2). Известно, что мобилизация α -ТФ из депо и перераспределение его между тканями является компонентом общебиологической закономерности адаптационных перестроек при различных физиологических и экстремальных состояниях, которая прослеживается при беременности, стрессе, гипоксии, адаптации к холоду [8,10,12,27].

При втором типе адаптационных перестроек выявлен значительный дефицит α -ТФ в биомембранах на фоне высокого уровня его в плазме крови. Степень выраженности дефицита α -ТФ в биомембранах у пациенток I.2, II.1.2, II.2.2, II.3.2, III.2 групп одинакова, уровень биоантиоксиданта в эритроцитарных мембранах понижен на 44–48% (табл. 2), в то время как уровень α -ТФ в плазме крови повышен на 49; 30; 24,5; 78 и 35% в I.2, II.1.2, II.2.2, II.3.2, III.2 группах соответственно. Можно предположить, что срыв адаптационных механизмов проявляется нарушением транспорта α -ТФ из плазмы крови в эритроцитарные мембраны или большей его вовлеченностью в элиминирование агрессивных форм кислорода и перекисных радикалов.

Третий тип адаптационных перестроек проявляется более значительным антиоксидантным дефицитом, т.к. уровень α -ТФ понижен как в плазме крови, так и в эритроцитарных мембранах. Содержание α -ТФ в плазме крови понижено на 23,5; 24,5; 34,4; 28; 28%, в эритроцитарных мембранах — на 46; 54; 60,4; 58,3; 48% в I.3, II.1.3, II.2.3, II.3.3, III.3 основных группах соответственно (табл. 2).

Компоненты ферментативного звена антиоксидантной защиты (СОД, ГР, Г-6-ФДГ) выявляют разную степень вовлеченности в адаптационные перестройки метаболизма, что проявляется различным сочетанием повышения или понижения активности антирадикальных ферментов.

Вскрытая закономерность свидетельствует, что в экстремальных условиях адаптационные перестройки в АОС имеют определенную индивидуальную специфическую направленность. Так у 19 пациенток I группы активность СОД повышена на 34,65%, у 18 пациенток II.1 группы — на 34%, у 4 — II.2 группы — на 29,3%, у 9 женщин III группы — на 16%, тогда как у 2 пациенток группы II.3 активность фермента находится на уровне контроля (табл. 3). У остальных пациенток активность СОД, наоборот, значительно понижается: на 43,6; 40; 38; 50,7; 44,6% в I, II.1, II.2, II.3, III группах соответственно (табл. 3). Аналогичная закономерность прослеживается с изменением активности антирадикальных ферментов глутатионного цикла — ГР и Г-6-ФДГ.

У 27 пациенток I группы активность ГР повышена на 58%, а у 44 — заторможена на 62%; у 23 пациенток II.1 группы — повышена на 64% и у 59 — понижена на 59,3%; у 9 больных II.2 группы — повышена на 80,4%, у 13 — понижена на 62,4%; у 3 пациенток II.3 группы — повышена на

58%, у 7 — понижена на 62%; у 17 пациенток III группы повышена на 48%, тогда как у 30 — понижена также на 48% (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ в крови при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Антиоксидантные ферменты	Контрольная группа n=30	Основные группы				
		I n=71	II.1 n=82	II.2 n=22	II.3 n=10	III n=47
СОД ед/мг белка	45,85±2,8	61,7±4,2 p=0,005 n=19	61,5±2,9 p<0,001 n=18	59,3±5,7 p=0,05 n=4	49,5±2,4 n=2	53,0±2,0 p=0,05 n=9
		25,87±2,8 p<0,001 n=52	27,37±0,8 p<0,001 n=64	28,4±2,0 p<0,001 n=18	22,6±4,0 n=8	25,4±1,3 p<0,001 n=38
ГР мМ/мл/мин	178,95±6,3	282,74±2,8 p<0,001 n=27	293,3±12 p<0,001 n=23	322,8±36 p<0,001 n=9	283,3±17,5 p<0,001 n=3	264,4±18,0 p<0,001 n=17
		68,24±5,8 p<0,001 n=44	72,88±5,1 p<0,001 n=59	67,3±8,3 p<0,001 n=13	68,2±14,2 p<0,001 n=7	93,2±5,5 p<0,001 n=30
Г-6-ФДГ нМ/мг белка	0,25±0,01	0,36±0,016 p<0,001 n=47	0,37±0,015 p<0,001 n=37	0,36±0,05 p=0,05 n=10	0,354±0,03 p=0,005 n=5	0,34±0,002 p<0,001 n=27
		0,17±0,007 p<0,001 n=24	0,168±0,02 p=0,001 n=45	0,186±0,009 p<0,001 n=12	0,19±0,003 p<0,001 n=5	0,18±0,004 p<0,001 n=20

Примечание. p — статистическая достоверность относительно контроля

Аналогично у части пациенток исследованных групп активность Г-6-ФДГ повышена в пределах 17,6–48% и понижена — 24–32,8% (табл. 3).

Итак, наши исследования показали, что специфичность адаптационных перестроек при окислительном стрессе реализуется в антиоксидантном статусе индивидуальным сочетанием направленности сдвигов в каждом звене АОС.

Индивидуальная специфическая направленность адаптационных перестроек активности антиоксидантных ферментов у пациенток I.1; I.2;

I.3 групп представлена на рис. 1–3. У пациенток I.1 группы различные сочетания понижения или повышения активности СОД, ГР и Г-6-ФДГ представлены 5 вариантами (рис. 1), у пациенток I.2 группы – 7 вариантами (рис. 2), у пациенток I.3 группы – 8 вариантами (рис. 3). Аналогичные сочетания сдвигов в активности антирадикальных ферментов были выявлены у пациенток других основных групп.

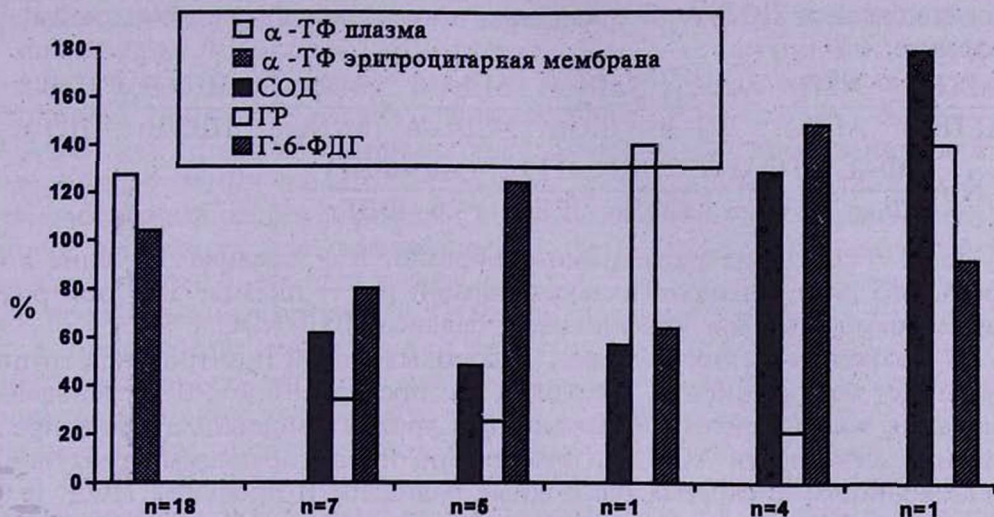


Рис. 1. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.1 группы

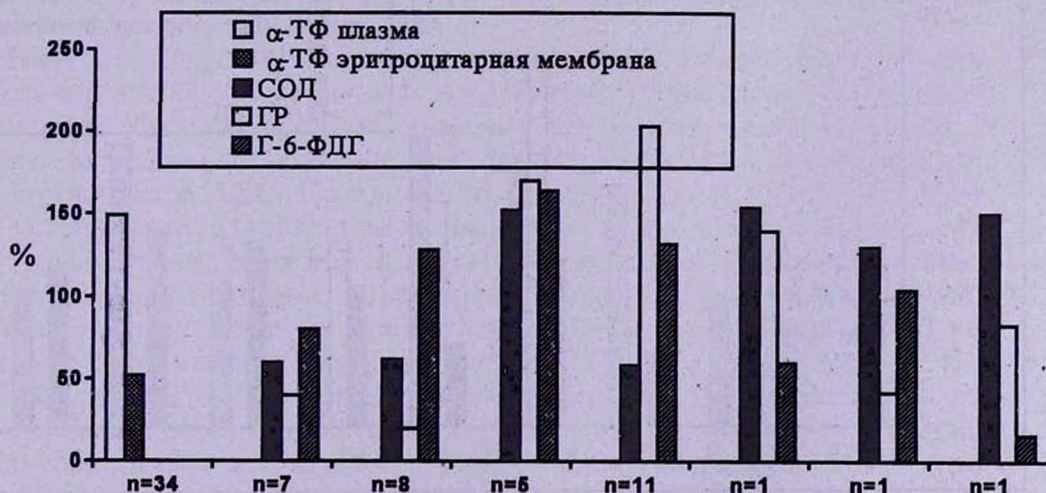


Рис. 2. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.2 группы

Результаты наших исследований дали возможность заключить, что биомаркером окислительного стресса, прогнозирующим необходимость и эффективность антиоксидантотерапии является коэффициент баланса ПОЛ и АОС. При расчете коэффициента баланса ПОЛ и АОС мы исходили из предположения, что в динамическом равновесии этих двух систем имеет значение не только абсолютная величина их отдельных компонентов, но и относительная в сравнении с контролем. Расчет коэффициента баланса ПОЛ/АОС проводили по следующей предложенной нами формуле:

$$\frac{АГП_{пл1}}{АГП_{плп}} \times \frac{АГП_{э1}}{АГП_{эп}} \times \frac{ДК_{пл1}}{ДК_{плп}} \times \frac{ДК_{э1}}{ДК_{эп}} \times \frac{МДА_{пл1}}{МДА_{плп}} \times \frac{МДА_{э1}}{МДА_{эп}} \times \frac{ШО_{пл1}}{ШО_{плп}} \times \frac{ШО_{э1}}{ШО_{эп}} =$$

$$= K \times \frac{T\Phi_{пл1}}{T\Phi_{плп}} \times \frac{T\Phi_{эм1}}{T\Phi_{эмп}} \times \frac{СОД1}{СОДп} \times \frac{ГР1}{ГРп} \times \frac{\gamma-6-ФДГ1}{\gamma-6-ФДГп}$$

где 1 – значение исследуемого образца, п – среднее значение контрольного ряда (физиологическая норма), пл. – плазма, э. – эритроцитарная мембрана, К – коэффициент баланса ПОЛ/АОС.

В физиологических условиях у здоровых людей (контрольная группа) значение коэффициента находится в пределах 0,9–1,0. Уменьшение значения коэффициента ниже данного уровня свидетельствует о преобладании активности АОС над реакциями, продуцирующими реактивные разновидности кислорода, свободные радикалы и продукты ПОЛ, и наоборот, при возрастании величины коэффициента баланса ПОЛ/АОС активность систем, продуцирующих агрессивные формы кислорода и липоперекиси, преобладает над антиоксидантной активностью.

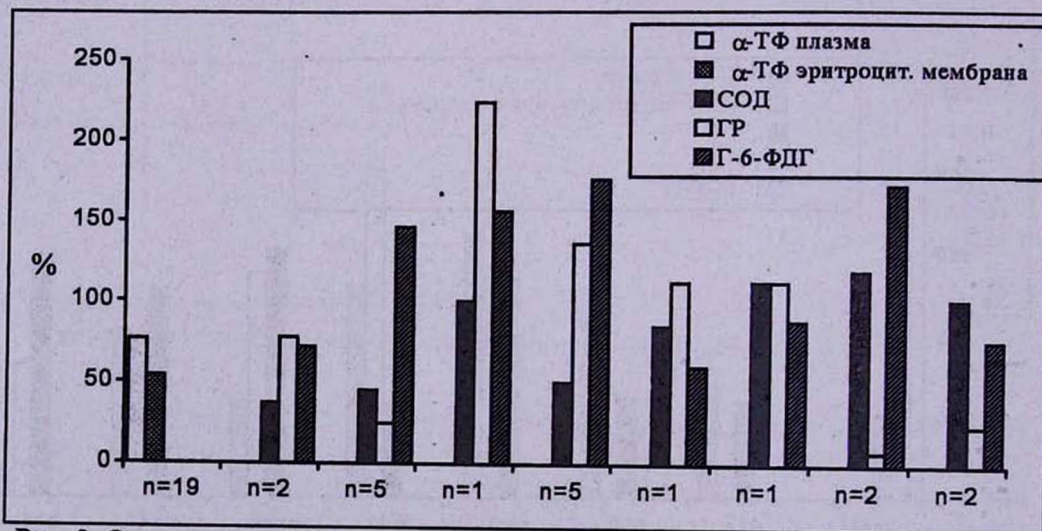


Рис. 3. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.3 группы

Известно, что регуляция ПОЛ системой природных антиоксидантов и других компонентов АОС происходит по принципу отрицательной обратной связи по замкнутому контуру [4]. В биомембранах строго сбалансированы процессы расходования антиоксидантов, активность антирадикальных ферментов, изменения качественного и количественного состава фосфолипидов, определяющие структурно-функциональную организацию биомембран. Увеличение активности АОС замедляет скорость ПОЛ, качественно и количественно модифицирует фосфолипидный состав биомембран, обогащая их легкоокисляемыми фракциями, что в свою очередь интенсифицирует реакции свободнорадикального окисления липидов, усиливает расход антиоксидантов и возвращает систему ПОЛ/АОС на исходный стационарный уровень. Использование для расчета К полученных нами ранее данных об активности ПОЛ и АОС при физиологической беременности и срочных родах [13] выявило его некоторое незначительное увеличение до 1,15–1,5 в случае беременности и родов – до 1,7–2,0. На наш взгляд, физиологическая значимость некоторого преобладания активности ПОЛ на фоне мобилизации АОС состоит в проявлении регуляторного эффекта продуктов свободнорадикального окисления липидов как вторичных мессенджеров в обеспечении повышенной потребности организма при беременности и родах в пластических и энергетических субстратах. Величина коэффициента баланса ПОЛ/АОС у пациенток основных групп на фоне интенсификации ПОЛ колеблется в очень широких пределах (от 0,7 до 400), выявляя ярко выраженную индивидуальную специфичность адаптационных перестроек. Известно, что реактивные разновидности кислорода и продукты ПОЛ сами включают защитные антирадикальные механизмы путем экспрессии генов, кодирующих синтез ферментов антиоксидантной защиты, а также генов ответа на стресс [16].

Наши исследования показали, что мобилизация адаптивных механизмов в ответ на экстремальные воздействия (в частности, то или иное гинекологическое заболевание) выявляет выраженную специфичность и зависит от резервных возможностей ферментативных и неферментативных компонентов АОС. При значении К в пределах 0,7–2,0 АОС выявляет устойчивость адаптивных механизмов, когда на фоне активирования ПОЛ и накопления его продуктов мобилизация отдельных звеньев антирадикальной защиты предотвращает реализацию окислительного стресса. Эти пациентки не нуждаются в антиоксидантотерапии, что невозможно было выявить лишь при учете абсолютных показателей ПОЛ и АОС без расчета К – биомаркера окислительного стресса. Величина коэффициента баланса ПОЛ/АОС показывает степень выраженности окислительного стресса и прогнозирует необходимость индивидуально дозозависимой антиоксидантотерапии.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что использование в качестве биомаркера окислительного стресса одного из продук-

тов свободнорадикального окисления липидов не дает полного представления о степени сбалансированности и динамики этого процесса.

Выявленная разная степень вовлеченности отдельных компонентов АОС в адаптационные перестройки при окислительном стрессе демонстрирует, что кажущиеся противоречия, наблюдаемые рядом авторов [2, 22, 36], между уровнем эндогенных антиоксидантов и степенью вовлеченности свободных радикалов в патогенез некоторых патологий обусловлены недостаточной глубиной наших знаний о сущности этого явления.

Поступила 18.11.97

**ՕՔՍԻԴԱՅԻՈՆ ԱՏՐԵՍԻ ԲԻՈՍԱՐԿԵՐՆԵՐԸ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ
ԹԵՐԱԳԻԱՅԻ ԿԱՆԽԱՏԵՍՄԱՆ ՄԵՉ**

Հ.Հ.Մոկացյան

Բացահայտված է, որ տարբեր զինեկոլոգիական հիվանդությունների ժամանակ լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացման ռեակցիաների ակտիվության և հակաօքսիդանտային համակարգի դիսբալանսի հետևանքով իրականանում է օքսիդացիոն ստրես: Լիպիդների գերօքսիդացման արգասիքներ առաջացնող համակարգերի տեղաշարժերի դինամիկան միատիպ է: Հակաօքսիդանտային համակարգում հարմարողական վերափոխումները ունեն որոշակի յուրահատուկ ուղղվածություն: Բացահայտված են α -տոկոֆերոլի երեք տիպի ընդգրկումներ և հակառադիկալային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման և նվազման տարբեր ինդիվիդուալ զուգորդումներ:

Օքսիդացիոն ստրեսի բիոմարկեր է հանդիսանում լիպիդային գերօքսիդացման ակտիվության և հակաօքսիդանտային համակարգի հավասարակշռության գործակիցը, որը հնարավոր է դարձնում կանխատեսել հակաօքսիդանտային թերապիայի անհրաժեշտությունն ու արդյունավետությունը:

**BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PROGNOSTICATION
OF ANTIOXIDANT THERAPY**

· H.H.Mokatsian

It was established that in case of various gynecological diseases because of disbalance between the activity of reactions of lipid free-radical oxidation and antioxidant system the oxidative stress is realized. The dynamics of changes in the systems producing products of lipid peroxidation (POL) is unitype. The adaptive constructions in antioxidant system have definite individual, specific direction; three types of α -tocopherole involvements and various individual combinations of increase and decrease of antiradical enzymes activity have been revealed. The biomarker of oxidative stress, prognosticating the necessity and effectivity of antioxidant therapy, is the coefficient of activity balance of POL and antioxidant system.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агаджанов М.И.* Липидная пероксидация в патогенезе ожоговой болезни и влияние антиоксиданта на ее течение. Автореф. дис. докт. Ереван, 1979.
2. *Болдырев А.А., Куклей М.Л.* Нейрохимия, 1996, т.13, вып. 4, с. 271.
3. *Бурлакова Е.Б.* Кардиол., 1980, 8, с.48.
4. *Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г.* Успехи химии, 1985, IV, 9, с. 1540.
5. *Бурлакова Е.Б., Греченко Т.Н., Соколов Е.Н., Терехова С.Ф.* Биофизика, 1989, т.31, 5, с. 921.
6. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
7. *Гаврилов В.В., Меликорудко М.И.* Лаб. дело, 1983, 3, 11.
8. *Голиков П.П., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б.* Вопр. мед. химии, 1987, 33, 1, с. 47.
9. *Григлевски Р.Е.* Новости фармации и медицины, 1997, 1-2, с. 2.
10. *Куликов В.Ю., Семенов А.В., Колесникова Л.И.* Перекисное окисление липидов и холодовый фактор. Новосибирск, 1988.
11. *Меерсон Ф.З., Каган Б.Э., Голубева Л.Ю., Уголев А.А.* Кардиол., 1979, XIX, 8, с. 108.
12. *Микаелян Э.М.* Регуляция перекисного окисления липидов при стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1989.
13. *Мокацяк Р.Г.* Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови рожениц и их новорожденных при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дис. канд. Тбилиси, 1990.
14. *Селье Г.* Стресс без дистресса (перевод с англ.). М., 1979.
15. *Amara A., Constans J., Chaugier C.* Clin. Exp. Immunol., 1995, 101, 2, p. 233.
16. *Camhi S.L., Lee P., Choi A.M.* New-Horiz., 1995, May, 3, 2, p. 170.
17. *Castellani R., Smith M.A., Richey P.L.* Brain Res., 1995 Oct, 1-2, p. 268.
18. *Cayota A., Vuillier F., Gonzales G., Dighiero G.* Blood, 1996 June, 87, 11, p. 4746.
19. *Chancerelle Y., Kergonon J.F.* Ann. Pharm. Fr., 1995, 53, 6, p. 241.
20. *Duggan D.D.* Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
21. *Glock G.E., McLean P.* Biochem. J., 1963, 55, 3, p.400.
22. *Greenwald R.A.* Free Radical Res. Commun., 1991, 12-13, p. 531.
23. *Gutteriolge J.M.* Clin. Chem., 1995, Pt. 2, p. 1819.
24. *Hollan S.* Haematologia Budap., 1995, 26, 4, p. 177.
25. *Jacob R.A., Burri B.J.* Amer. J. Clin. Nutr., 1996, 66, 6, p. 985.
26. *Jaruga P., Dizdaroglu M.* Nucleic Acids Res., 1996, Apr. 15, 24, 8, p.1389.
27. *Jagadeesan V., Prema K.* British J.Obstet. and Gynec., 1980, 87, p. 908.
28. *Karlov V.N., Balandina T.N.* Aviakosm. Ekolog. Med., 1995, 29, 2, p.29.
29. *Limber G.B., Davier E., Baur A.M.* Blood, 1970, 36, 2, p.111.
30. *Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
31. *Pinto R.E., Bartley V.* Biochem. J., 1969, 112, p.109.
32. *Perrin Nadif, Dusch M., Koch C. et al.* J. Toxicol. Environ. Health., 1996, 48, 2, p. 108.
33. *Preobrazhensky S., Trakht I., Chestkov V., Wentz M.* Anal. Biochem., 1995, 227, 1, p. 225.
34. *Richter C., Schweizer M., Cossarizza A., Franceschi C.* FEBS Let., 1996 Jan, 8, 378, 2, p. 107.
35. *Robert J., Knight R., Knight M.* Clinics in perinatology, 1987, 14, 4, p. 843.
36. *Sandzadeh S.M., Meydani M., Khettry V., Nauji A.A.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 273, 1, p. 455.
37. *Sen S.K.* Indian J. Physiol. Pharmacol., 1995, 39, 3, p. 177.
38. *Torreilles J., Guerin M.C.* Soc. Biol. Fil., 1995, 189, 3, p. 389.
39. *Wisniewska K., Wronska N.* Int. J. Occup. Med. Environ. Health, 1994, 7, 4, p. 355.
40. *Yoshioka T., Kawada Shimada T., More M.* Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 37275.
41. *Zima T., Stipek S., Tesar V. et al.* Cas. Lek. Cesk., 1995, 134, 10, p. 291.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО КОЖНОГО КРОВОТОКА В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ

А.Ж.Кочарян

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

Ключевые слова: гипокинезия, локальный кровоток, функциональные пробы

Нашими ранними исследованиями было установлено, что в эксперименте ограничение двигательной активности приводит к значительным нарушениям в системе регуляции мозгового кровотока [1, 9]. Данное исследование является логическим продолжением уже опубликованных работ и посвящено изучению у больных, находящихся на строгом постельном режиме, некоторых показателей, характеризующих функциональное состояние периферической вегетативной нервной системы (ВНС), одной из основных функций которой является регуляция тканевого кровообращения. При нарушениях ВНС на различных уровнях, и в частности ее сегментарного отдела, происходит изменение вегетативных реакций, возникающих в ответ на внешние и внутренние раздражители, что приводит к нарушению кровоснабжения внутренних органов, мышц, кожи.

Материал и методы

В настоящее время известно большое количество различных методов, позволяющих оценивать то или иное звено ВНС, однако предпочтение отдается наименее инвазивным, легко воспроизводимым и объективным методам. Исходя из того, что по состоянию реактивности сосудов кожи, можно судить о вегетативном обеспечении сосудов нижележащих органов и тканей, мы проводили измерение локального кожного кровотока (ЛК) при функциональных нагрузочных пробах.

Регионарный кровоток (*мл/мин/100г ткани*) в коже измеряли методом лазерной доплер-флоуметрии прибором фирмы "Transonic Systems Inc." (США) в области дистальной трети ладонной поверхности предплечья в условиях проведения различных вазоактивных проб. Использовались пробы, принятые в неврологии для исследования вегетативной реактивности [2]:

1. Холодовая проба: регистрируется частота сердечных сокращений (ЧСС) во втором стандартном отведении ЭКГ; кисть правой руки опускается в холодную воду (2–5°C), на той же руке измеряется локальный кровоток (ЛК), а на противоположной — артериальное давление (АД).
2. Тепловая проба: область, где производится измерение ЛК, нагревается до 42°C.
3. Проба Вальсальвы: исследуемый производит глубокий и резкий вдох, задерживает дыхание на 15 сек, и измеряется ЛК, АД и ЧСС.
4. Проба Ашнера: в течение 5–7 сек сдавливаются глазные яблоки, измеряется ЛК, АД и ЧСС.
5. Гипервентиляционная проба: параметры измеряются после того как исследуемый производит 10 глубоких вдохов и выдохов.
6. Ортостатическая проба: из горизонтального положения исследуемый переходит в вертикальное, измеряется ЛК, АД и ЧСС.
7. Манжеточная проба: в течение 1 мин на плечо больного накладывается манжета, нагнетается воздух до 200 мм рт.ст., регистрируется максимальное значение ЛК на той же руке после снятия манжеты.

Исследование проводили у 37 больных с различными травматологическими повреждениями. Больные были разделены на три группы по длительности пребывания на строгом постельном режиме: I — от 10 до 20 суток (12 человек), II — более 20 суток (8 человек). В контрольную группу вошли 12 больных, способных активно передвигаться по территории клиники.

Рассчитывали следующие показатели:

- 1) максимальное изменение кровотока под влиянием функциональных проб (% к исходной величине);
- 2) промежуток времени, в течение которого произошло восстановление ЛК.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического U критерия Вилкоксона — Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в табл. 1 и 2. Как показали наши исследования по изучению вегетативной реактивности, ограничение двигательной активности приводит к нарушению реакции со стороны систем, регулирующих ЛК в коже. Как видно из таблиц, в обеих группах заметно снижена скорость восстановления кровотока, причем восстановление ЛК при длительной гипокинезии (вторая группа) происходит медленнее.

Следующая закономерность, которая проявляется при этом, состоит в том, что при гипокинезии функциональные пробы приводят к более

Изменение локального кожного кровотока (в % к исходному значению) при изучении

Группа (n)	Показатель	Исходное значение	Проба								
			холодовая			гипервентиляционная			Вальсальвы		
			%	N	P _(u)	%	N	P _(u)	%	N	P _(u)
Контроль (12)	ЛК	2,2±0,7	+32,4±4,1	34	<0,05	+85,7±14,6	30	<0,01	-26,3±17,5	43	>0,05
	АД	110,7±18,6	0*	54	>0,05	+7,3±4,1	49	>0,05	-9,3±2,1	19	>0,05
	ЧСС	68,3±8,2	+8,2±4,6	45	>0,05	+15,8±2,1	48	>0,05	+8,1±4,3	52	>0,05
I группа (12)	ЛК	1,9±0,2	-28,1±4,8	32	<0,05	-31,6±6,6	41	<0,05	-43,7±12,3	33	<0,05
	АД	114,2±16,4	+11,5±3,6	46	>0,05	+8,4±5,4	52	>0,05	-12,8±1,4	50	>0,05
	ЧСС	76,2±11,7	+28,4±6,9	30	<0,05	+22,3±4,1	44	>0,05	+21,1±9,2	46	>0,05
II группа (8)	ЛК	2,1±0,2	-41,2±15,2	14	<0,05	-65,3±12,2	10	<0,05	-18,1±11,4	16	>0,05
	АД	115,7±25,1	+17,7±9,3	19	>0,05	-10,7±8,3	16	>0,05	-14,3±7,2	17	>0,05
	ЧСС	72,2±11,4	+18,4±7,7	20	>0,05	+21,2±7,6	23	>0,05	+9,4±4,3	14	>0,05

N — число инверсий; * — изменение показателя находится в пределах допустимой ошибки измерительного прибора (для АД ± 5%, для ЧСС ± 4 удара в минуту)

значительным, по сравнению с контролем, отклонениям ЛК от исходного уровня. Причем у больных в контрольной группе величина ЛК в основном изменяется в сторону увеличения, в то время как у больных I и II групп ЛК чаще снижается.

Так, проведение холодной и гипервентиляционной проб, а также проба Вальсальвы свидетельствуют, что у больных I и II групп значительно повышена чувствительность сосудов кожи к вазоспастическим воздействиям, а результаты манжеточной и тепловой проб указывают на то, что микроциркуляторное русло кожи гипокинетичных больных находится в состоянии спазма.

вегетативной реактивности в условиях гипокинезии

Проба											
ортостатическая			Ашнера			манжеточная			тепловая		
%	N	P _(n)	%	N	P _(n)	%	N	P _(n)	%	N	P _(n)
+5,2±2,1	51	>0,05	+25,4±11,3	43	>0,05	+22,1±9,2	46	>0,05	+88,1±19,6	29	<0,01
-9,1±2,7	50	>0,05	-10,7±5,2	49	>0,05	0*	52	>0,05	0*	55	>0,05
+14,6±5,3	49	>0,05	-8,8±1,6	48	>0,05	0*	54	>0,05	0*	51	>0,05
-32,5±11,8	43	>0,05	+10,7±5,1	45	>0,05	+41,8±4,7	30	<0,01	+77,2±21,8	29	<0,01
-13,9±7,9	50	>0,05	-6,7±2,1	46	>0,05	0*	59	>0,05	0*	54	>0,05
+18,1±6,5	49	>0,05	0*	54	>0,05	0*	58	>0,05	+8,2±4,2	57	>0,05
-51,3±18,7	13	<0,05	+143,4±46,2	3	<0,001	+53,3±18,4	12	<0,05	+128,4±38,6	8	<0,01
-14,7±10,1	16	>0,05	+16,1±16,8	16	>0,05	0*	25	>0,05	0*	22	>0,05
+12,4±4,9	18	>0,05	-10,2±3,6	19	>0,05	0*	21	>0,05	0*	22	>0,05

Другим наблюдением, подтверждающим важность такого показателя, как ЛК, является то, что в некоторых случаях, когда уровень АД и ЧСС (на которых в основном и основывается заключение врача) изменяется чаще в количественном отношении, реакция регионарного кровотока может быть обратной (извращенной). Изучение динамики подобных нарушений как центральной, так и тканевой регуляции регионарного кровообращения может использоваться для мониторинга состояния больных и эффективности процесса лечения.

Таким образом, гипокинезия приводит к нарушению реактивности систем, регулирующих ЛК в коже. Описанные изменения являются следствием как функциональных нарушений ВНС, так и гистологических повреждений центральной и периферической нервной системы [6, 10]. У больных, находящихся в условиях длительного ограничения двигательной активности, а также в экспериментах, проводимых различными исследователями, нередко описываются симптомы и синдромы, характерные для периферической вегетативной недостаточности [3].

Время восстановления локального кожного кровотока (мин) при изучении вегетативной реактивности в условиях гипокинезии

Группа	Проба						
	холодовая	гипервентиляционная	Вальсальвы	ортостатическая	Ашнера	манжеточная	тепловая
Контроль	3,4±0,8	8,5±2,6	4,2±1,5	2,5±1,4	5,6±1,7	4,2±1,2	0,7±0,3
I группа	5,7±1,2*	>10	8,7±0,7	>10	6,7±2,1*	5,2±0,3*	4,5±1,1
II группа	>10	>10	>10	>10	2,1±0,9*	6,1±1,4*	5,8±2,9

* - $P > 0,05$

Это в первую очередь касается таких симптомов, как слабость, потливость, шум в ушах, обмороки, изменения ЭКГ и другие, требующие консультации различных специалистов [4—6, 8]. В зависимости от степени и длительности ограничения двигательной активности постельный режим вызывает сдвиги, граничащие с патологией, а также провоцирует развитие или обострение ряда патологических симптомов. Безусловно, положение ухудшает и стрессорный компонент, реализация которого тесно связана с изменениями состояния аппарата регуляции вегетативных функций организма [7]. При строгом постельном режиме чрезвычайно актуальным остается вопрос разграничения симптомов, вызванных основным заболеванием и гипокинезией.

Поступила 21.09.98

ՄԱՐԿԻ ԱՐՅԱՆ ՏԵՂԱՅԻՆ ՀՈՍՔԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ
ԹԵՐԱՐԺՈՒՆՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա.Ճ. Բոչարյան

Տարբեր վազոակտիվ ազդեցությունների տակ թերշարժունության պայմաններում գտնվող հիվանդների մոտ հետազոտվել է մաշկի արյան տեղային հոսքի կարգավորումը լազերային դրայերի եղանակով: Հայտնաբերվել է, որ թերշարժունությունը նպաստում է անոթասեղմիչ ազդակների նկատմամբ մաշկի անոթների զգայունության բարձրացմանը, ինչպես նաև մաշկի արյան տեղային հոսքը կարգավորող համակարգերի խախտմանը, ինչը հավանաբար հանդիսանում է ծայրամասային վեգետատիվ անբավարարության հետևանք:

THE LOCAL CUTANEOUS BLOOD FLOW REGULATION IN HYPOKINESIA CONDITION

A.G. Kocharyan

The local cutaneous blood flow regulation of the patients in hypokinesia condition under various vasoactive tests was investigated by laser Doppler-flowmeter. The violation of the regulation of local blood flow was revealed, which probably is a consequence of insufficiency of peripheral autonomic nervous system.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акопян В.П., Кочарян А.Ж.* Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, 1-2, с.85.
2. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1991.
3. *Данилов А.Б.* Журнал неврол. и псих., 1997, 12, с. 44.
4. *Кузнецов В.И., Прусс Г.М.* Космическая биология, 1986, 5, с. 55.
5. *Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н.* Гипокинезия. М., 1980.
6. *Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г.* Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. Л., 1979.
7. *Федоров Б.М.* Стресс и система кровообращения. М., 1991.
8. *Gauer O.H.* In: Processings of the first international symposium on basic environmental problems of man in space. Vienna-New York, 1965, p.160.
9. *Hakobian V.P., Yedigarova L.V., Kocharian A.G., Manukian A.A.* Hypokinesia and cerebral blood circulation. 1st European Congr. of Pharmacology, J. Pharm. Research, Milan, 1995, p.273.
10. *Hakobian V.P., Balyan L.S., Kanayan A.S., Melkonyan K.V., Ashotyan A.G.* XIII International Congress of Pharmacology, Munich, Arch. Pharmacol., 1998, 358, 1, p. 146.



ОБОСНОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОСТАТИКА КАПРОФЕРА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Дз.Амбарцумян, Г.А.Епремян, А.Г.Алексян, С.М.Сукиасян,
Н.Д.Вартазарян, В.М.Шахмурадян, Э.С.Габриелян,
К.В.Лалаян, Б.Дж.Енокян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедры эпидемиологии, патологической анатомии, фармакологии,
технологии лекарств и хирургической стоматологии НИЗ РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания, кандидозы, капрофер

Проблема поиска новых противогрибковых препаратов сохраняет свою актуальность в связи с большой распространенностью этих микроорганизмов в окружающей среде. Грибы рода *Candida* способны вызывать гнойно-воспалительные заболевания самостоятельно, а также осложнять течение основного соматического заболевания.

Нами исследована антибактериальная и противогрибковая активность широко известного препарата капрофер (основным действующим началом является соль железа $FeCl_3$) *in vitro*. О безвредности определенных концентраций соединений железа говорит множество общеизвестных фактов. Так, препараты железа широко используются в медицине при лечении различных заболеваний, в частности анемий. Различные соединения железа широко распространены в природе и не только в окружающей среде, но и в растительных и животных организмах. Некоторые из них имеют жизненно важное значение. В организме человека железо входит в состав ряда биологических структур, а содержание его доходит до 5 г (70% в гемоглобине, 5–10% — миоглобине, 20–25% — в виде резервного железа и около 0.1% — в плазме крови). Некоторое количество железа находится в составе различных органических соединений внутриклеточно.

Особый интерес вызывает хлорное железо ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$), которое используется в качестве коагулянта при очистке питьевой воды и, по нашим данным, обладает также антибактериальным и противогрибковым свойствами [2,3].

Подпороговая концентрация FeCl_3 в воде водоемов составляет 0.9 мг/л, максимальная — 5 мг/л (0,0005%). При постоянном воздействии в течение неограниченного времени она не вызывает нарушений биохимических процессов. ПДК FeCl_3 в питьевой воде — 0.3 мг/л (0,0003%); LD_{50} FeCl_3 для крыс — 400 мг/кг, для мышей — 375 мг/кг. LD_{50} чистого железа для человека составляет 200–250 мг/кг или 0.2–0.25 г/кг. Суточная потребность в железе взрослого человека — 11–30 мг (0.2–0.4 мг/кг). Она значительно возрастает при беременности и кормлении грудью (20 и 25 мг соответственно). Определенное количество железа человек получает с пищевыми продуктами. Так, в 100 г говядины имеется 2.9 мг, а свинины — 1.9 мг железа. Следовательно, при приеме 100 г говядины взрослый человек получает 0.04 мг/кг, а 100 г свинины — 0.03 мг/кг, что меньше суточной потребности более чем в 10 раз. Кроме того, при лечении анемий препараты железа (лактат железа, сульфат железа и др.) применяют в больших дозах — 3–5 г в сутки в течение 1–2 месяцев [1]. Необходимо отметить, что FeCl_3 синтезируется и в желудке человека под воздействием HCl желудочного сока. Вышеизложенное свидетельствует, что соединения железа, постоянно поступая в организм, активно участвуют в биохимических процессах и в оптимальных дозах безвредны.

Целью данной работы является выявление безвредной для кожи и слизистых оболочек концентрации капрофера при длительном воздействии.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 43 белых лабораторных крысах — самцах одинакового возраста и веса. Животные были разбиты на 11 групп по 4 крысы. Контрольную группу составили 3 особи. Заранее готовили двукратные разведения капрофера от 1:2 до 1:512. Первой группе вводили нативный капрофер, второй — раствор препарата в разведении 1:2 и так далее. Раствор вводили следующим образом: 2 мл *per os*, 0.5 мл закапывали на слизистую глаз и 0.5 мл втирали ватным тампоном в кожу и слизистую оболочку в области гениталий. Таким образом, каждая крыса получала по 3 мл раствора (таблица), и все расчеты приведены исходя из данного количества.

Крысы контрольной группы аналогично получали физиологический раствор. Эксперимент продолжался 13 дней. Погибших в течение опыта животных препарировали, и для патологоанатомического исследования брали ткани глаз, слизистые оболочки ротовой полости, желудка, гениталий, а также кожу, печень и почки.

Группа	Разведение									
	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
I	+									
II		+								
III			+							
IV				+						
V					+					
VI						+				
VII							+			
VIII								+		
IX									+	
X										+

На тринадцатый день проводилась декапитация животных и забор органов для патологоанатомического исследования. Кусочки органов фиксировались в 10% нейтральном формалине, заливались в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином. Исследования проводились под световым микроскопом с увеличением от $\times 150$ до $\times 1000$.

Результаты и обсуждение

Результаты патологоанатомических исследований показали, что в первой группе наблюдалась 100% гибель животных. Морфологическое исследование показало, что кожа век, эпителий конъюнктивы и роговицы глаз темно-аспидного цвета, плотной консистенции, с мелкими очагами изъязвлений на поверхности. При микроскопическом исследовании наблюдалась картина коагуляционного некроза с явлениями воспалительной инфильтрации окружающих тканей. Эпителиальная выстилка радужной оболочки глаза вследствие контрактуры фиброваскулярной мембраны сокращена, обращена к передней поверхности глаза, цитоплазма эпителиальных клеток и частично ядра этих клеток вакуолизированы. Подобные морфологические изменения описаны при сахарном диабете и некоторых видах нефропатий и получили название "ectropion uvea" [4] (рис. 1).

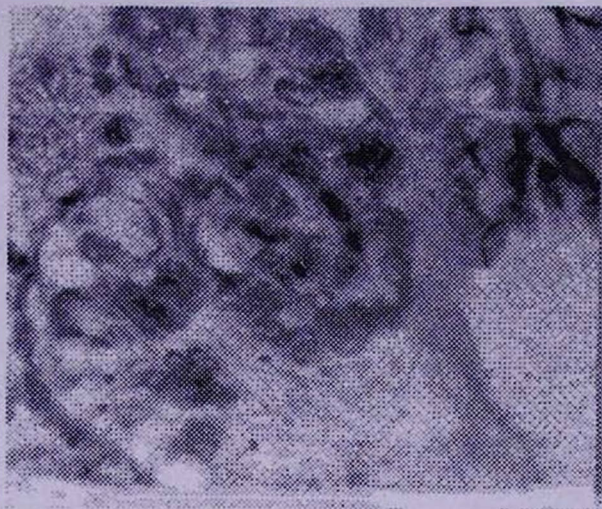


Рис. 1. Выраженная вакуолизация цитоплазмы и ядер эпителиальных клеток радужной оболочки глаз крыс при воздействии нативного препарата капрофер на слизистую глаз; гематоксилин-эозин; ув. х 800

Макроскопические изменения слизистой оболочки ротовой полости и желудка проявлялись в виде мелких очагов некроза и кровоизлияний, микроскопически в желудке выявлялись участки некроза слизистой до подслизистого слоя, полнокровие сосудов, очаги эритроцитарных экстравазатов. В коже и слизистой оболочке гениталий изменения определялись в виде мелких очагов некроза и кровоизлияний. В почках наблюдались белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов дистальных канальцев и признаки резко выраженного коагуляционного некроза нефроцитов проксимальных канальцев нефронов, полнокровие клубочков. Имело место утолщение стенок артериол и мелких артерий, просвет сосудов был сужен, наблюдалась извилистость и гофрированность внутренней эластической мембраны с выступающими в просвет эндотелиальными клетками. В печени наблюдалось полнокровие центральных вен, диапедезные кровоизлияния наряду с полнокровием гемомикроциркуляторного русла, в просвете отдельных сосудов — фибриновые и лейкоцитарные микротромбы, белковая дистрофия центролобулярных гепатоцитов.

По мере уменьшения концентрации препарата описанные морфологические изменения у животных соответствующих групп проявлялись реже.

В группах животных, получивших препарат в концентрации от 1:16 до 1:64, гибели крыс не наблюдалось. Дистрофических и некротических изменений во внутренних органах не обнаруживалось. Изменения глаз выражались в виде легкого помутнения и покраснения конъюнктивы век и роговицы. Микроскопически определялось полнокровие сосудов гемо-

микроциркуляторного русла, дистрофические изменения эпителия, лимфо-плазмочитарная инфильтрация стромы. В меньшей степени были выражены изменения пигментного эпителия радужной оболочки глаз, где все еще выявлялась вакуолизация цитоплазмы клеток и их ядер (рис. 2).

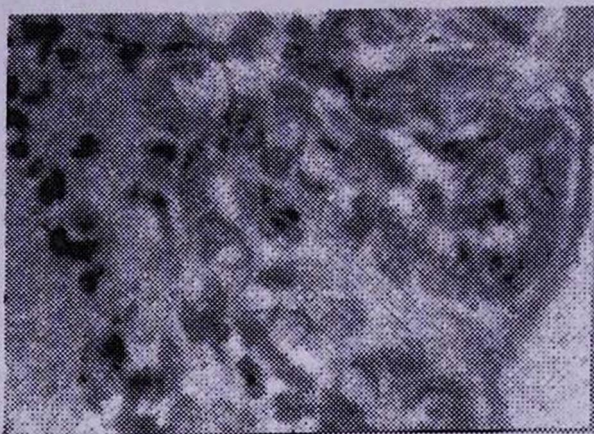


Рис. 2. Вакуолизация цитоплазмы и ядер эпителиальных клеток радужной оболочки глаз крыс. Разведение препарата — 1:32; гематоксилин-эозин; ув. х 800

В слизистой оболочке полости рта, желудка и гениталий отмечалось незначительное полнокровие и точечные диапедезные кровоизлияния. В почках и печени отмечалось полнокровие сосудов, белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов и гепатоцитов (рис. 3).

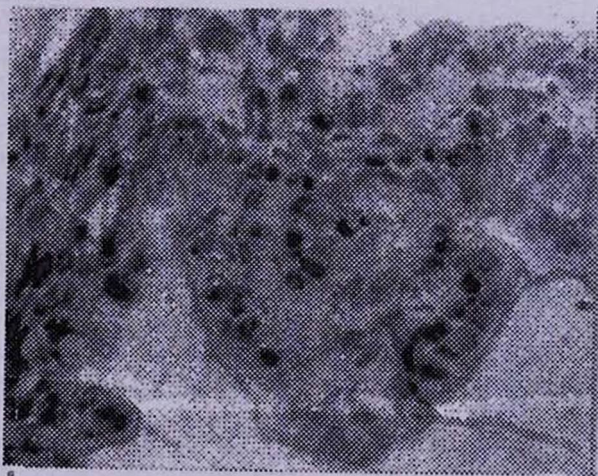


Рис. 3. Белковая гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов дистальных канальцев почек крыс. Разведение препарата — 1:64; гематоксилин-эозин; ув. х 450

В третьей группе животных, получивших в ходе эксперимента препарат в концентрации от 1:128 до 1:512, не выявилось изменений, отличающихся от контрольных (рис. 4).

Исходя из вышеизложенного, для дальнейших исследований нами избрана концентрация раствора капрофера в разведении 1:256, в 3 мл которого абсолютное количество железа составляет 2.3 мг (для взрослого человека — 0.03 мг/кг). Это меньше суточной потребности организма взрослого человека в 4.8–13.0 раз, меньше LD_{50} для человека в 6666.7–8333.3 раза.

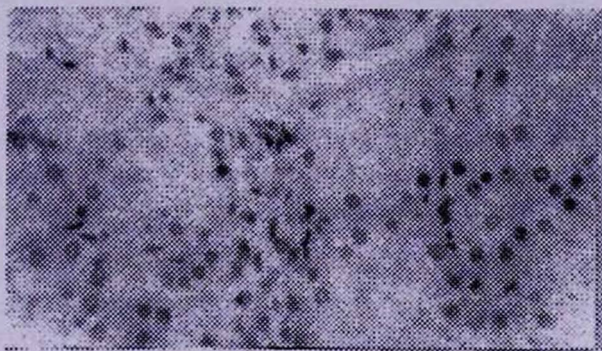


Рис. 4. Пигментный эпителий радужной оболочки глаз у крыс без изменений. Разведение препарата — 1:256; гематоксилин-эозин; ув. х 800

Таким образом, патогистологические исследования, приведенные расчеты, а также данные литературы говорят об абсолютной безвредности концентрации капрофера в разведении 1:256. Указанная концентрация может быть использована в клинической практике для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек.

Поступила 02.08.98

**ՓՈՐՉԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ՀԵՄՈՍՏԱՏՍԻԿ ԿԱՊՐՈՅԵՐԻ ԱՆՎՆԱՍ
ԽՏՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱՎՈՐՈՒՄԸ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ
ԺԱՍՏՆԱԿ**

Ա.Ձ.Համբարձումյան, Գ.Ա.Եփրեմյան, Ա.Գ.Ալեքսանյան, Ս.Մ.Սուրիասյան,
Ն.Դ.Վարդապարյան, Վ.Մ.Շահնուրադյան, Է.Ս.Գաբրիելյան,
Կ.Վ.Լալայան, Բ.Ջ.Ենոքյան

Հայտնի է, որ երկաթ պարունակող պատրաստուկները օգտագործվում են բժշկության մեջ, մասնավորապես սակավարյունություն ունեցող հիվանդների բուժման ժամանակ: Այս աշխատանքի նպատակն է հայտնաբերել $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ օպտիմալ քանակը, որը կապրոֆերի հիմնական ազդող գործոնն է երկարատև ազդեցության դեպքում:

Գիտափորձում օգտագործվել է 43 սպիտակ առնետ, որոնց վրա ուսումնասիրվել է կապրոֆերի տարբեր խտությունների ազդեցությունը մաշկի և

լորձաթաղանթների վրա: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ այս պատրաստուկի նատիվ փնձակից մինչև 1:64 նոսրացումները առնետների մոտ առաջացնում են դեատրոկտիվ պաթոհիստոլոգիական փոփոխություններ: Այդ փոփոխությունները արտահայտվում են աչքի, ստամոքսի, սեռական օրգանների լորձաթաղանթների նեկրոզի ձևով:

Սկսած 1:128 և բարձր նոսրացումները չեն առաջացնում տեսանելի ձեւաբանական փոփոխություններ: Պատրաստուկի 1:256 նոսրացումը ունի հակաբակտերիալ և հակասնկային ազդեցություն և կարող է օգտագործվել մաշկի և լորձաթաղանթների թարախարորոքային հիվանդությունների բուժման ժամանակ:

Պատրաստուկի 1:256 նոսրացումը հիմք է ընդունվել հետագա ուսումնասիրությունների համար:

FOUNDATION OF THE HARMLESS CONCENTRATION OF KAPROFER HEMOSTATIC IN LONG-LASTING EFFECT IN THE EXPERIMENT

A.Dz.Hambartzoumian, G.A.Yepremian, A.G.Alexanian,
S.M.Soukiassian, N.D.Vartazarian, V.M.Shakhmouradian,
E.S.Gabrielian, K.V.Lalayan, B.Dj.Yenokian

It is known, that Fe preparation are used in medicine for treatment of various diseases, in particular for treatment of anemias. The purpose of this study is to reveal the harmless contents of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

The experimental research has been performed on 43 white rats. The impact of different contents of kaprofer preparation on the skin and mucous membranes has been studied. It has been found out by means of pathohistological investigation that the preparation in dilutions from native to 1:64 caused destructive and inflammatory processes in the organs and tissues of rats such as necrosis in the eye tissues, stomach and genital mucous membranes.

The preparation in dilutions of 1:128, 1:512,... do not cause any visible morphological changes. The preparation in dilution of 1:256 has antibacterial and antifungal activity and can be used for treatment of purulent-inflammatory diseases of skin and mucous membranes. This dilution has been chosen for further investigation.

ЛИТЕРАТУРА

1. БМЭ, т. 8, изд. третье. М., 1978, с. 54.
2. Вредные вещества в промышленности, часть II. (под ред. Лазарева Н. В.) Л., 1963.
3. Епремян Г.А., Амбарцумян А.Дз. Изучение антибактериальной активности капрофера in vitro. Материалы 70-й научной конференции ЕрГМУ, 1997.
4. Anderson's Pathology, 1, N.Y., 1996.

УДК 577. 391:612.014:616.36

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТОВ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

А.Г.Саркисян

*/Отдел биохимии Республиканского гематологического центра/
375014 Ереван, ул. Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: биомембраны, фосфолипиды, радиация, рентгенография

В работе приведены результаты исследования изменений структурных характеристик мембран гепатоцитов животных под воздействием радиации с целью оценки вклада фосфатидогенеза в механизм нарушения функций биомембран, составляющих основу патологических отклонений в клеточном метаболизме.

Методом рентгенографии установлены структурные перестройки, меняющие проницаемость липидных мембран гепатоцитов, которые обусловлены количественными и качественными изменениями компонентов, выявленными биохимическими исследованиями. Актуальность проблемы потенциальной опасности ионизирующей радиации постоянно возрастает. Доказано, что увеличение частоты злокачественных новообразований — одно из наиболее серьезных отдаленных последствий лучевого воздействия [3]. При изучении действия облучения на внутренние органы показано, что наиболее резистентными к облучению являются печень, легкие и сердце. Однако в современных представлениях о механизмах развития нарушений функций этих органов остается много неясного [1,2,9]. Вместе с тем очевидно, что нарушение метаболизма фосфолипидов может привести к расстройству функций различных мембранных структур клеток. В связи с этим в настоящей работе проведено изучение изменений структурных характеристик и скорости обновления липидных компонентов мембран гепатоцитов животных после действия сублетальных доз радиации с целью оценки вклада фосфатидогенеза в механизм нарушения функций биомембран, составляющих основу патологических отклонений в клеточном метаболизме.

Материал и методы

Исследование проводили на белых крысах линии Вистар массой 160–170 г. Облучение осуществлялось на аппарате РУМ-17 в дозе 400 Р, мощность дозы 0,26 Гр/мин, кожно-фокусное расстояние — 60 см. Крысы

забивали декапитацией через 10 дней после облучения. Микросомальные мембраны гепатоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования.

Об интенсивности включения ^{14}C -глицерина в индивидуальные фосфолипиды печени судили после внутрибрюшинного введения препарата в дозе 30 MkKi на крысу массой 160–170 г. Длительность радиоактивной экспозиции – 45 мин.

Фракционирование отдельных фосфолипидов микросомальных мембран гепатоцитов осуществляли методом тонкослойной хроматографии в нашей модификации [4,7] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 mk , затем определяли липидный фосфор [6]. Для исследования фосфатидогенеза индивидуальные фосфолипиды фракционировали методом препаративной двухмерной тонкослойной хроматографии [7]. Степень включения *in vivo* радиоактивности в состав липидов измеряли на сцинтилляционном спектрофотометре SL-4221 (фирма "Intertechnique", Франция).

Изучение изменений структурных характеристик биомембран проводили методом дефракции рентгеновских лучей на рентгеновской установке УРС с камерами типа РКСО и КРОН, переделанными нами для регистрации дифракции под малыми углами излучения [10]. С этой целью выделение липидов из печеночной ткани осуществляли методом Folch [8]. Для высушивания липидов использовали ротационный вакуумный испаритель и ток газообразного азота.

Липиды, выделенные из тканей живого организма, спонтанно создают жидкие кристаллы путем гидратации молекул парами воздуха. Создаваемые организации зависят от компонентов липидной фракции. Малейшее количественное и качественное изменение последних, действуя на межмолекулярное взаимодействие, приводит к молекулярной, надмолекулярной и ультрамолекулярной перестройке и даже к фазовому изменению жидкокристаллических структур [9].

После выделения липидная фракция из воздуха поглощает молекулы воды и образует жидкокристаллические мезофазы. Об этом свидетельствует информация (рефлексы), зафиксированная рентгенограммой. Головки липидных молекул за счет своих гидрофильных свойств соединяют молекулы воды, а углеводородные цепочки за счет гидрофобных свойств направляются вне агрегата, создавая обратножидкокристаллические фазы (прямые фазы образуются при относительно больших концентрациях воды) [5].

Результаты и обсуждение

Структурные перестройки липидов печени отражены в табл. 1, где приведены межплоскостные расстояния рефлексов и их относительная интенсивность в норме и после облучения.

В норме на рентгенограммах липидных фракций, выделенных из печени, возникают рефлексы, характерные для поликристалла с идентичными расстояниями 3,9 ; 4,6 ; 29,6 $\overset{\circ}{\text{Å}}$. Рефлексу 4,6 $\overset{\circ}{\text{Å}}$ соответствует диффузное гало, которое возникает от "жидкого состояния" углеводородных цепочек [5]. Идентичное расстояние 3,9 $\overset{\circ}{\text{Å}}$ свидетельствует о поликристалльном строении системы, где кристаллики относительно друг друга ориентированы хаотично и физические свойства по всем направлениям изотропны. Липиды в системе образовали слои мономолекулярной толщины, о чем свидетельствует рефлекс 29,6 $\overset{\circ}{\text{Å}}$.

В липидных фракциях, выделенных из печени после облучения, возникают существенные изменения, которые выявляются на рентгенограммах. После облучения в дозе 400 P возникает увеличение толщины слоя, исчезает диффузное гало, а рефлекс 3,9 $\overset{\circ}{\text{Å}}$ становится тоньше с меньшей интенсивностью. При этом вытягиваются углеводородные цепочки, изменяя проницаемость мембраны.

Таблица 1

Межплоскостные расстояния (d) и относительная интенсивность (I) рефлексов липидных фракций печеночной ткани белых крыс

Норма		После облучения	
$d (\overset{\circ}{\text{Å}})$	I	$d (\overset{\circ}{\text{Å}})$	I
3,9	10	3,9	7
4,6	гало		
29,6	100	32,9	100

Таким образом, в общих фракциях липидов, выделенных из печени подопытных животных, подвергнутых действию рентгеновских лучей в дозе 400 P, возникают структурные перестройки, которые, по всей вероятности, обусловлены количественными и качественными изменениями компонентов мембран. Это предположение подкрепляется биохимическими исследованиями.

Как показали результаты проведенных исследований, у интактных животных включение *in vivo* метки, равномерно меченной ^{14}C -глицеринном, в состав фосфолипидов микросомальных мембран гепатоцитов уменьшается в такой последовательности: фосфатидилхолины (ФХ) > сфингомиелины (СФМ) > фосфатидилинозиты (ФИ) > лизофосфатидилхолины (ЛФХ) > фосфатидилэтанолламины (ФЭ) > дифосфатидилглицеринны (ДФГ) > фосфатидные кислоты (ФК) > фосфатидилсеринны (ФС) (табл.2).

Через 10 дней после облучения дозой 400 Р отмечается заметное снижение включения метки в суммарные фосфолипиды, в то время как изменение распределения радиоактивности между отдельными фракциями фосфатидов характеризуется, с одной стороны, уменьшением интенсивности включения радиоактивной метки в ФИ, СФМ, ФХ, ФЭ и, наоборот, увеличением — в ЛФХ, ФС, ФК и ДФГ.

Таблица 2

Включение *in vivo* ^{14}C -глицерина в отдельные фракции фосфолипидов микросомальных мембран гепатоцитов белых крыс на 10-й день после облучения дозой 400 Р (% от общего)

Фракция ФЛ	Контроль	Опыт	P<
ЛФХ	19,20±2,18	28,10±3,46	0,05
ФИ	19,60±1,60	9,10±1,98	0,01
СФМ	22,30±1,74	15,10±2,30	0,05
ФХ	25,70±2,63	21,35±2,40	0,5
ФЭ	11,60±1,70	6,80±1,60	0,05
ФС	2,90±0,50	6,30±1,03	0,05
ФК	3,70±1,48	16,40±1,91	0,01
ДФГ	3,80±1,38	7,23±3,86	0,05
Общие ФЛ (распад/мин)	206379±28994	155570±23287	0,05

Высокий уровень ЛФХ — цитотоксичных продуктов липолиза в патологически измененных структурных образованиях гепатоцитов является результатом активации фосфолипазы A_2 , обеспечивающей расщепление мембранных фосфатидов-глицеридов и эстерификацию полиеновых жирных кислот, вовлекающихся в реакции свободнорадикального окисления. Нарушение процессов обновления важнейших компонентов мембранных структур может быть причиной глубоких конформационных изменений биологических мембран и отклонений в их функциональной активности, составляющих основу сложного патологического комплекса состояния организма.

Поступила 30.01.97

Ա.Գ. Սարգսյան

Աշխատանքում ուսումնասիրված են ճառագայթման ազդեցությունից հետո կենդանիների հեպատոցիտների լիպիդային կոմպոնենտների կառուցվածքային բնութագրերի փոփոխությունները, որոնք բջջային մետաբոլիզմում ախտաբանական շեղումների հիմք են հանդիսանում:

Ռենտգենաբանական վերլուծության մեթոդով պարզաբանված են լիպիդային թաղանթների թափանցելիությունը փոփոխող կառուցվածքային վերադասավորումները, որոնք պայմանավորված են կենսաքիմիական մեթոդներով հաստատված կոմպոնենտների որակական և քանակական փոփոխությամբ:

THE STATE OF GEPATOCITARY MEMBRANES AFTER THE RADIATION

A.G.Sarkissian

The changes of structural characteristics of animals hepatocitary membranes, which are the basis of pathological deflexion in the cellular metabolism have been studied.

Roentgenography was employed to study the structural rebuildings which change the penetration of lipid membranes, conditioned by the qualitative and quantitative changes of components are revealed by biochemistry.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бурлакова Е.Б.* Информ. Биол. науч.совета АН СССР по проблеме радиобиологии. М., 1979, 22,с. 3.
2. *Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н. и др.* Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм. Киев, 1990.
3. *Жербин Е.А., Чухловин А.Б.* В кн.: Радиационная гематология. М., 1989, с.19.
4. *Казарян П.А., Элюян Д.В.* Хроматографические методы. М., 1982.
5. *Саркисян А.Г.* Рентгенографические и поляризационно-микроскопические исследования многокомпонентных лиотропных жидких кристаллов. Канд.дис. Свердловск, 1983.
6. *Светанев В.И.* Автореф. канд. дис. Владивосток, 1973.
7. *Штоля Э.* Хроматография в тонких слоях. М., 1965.
8. *Folch C.B., Zees M., Slaane Stanly G.H.* J.Biol.Chem., 1957, 226, p. 497.
9. *Suzuki S., Doio O., Akamatsu J.J.* Radiat. Res., 1980,21, 1, p. 52.
10. *Luzzaty X-ray diffraction studies of lipid water systems in biological membranes.* London, Acad. Press, 1968.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА С ЦИТОКИНОВЫМ ФОНОМ В ОБЩЕМ АДАПТАЦИОННОМ СИНДРОМЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Э.Е.Назаретян, А.М.Завгородняя, Л.А.Овсепян, Р.Р.Геворкян,
Р.В.Арутюнян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра внутренних болезней N 1/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, общий адаптационный синдром, стресс, Т-лимфоциты, цитокины

Проблема периодической болезни (ПБ) — одна из актуальных проблем современной медицины, особенно для стран средиземноморского бассейна, а в РА она является краевой патологией. Несмотря на наличие многочисленных исследований в этой области, системный подход к изучению патогенеза ПБ [1,2] в настоящее время разработан недостаточно.

Для более глубокого понимания этих механизмов выдвинута гипотеза [10] о роли общего адаптационного синдрома (ОАС) при ПБ, что дало представление о стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системах при ней. При рассмотрении ПБ как проявления нарушений ОАС происходит перераспределение акцентов, формирование взаимосвязи структурных и функциональных изменений в доминирующей системе. Одной из сторон этого сложного процесса является нарушение иммунного статуса при ПБ. Выявление законов функционирования иммунной системы с позиций ОАС открывает новые возможности для ее исследования [7] и принципов коррекции иммунного статуса.

Как известно, в регуляции иммунных процессов ведущую роль играют Т-лимфоциты, многообразие выполняемых ими функций позволяет выделить иммунорегуляторные субпопуляции направленного действия: Т-супрессоры и Т-хелперы (I, II и нулевого типов). Полноценное определение клеточно-опосредованного иммунитета возможно лишь при определении субпопуляций лимфоцитов и цитокинового статуса с характе-

ристикой медиаторов лимфоцитов в различных стадиях патологического процесса.

При остром асептическом воспалении, развивающемся во время приступов ПБ, происходит неспецифическая активация стресс-реализующей системы. По Э.Е.Назаретяну [9,10], приступ ПБ может развиваться под воздействием стрессорных факторов в условиях максимального снижения активности стресс-лимитирующих систем. При неосложненной ПБ временное превращение стресс-реакции из звена адаптации в звено патогенеза является промежуточным этапом, что дает организму возможность обеспечить адаптацию к стрессорным ситуациям. Благодаря постепенному увеличению стресс-лимитирующих систем происходит частичное угасание стресс-реакции и наступает межприступный период ПБ. Преобладанием той или иной стресс-реакции может быть объяснена периодичность приступов ПБ. Однако, когда действующий на организм фактор необычайно силен, приспособительная реакция ослабевает и становится неосуществимой. Первоначальные нарушения иммунного статуса сохраняются, а стимулированная ими стресс-реакция достигает чрезмерной интенсивности и длительности, что приводит к постепенному истощению стресс-лимитирующих систем и развитию тяжелого осложнения ПБ – амилоидозу.

Рассматривая стресс-реализующую систему при ПБ с иммунологических позиций, следует отметить, что она выражается в снижении функциональной активности и количества общей популяции Т-лимфоцитов и ее супрессорной субпопуляции, относительного повышения хелперной субпопуляции и, соответственно, повышения индекса Т-хелперы/Т-супрессоры. При этом указанные показатели во время приступов ПБ выражены сильнее, чем во внеприступном периоде и особенно при осложнении ее амилоидозом (табл. 1) [4–6].

Таблица 1

Количественные показатели Т-лимфоцитов и их субпопуляций при ПБ (%)

Группа обследованных	n	Е-РОК	Т-устойчивые	Т-чувствительные	Т _у /Т _ч
ПБ неосложненная	91	46,75±4,05	33,53±1,45	10,60±0,23	3,3
ПБ, осложненная амилоидозом	24	38,18±1,32	31,64±2,06	8,57±0,47	3,7
Контроль	12	62,55±3,13	41,54±1,79	15,75±0,36	2,7

Повышение Т-хелперной субпопуляции (особенно Т-хелперов I типа) способствует увеличению содержания лимфокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 [12,18] и ФНО α [3,17,32], усиливающих цитотоксический эффект лимфоцитов, снижению ИЛ-1РА, ИЛ-10 и растворимых рецепторов ФНО α (р55 и р75) [17,18,29] выработкой фактора, ингибирующего миграцию (МИФ) со снижением индекса миграции (ИМ). МИФ – один из важ-

нейших показателей клеточно-опосредованного иммунного ответа — принадлежит Т-хелперам I типа [8,32,33]. Нами показано снижение МИФ по реакции торможения миграции лейкоцитов с почечным антигеном [5], особенно во время приступов и при осложнении ПБ амилоидозом (табл. 2).

Таблица 2

Показатели реакции торможения миграции лейкоцитов при ПБ

Группа обследованных	Почечный антиген (ИМ)
Контроль без антигена	0,87±0,08
ПБ неосложненная	
вне приступа	0,51±0,07
приступ	0,44±0,08
ПБ, осложненная амилоидозом	0,38±0,06

Для выявления тканей-мишеней [5] при ПБ нами изучалось влияние *in vitro* лимфоцитов периферической крови больных ПБ на рост человеческих эмбриональных клеток, а в контрольную группу добавляли лимфоциты доноров. Использовались ткани почек, печени, легких, надпочечников, селезенки 8–10-недельных эмбрионов человека. Наибольшее угнетение роста клеток отмечалось в почечной, надпочечниковой и селезеночной тканях, которые и являются тканями-мишенями при ПБ (табл. 3).

Таблица 3

Ткани-мишени у больных ПБ

Эмбриональные ткани	Цитотоксический эффект (%)	
	лимфоциты доноров	лимфоциты больных ПБ
Почка	12,50	76,92
Надпочечник	21,43	82,35
Селезенка	12,14	80,00
Легкие	16,67	57,14
Печень	22,22	58,82
Миокард	12,66	25,00

Нами также отмечено увеличение проницаемости лизосомальных мембран, в результате чего цитохимический маркер Т-лимфоцитов —

кислая фосфатаза (КФ) накапливается в лимфоцитах в предприступном периоде с низким почти нулевым показателем в сыворотке крови и выбросом ее в сыворотку с истощением лимфоцитов во время приступа. При амилоидозе отмечается напряжение как в лимфоцитах, так и в сыворотке крови (табл. 4). Выброс КФ в сыворотку во время приступа совпадает с подъемом температуры, способствуя, помимо пирогенной реакции, асептическому воспалению при ПБ [4,9]. Выход лизосомальных ферментов активируется также ИЛ-8 [14,15,25]. ФНО α [8,12,18,24,32,33] также является сильным пирогеном, концентрация его повышается в сыворотке крови во время приступа ПБ [19]. В межприступном периоде секреция ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 находилась в нормальных пределах [25]. ИЛ-1 является одним из наиболее изученных цитокинов, обладает большим спектром биологического действия, увеличивает экспрессию мембранных маркеров лимфоцитов к действию Т-хелперных факторов, запускает каскад других медиаторов, в том числе белков острой фазы [12,13,30], вызывает пирогенный эффект, что позволяет причислить его к главным медиаторам воспаления [3,20,21,26,34]. В литературе имеются также данные о роли ИЛ-6 в развитии приступов ПБ, который, являясь Т-хелперным фактором, наряду с ИЛ-1 и ФНО α участвует в регуляции острой фазы воспаления и коррелирует с СРБ [11].

Таблица 4

Показатели кислой фосфатазы в лимфоцитах и сыворотке больных ПБ

Группа обследованных	Число больных	Лимфоциты (%)	Сыворотка (ед. Б)
ПБ предприступная	12	1,66 \pm 0,15	0,12 \pm 0,01
Приступ	12	0,68 \pm 0,04	5,12 \pm 0,96
Вне приступа	17	1,20 \pm 0,11	0,90 \pm 0,03
Осложненная амилоидозом	6	1,36 \pm 0,08	3,16 \pm 0,84
Контроль	9	0,77 \pm 0,09	0,25 \pm 0,02

Различают провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α [16,21,22,25], на увеличение содержания которых во время приступов ПБ указывалось выше. Противовоспалительная функция ИЛ-6, ИЛ-10, рецепторного антагониста интерлейкинов связана с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов [16,23,28]. Несбалансированность этих цитокинов может быть ответственна за развитие ОАС. Так, ИЛ-4 тормозит производство провоспалительных цитокинов, а ИЛ-12 способствует дифференциации и активации Т-клеток, производящих интерферон α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-12 и ИЛ-6 индуцируют развитие продукции ИЛ-10. ИЛ-10 продуцируется Т-клетками и замедляет развитие воспаления [17,28].

Активация цитокинов ФНО α , ИЛ-6 с повышением СРБ способствует гипер IgD, что особенно выражено во время абдоминальных приступов ПБ и присоединении повреждений кожи [19,27,35].

Таким образом, закономерности реализации ОАС от молекулярного уровня до уровня целостного организма при ПБ основаны на взаимосвязи и функционировании стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. Как показано в настоящей работе, на фоне ОАС при ПБ немаловажную роль играют изменения иммунного статуса с вовлечением широкого спектра лимфокинов с изменением цитокинового фона. Дальнейшие исследования в этом направлении откроют широкие возможности для более глубокого изучения патогенеза ПБ.

Поступила 20.04.98

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱԴԱՊՏԱՅԻՈՆ ՍԻՆԴՐՈՍԻ ՍԱՀՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԻՍՈՒՆԱՅԻՆ ՍՏԱՏՈՒՄԻ ԵՎ ՑԻՏՈԿԻՆԱՅԻՆ ՖՈՆԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Է.Ե.Նազարեթյան, Ա.Մ.Չավգորոդնյայա, Լ.Ա.Հովսեփյան,
Ռ.Ռ.Գևորգյան, Ռ.Վ.Հարությունյան

Ուսումնասիրվել են ստրես-իրագործող համակարգի և իմունային ստատուսի փոփոխությունները պարբերական հիվանդությամբ տառապող անձանց մոտ, հատկապես նույնի ժամանակ և ամիլոիդոզի բարդացման շրջանում:

Արձանագրվել է ընդհանուր S-լիմֆոցիտների և նրանց սուպրեսոր ենթապոպուլյացիայի քանակական և ֆունկցիոնալ ակտիվության իջեցում: Նկատվել է որոշ պիրոզեն նյութերի՝ թթու ֆոսֆոտազի, ուռուցք-անկրոզ ֆակտորի, ինտերլեյկին - 1, լեյկոցիտների միգրացիայի ինհիբիտոր ֆակտորի բարձրացում: Արձանագրվել է ինտերլեյկին - 4,8,10,12 և սուր փուլին բնորոշ սպիտակուցների քանակական փոփոխություններ: Ստրես-սահմանափակող համակարգի հաստատուն բարձրացման հետ զուգընթաց նկատվում է ստրես-ռեակցիայի մասնակի ընկճում, որին հաջորդում է միջնուպայական շրջանը:

THE CHANGES OF IMMUNE STATUS AND CYTOKINES IN GENERAL ADAPTIVE SYNDROME DURING PERIODIC DISEASE

E.E.Nazaretian, A.M.Zawgorodnyaya, L.A.Hovsepian,
R.R.Gevorkian, R.V.Haroutyunian

During periodic disease with general adaptive syndrome we studied the state of immune status with activation of stress-realizing system, in attacks and periodic disease complicated by amyloidosis. That time was fixed the decrement of T-lymphocytes and their supressor subpopulation with excretion of such pyrogens as acid phosphatase, NTF α , IL-1 and with development of migration inhibiting factor. There were also observed changes of IL-4, IL-8, IL-10 and IL-12 level and proteins in acute phase.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Аствацатурян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
3. Громыкина Н.Ю., Орловская И.А. и др. Иммунология, 1995,2,с.29.
4. Загородняя А.М., Гуюмджян И.О., Слжуни М.Е. Экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1981,21,2,с.208.
5. Загородняя А.М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. докт. дис. М., 1990.
6. Загородняя А.М. Иммунология, 1991,3,с.79.
7. Зильфян А.В. Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993.
8. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Ж. микробиол., иммунол., 1996,6,с.91.
9. Назаретян Э.Е. Клинико-энзимологические параллели при периодической болезни. Автореф. докт. дис. Л., 1985.
10. Назаретян Э.Е. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
11. Пальцев М.А. Арх. патол., 1996,6, с.3.
12. Редайтене Э., Томялявечене И. Иммунология, 1997,3,с.28.
13. Симбирцев А.С. Биология ИЛ-1 человека в норме и патологии. Автореф. докт. дис. СПб, 1993.
14. Baggioni M., Clark-Lewis J. et al. FEBSLM, 1992,307,1, p.97.
15. Baggioni M., Clark-Lewis J. et al. Advanc. Immunol., 1994,55, p.97.
16. Cassatella M., Meda C. et al. J. Exp. Med., 1994,179, p.1695.
17. Daffarian P.M., Kumar A. et al. J. Immunol., 1996, 157, p.12.
18. Dinarello Ch.A. Blood, 1991, 77,8, p.1627.
19. Drenth J.P. Blood, 1995 Jun. 15,85(12), p.3586.
20. Duff G.W., Durum S.P. Nature, 1983,304, p.449.
21. Durum S., Oppenteim J.T. Fundamental Immunol., 3-d ED/ED N.E. Paul, 1993.
22. Farrar J.J., Mizel S.B. et al. J. Immunol., 1980, 125, p. 2555.
23. Gazzinelli R.T., Oswald J.P. et al. J. Immunol., 1992,148,8, p.1792.
24. Hesdol R., Russett F.M. et al. Blood, 1992,80,10, p.2488.
25. Mege J.L., Dilsen N. et al. J. Rheumatol., 1993,20(9), p.1544.
26. Opendakker G., Froyen C. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993,191, p.535.
27. Ostum P., Vertolli U. et al. Clin. Rheumatol., 1996 Nov., 15(6), p.610.
28. Oswald J.P., Wynn T. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992,89, p.8876.
29. Pallaak S.J. Rheumatol., 1992 Mar., 19(3), p.416.
30. Plafanias L.C., Nicolas P.D. et al. Amer. J. Med., 1990,89, p.621.
31. Porteu F., Hieblot C. J. Biol. chem., 1994,269,4, p.2834.
32. Romagnani S. Europ. Cytokine Netw., 1994,5,8, p.7.
33. Rozenbaum M., Katz R. et al. J. Rheumatol., 1992 Mar., 19(3), p.416.
34. Schmitl E., Beuscher H. et al. J. Immunol., 1991,147,11, p.3548.
35. Suschke J., Nalitter J.U. J. Rheumatol., 1997 Jan.-Feb., 56(1), p.40.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С НЕФРОПАТИЕЙ

С.Е.Киракосян, В.И.Наумова, И.Н.Потапова, Л.А.Туманова,
И.Г.Максимова

*/НИИ педиатрии АМН РФ, кафедра детских болезней Ереванского
государственного медицинского университета им. М.Гераци/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Периодическая болезнь (ПБ) характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов. Наиболее серьезным осложнением ПБ считают развитие амилоидоза с поражением почек [1,3]. С другой стороны, при ПБ не исключается поражение почек другого происхождения — гломерулонефрит, пиелонефрит, интерстициальный нефрит [1,14,15]. Данные литературы [13] свидетельствуют о наличии фокальных и сегментарных пролиферативных изменений в клубочках у больных ПБ с персистирующей протеинурией при отсутствии у них амилоидоза, что говорит о необходимости в целях ранней диагностики поражения почек при ПБ в преамилоидной стадии применения иммуногистоморфологических исследований нефробиоптатов. Такие исследования отсутствуют в отечественной педиатрической литературе и представлены единичными работами у взрослых [9,10,12]. Не установлена также взаимосвязь между интенсивностью отложения фибрина и фибриногена в клубочках и выраженностью местной реакции со стороны эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков. В доступной литературе работ, касающихся фибринолитической активности почечной ткани (ФАПТ) при амилоидозе ПБ мы не нашли.

Цель настоящей работы состоит в определении характера иммуногистоморфологических изменений и фибринолитической активности почечной ткани у детей с патологическими изменениями в анализе мочи при ПБ с различными клинико-лабораторными проявлениями. В задачу исследования входило: определить частоту поражения почек при ПБ у детей; дать клинико-иммуноморфологическую характеристику поражения почек при ПБ у детей с клиническими проявлениями нефропатии и в доклинической стадии; установить взаимосвязь между интенсивностью отложения фибрина и фибриногена и клинико-морфологическими проявлениями ПБ у детей; изучить некоторые показатели свертывающей и

противосвертывающей системы крови и фибринолитической активности почечной ткани у детей с ПБ, осложненной нефропатией.

Материал и методы

За период с 1970—1989 гг. под нашим наблюдением было 310 детей с различными формами ПБ в возрасте 1—15 лет, из них большинство детей армянской национальности (96,7%), мальчиков — 175, девочек — 135.

Помимо общеклинического осмотра, проводилось: исследование мочи, определение суточной экскреции белка и форменных элементов по Каковскому-Аддису, клинический анализ крови, биохимические исследования, экскреторная урография, рентгенография желудочно-кишечного тракта, холецистография, гастродуодено- и колоноскопия. Функциональное состояние почек оценивалось на основании показателей щелочно-кислотного равновесия, клубочковой фильтрации по Клиренсу — эндогенного креатинина, осмотического концентрирования.

Гистологические исследования почечной ткани, полученной путем биопсии, позволили судить о морфологических изменениях, фибринолитической активности, степени отложения амилоида. Морфологическое исследование почечной ткани проводилось у 29 детей.

Результаты и обсуждение

По клиническим проявлениям больные с поражением почек при ПБ были разделены на 3 группы.

В первую группу с транзиторными изменениями вошли 91 ребенок, у которых были выявлены минимальные изменения в анализе мочи, чаще в период приступов или сразу после них. Абдоминальная форма была у 67, суставная — у 2, смешанная — у 22 детей.

Вторую группу составили 26 детей (из них биопсировано 4 ребенка), у которых установлено поражение почек в протеинурической стадии. Протеинурия до 1,0 г/сут иногда сочеталась с незначительной лейкоцитурией и микрогематурией. Абдоминальная форма была у 18 детей, суставная — у 2, смешанная — у 6.

Третья группа включала 48 детей с нефротической стадией поражения почек. Выявленная протеинурия — 2,5—3,0 г/сут расценивалась нами как проявление амилоидоза. Часто выраженность отеков не соответствовала выраженности протеинурии. У 40 больных была абдоминальная и у 8 — смешанная форма ПБ.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования 14 детей I группы показали, что в преамилоидной стадии амилоид в почечной ткани отсутствует. Изменения в гломерулах, в канальцах и в интерстиции коры незначительные. При иммунофлюоресцентном исследовании свечение с фибриногеном в почечных клубочках было отмечено лишь в 5 наблюдениях, которое имело интенсивный очаговый сегментарный характер. Показатели фибринолитической активности почечной ткани бы-

ли снижены (фокальное время лизиса (ФВЛ) — более 80 мин), лизис не наступал и через 24 часа, в то время как показатели свертывающей системы крови оставались нормальными. Реже имело место незначительное усиление гиперкоагуляции при выраженной депрессии и угнетении фибринолиза, фибринолитическая активность крови (ФАК) — $12,9 \pm 4,7\%$, лизис эуглобулинов — $249,7 \pm 78,9$ мин.

У 4 биопсированных детей II группы при гистологическом исследовании почечной ткани во всех случаях обнаружены массы амилоида в мезангиальных площадках, в мембранах капилляров и даже в стенках мелких артерий. Вне отложения амилоида в клубочках имелись признаки мезангиопролиферативного гломерулита со слабой и умеренной пролиферацией мезангиальных клеток. В интерстиции мозгового слоя отмечался нерезкий склероз, зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев. Диффузное очаговое свечение фибриногена выявлялось в большинстве случаев (у 3) в мембранах капилляров и мезангиальных площадках. ФАК почечной ткани у детей также снижена, ФВЛ — 80 мин и более. В крови отмечалась выраженная гиперкоагуляция в сочетании с угнетением фибринолиза; ФАК — $9,7 \pm 1,1\%$, лизис эуглобулинов — $250,0 \pm 24,7$ мин.

Исследование нефробиоптатов у детей III группы (11) выявило неодинаковое состояние почечной ткани. Так, у 3 детей наблюдалось резко выраженное отложение амилоидных масс в клубочках и стенках сосудов, мезангиопролиферативный процесс был выражен резче, чем у детей II группы. В интерстиции коры и мозгового вещества отмечался нерезкий очаговый склероз, зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев. У 3 других детей этой же группы отложения амилоидных масс в клубочках не более значительное, чем у предыдущих детей. Изменения в интерстиции коры и мозгового вещества, в канальцевом эпителии также не отличаются интенсивностью. У 5 детей в нефробиоптате наблюдалось наиболее интенсивное и распространенное отложение амилоидных масс. Морфологические изменения в виде пролиферации мезангиальных клеток, инфильтрации и склероза интерстиция коры и мозгового вещества были значительно более выраженными, чем у других детей этой же группы. Однако при иммунофлюоресцентном исследовании в клубочках с диффузным глобальным отложением амилоида свечения фибриногена (у 4 детей) не выявлялось, у других 4 детей — свечение было слабым, не соответствующим площади и степени отложения масс. Лишь у 3 детей с амилоидом обнаруживалось свечение по мезангиуму. ФАПТ у этих больных снижена, ФВЛ превышает 24 часа. Гиперкоагуляция крови была чаще выраженной, так же как и депрессия фибринолиза, ФАК $7,5 \pm 2,8\%$, лизис эуглобулинов $260 \pm 11,9$ мин.

Таким образом, можно предположить, что отложение фибрина на базальных мембранах клубочкового аппарата приводит к реактивной пролиферации мезангиальных клеток. Об этом косвенно свидетельствует

проявление фибрина в гломерулярном аппарате почек в преамилоидной стадии. Не исключается также, что описанная морфологическая картина в почках является фоном, на котором развивается амилоидоз.

Результаты исследования позволяют предположить возможность развития у отдельных больных очагово-сегментарного мезангиопролиферативного гломерулонефрита как предстadium формирования амилоидоза. Видимо, следует считать, что для ПБ является характерным поражение почек в виде амилоидоза, который, как правило, отражает генерализацию амилоидоза по всем органам и системам. Однако наличие у детей ПБ не исключает возможности возникновения гломерулонефрита, а также сочетания с урологической патологией и наслоением пиелонефрита.

Поступила 15.07.98

**ԵՐԻՎԱՄԻ ՀՅՈՒՄՎԱԾՔԻ ՉԵՎԱՐԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՎ
ՖԻՐԻՆՆՈՒԼԻՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎԻՃԱԿԸ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՄԸ ԵՎ ՆԵՖՐՈՊԱԹԻԱՅՈՎ
ՏԱՌԱՊՈՂ ԵՐԵՆԱՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Ս.Ե.Կիրակոսյան, Վ.Ի.Նաումովա, Ի.Ն.Պոտապովա,
Լ.Ա.Տումանովա, Ի.Գ.Մակսիմովա**

Հետազոտման արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրելու առանձին հիվանդների մոտ օջախային-սեզոննոտար մեզանզիո-պրոլիֆերատիվ մեֆրոպաթիայի զարգացման հնարավորությունը որպես ամիլոիդոզի ձևավորման նախափուլ: Ըստ երևույթին, պարբերական հիվանդության համար բնորոշ է երիկամի ախտահարումը ամիլոիդոզի ձևով, որը որպես օրենք արտացոլում է ամիլոիդոզի գեներալիզացիան բոլոր օրգան-համակարգերում: Սակայն պարբերական հիվանդության առկայությունը երեխաների մոտ չի բացառում պարբերական հիվանդության ֆունի վրա զլոմերուլոնեֆրիտի առաջացումը, ինչպես նաև ուրոլոգիական պաթոլոգիայի և ալիելոնեֆրիտի զարգացումը:

**MORPHOLOGIC CHANGES AND THE STATE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY
OF RENAL TISSUE IN CHILDREN SUFFERING WITH PERIODIC
DISEASE AND NEPHROPATHY**

**S.Ye.Kirakossian, V.I.Naumova, I.N.Potapova, L.A.Toumanova,
I.G.Maximova**

It was been established that in children depending on the stage of nephropathy the peculiar signs of homeostasis disturbances are manifested by activation of haemocoagulation system and depression of the systemic and local fibrinolysis in the renal tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Варшавский В.А. Дис. докт. М., 1978.
3. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М., 1973.
4. Ружосуев В.С. Арх. патол., 1965, 24, 9, с. 32.
5. Ружосуев В.С. Арх. патол., 1973, 35, 11, с. 33.
6. Ружосуев В.С. Дис. докт. М., 1977.
7. Серов В.В. и соавт. В кн.: Соединительная ткань. М., 1981, с. 210.
8. Тевосян Т.Т. Дис. канд. Ереван, 1986.
9. Тер-Каспарова М.Р. и соавт. К ранней диагностике амилоидоза при ПБ. Методические рекомендации. Ереван, 1985.
10. Тер-Каспарова М.Р. и соавт. Сборн. науч. трудов Ереванского мединститута. Ереван, 1987, с. 103.
11. Arthur D. et al. Medicine, 1974, 53, 6, p. 453.
12. Eliakin M. et al. Medical Science, 1970, 6, p. 2.
13. Eliakin M. et al. Recurent polyserositis. Amsterdam, Elsevier, North Holand Biochemical Press, 1981.
14. Ehrenfeld et al. Am. J. Med., 1961, 91, p. 107.
15. Schlesinger et al. Am. J. Clin. Path., 1983, 80, 4, p. 511.



УДК 616.12-008.331.1-612.13-616-007.61-611.124-615.15

ВЛИЯНИЕ ЭДНИТА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ДИНАМИКУ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

С.В.Гургенян, С.Х.Ватинян, К.Г.Никогосян, Б.Г.Чобанян,
К.Р.Саакян

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

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, вторичная артериальная гипертония, гипертрофия, гемодинамика, эхокардиография, эналаприл

Современная концепция многофакторного генеза гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) подразумевает ответственность гемодинамического и гормонального факторов в развитии структурной адаптации сердца [4,7,8,19]. Гемодинамический фактор независимо от клинической формы артериальной гипертонии (АГ) вызывает гипертрофию миокардиальной ткани, в то время как ренин-ангиотензин-альдостероновая система способствует увеличению количества интерстициальной ткани [11, 26]. ГЛЖ при АГ, развиваясь как полезная структурная адаптация организма к повышенной нагрузке, со временем становится основным фактором риска развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН), которая развивается в тех случаях, когда нарушается диастолическая функция левого желудочка [1,25]. В этой связи является логичным выбор антигипертензивного препарата, способствующего регрессии ГЛЖ, восстановлению функции сердца, предотвращению сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают регрессию как миокардиальной, так и интерстициальной ткани и, предотвращая коллагеновую деструкцию левого желудочка и улучшая диастолическую функцию сердца, устраняют факторы риска развития ЗСН [2,9,12,15,16].

В настоящей работе мы изучали гипотензивный эффект эналаприла (эднита), его влияние на центральную и внутрисердечную гемодинамику, динамику ГЛЖ и на функциональное состояние сердца у больных гипертонической болезнью (ГБ) и вторичной АГ почечного генеза при кратковременной и длительной терапии.

Материал и методы

Обследованы 32 больных ГБ (11 мужчин и 21 женщина) и 22 больных вторичной АГ на почве хронического пиелонефрита (10 мужчин и 12 женщин) по критериям ВОЗ в возрасте от 30 до 62 лет, не получавших антигипертензивного лечения. Исследование больных включало поэтапную клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику в соответствии с рекомендациями Института кардиологии им. А.Л.Мясникова Кардиологического научного центра РАМН.

Выполнялись эхокардиография в 1- и 2-мерном режиме и доплер-эхокардиография на аппарате «Hewlett» фирмы «Packard» (США) по общепринятой методике [5]. Определяли конечный диастолический размер и объем (КДР и КДО), конечный систолический размер и объем (КСР и КСО), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле Teichholtz и соавт. [24] с поправкой на поверхность тела по описанной ранее методике [4]. Систолическую и насосную функции левого желудочка оценивали по фракции выброса в процентах (ФВ%), процентному укорочению передне-заднего размера левого желудочка в систолу (% ΔS) и по скорости укорочения циркулярных волокон левого желудочка (V_{cf}). По расчетным формулам определяли ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление (ОПС). Диастолическую функцию левого желудочка определяли по максимальной скорости раннего диастолического кровенаполнения (Е), максимальной скорости позднего диастолического кровенаполнения (А) и по их отношению (Е/А). Запись электрокардиограмм в 12 отведениях в покое проводилась при стандартном усилении. Суточное ЭКГ-мониторирование регистрировалось в двух отведениях при помощи кардиорегастратора на магнитной ленте.

Для оценки влияния ГЛЖ на функциональное состояние сердца независимо от степени тяжести болезни больные каждой из клинических форм АГ распределены на три группы по величине ИММЛЖ: I группу составили 12 больных ГБ и 7 больных вторичной АГ без ГЛЖ (ИММЛЖ меньше $86,0 \text{ г}\cdot\text{м}^{-2}$); II группу — 12 больных ГБ и 8 больных вторичной АГ с умеренной ГЛЖ (ИММЛЖ — $86,0-114,0 \text{ г}\cdot\text{м}^{-2}$) и III группу составили 6 больных ГБ и 7 больных вторичной АГ с выраженной ГЛЖ (ИММЛЖ — $115,0 \text{ г}\cdot\text{м}^{-2}$ и больше).

Исследования проводились в контрольном периоде до начала лечения эналаприлом, к концу 4-недельного, 3- и 6-месячного курса лечения. Больные без ГЛЖ в длительное наблюдение не были включены.

Результаты и обсуждение

Монотерапия эналаприлом в дозе от 5 до 40 мг в день была эффективной у 18 больных мягкой и умеренной ГБ и у 12 больных мягкой и умеренной вторичной АГ. У 12 больных умеренной и тяжелой ГБ и у 10

больных умеренной и тяжелой вторичной АГ после 2-недельной неэффективной монотерапии эднитом к лечению добавляли гидрохлортиазид в дозе 12,5–25 мг. У 2 больных ГБ и 3 больных вторичной АГ развились побочные эффекты (головная боль и сердцебиение), в связи с чем эналаприл пришлось отменить у 2 больных, и эти больные были исключены из дальнейшего наблюдения.

Таблица 1

Динамика показателей центральной гемодинамики под влиянием эднита у больных ГБ и вторичной АГ с ГЛЖ

Группа больных	Показатель	Клиническая форма АГ (ГБ / вторичная АГ)			
		до лечения	через 4 нед.	через 3 мес.	через 6 мес.
II	АД сист., мм.рт.ст.	170,0±4,2 184,2±8,1	133,7±3,2* 142,2±5,1*	130,4±3,2* 132,4±6,6	130,0±3,2* 130,0±7,3*
	АД диаст., мм.рт.ст.	110,0±2,6 114,1±2,2	81,0±1,6* 84,2±2,8*	80,6±1,6* 82,8±4,6*	80,0±1,6* 78,0±5,1*
	ЧСС, уд/мин	83,3±2,2 86,6±2,1	81,3±2,4 80,2±1,9	83,4±2,2 78,8±3,4	82,8±2,2 78,0±4,0
	СИ, л/мин·м ²	4,04±0,09 4,21±0,15	4,03±0,09 4,11±0,18	4,04±0,09 4,01±0,2	4,03±0,08 4,00±0,11
	УИ, мл/уд·м ²	50,9±0,48 51,2±0,53	51,4±0,48 50,4±0,29	51,7±0,48 50,6±0,31	52,0±0,48 50,1±1,38
	ОПС, дин·сек·см ⁻⁵	1444,7±46,8 1497±28,0	1132±31,8* 1270±38,7*	1108,7±30,1*# 1203,4±18,1*	1107,8±31,2*# 1198,3±28,3*#
III	АД сист., мм.рт.ст.	213,3±11,8 216,4±6,8	143,0±4,2* 160,0±4,4*	141,8±4,1* 150,6±5,0*	141,4±4,1* 140,2±3,3*
	АД диаст., мм.рт.ст.	124,0±3,1 126,8±2,2	94,7±1,9* 95,8±2,0*	93,6±1,9* 90,4±3,4*	93,6±1,9* 76,8±2,7*
	ЧСС, уд/мин	73,7±1,8 78,4±2,8	83,0±1,8 80,8±1,9	80,7±1,8 82,1±2,4	82,1±1,8 80,2±4,1
	СИ, л/мин·м ²	3,64±0,07 3,93±0,1	3,61±0,07 3,90±0,20	3,62±0,07 3,82±0,21	3,64±0,07 3,80±0,32
	УИ, мл/уд·м ²	46,4±0,94 50,7±0,68	47,0±0,89 51,3±0,38	47,6±0,88 49,9±0,23	47,8±0,88 47,7±1,18
	ОПС, дин·сек·см ⁻⁵	1696,4±73,2 1708,2±42,2	1590,0±60,4* 1600,1±26,1*	1443,2±59,8*# 1531,0±30,4*	1401,7±46,9*# 1312,0±68,1*#

Здесь и в последующих таблицах:

* – $p < 0,05$ по сравнению с данными контрольного периода

– $p < 0,05$ по сравнению с данными 4-недельного курса лечения

Гипотензивный эффект при монотерапии эналаприлом начал проявляться с 4-го дня лечения. Систолическое артериальное давление (АД сист.) нормализовалось во всех группах наблюдения к концу 4-недельного курса лечения и сохранялось на нормальном уровне до конца исследования. Диастолическое артериальное давление (АД диаст.) у больных без ГЛЖ и с умеренной ГЛЖ также нормализовалось к концу 4-недельного курса лечения и поддерживалось в пределах нормальных величин до конца срока наблюдения. У больных с выраженной ГЛЖ к концу 4-недельного курса лечения АД диаст. достоверно снизилось по сравнению с исходным уровнем, однако полностью нормализовалось лишь к концу 6-месячного курса лечения. Гипотензивный эффект эналаприла обусловлен снижением ОПС, СИ, УИ, и частота сердечных сокращений (ЧСС) при обеих клинических формах АГ за весь период наблюдения существенно не изменялась (табл.1).

В табл. 2 показана динамика ГЛЖ под влиянием эналаприла. К концу 4-недельного курса лечения обнаруживается достоверное уменьшение ТЗС у больных ГБ с выраженной ГЛЖ. Через 3 месяца лечения у больных ГБ с умеренной ГЛЖ достоверно уменьшаются КДР (КДО), КСР (КСО) и ТЗС без существенных изменений других параметров, в то время как у больных вторичной АГ с умеренной ГЛЖ отмечается достоверное уменьшение лишь ТМЖП; у больных ГБ с выраженной ГЛЖ достоверные изменения регистрируются со стороны КСР (КСО) и ТЗС, у больных вторичной АГ с выраженной ГЛЖ наряду с достоверным уменьшением ТМЖП обнаруживается существенное уменьшение ИММЛЖ. К концу 6-го месяца наблюдения у больных ГБ II и III групп достоверно уменьшаются все показатели ГЛЖ; у больных же вторичной АГ II и III групп наблюдается достоверное уменьшение ТМЖП, ТЗС, ИММЛЖ, КСР (КСО), причем уменьшение ТМЖП, ТЗС, а также ИММЛЖ достоверно по сравнению не только с контрольным периодом, но и с данными после 4-недельного курса лечения.

Анализ параметров, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка показал, что она не нарушена у больных АГ без ГЛЖ; у больных ГБ с умеренной ГЛЖ диастолическая функция сердца была нарушена в 38,3% случаев, а у больных вторичной АГ с умеренной ГЛЖ — в 63,5% случаев; у больных ГБ и вторичной АГ с выраженной ГЛЖ диастолическая функция левого желудочка была нарушена во всех случаях за счет уменьшения скорости В, увеличения скорости А и уменьшения отношения В/А. У больных ГБ II и III групп под влиянием эналаприла прослеживается достоверное увеличение скорости В начиная с 4-й недели наблюдения по сравнению с исходными данными при незначительном уменьшении скорости А. Достоверная положительная динамика диастолических параметров у больных вторичной АГ II и III групп наблюдалась к концу 3-месячного курса лечения. Отношение В/А достоверно увеличивается к концу 6-го месяца лечения у больных ГБ с умеренной ГЛЖ, а у больных вторичной АГ с умеренной ГЛЖ достига-

ется полное восстановление диастолической функции сердца к концу срока наблюдения (табл.3).

Таблица 2

Динамика ГЛЖ под влиянием эднита у больных ГБ и вторичной АГ с ГЛЖ

Группа больных	Показатель	Клиническая форма АГ (ГБ / вторичная АГ)			
		до лечения	через 4 нед.	через 3 мес.	через 6 мес.
II	КДР, см	5,1±0,09 6,15±0,13	4,9±0,09 6,10±0,13	4,84±0,09* 6,04±0,18	4,82±0,07* 5,80±0,11*
	КДО, мл	123,4±4,11 191,0±3,8	112,9±4,10p 187,1±5,12	110,0±5,21* 179,5±6,61	108,6±5,20* 167,1±5,31*
	КСР, см	3,3±0,12 3,64±0,13	3,1±0,12 3,56±0,20	3,0±0,09* 3,41±0,21	3,0±0,13* 3,21±0,15*
	КСО, мл	44,2±3,12 56,4±2,15	37,8±3,12 53,2±2,88	35,1±2,86* 48,1±3,31	35,1±2,86* 41,2±3,50*
	ТМЖПд, см	1,15±0,03 1,45±0,05	1,12±0,03 1,42±0,05	1,11±0,03 1,30±0,02*	1,04±0,03* 1,21±0,02*#
	ТЗСд, см	1,05±0,02 1,15±0,02	1,03±0,02 1,17±0,02	1,0±0,01* 1,11±0,06	1,0±0,01* 1,09±0,02*#
	ИММЛЖ, г.м ⁻²	92,2±2,23 94,3±2,36	89,1±2,66 95,8±2,36	88,2±2,67 90,2±1,31	87,0±2,44*# 84,1±2,12*#
III	КДР, см	5,81±0,12 6,16±0,15	5,7±0,13 6,14±0,20*	5,66±0,13 6,09±0,12	5,60±0,03* 5,83±0,12*
	КДО, мл	166,7±6,88 192,3±4,10	159,3±6,86 190,4±4,71	157,7±6,84 186,3±3,96	154,5±5,21* 168,2±4,47*
	КСР, см	4,0±0,13 3,69±0,17	3,8±0,18 3,60±0,12	3,72±0,17 3,49±0,18	3,7±0,07* 3,37±0,13*
	КСО, мл	70,4±4,21 58,9±3,88	62,0±4,21 54,3±3,30	58,7±4,18 50,3±2,11	58,2±3,04* 46,4±3,08*
	ТМЖПд, см	1,18±0,03 1,55±0,04	1,16±0,02 1,50±0,06	1,14±0,02 1,41±0,03*	1,08±0,03*# 1,30±0,04*#
	ТЗСд, см	1,24±0,01 1,26±0,03	1,20±0,01* 1,21±0,04	1,16±0,01* 1,19±0,10	1,10±0,01*# 1,10±0,03*#
	ИММЛЖ, г.м ⁻²	121,7±0,53 121,5±3,17	119,2±2,01 121,3±8,03	118,4±2,01 110,80±2,80*	118,0±1,01*# 98,17±3,13*#

Динамика показателей диастолической функции левого желудочка под влиянием эднита у больных ГБ и вторичной АГ с ГЛЖ ($M \pm m$)

Группа больных	Показатель	Клиническая форма АГ (ГБ / вторичная АГ)			
		до лечения	через 4 нед.	через 3 мес.	через 6 мес.
II	Е, мм/с	64,8±0,87 64,1±1,70	73,7±3,13* 67,0±2,11	74,9±2,24* 68,3±1,12*	75,9±3,24* 71,3±0,89*#
	А, мм/с	62,4±4,40 68,1±1,51	69,5±3,42 68,04±2,61	68,6±3,40 59,3±0,90*	63,2±3,31 58,0±1,88*#
	Е/А	1,04±0,05 0,94±0,02	1,06±0,07 0,98±0,08	1,09±0,09 1,14±0,04*	1,20±0,06* 1,23±0,07*#
III	Е, мм/с	60,0±0,38 60,0±2,11	66,5±1,18* 60,1±1,79	69,1±2,12* 69,8±1,38*	71,3±2,19* 70,1±2,03*#
	А, мм/с	62,2±4,22 70,7±1,43	73,9±4,48 65,3±1,19	62,4±2,34 64,0±1,78*	69,6±2,19 60,7±2,18*#
	Е/А	0,96±0,07 0,85±0,07	0,90±0,07 0,92±0,06	1,0±0,09 1,09±0,03*	1,02±0,08 1,15±0,03*#

Систолическая функция левого желудочка была сохранена у всех больных АГ без ГЛЖ (ФВ больше 56%). У 2 больных ГБ с умеренной ГЛЖ и у 3 больных вторичной АГ с умеренной ГЛЖ наблюдалось угнетение систолической функции левого желудочка (ФВ меньше 56%). У больных АГ с выраженной ГЛЖ систолическая функция левого желудочка была нарушена во всех случаях. У 5 больных АГ с умеренной ГЛЖ улучшение систолической функции сердца наблюдалось уже к концу 4-недельного курса лечения эналаприлом и поддерживалось до конца срока наблюдения. К концу 6-месячного курса лечения была достигнута нормализация всех показателей систолической функции левого желудочка у больных АГ с выраженной ГЛЖ (у больных ГБ: ФВ=63,6±2,29%, $p < 0,05$; % $\Delta S = 35,1 \pm 1,53\%$, $p < 0,05$; Vcf = 1,24±0,06 см/с, $p < 0,05$; у больных вторичной АГ: ФВ = 63,8±2,13%, $p < 0,05$; % $\Delta S = 35,0 \pm 1,47\%$, $p < 0,05$; Vcf = 1,24±0,07 см/с, $p < 0,05$).

У больных АГ ГЛЖ сопровождается развитием относительной коронарной недостаточности, ишемии миокарда и появлением желудочковых аритмий, в основном экстрасистолии. Имеется связь между степенью выраженности ГЛЖ и ишемией миокарда. Электрокардиографические и эхокардиографические признаки ишемии миокарда были выявлены у большинства больных II группы и у всех больных III группы. У больных с умеренной и выраженной ГЛЖ в 36,7% случаев при ГБ и 27,3% случаев при вторичной АГ при ЭКГ в покое выявлены признаки ишемии

миокарда — смещение сегмента ST и изменения зубца T. При суточном ЭКГ мониторингировании ишемия миокарда выявлялась чаще (у 63,3% больных ГБ и 45,5% больных вторичной АГ). У 10,0% больных ГБ и 18,2% больных вторичной АГ, по данным эхокардиографии, выявлен гипокинез задней стенки левого желудочка; дискинез этой же области выявлен в 3,3% случаев при ГБ и 9,1% случаев при вторичной АГ; у 3,3% больных ГБ и 27,3% больных вторичной АГ выявлен гипокинез межжелудочковой перегородки. В покое желудочковые аритмии выявлены у 26,7% больных ГБ и 36,4% больных вторичной АГ; при суточном ЭКГ мониторингировании они регистрировались почти в 2 раза чаще: в 43,3% случаев при ГБ и 68,2% — при вторичной АГ.

Под влиянием кратковременной терапии эналаприлом не обнаруживается улучшения электрокардиографических показателей ишемии миокарда, выявленных в покое, исчезновение признаков ишемии миокарда при суточном ЭКГ мониторингировании наблюдалось у 30,0% больных вторичной АГ. К концу срока наблюдения отмечалось улучшение электрокардиографических показателей при ЭКГ исследовании в покое у 45,6% больных ГБ и у 50,0% больных вторичной АГ; выявленные при суточном ЭКГ мониторингировании признаки ишемии миокарда исчезли у 47,4% больных ГБ и у 70,0% больных вторичной АГ.

Под влиянием эналаприла сократимость задней стенки левого желудочка полностью восстановилась у больных АГ во всех случаях к концу срока наблюдения. Сократимость межжелудочковой перегородки у больных ГБ не восстановилась до конца срока наблюдения, в то время как у больных вторичной АГ восстановление локальной сократимости было достигнуто к концу 6-месячного курса лечения во всех случаях.

Под влиянием кратковременной терапии эналаприлом исчезает аритмия, выявленная при ЭКГ в покое, у 75,0% больных ГБ и у 25,0% больных вторичной АГ; результатом длительной терапии эналаприлом является исчезновение аритмий у остальных больных ГБ и вторичной АГ. Аритмия, выявленная при суточном ЭКГ-мониторировании, прошла к концу 4-недельного курса лечения у 76,9% больных ГБ и у 25,0% больных вторичной АГ; под влиянием длительной терапии эналаприлом аритмия исчезла у всех остальных больных ГБ и вторичной АГ.

Обобщая данные литературы и результаты собственных исследований, можно заключить, что ГЛЖ является самостоятельным фактором риска развития ЗСН, а регрессию гипертрофии можно расценить как основное требование к антигипертензивной терапии, предупреждающей развитие сердечно-сосудистых осложнений.

В клинике и в эксперименте установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента нормализуют концентрацию миокардиального ангиотензина II, альдостерона и снижают выработку норадреналина, уменьшают пред- и постнагрузку, способствуют регрессии гипертрофии мышечной и соединительной ткани левого желудочка, улучшают функцию сердца и увеличивают коронарный резерв [13]. И поэтому низ-

кие дозы ингибиторов, которые не снижают артериального давления, вызывают полную регрессию ГЛЖ [23].

Наблюдаемую в наших исследованиях регрессию ГЛЖ через 3 и 6 месяцев (у больных ГБ преимущественно за счет ТЗС, у больных вторичной АГ — ТМЖП) без существенного гемодинамического эффекта можно объяснить подавлением трофической роли гормонов роста (ангиотензина II, альдостерона, норадреналина) под влиянием эналаприла. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что у больных вторичной АГ почечного генеза в отличие от ГБ наиболее характерным и ранним признаком структурной адаптации сердца являлась гипертрофия межжелудочковой перегородки [4]. В соответствии с существующими клиническими и экспериментальными данными мы этот феномен объясняем влиянием высокого содержания норадреналина в плазме крови у больных ренинзависимой гипертензией. Следовательно, можно предположить, что подавление активности двух мощных гормонов роста — ангиотензина II и норадреналина ответственно за более раннюю регрессию гипертрофии межжелудочковой перегородки у больных вторичной АГ.

Развитие гипертрофии миокардиальной, интерстициальной и периваскулярной соединительной ткани предполагает уменьшение коронарного резерва, в том числе и у больных с интактными коронарными артериями [3,8,17]. Основными факторами, ответственными за уменьшение снабжения миокарда кислородом, являются нарушение ауторегуляции коронарного русла, отставание роста капилляров от возросшей массы левого желудочка и структурные изменения коронарных артерий [6,14]. При суточном ЭКГ мониторингировании регистрируется четкая взаимосвязь между аритмиями и электрокардиографическими признаками ишемии миокарда. Предполагается, что механизм эктопического импульса, генерирующегося в гипертрофированном левом желудочке, многофакторный и включает гипертрофию миоцитов, миокардиальный фиброз и ишемию миокарда. Фактически нарушается гомогенное прохождение импульса через миокард [21].

В наших исследованиях под влиянием эналаприла уменьшение массы миокарда левого желудочка сопровождалось улучшением электро- и эхокардиографических показателей ишемии миокарда и уменьшением частоты желудочковых аритмий. Нельзя не согласиться с существующим мнением, что коронарный кровоток тесно связан с отношением АД/масса левого желудочка [13]. Предполагается, что увеличение коронарного резерва под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента обусловлено также уменьшением гипертрофии медиального слоя интрамиокардиальных коронарных артерий [10,22,26].

Локальная или тотальная ишемия миокарда приводит к замещению миокардиальной ткани фиброзной, нарушает процессы диастолического расслабления и кровенаполнения, снижает систолическую функцию сердца и вследствие этого приводит к развитию ЗСН [20].

В наших исследованиях показано, что у больных ГБ улучшение диастолической функции левого желудочка, обусловленное в основном увеличением скорости раннего кровенаполнения, может наблюдаться при кратковременной терапии эналаприлом в результате гипотензивного эффекта, в то время как у больных вторичной АГ кратковременная терапия эналаприлом не улучшает диастолическую функцию левого желудочка. При длительной терапии улучшение диастолической функции левого желудочка у больных АГ обусловлено регрессией гипертрофии и ишемии миокарда. Параллельно улучшению диастолической функции в результате регрессии ГЛЖ и ишемии миокарда полностью нормализовалась систолическая функция левого желудочка у больных АГ.

В заключение необходимо отметить высокую эффективность эналаприла при контроле АД у больных ГБ и вторичной АГ. Гипотензивное действие препарата обусловлено снижением ОПС. Возможность регрессии гипертрофии и ишемии миокарда, улучшение диастолической и систолической функций левого желудочка, антиаритмический эффект позволяют рекомендовать эналаприл в качестве препарата выбора при лечении больных АГ.

Поступила 30.07.98

**ԷՂՆԻՏԻ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԵՄՈՂԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՎԻՃԱԿԻ ԵՎ ՉԱԽ
ՓՈՐՈՔԻ ԳԵՐԱՃԻ ԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ՎՐԱ ՁԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ
ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ս.Վ. Գուրգենյան, Ս.Խ. Վաթինյան, Կ.Գ. Նիկողոսյան, Բ.Գ. Չոբանյան,
Կ.Ռ. Սահակյան

Հիպերտոնիկ հիվանդությամբ 32 և երկամային ծագում ունեցող երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայով 22 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել է գերաճի հետզարգացման, սրտի դիաստոլիկ և սիստոլիկ ֆունկցիաների վերականգնման հնարավորությունը էնալապրիլի (էդնիտ) ազդեցության տակ կարճատև և երկարատև բուժման դեպքում (4 շաբաթվա, 3 և 6 ամիսների ընթացքում բուժումից հետո):

Հետազոտությունները ընդգրկում էին 1- և 2- չափային ռեժիմով արձագանքա-սրտագրություն, դոպլեր-արձագանքասրտագրություն, էլեկտրասրտագրություն 12 արտածումներում հանգստի ժամանակ և շրջօրյա ԷՍԳ մոնիտավորում: 6 ամիս անց հավաստի նվազում էին վերջնային դիաստոլիկ չափը, ձախ փորոքի հետին պատի և միջփորոքային միջնապատի հաստությունը: Գերաճի հետզարգացումը զուգակցվում էր սրտամկանի իշեմիայի էլեկտրասրտագրական ցուցանիշների լավացմամբ հանգստի և շրջօրյա ԷՍԳ մոնիտավորման ժամանակ, փորոքային առիթմիաների անհայտացմամբ: Բուժման արդյունքում նկատվում էր դիաստոլիկ և սիստոլիկ ֆունկցիաների լավացում, վաղ դիաստոլիկ արյունալեցման արագության և մղման ֆունկցիայի ավելացում և վերջնային սիստոլիկ չափի փոքրացում:

INFLUENCE OF EDNIT ON THE HEMODYNAMIC STATUS AND LEFT VENTRICULAR
HYPERTROPHY DYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S.V.Gourgenyan, S.Kh.Vatinyan, K.G.Nikogossyan, B.G.Chobanyan,
K.R.Sahakyan

In 32 patients with hypertensive disease and 22 with secondary arterial hypertension of renal genesis the possibility of left ventricular hypertrophy regression and restoration of diastolic and systolic functions under the influence of ednit in short-term and long-term therapy (after 4 weeks, 3 and 6 months) was studied. Investigations included 1- and 2-mode echocardiography, doppler-echocardiography, electrocardiography in 12 leads in rest and daily ECG monitoring. After 6 months of observation a considerable decrease of the end-diastolic diameter and volume was observed. The hypertrophy regression was accompanied by improvement of electrocardiographic parameters of the myocardial ischemia in rest and daily monitoring and disappearance of ventricular arrhythmias. As a result of treatment the diastolic and systolic functions improved: the increase of the rate of the early diastolic filling, the ejection fraction and the end-systolic diameter decrease were registered.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексин М.М., Седов В.П., Еренова А.Е., Сидоренко В.А. Кардиол., 1996, 7, с.38.
2. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. В кн.: Артериальная гипертензия. М., 1995, 1, с.67.
3. Гургенян С.В., Микаелян Р.С., Микаелян Е.С., Оганесян А.Н. Кардиол., 1991, 2, с.64.
4. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Крицян Э.М. и др. Кардиол., 1996, 7, с.46.
5. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии, М., 1981.
6. Трубецкой А.В., Новикова Е.Б., Лысенко Л.Т. и др. Новое в кардиологии. М., 1985.
7. Швацбаба И.К., Юренев А.П. Кардиол., 1988, 12, с.5.
8. Юренев А.П. I Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ. М., 1997, с.179.
9. Brilla C.G., Reams G.P., Maisch B., Weber K.T. Eur. Heart J., 1993, 14 (Suppl.J.), p.57.
10. Crozel J.P., Kuhn H., Helti F. Am. J. Hypertens., 1989, 7, p.267.
11. Dubus J., Samuel J.L., Swynghedau W.B. Eur.Heart J., 1993, 14 (Suppl.3.), p.76.
12. Gonzales-Juanatey J.R., Reino A.P., Roman A.V. et al. Am. J. Cardiol., 1997, 79, p.373.
13. Grosse P.H., Bonoron S., Tariosse L. et al. Am. J. Hypertens., 1991, 9, p. 3.
14. Hittinger L., Mirsky I., Shen Iou-Tang et al. Circulation, 1995, 92, p. 978.
15. Horky K. Caslek. Cesk., 1989, 128, p. 1161.
16. Iriarte M.D., Murga N., Sagastogoitia D. et al Eur. Heart J., 1993, 14 (Suppl. J.), p.95.
17. Iriarte M.D., Caso R., Murga N. et al. Am. J. Cardiol., 1995, 75, p.850.
18. Kobayashi K., Tarazi R., Lovenberg W., Rakusan K. Am. J. Cardiol., 1984, 53, p.1360.
19. Lee Y.A., Lindpainter K. Eur. Heart J., 1993, 14, (Suppl. J.), p.42.
20. Lopez Sendon J. Eur. Heart J., 14, p.110.
21. Ormaetxe J.M., Martinez Alday J.D. et al. Eur. Heart J., 1993, 14, p.73.
22. Schelling P., Fisher H., Ganten D. Am.J. Hypertens., 1991, 9, p. 3.
23. Tanargo J., Delpon E., Valenzuela C. Eur. Heart J., 1993, 14, p.102.
24. Teichholtz L.E., Kreulen T., Herman M.V. Am. J. Cardiol., 1976, 37, p. 7.
25. Viillard J.F., Dos Santos P., Raffard G. et al. Arch. Mal. Coeur. (abstr.), 1992, p. 15.
26. Weber K.T. In: Forrard H.A. et al. The heart and cardiovascular system. New York, Raven Press, 1992.

УДК 616.127-005.8:616-08:615.849.19

ВОЗМОЖНОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗОНЫ ПОРАЖЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С НИТРАТАМИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

А.З.Гарибджанян

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

Ключевые слова: инфаркт миокарда, лазер, нитраты

В настоящее время наиболее принятым подходом при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) и ограничении очага поражения является применение антиангинальных препаратов – нитратов.

Однако, несмотря на значительные успехи в применении нитратов при коронарной недостаточности, они не всегда приносят ожидаемые результаты [10–14]. Последнее обусловливается индивидуальной рефрактерностью к нитратам, развитием толерантности к ним и разной степенью их биоэквивалентности.

С 80-х гг. по настоящее время при ОИМ широко применяется низкоинтенсивное излучение гелий-неонового лазера, обладающего высокой и продолжительной эффективностью [5–8]. Применение лазеротерапии (ЛТ) при ОИМ обосновано следующими аргументами:

1. В клиническом аспекте – антиаритмической способностью, предотвращением фибрилляции желудочков [4,5], купированием ангинозных болей, снижением летальности, улучшением качества жизни и прогноза заболевания;

2. На органном уровне – улучшением регионарной гемомикроциркуляции, предупреждением реперфузионных нарушений с последующей активацией репаративных и регенеративных процессов в ишемически поврежденном миокарде;

3. На уровне энергообменных процессов – улучшением перекисного окисления липидов и процессов фосфорилирования, играющих значительную роль в образовании макрофосфатов и креатинфосфата [5,8].

4. На уровне реологических свойств крови – уменьшением гиперкоагуляции [5,6,9], повышением антиоксидантной активности крови [10].

Все вышеперечисленные свойства ЛТ обуславливают широкий спектр ее действия, направленный на ограничение инфарктной зоны и ишемического повреждения миокарда в перинфарктной зоне, то есть ее кардиопротекторный эффект.

Выяснение вопроса, насколько взаимопотенцируется кардиопротекторный эффект при сочетании ЛТ с нитратами и какова доля участия нитратов в этом процессе и составляет цель и задачи настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование проведено у 230 больных (мужчин) острым передним трансмуральным инфарктом миокарда в возрасте 25–65 лет.

При поступлении в блок интенсивной терапии больные слепым методом были распределены на три группы: I группа (106 больных) получила сочетанное лечение ЛТ с нитратами; II группа (56 больных) — нитраты; III группа — контрольная (68 больных) — ЛТ. У больных всех групп анализировались в сравнительном аспекте клинические критерии тяжести течения заболевания при поступлении и на 20-й день ОИМ после проведенного лечения. Изучалась динамика активности КФК и МВ-КФК через 2, 6, 12, 24 ч и на 3, 7, 10, 20-е сутки лечения по сравнению с исходным состоянием. Методом ЭКГ картирования в 35 прекардиальных отведениях анализировали динамику среднестатистических величин ST и NST показателей периферической и центральной гемодинамики и основных ЭхоКГ показателей: индекс конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка (ИКСО, ИКДО), фракция выброса (ФВ), а также длина переднего сегмента левого желудочка (Дл. ПСЛЖ). ЭхоКГ регистрировали на 3-, 10- и 20-й дни течения ОИМ.

Из ряда нитратов был использован сустанк-форте в суточной дозе 38,4 мг, разделенные на 6 приемов.

При ЛТ пользовались аппаратом ЛГН-208А N72. Облучение проводили внутривенно с первых же часов ОИМ. Мощность излучения составляла от 2 до 10 мВт. Длительность каждой процедуры — 20 мин, курс лечения — 7 дней.

Достоверность полученных данных проверяли общепринятым методом вариационной статистики с использованием программы "СТАТ 1-11". Обработку материала проводили на ЭВМ "Электроника ДЗ-28".

Результаты и обсуждение

Результаты анализа тяжести состояния больных при поступлении и на 20-й день ОИМ после проведенного лечения в контрольной и двух основных группах были неоднозначны (табл. 1). Как видно из представленных данных, тяжесть клинического течения ОИМ более выражена во II группе, что проявляется, в частности, распространением зоны некроза, развитием сердечной левожелудочковой недостаточности, синусовой

тахикардией и нарушением ритма сердца. У больных этой группы наибольший процент составляет рефрактерность к нитратам и недостаточная эффективность препарата, что, по всей вероятности, связано с быстрым метаболизированием в крови нитратов [11] и гипотензией на фоне неадекватного учащения сердечных сокращений. Последнее, как известно, чревато опасностью истощения хромотропного компенсирующего механизма ("эффект Бюудича").

Таблица 1

Клинические критерии состояния больных ОИМ в день поступления и на 20-й день заболевания после проведенного лечения (в % к общему числу больных каждой группы)

Клинические критерии	Контрольная группа (ЛТ)		I группа (ЛТ+сустак)		II группа (сустак)	
	при поступл.	20-й день	при поступл.	20-й день	при поступл.	20-й день
Ангинозный статус	88,23	4,4	92,45	1,88	87,5	89,2
Недостаточ. кровообращения	51,47	7,88	48,11	0,94	64,28	10,71
Острая ЛЖ недостаточность	13,23	0	12,26	0	19,64	0
Кардиогенный шок	2,94	0	2,83	0	0	0
Нарушение сердечного ритма	5,88	3,8	4,71	1,88	3,57	12,5
Пароксизмальная тахикардия	0	0	0	0	0	0
Синусовая тахикардия	25,3	1,68	28,0	0	20,4	26,28
Мерцание и трепетание предсердий	-	-	-	-	-	-
Фибрилляция желудочков	-	-	0,96	-	-	-
Атриовентрикулярная блокада I-IV степени	1,47	1,41	-	-	1,78	3,52
Блокада в системе пучка Гиса	1,57	1,41	1,88	1,88	-	8,92
Отек легких	-	-	-	-	-	-
Развитие гипотонии	-	-	-	-	-	7,4
Распространение некротической зоны	-	4,44	-	-	-	8,96
Рефрактерность к нитратам	-	-	-	-	-	29,1
Сокращение дозы приема нитратов	-	69,82	-	75,41	-	60,01
Прекращение приема нитратов	-	31,20	-	24,52	-	5,35

Наиболее выраженный положительный эффект, по нашим данным, отмечался в I группе, где больные получали сочетанное лечение — ЛТ и сустав-форте. Высокий лечебный эффект сочетанного метода лечения подтверждается и динамикой активности КФК и МВ-КФК от начала лечения и в различные этапы развития ОИМ (табл. 2), которая является главным маркером ограничения зоны и завершения репаративных процессов в инфарцированной и перинфарктной зонах [6, 7, 12].

Таблица 2

Динамика активности ферментов КФК и МВ-КФК в сыворотке крови больных ОИМ в основных и контрольной группах

Время определения КФК и МВ-КФК	Контрольная группа (ЛТ)		I группа (ЛТ+сустак)		II группа (сустак)	
	КФК, Е/л	МВ-КФК, %	КФК, Е/л	МВ-КФК, %	КФК, Е/л	МВ-КФК, %
Исходная	34,7±1,86	12,0±1,30	31,7±1,82	10,2±0,84	32,7±1,50	11,4±1,0
Через 2 ч	43,4±2,25	18,2±1,24	42,6±2,40	14,8±0,95	46,7±2,07	20,3±2,10
6 ч	52,2±3,40	23,0±1,46	46,8±2,61	19,7±1,30	57,9±3,20	25,7±2,45
12 ч	62,3±3,60	25,9±1,94	50,7±3,22	20,6±2,30	61,6±3,91	28,7±2,89
24 ч	50,6±3,37	18,1±1,28	47,8±3,64	10,9±0,81	54,3±3,70	20,4±2,10
3 сут.	38,7±2,10	7,2±1,13	40,1±1,80	5,6±0,77	49,9±3,64	10,3±1,10
10 сут.	20,6±0,81	6,1±0,90	15,7±0,90	2,5±0,06	30,7±1,60	7,4±0,84
20 сут.	18,8±0,76	2,9±0,08	12,4±0,86	2,1±0,06	21,0±0,98	3,6±0,07

Ограничение зоны некроза и стабилизация инфарцированного очага подтверждаются и данными картирования ЭКГ в 35 прекардиальных отведениях по показателям ΣST и NST (табл. 3). Как видно из приведенных данных, кривая снижения ΣST и NST в I группе характеризуется крутым спадом со второго часа ОИМ, который продолжается до 24 часов, а затем прогрессивно снижается, достигая нулевого уровня, то есть, сегмент ST становится изоэлектричным. В контрольной группе отмечается некоторое замедление пика кругого спада на 3-и сутки, а во II группе спад констатируется на 7-е сутки ОИМ. Таким образом, согласно литературным данным, нитраты также способствуют ограничению некротизированной зоны [11, 13-19].

Динамика ΣST и NST по данным картирования ЭКГ в 35 прекардиальных отведениях у больных контрольной и основных групп

Время записи ЭКГ	Контрольная группа (ЛТ)		I группа (ЛТ+сустак)		II группа (сустак)	
	ΣST	NST	ΣST	NST	ΣST	NST
До лечения	70,5±11,2	28,0±0,91	69,9±4,8	30,2±0,85	70,3±11,5	30,2±2,1
Через 2 ч	50,4±8,0	21,0±0,7	28,1±1,2	20,3±0,61	52,4±8,8	25,6±1,8
6 ч	40,6±7,5	15,1±0,5	21,2±0,9	11,5±0,56	44,8±9,5	18,3±1,3
24 ч	35,1±7,0	11,8±0,45	16,1±0,81	10,5±0,44	38,2±9,2	15,8±0,8
3 сут.	28,1±6,5	10,6±0,4	11,5±0,76	5,5±0,21	32,1±6,8	10,5±0,71
7 сут.	18,0±3,6	8,4±0,56	5,4±0,4	2,2±0,09	21,3±5,1	6,4±0,5
10 сут.	8,0±1,0	1,4±0,3	2,2±0,09	0,7±0,002	10,8±2,1	2,6±0,25
20 сут.	1,1±0,08	0,6±0,008	0,3±0,002	0,2±0,001	2,1±0,8	0,5±0,08

Известно, что нитраты обладают способностью улучшать кровоток в ишемически поврежденном сердце (что выражается расширением периферических сосудов, ведущим к депонированию крови — эффект бескровного кровопускания), снижать венозный возврат крови к сердцу — (эффект разгрузки сердца), а также уменьшать потребность миокарда в кислороде. При этом на фоне снижения КДДЛЖ и давления в легочной артерии, уменьшаются объемные величины левого желудочка (КДО и КСО). Однако при сочетанном лечении с лазером эффект ограничения зоны некроза значительно выше, чем при монотерапии препаратами NO группы.

Наряду с положительной активной динамикой показателей КФК, МВ-КФК, ΣST и NST нами было установлено, что физиологическая согласованность и стабилизация показателей периферической и центральной гемодинамики у больных I группы, получавших ЛТ с нитратами по сравнению с аналогичными показателями контрольной и II групп наступает в более ранние сроки (табл. 4).

Аналогичная положительная активная динамика наблюдается и в эхокардиографических показателях ИКДО, ИКСО, ФВ и особенно в изменениях Дл.ПСЛЖ (табл. 5). Учитывая тесную взаимосвязь между ФВ и выраженностью ремоделирования левого желудочка, которое, по данным многочисленных исследований, начинается с 5–7-го дня и достигает своего окончательного формирования к 20-у дню ИМ [18–20], нами, наряду с анализом изменений ИКДО, ИКСО, ФВ, учитывалась Дл.ПСЛЖ,

Таблица 4

Показатели центральной и периферической гемодинамики в различные сроки течения ОИМ

Показатели	Контрольная группа (ЛГ)				I группа (ЛГ+сустак)				II группа (сустак)			
	24 ч	3-й день	10-й день	20-й день	24 ч	3-й день	10-й день	20-й день	24 ч	3-й день	10-й день	20-й день
ЧСС, уд/мин	75,4±4,4	78,6±4,7	72,4±2,6	71,6±2,5	80,3±2,6	83,6±2,3	81,4±2,1	80,5±2,0	90,0±3,1	95,6±3,8	86,4±2,6	86,5±2,5
САД, мм.рт.ст.	104,0±5,1	93,5±3,1	89,5±4,3	99,5±3,9	100,0±5,6	92,5±5,1	90,6±5,0	90,7±5,0	100,3±8,1	92,5±6,5	88,4±6,0	85,2±5,1
УИ, мл/м	50,3±2,1	53,8±2,4	50,0±2,0	48,6±1,8	29,4±1,2	32,8±2,3	36,1±3,1	43,4±4,1	29,8±2,4	29,7±1,6	32,0±1,9	35,5±1,9
СИ, л/мин/м	3,2±0,4	3,5±0,4	3,3±0,31	3,1±0,21	3,2±0,6	3,5±0,65	3,6±0,66	3,6±0,66	3,5±0,8	3,1±0,76	3,5±0,8	3,5±0,8
ОПС, дин.сек/см ⁻⁵	1858±115,0	1507,4±81,3	1700±89,6	1800±110,6	1948,4±111,6	1608±80,3	1500±71,4	1405±61,8	2015,6±120,6	1810±100,5	1761±80,7	1408±31,6

Таблица 5

Динамика ЭхоКГ показателей на различных этапах клинического течения ОИМ в контрольной и основных группах

Показатели	Контрольная группа (ЛГ)				I группа (ЛГ+сустак)				II группа (сустак)			
	1-й день	3-й день	10-й день	20-й день	1-й день	3-й день	10-й день	20-й день	1-й день	3-й день	10-й день	20-й день
ИКДО, мл/м	76,7±7,4	78,1±7,3	70,4±7,2	68,1±6,3	73,6±6,5	65,4±4,4	62,4±4,4	62,3±4,0	72,6±3,8	83,7±5,6	88,9±5,7	87,3±5,0
ИКСО, мл/м	44,7±1,3	49,7±0,8	40,3±0,8	40,1±0,8	43,4±3,8	40,1±3,0	38,1±3,0	36,8±2,1	42,6±4,2	44,1±4,3	48,9±4,86	51,9±5,0
ФВ, %	30,2±0,8	32,0±0,81	35,7±0,89	37,3±0,95	29,8±0,91	32,3±1,0	38,3±1,1	41,4±2,6	40,5±4,1	41,68±4,2	40,86±4,3	40,6±4,1
ДлПСЛЖ см/сек	9,61±0,04	8,8±0,04	9,3±0,02	8, ±0,01	8,5±0,14	8,7±0,14	9,6±0,14	9,5±0,14	8,1±0,1	10,6±0,2	11,6±0,91	11,6±0,9

которая является одним из главных маркеров дилатации ЛЖ и тесно связана с РИЗ [16,17,21]. Результаты изучения вышеуказанных параметров и их изменений показали, что в I группе РИЗ, имеющая место на 5-7-й день ОИМ, исчезает у 68% больных на 20-й день, что свидетельствует об ограничении очага некроза и структурных изменений в перинфарктной зоне. Дилатация ЛЖ в этой группе отмечалась лишь у 18,6%, а сердечная декомпенсация в 10,7% случаев. Как видно из представленных данных, у большинства больных I группы наблюдается положительная динамика основных параметров ЭхоКГ.

Положительный лечебный эффект менее выражен при применении только лазеротерапии (контрольная группа). При применении только нитратов (II группа) лечебный эффект достоверно ниже, что обусловлено, вероятно, более низким кардиопротекторным действием нитратов.

Таким образом, резюмируя полученные нами данные, можно утверждать, что сочетанное применение лазера с нитратами обладает многосекторным воздействием на функцию сердечно-сосудистой системы. Они как бы взаимно потенцируют высокую лечебную эффективность. Положительное воздействие нитратов реализуется на различных уровнях: разгрузка сердца, снижение потребности миокарда в кислороде и энергозатрат сердца, восстановление нарушенной способности сосудов к вазодилатации, что способствует улучшению микроциркуляции, тем самым ограничивая зону инфарктированного очага [11,13,14]. Лазерное облучение крови, в свою очередь, стимулирует энергетические ресурсы миокарда и способствует усилению его защитных резервов при таких критических состояниях, как острая коронарная недостаточность, активирует энергообразующие процессы в ишемизированной и неишемизированной зонах миокарда [4,5,7,8], повышая фосфорилирующую активность митохондрий [8].

Поступила 31.03.98

**ՎԵԱՍՎԱԾ ՕԶԱԵԻ ՍԱՀՄԱՆԱՓՈՎՄԱՆ ՊԱՍԿԱՅԻՆ ԵՐԶԱՆԱՈՌԹՅԱՆ
ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՍՐՏԱՍԿԱՆԻ ՍՈՒՐ
ԻՆՅԱՐԿՏԻ ԼԱԶԵՐԱՅԻՆ ԵՎ ՆԻՏՐԱՏՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՅՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա.Զ. Դարիրջանյան

Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ լազերի և նիտրատների համակցված կիրառումը ունի բազմակողմանի ազդեցության սիրտ-անոթային համակարգի ֆունկցիաների վրա: Նիտրատների դրական ազդեցությունը իրագործվում է տարբեր մակարդակների վրա. սրտի թեղնաթափում, սրտամկանի թթվածնի պահանջի իջեցում, անոթալայնիչ ունակության վերականգնում, միկրոշրջանառության լավացում և, որպես հետևանք՝ ախտահարված օջախի սահմանափակում: Լազերային ճառագայթումն, իր հերթին, խթանում է էներգետիկ ռեսուրսները և նպաստում է սրտամկանի պաշտպանական ռեզերվների ուժեղացմանը:

POSSIBILITIES OF LIMITATION OF THE AFFECTION ZONE AND CORONARY BLOOD FLOW IMPROVEMENT IN LASER THERAPY COMBINED WITH NITRATES IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.Z.Gharibjanian

The research has shown that the combined use of laser and nitrate therapy has a multispectral effect of the functional state of the cardiovascular system. The positive effect of the nitrates is realised on different levels: unloading of heart, decrease of myocardial need for oxygen, restoration of the vasodilative ability of vessels, improvement of microcirculation and as a result, limitation of the affection zone.

Laser therapy in its turn stimulates the energetic resources and promotes the strengthening of protective reserves of the myocardium.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян К.Г. и др.* Сб. трудов Института кардиологии МЗ РА. Ереван, 1992, с. 38.
2. *Адамян К.Г.* Мед. наука Армении, 1994, 1-2, с. 42.
3. *Адамян К.Г., Чилингарян А.Л.* Мат. II конгресса кардиологов Центральной Азии. Бишкек, 1996, с. 38.
4. *Аниченко В.Г. и др.* Тез. докл. конф.: Применение лазеров в хирургии и медицине. М., 1989, с. 4.
5. *Бахуа М.Р.* Клинико-экспериментальное обоснование использования лучей гелий-неонового лазера для лечения больных инфарктом миокарда. Автореф. докт. дис. Ереван, 1990.
6. *Голиков А.П. и др.* Кардиол., 1989, с. 53.
7. *Корочкин И.М. и др.* Кардиол., 1990, 3, с. 28.
8. *Марцевич С.Ю.* Кардиол., 1996, 3, с. 27.
9. *Матхаликов А.Р.* Воздействие инфракрасного интенсивного лазерного излучения на течение острого инфаркта миокарда. Автореф. канд. дис. Ташкент, 1996.
10. *Метелица В.И. и др.* Кардиол., 1995, 5, с. 86.
11. *Ольбинская Л.И.* Кардиол., 1995, 5, с. 86.
12. *Попов Ю.В. и др.* Тез. докл. конф.: Применение лазеров в хирургии и медицине. М., 1989, с. 35.
13. *Руда М.Я.* Кардиол., 1995, 5, с. 86.
14. *Сидоренко Б.А.* Кардиол., 1995, 5, с. 86.
15. *Gervasio A. et al.* Eur. Heart J., 1995, 18, p. 1558.
16. *Lejemtel H., Sonnenblick E.* Circul., 1993, 87, (Suppl V11), p. V11-5 - V11-10.
17. *Lewis B.S. et al.* Eur. Heart J., 1992, 13, p. 1534.
18. *Litwine et al.* Circul., 1994, 9, p. 345.
19. *Pepine G.J. et al.* Am. J. Cardiol., 1986, 58, 4, p. 38.
20. *Pfeffer M.A., Braunwald E.* Circul., 1990, 81, p. 1161.
21. *Remetz M.S., Cabin H.S.* Cardiol. Clin., 1988, 6, 1, p. 29.
22. *Ronnevich and Vonder Lippe G.* Eur. Heart J., 1992, 13, p. 1468.

МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОКИШЕЧНОГО МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА

А.А.Цатурян, Л.Н.Мкртчян

/НМЦ "Скорая помощь", ОНЦ МЗ РА/
375052 Ереван, ул. Фанарджяна, 76

Ключевые слова: цистопростатэктомия, тонкокишечный "мочевой пузырь", бокаловидные клетки, кутикулярный аппарат

Имплантация мочеточников в изолированный сегмент подвздошной кишки с формированием илеокутанеостомы получила признание и в течение более 40 лет продолжает оставаться популярной формой отведения мочи после цистопростатэктомии. Между тем эта операция не лишена недостатков, наиболее существенным из которых является "влажная" стома, требующая специального ухода и постоянного использования мочеприемников.

С середины 80-х гг. в литературе появились сообщения о результатах успешного формирования кишечных резервуаров с сохранением самостоятельного мочеиспускания [1,3].

Динамические наблюдения за больными, перенесшими тонкокишечную пластику мочевого пузыря, указывают на постепенное уменьшение количества кишечной слизи до ее полного исчезновения. Это является результатом изменений слизистой кишечного "мочевого пузыря" под воздействием мочи [2-5].

Материал и методы

Начиная с 1994 г. по настоящее время нами было произведено 35 отведений мочи в изолированные сегменты тонкого кишечника после цистопростатэктомии по поводу рака мочевого пузыря. У 10 больных произведена уретроилеокутанеостомия (операция Бриккера), у 25 — сформирован подвздошно-кишечный детубуляризированный "мочевой пузырь" с восстановлением естественного мочеиспускания. Все больные — мужчины в возрасте 37-70 лет.

Диагноз и местное распространение злокачественного процесса определялись по классификации TNM, предложенной Международным предраковым союзом в 1974 г. Из 10 больных, перенесших операцию Бриккера после цистопростатэктомии, 8 находились в стадии T₃N₀M₀, двое —

$T_3N_1M_0$. Гистологически у 9 больных выявлен переходноклеточный рак, у одного — смешанная форма злокачественной опухоли.

У 25 больных со вновь сформированным повздошнокишечным “неоцистом” после цистопростатэктомии двое имели стадию $T_2N_0M_0$ со множественными поражениями мочевого пузыря, 20 — $T_3N_0M_0$. У двух больных с диаметром опухолевого узла T_3 обнаружены метастазы в регионарных лимфоузлах, и один больной находился в стадии $T_4N_0M_0$. Переходноклеточный рак выявлен у 21 больного, аденокарцинома — у одного, смешанная форма рака — у двух.

Восемь из десяти операций Бриккера произведены по модифицированной нами методике, которая заключалась в рассечении изолированного нами сегмента по антимезентериальному краю длиной 4 см, антирефлюксной пересадке мочеточников с укладкой их в подслизистый тоннель по бокам сегмента длиной 3 см и выведением области уретроилеальных анастомозов забрюшинно.

Для создания кишечного “мочевого пузыря” использовались детубуляризованные U-образный (у 15 больных) и V-образный (у 10 больных) сегменты повздошной кишки длиной 50 см с отхождением от илеоцекального угла на 40—50 см. Из них формировались овальные и грушеподобные тонкокишечные резервуары для мочи, которые анастомозировались с мембранозной уретрой, тем самым образуя кишечные “мочевые пузыри”.

В послеоперационном периоде нами проводилось динамическое гистологическое обследование слизистой кишечных “неоцистов” в различные сроки: 1, 2, 3, 6 месяцев, 1 и 2,5 года.

Кусочки слизистой для гистологического исследования были получены с помощью трансуретральной резекции резектоскопом “Вольф” и “Олимпус” 24 Fr под эпидуральной анестезией после тщательной “цистоскопии”. Иссеченные кусочки заливались в парафин, срезы окрашивались гематоксилин-эозином.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование кусочков слизистой через месяц после формирования тонкокишечного “мочевого пузыря” выявило ряд особенностей гистоструктуры тонкокишечного “неоциста”.

Через месяц после реконструктивной операции в биоптате эпителий слизистой оболочки был представлен плотно прилегающими друг к другу высоко призматическими клетками, расположенными на базальной мембране. Отчетливого кутикулярного аппарата с поперечно-полосатой исчерченностью не обнаружено; лишь в отдельных участках на поверхности эпителиального пласта обнаруживается гомогенная тонкая эозинофильная пластинка. Крипты глубоко проникают в собственный слой слизистой. Типичные бокаловидные клетки встречаются в виде единичных экземпляров. Основная же масса клеток имеет лишь внешнее

сходство с бокаловидными клетками. Базальная мембрана в глубоких отделах крипт местами диссоциирована. Каких-либо признаков атипической пролиферации эпителия не замечено. Собственный слой слизистой как в ворсинчатых образованиях, так и в более глубоких слоях собственного слоя отличается повышеноклеточностью. Среди клеточных элементов преобладают клетки фибробластического ряда и лимфоидные элементы. Хорошо дифференцируются кровеносные и лимфатические сосуды и межтканевые щели. Лимфатические капилляры сравнительно более широкие и имеют неправильную форму. Эндотелий как в лимфатических, так и в кровеносных капиллярах неоднороден, в сравнительно широких кровеносных капиллярах с наличием в просвете единичных эритроцитов отсутствует сплошная эндотелиальная выстилка. Обращает на себя внимание почти полное отсутствие гладких мышц, которые, как известно, в нормальной слизистой оболочке подвздошной кишки простираются вплоть до апикальной части ворсин, обеспечивая тем самым сократительную активность. Именно благодаря им всасывающаяся масса вталкивается в глубоко лежащие кровеносные сосуды, а также в межтканевые щели лимфообращения. В одном участке эпителиальный покров приобретает черты многорядности, и вытянутый характер клеток с частоклообразной полярностью имеет отдаленное сходство с переходным эпителием мочевого пузыря. Изучение данного феномена в серийных срезах приводит к выводу о том, что описанная картина связана не с тангенциальностью среза, а с неполной очаговой метаплазией высокопризматического эпителия тонкой кишки в переходно-клеточный.

В наблюдениях через 2 месяца после реконструктивной операции эпителий на апикальной части ворсин сравнительно уплощен, в криптах — высокопризматические клетки с большим количественным постоянством, выявляется очаговая лейкоцитарная инфильтрация, местами отмечается преобладание эозинофилов. Бокаловидные клетки на поверхности ворсин почти полностью отсутствуют и лишь в достаточном количестве обнаруживаются в глубине крипт. Гладкомышечный аппарат собственной слизистой в атрофированном состоянии.

В наблюдениях через 2 месяца после формирования тонкокишечного "мочевого пузыря" в одном случае имело место резкое увеличение числа бокаловидных клеток на поверхности ворсин. Такой сплошной "бокалотизации" эпителия ворсин мы не обнаружили ни в одном другом наблюдении. По-видимому, гиперсекреция является защитной реакцией, предохраняющей поверхность слизистой от альтерирующего воздействия мочевой кислоты и ее солей. Интересно отметить, что криптальные железы укорочены и такой "бокалотизации" эпителиальных клеток крипт через 2 месяца не наблюдается. В одном наблюдении бросалась в глаза сохранность секреторных "панетовских" клеток на дне крипт. Собственная слизистая в данном наблюдении была инфильтрирована гистоцитарными элементами с примесью эозинофильных лейкоцитов. Местами

указанная инфильтрация носила диффузный и достаточно интенсивный характер.

Морфология слизистой оболочки подвздошнокишечного "мочевого пузыря" после трехмесячной экспозиции заметно отличалась от вышеописанных. Отсутствует ворсинчатый рельеф слизистой. Крипты, как таковые, фигурируют в виде единичных экземпляров и с измененной гистоструктурой. Кутикулярного слоя нет. Гладкомышечные волокна полностью атрофированы. Обнаруживаются лишь единичные экземпляры леомиоцитов.

В наблюдениях через 6 месяцев после операции отмечается прогрессирование аккомодационных процессов слизистой оболочки. Ворсины еще более уплощаются, уменьшается глубина залегания крипт. Обращает на себя внимание умеренное количество типичных бокаловидных клеток. Межжелезистая соединительная ткань рыхлая, малоклеточная. В глубоких слоях на границе с подслизистым слоем имеется участок с дезорганизацией подслизистых структур без признаков злокачественного роста. В небольшом обрывке подслизистой ткани видна грубоволокнистая соединительная ткань с участками гомогенизированных коллагеновых пучков.

При гистологическом исследовании биоптатов через год после операции бокаловидные клетки на значительном протяжении покровного эпителия отсутствовали. Эпителий несколько уплощен. Кутикулярный аппарат отсутствует. Крипты атрофированы. Собственная слизистая в состоянии диффузной и массивной клеточной инфильтрации. В некоторых участках биоптатов отмечена атипизация ворсинок с языкообразными выростами.

Через 2,5 года картина эпителиального покрова слизистой резко изменена. На значительном протяжении отсутствуют ворсинки и крипты. Подслизистый слой отличается пониженной клеточностью. Здесь преобладает волокнистая соединительная ткань с участками гиалинизации коллагеновых пучков и парапластической субстанции.

Все описанные выше гистологические изменения, на наш взгляд, носят аккомодационный характер и связаны с приспособляемостью слизистой оболочки кишки к несвойственной ей функции резервуара для мочи. Метаплазия высокопризматического эпителия, как правило, не доходит до переходного-клеточного. Обнаружение атипической пролиферации переходного эпителия, имевшее место в одном наблюдении, скорее всего связано с рецидивом рака мочевого пузыря ввиду нерадикальной его экстирпации по причине перехода опухолевого процесса на уретру.

Таким образом, в течение 2,5 лет после реконструктивной операции тонкокишечный мочевой резервуар в гистоструктурном отношении претерпевает ряд существенных изменений, укладывающихся в рамки компенсаторно-приспособительных процессов. Наиболее важными из них являются следующие.

В относительно ранние сроки после операции: а) исчезновение кутикулярного слоя; б) атрофия гладкомышечных волокон, способствующих всасыванию содержимого кишечника; в) увеличение числа бокаловидных клеток как в поверхностном эпителиальном покрове, так и в криптах; г) редукция секреторного аппарата (панетовские клетки) на дне крипт; д) воспалительно-клеточная инфильтрация.

Через 1 и 2,5 года после операции: а) уплощение высокоплазматического эпителия вплоть до его атрофии; б) уменьшение сравнительно с исходным состоянием числа бокаловидных клеток; в) фибропластические процессы вплоть до формирования грубоволокнистой гиалинизированной соединительной ткани.

Следует также заметить, что реконструктивная операция тонкокишечного мочевого резервуара не гарантирует от рецидивирования опухоли в случае ее нерадикального удаления.

Поступила 04.03.98

**ԲԱՐԱԿԱՂԻՔԱՅԻՆ «ՄԻԶԱՊԱՐԿԻ» ԼՈՐՉԱԹԱՂԱՆԹԻ
ՉԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ա.Ա. Ծատուրյան, Լ.Ն.Սկրտչյան

Միզապարկի քաղցկեղի կապակցությամբ ցիստոպրոստատեկտոմիայի ենթարկված 25 հիվանդի մոտ կատարվել է նոր ձևավորված բարակաղիքային «միզապարկի» լորձաթաղանթի դինամիկ հիստոլոգիական քննություն: Լորձաթաղանթի կտորները վերցվել են ներմիզուկային ռեզեկցիայի միջոցով, ներկվել հեմատոքսիլին - եոզինով և քննվել հետմիքահատական շրջանի տարբեր ժամկետներում՝ 1, 2, 3, 6 ամիս, 1 և 2,5 տարի անց:

Վաղ հետմիքահատական շրջանում հայտնաբերված փոփոխությունները բնորոշվել են էպիթելի կոտիկուլյար շերտի անհետացմամբ, հարթ մկանաթելերի ատրոֆիայով, զավաթածն թջիջների քանակի ավելացմամբ ինչպես էպիթելիային շերտում, այնպես էլ կրիպտներում, սեկրետոր ապարատի ետանմամբ:

Վիքահասությունից մեկ, երկու և կես տարի անց կատարված բջջաբանական քննությունը ցույց է տալիս բարակաղիքային գլանածն էպիթելի տափակացում, զավաթածն թջիջների սակավացում, ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսի հետևանքով կոպիտ շարակցական հյուսվածքի առաջացում:

Նկարագրված փոփոխություններն ունեն կոմպենստոր բնույթ և առաջանում են բարակաղիքային «միզապարկի» լորձաթաղանթի վրա՝ մեզի և միզաթթվի աղերի ազդեցության հետևանքով:

**MUCOUS MEMBRANE MORPHOLOGY OF THE SMALL INTENSTINE "URINARY
BLADDER"**

A.A.Tsaturian, L.N.Mkrtchian

Dynamic citological study of mucosal parts of newly formed small intestinal "urinary bladder" of 25 patients after cystoprostatectomy was carried out in different terms of postoperative period: 1, 2, 3, 6 months; 1 and 2,5

years. The parts of mucous were received with the use of transurethral resection, put into paraffin, the cuts colored with hematoxiline-eosin.

Hystologically the study of mucosal parts revealed a range relevant changes in the frames of companstory-adaptive processes.

Relatively early postoperative terms:

a) cuticular layer disappearance; b) atrophy of smooth muscular fibers, promoting suction of intestine; c) side cells number increase on the surface of epithelial integument, as well as in crypts; d) secret apparatus reduction (panetov's cells) on the bottom of the crypts.

1 and 2,5 years after operation:

a) deepening of high-prismatic epithelium even up to atrophy; b) decrease of side cells number; c) fibroplastic processes causing formation of hard fibrous and hyalinizative compound tissue.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Skinner D.A. et al.* Ann. Surg., 1988, 208:337.
2. *Corral D.A.* J.Urol., 1993, 150 (2p+1): 471.
3. *Matsui U. et al.* Eur.Urol., 1993, 24/2, 197.
4. *Bushman W.* J. Urol., 1994, 151(4), 1036.
5. *Little J.S. Jr., Klee I.W. et al.* J. Urol., 1994, 152 (2p+2): 720.



РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Г. Айрапетян

*/Онкологический научный центр им. В.А. Фанарджяна/
375052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: химиотерапия, рак молочной железы, фарморубицин, адриамицин

Оценивая современное состояние проблемы лечения рака молочной железы (РМЖ), необходимо отметить, что в последние годы благодаря разработке техники хирургических вмешательств и развитию анестезиологии, значительно расширились показания к оперативным вмешательствам. Вместе с тем возможности хирургического метода лечения ограничены критерием операбельности опухоли, процент развития рецидивов и метастазов даже после радикальных операций остается высоким. Не отмечается также заметного улучшения результатов лучевого лечения. Вот почему исследователи важное значение придают вопросам лекарственного лечения онкологических больных в качестве самостоятельного или в сочетании с другими методами лечения. Поскольку местный рост опухоли сопровождается миграцией раковых клеток в лимфатическом и кровеносном русле, при выборе метода лечения местное воздействие на опухоль должно сочетаться с общим лекарственным лечением.

Известно, что РМЖ — наиболее распространенное заболевание в онкологии, встречающееся у женщин [3,4]. В структуре заболеваемости женского населения Армении в 1995 г. первое место занимает РМЖ [2].

Антрациклиновые антибиотики (адриамицин, фарморубицин и др.) представляют важный класс противоопухолевых препаратов. Их эффективность в качестве неоадьювантной химиотерапии или в комбинированном лечении диссеминированных форм рака показана в многочисленных исследованиях [6,7,8,10,11,12,14]. Однако, наряду с известными преимуществами, антрациклиновые антибиотики, в частности адриамицин, обладают существенными недостатками, обусловленными их токсичностью [9,13]. Изучение эффективности и токсичности фарморубина и адриамицина в эквивалентных дозах показало почти одинаковую активность в лечении запущенных форм РМЖ. При этом наиболее низкая частота осложнений и токсических проявлений

выявлена при лечении фарморубицином [5,10,11,13]. Это касается в основном кардиотоксичности и алопеции [5,13]. В настоящее время не определена эффективность высоких доз фарморубицина при лечении местно-распространенных и инфильтративно-отечных форм РМЖ в качестве неoadъювантной химиотерапии. В этой связи нами проведено сравнительное изучение эффективности и токсичности высоких доз фарморубицина и эквивалентных доз адриамицина при лечении местно-распространенных форм РМЖ.

Материал и методы

Лечение проведено 50 женщинам в возрасте от 29 до 72 лет. В I группу включены 16 больных с местно-распространенными и инфильтративно-отечными формами РМЖ, которые ранее не лечились. Им проведена монокимиотерапия фарморубицином в высоких дозах. Во II группу вошли 34 больных, из них 6 ранее были оперированы с последующей химио-и/или лучевой терапией. Остальные 28 больных этой группы не были оперированы, 5 из них получили химио-лучевое лечение, 6 — только химиотерапию без антрациклинов, а 17 больных ранее не лечились. Всем больным II группы проведена химиотерапия адриамицином в комбинации с циклофосфаном, 5-фторурацилом или метотрексатом (CAF или САМ) не ранее чем через 4 недели после проведенного лечения. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у подавляющего числа больных I группы имелся местно-распространенный процесс — опухоль больших размеров (T_{3-4}) с узловой [7] или инфильтративно-отечной формой [9]. Лишь у одной больной были метастазы в легкие. У всех больных с местно-распространенными опухолями имело место метастатическое поражение регионарных лимфоузлов при удовлетворительном общем состоянии.

Во II группе большинство больных (28 из 34) с первично установленным диагнозом РМЖ имели местно-распространенный процесс с инфильтративным ростом [18] или без него [10], а у 5 — были метастазы в отдаленные органы. Все больные получили 145 курсов лечения, в том числе 36 — фарморубицином в высоких дозах (I группа) и 109 — по схеме адриамицин+циклофосфан+5-фторурацил или метотрексат (II группа). По одному курсу лечения получили 3 больных (II группа), двое из них затем были радикально оперированы с последующей адъювантной полихимиотерапией и облучением регионарных зон. По два курса лечения проведено 12 больным I и 13 — II группы; по три курса — 4 больным I группы и 7 — II; по четыре курса получили 3 больных; пять курсов — 4 больных; шесть курсов — 2 больных; семь курсов — 1 и восемь курсов лечения — 1 больная II группы.

Характеристика больных РМЖ

Характеристика	I группа (фарморубицин)	II группа CAF или CAM (адриамицин)
Число больных	16	34
Средний возраст	53.6 (32-61)	51.9 (29-72)
Стадия по TNM		
T ₃₋₄ NxM ₀	1	1
T ₃ N ₁₋₂ M ₀	3	14
T ₄ N ₁₋₂ M ₀	11	4
T ₃₋₄ N ₁₋₂ M ₁	1	9
T ₀ N ₁₋₂ M ₁	-	6
Морфологические варианты		
железистый рак	3	9
солидный рак	9	18
протоковый рак	2	4
апокринный рак	1	-
скиррозный рак	1	3
Предшествующее лечение:		
радикальная операция (РО)	-	1
РО+ адьювантная химиотерапия	-	3
РО+ лучевая терапия	-	2
химио+лучевая терапия	-	5
не оперированы	16	28
химиотерапия без антрациклинов	-	6
не лечились вообще	16	17
Проявление болезни:		
узловые формы РМЖ	7	10
локально или диффузно	9	18
инфильтративные формы РМЖ		
лимфоузлы не выявлены	1	7
метастазы в регионарные лимфоузлы	15	27
метастазы в легкие	1	11
метастазы в кости	-	3
метастазы в печень	-	4
Общее состояние (ВОЗ): 0		
1	6	15
2	10	4
3	-	6
4	-	-

Оценка общего статуса больных, токсичности и степени выраженности различных видов побочных реакций проводилась согласно рекомендациям ВОЗ [15]. Оценка объективного эффекта химиотерапии проводилась в соответствии с критериями ВОЗ по стандартизации результатов лечения онкологических больных [1]:

1. Полный эффект — исчезновение всех опухолевых образований, определяемое дважды в сроки не менее четырех недель.
2. Частичный эффект — уменьшение всех опухолей на 50% или более, определяемое в сроки не менее четырех недель, при отсутствии новых опухолевых очагов.
3. Стабилизация (минимальный эффект) — уменьшение опухоли менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых опухолевых очагов.
4. Прогрессирование — увеличение размеров опухоли на 25% или более, появление новых опухолевых очагов.

Субъективный эффект и качество жизни больных оценивались по улучшению общего состояния, изменению массы тела, исчезновению симптомов интоксикации, улучшению дыхания, нормализации аппетита, сна и т.д.

До начала, в процессе и после лечения у всех больных контролировались общее состояние, показатели крови, мочи, ЭКГ, рентгенологическая и ультразвуковая картина патологического процесса и др.

Методика лечения фарморубицином в дозе 120–140 мг/м² (курсовая доза 180–240 мг) заключалась в введении препарата больным однократно в режиме 100-минутной перфузии внутривенно капельно в 400 мл 0.9% раствора хлористого натрия через перфузатор. Перерыв между курсами составлял 3–4 недели. По описанной методике лечение получили 16 больных (36 курсов). Лечение адриамицином в дозе 50–60 мг/м² (80–120 мг на курс) в комбинациях с САФ или САМ проводилось дробно в 1 и 8-й дни внутривенно струйно или капельно с интервалами в 3–4 недели (109 курсов).

Результаты и обсуждение

Непосредственные результаты лечения фарморубицином в монотерапии высокими дозами и адриамицином в комбинации с вышеуказанными цитостатиками представлены в табл. 2. Эффект оценен у всех 50 больных.

Как видно из таблицы, эффективность монотерапии высокими дозами фарморубицина и эквивалентными дозами адриамицина в комбинированной терапии примерно одинакова в обеих группах и составила 50.0 и 55.9% соответственно. При этом во II группе у 5.9% больных достигнута полная регрессия опухоли в молочной железе и регионарных лимфоузлах, оцененная при контрольной маммографии и пальпаторном или ультразвуковом исследовании регионарных зон метастазирования (под-

мышечные лимфоузлы). Это связано с тем, что две больные получили 7 и 8 курсов ПХТ с включением адриамицина, и эффект оценен после завершения 7–8 курсов химиотерапии. Стабилизация процесса отмечена в I группе у 37.5%, а во II – у 38.2% больных. Следует сказать, что в эту группу вошли больные, у которых на фоне лечения отмечалась минимальная регрессия опухоли (менее 50%). Общая эффективность лечения в I группе составила 87.5, во II – 94.1%. Прогрессирование болезни на фоне химиотерапии в I группе отмечено у 12.5%, а во II группе – у 5.9% больных. В каждой группе больных, леченных с эффектом и с прогрессированием заболевания, разница статистически достоверна ($P < 0.05$). Объективные эффекты, выявленные рентгенологическим и ультразвуковым исследованием, отмечались и при метастазах в легкие, печень и кости.

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности монотерапии высокими дозами фарморубицина и эквивалентными дозами адриамицина при РМЖ

Результаты	I группа (фарморубин 120-140 мг/м ²)		II группа (CAF или SAM+адриамицин 50-60 мг/м ²)	
	абс.	%	абс.	%
Регрессия опухоли:				
полная	-	-	2	5.9±17.6
частичная (более 50%)	8	50.0 ±26.6	17	50.0±22.0
Стабилизация (менее 50%, 25% или увеличение менее чем на 25%)	6	37.5 ±25.7	13	38.2±17.0
Прогрессирование	2	12.5 ±17.6	2	5.9 ± 17.6
Всего	16	100.0	34	100.0
P	<0.05		<0.05	

При анализе эффективности лечения в зависимости от морфологического строения опухоли отмечены объективные эффекты: у 44.4% больных с солидной формой РМЖ в I группе и 55.5% – во II; у 33.3 и 55.5% больных аденокарциномой, соответственно в I и II группах; при протоковом раке эффект достигнут у 50.0% в I группе и 75.0% – во II; у 2 больных из 4 – скirroзным раком в обеих группах и у одной больной апокринным раком в I группе. Таким образом, лечение оказалось эффективным – с полной и частичной регрессией опухоли у 50.0% больных в I и 55.9% – во II группе. Сравнительный анализ полученных данных показал, что при солидной и железистой формах рака результаты лечения оказались соответственно на 11.1 и 22.2% лучше у больных II группы. Малочисленность наблюдений при других морфологических вариантах опухолей не позволяет провести сравнительный анализ.

В последующем 6 больных I группы, получивших монотерапию высокими дозами фарморубина, оперированы после 2–3 курсов лечения. Двое больных II группы оперированы после 1 курса полихимиотерапии по схеме САФ с регрессией опухоли в молочной железе более 80%. После операции они получили 4–6 курсов адьювантной ПХТ по схеме CMF + лучевая терапия на регионарные лимфоузлы.

Продолжительность жизни больных оценена в обеих группах как у больных с объективным эффектом, так и со стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания. На графиках (рис. 1 и 2) представлены кривые выживаемости больных в I и II группах в зависимости от схемы лечения и ее эффективности. Представленные кривые свидетельствуют, что выживаемость больных зависит от эффективности лечения. Выживаемость больных, леченных с эффектом, достоверно выше выживаемости больных, леченных без эффекта в обеих группах ($P < 0.05$). Кроме того, в обеих группах выживаемость больных с минимальным эффектом лечения (менее 50%) и стабилизацией процесса (25% и менее) достоверно выше, чем у больных, леченных с прогрессированием заболевания ($P < 0.05$).

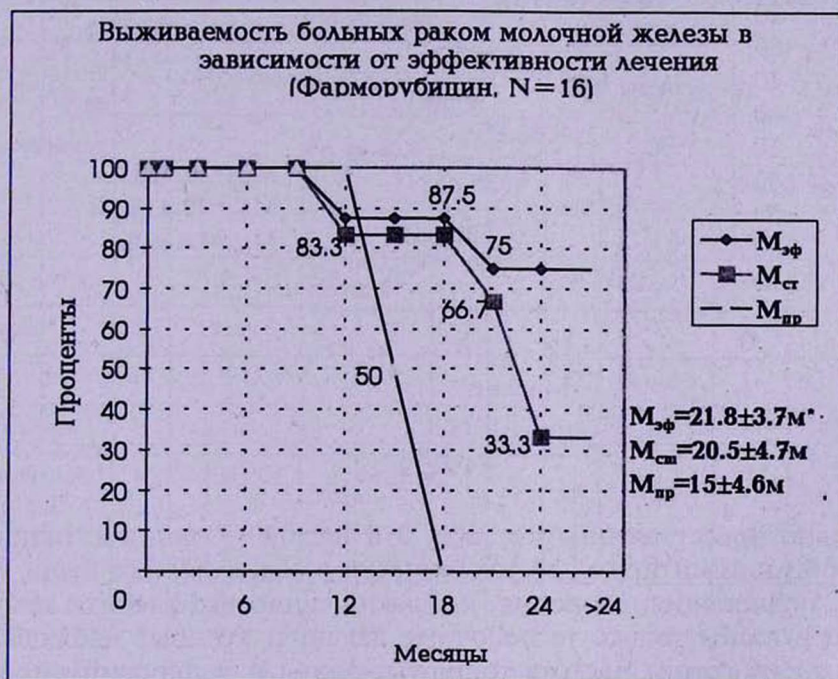


Рис. 1

Здесь и на рис. 2:

$M_{эф}$ — средняя медиана выживаемости больных, леченных с полной и частичной регрессией (в месяцах); $M_{ст}$ — больных, леченных со стабилизацией процесса и $M_{пр}$ — леченных с прогрессированием заболевания.

Таким образом, химиотерапия с включением антрациклинов довольно эффективна при местно-распространенных и диссеминированных формах РМЖ, т.к. увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных.

На основании полученных нами результатов можно сделать вывод, что эффективность химиотерапии и показатель выживаемости примерно одинаковы в обеих группах. При этом необходимо подчеркнуть преимущество фарморубицина, т.к. он применялся в режиме монотерапии, а в эквивалентных дозах адриамицин сочетался с циклофосфаном, 5-фторурацилом или метотрексатом, которые являются эффективными цитостатиками при лечении РМЖ.

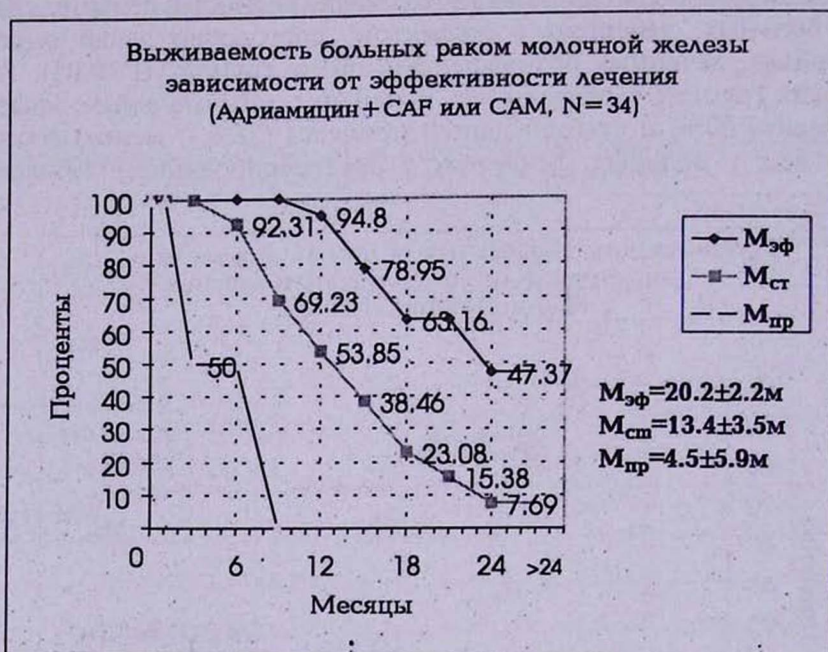


Рис. 2

Согласно представленным в табл. 3 и на рис. 3 данным, основными проявлениями лимитирующей токсичности в обеих группах были тошнота, рвота, лейкопения, алоpecia, кардиотоксичность, флебиты и мукозиты. Нами указаны только те побочные явления, которые наблюдались у больных обеих групп. Частота тошноты, рвоты и лейкопении примерно одинакова в обеих группах в основном I и II степени. Частота алопeции во II группе оказалась выше чем в I. Однако при лечении фарморубицином алопeция была III степени (полная, но обратимая). Наши данные сходны с литературными о большей частоте выпадения волос при лечении адриамицином [5,7,10]. Другие виды токсичности — флебиты местного характера (постинъекционные) и мукозиты наблюдались чаще в I

I группе по сравнению со II. Кардиотоксичность была минимальной в I группе и носила функциональный характер с нарушением сердечного ритма (тахикардия у 1 больной и резкое снижение вольтажа также у одной больной). Корректирующие мероприятия — назначение сердечных препаратов, спазмолитиков приводило к восстановлению вышеуказанных явлений. Во II группе кардиотоксичность была выше чем в I (в основном I и II степени). Изменения со стороны сердца сводились к синусовой тахикардии (более 110 уд/мин), асимптоматической дисфункции (нарушение трофики, блокада обеих ножек пучка Гисса и т.д.), которые требовали активных корректирующих мероприятий. Ни в одном случае мы не наблюдали перикардита или тампонады сердца. Кардиотоксичность во II группе была более выражена еще и по той причине, что в нее включены больные с метастазами в легкие, плевритом, т.е. более тяжелый контингент больных. Летальных исходов и прекращения химиотерапии из-за побочных явлений не отмечалось.

Таблица 3

Токсичность высоких доз фарморубидина и эквивалентных доз адриамицина (по критериям ВОЗ)

Побочные реакции	I гр. (фарморубидин, 36 курсов)						II гр. (адриамицин, CAF или CAM, 109 курсов)					
	abc	%	степень токсичности				abc	%	степень токсичности			
			I	II	III	IV			I	II	III	IV
Тошнота, рвота	28	77.7±14.1	10	18	-	-	88	80.7±7.5	56	32	-	-
Диарея	2	5.6±16.5	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Лейкопения	18	50.0±17.5	14	4	-	-	48	44.0±9.5	31	17	-	-
Алопеция	20	55.5±17.4	-	-	20	-	90	82.6±7.2	15	34	41	-
Кардиотоксичность (функция, ритм)	8	22.2±15.9	5	3	-	-	65	59.6±9.4	42	15	8	-
Флебиты	15	41.6±17.5	5	8	2	-	9	8.2±5.9	6	3	-	-
Мукозиты	10	27.7±16.6	6	4	-	-	7	6.4±5.6	5	2	-	-

Таким образом, при лечении больных I группы (ранее не получавших химиотерапии) общая эффективность составила 87.5%, при этом полной регрессии не отмечено. Хотя во II группе больных общая эффективность лечения составила 94.1%, и в 5.9% наблюдений зарегистрирована полная регрессия опухоли, а частичная резорбция была одинаковой в обеих группах (50.0%), мы предпочтение отдаем монотерапии фарморубидином, т.к. у больных с частичной регрессией опухоли средняя продолжи-

тельность жизни составила 21.8 мес., а при использовании адриамицина+CAF или САМ – 20.2 мес. Аналогичная картина прослеживается и при изучении средней продолжительности жизни у больных с эффектом менее 50% и стабилизацией процесса – 20.5 и 13.4 мес. соответственно, хотя разница статистически недостоверна ($P>0.05$). Показатель выживаемости оказался выше среди больных с прогрессированием заболевания: при лечении фарморубицином эти больные (2) прожили 14 и 16 мес., а во второй группе (также 2 больных) – 3 и 4 мес.



Рис. 3 Токсичность высоких доз фарморубицина и адриамицина в эквивалентных дозах

На основании вышеизложенного мы считаем, что хотя схема лечения адриамицином в комбинации с САФ или САМ приводит к лучшим непосредственным результатам, однако по отдаленным результатам значительно уступает фарморубину. Это положение подкрепляется также результатами изучения токсичности указанных препаратов. Фарморубин обладает низкой кардиотоксичностью и меньшей способностью вызывать алопецию, что отражается на психоэмоциональном состоянии больных. Сравнительные данные по кардиотоксичности показали статистически достоверную разницу ($P<0.003$) между двумя группами больных. Последнее дает возможность назначать фарморубин в высоких дозах однократно, и этот режим может быть применен у амбулаторных больных через каждые 21–28 дней.

Подводя итог проведенных исследований, можно заключить, что при местно-распространенных и генерализованных формах РМЖ, леченных высокими дозами фарморубицина и адриамицином в сочетании с САФ

или САМ, эффективность примерно одинакова. Однако при оценке отдаленных результатов лечения и выживаемости фарморубицин превосходит адриамицин с САФ или САМ. Токсичность, в частности кардиотоксичность и алопеция, при лечении фарморубицином значительно ниже, чем эквивалентными дозами адриамицина в комбинациях с САФ или САМ. Разница показателей эффективности и токсичности также достоверно выше ($P < 0,05$) при лечении больных в каждой из групп.

Поступила 20.10.98

ԱՆՏՐԱՑԻԿԼԻՆԱՅԻՆ ԱՆՏԻԲԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԿՐԾՔԱԳԵԶՉԻ
ՔԱՂՑՔԵՂԻ ՆԵՈԱԴՅՈՒՎԱՆՏ ԵՎ ԿՈՄԲԻՆԱՑՎԱԾ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՍՆԱԿ

Լ.Գ. Հայրապետյան

Հետազոտվել է ֆարմորուբիցինի բարձր դեղաչափերի ($120-140 \text{մգ/մ}^2$) արդյունավետությունը 16 հիվանդի մոտ արդիամիցինի համարժեք ($50-60 \text{մգ/մ}^2$) դեղաչափերով САФ-ի կամ САМ-ի հետ զուգակցմամբ բուժված 34 հիվանդների համեմատությամբ, որոնք ունեին տեղային տարածված կամ դիսեմինացված կրծքագեղձի ուռուցք: Հիվանդների տարիքը տատանվում էր 29 մինչև 73 տարեկան: Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ ընդհանուր արդյունավետությունը ֆարմորուբիցինով և արդիամիցինով բուժման ժամանակ մոտավորապես նույնն է և կազմում է 87,5% և 94,1% համապատասխանաբար: Մոտ 50% հիվանդներ, որոնք ունեին տեղային տարածված ուռուցք, հետագայում վիրահատվել են: Հաստատվել է, որ տոքսիկ երևույթները կարդիոտոքսիկականությունը և մազաթափությունը արդիամիցինով բուժելիս (59,6% և 82,6%) մոտավորապես կրկնակի անգամ բարձր է ֆարմորուբիցինով բուժման համեմատությամբ (22,2% և 55,5%):

THE ROLE OF ANTRACYCLINIC ANTIBIOTICS IN NEOADJUVANT AND COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER

L.G.Hayrapetyan

The effectivity of high doses ($120-140 \text{mg/m}^2$) of farmorubicin in treatment of breast cancer (III-IV stages) was studied in comparison with equivalent doses ($50-60 \text{mg/m}^2$) of adriamycin in combination with CAF or CAM. All 50 patients were aged from 29 to 79 years and had not received antracyclenic antibiotics before. The total effectivity was high both in cases when patients were treated with farmorubicin (87,5%) and adriamycin in combination with CAF or CAM (94,1%).

Toxic reactions, such as alopecia and cardiotoxicity were less in treatment with farmorubicin than adriamycin combined with CAF or CAM - 55,5%; 22,2% and 82,6%; 59,6% correspondingly.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гарин А.М., Трапезников Н.Н.* *Вопр. онкол.*, 1978, 6, с. 44.
2. *Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н.* *Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность населения стран СНГ в 1995 г.* М., 1996.
3. *Заридзе Д.Г., Басиева Т.Х.* *Вестн. ВОИЦ АМН СССР*, 1990, 2, с.3.
4. *Злокачественные новообразования в СССР (1989-1990 гг.).* Под ред. Н.Н. Трапезникова, В.В. Двойрина. М., 1991.
5. *Armand J.P., Hurloup P., Hayat M., et al.* Phase III chemotherapy comparing FAC vs FEC in advanced breast cancer: preliminary results. *Proc. ASCO*, 1984, 3, p. 188.
6. *Baltah B., Guler N., Ozisik Y. et al.* Cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil combination as adjuvant chemotherapy in early breast carcinoma. 8th Int. congress on anti-cancer treatment, Feb. 3-6, Paris, 1998. 88, p. 157.
7. *Bumma C., Dogliotti L., Ciambelloti E., Botta M., Narcisi M et. al.* 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) vs epirubicin in advanced breast cancer. Epirubicin at ECCO 5, London, 5 Sept., 1989, p. 23.
8. *Daniele O., Biazon R. et al.* Neo-adjuvant high-dose chemotherapy with epirubicin plus cyclophosphamide and g-CSF in locally advanced breast cancer 6 Int. congress on anticancer treatment, Feb. 6-9, Paris, 1996. Abs. 416, p. 157.
9. *Formelli F., Casazza A.M.* Biological and pharmacological properties of adrimycin and new antracycline derivatives. Antracyclines in cancer chemotherapy. Symp. on doxorubicin (adriblastina) and related drugs in anticancer chemotherapy. Moscow, March 30-31, 1981, p. 13.
10. *Rosencweig M. et al.* The cortic early clinical trials group: Randomized phase II trial of carminomycin (CMM) vs 4'-epi-adriamycin (epi-ADM) in advanced breast cancer. *Proc. ASCO*, 1982, 1, 89, A. C-344.
11. *Mouridsen H.T. et al.* Doxorubicin vs epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. An EORTC randomized Phase II study. In: *Advances in antracycline chemotherapy: epirubicin*, ed. by G. Bonadonna, Masson, Milan, 1984., p. 431.
12. *Nagel G.A.* High-dose epirubicin in combination with cyclophosphamide in advanced breast cancer: A phase II study at ECCO 5, London, 5th Sept., 1989, p. 9.
13. *Natale N. et. al.* 4'-epirubicin and doxorubicin: Toxicity and pharmacokinetics in cancer patients. In: *Cancer chemotherapy and immunotherapy*. Am. Soc. Microbiol., Washington, 1982, p. 1447.
14. *Neijents V., tenHoeve R., Valdes Olmos J.G. et al.* Feasibility study of the combination of high dose epirubicin and cyclophosphamide and G-CSF every two weeks together with ICRF 187. 8 NCI-EOROTC symp. on new drugs in cancer therapy. March, Amsterdam, 1994, p. 182.
15. WHO. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, 1979.



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕЛУКОВИЧНЫХ ЯЗВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

О.В.Саруханян, М.М.Мириджанян, В.Г.Оганесян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра хирургии N 1/*

Ключевые слова: язвенная болезнь, послелуковичные язвы, клиника, диагностика, течение, анамнез

Низкорасположенные язвы двенадцатиперстной кишки в большинстве случаев представляют значительные трудности при хирургических вмешательствах [1-4]. Особенности клиники язв этой локализации, их осложнений и диагностики в литературе недостаточно освещены [3,5,6]. Среди тяжелых осложнений послелуковичных язв значительное место занимают кровотечения, стеноз [3,5,7,8].

Поскольку в клинической практике послелуковичные язвы диагностируются значительно реже, чем встречаются, мы поставили перед собой задачу — выявить особенности клинического течения послелуковичных язв двенадцатиперстной кишки.

В период с 1990 по 1996 г. нами обследованы 538 больных с дуоденальными язвами, из коих у 55 выявлены послелуковичные язвы (10,1%), в большинстве случаев у мужчин (49). Основной контингент был в возрасте до 45 лет, т. е. наиболее трудоспособный возраст. Длительность язвенного анамнеза в среднем 11,2 года (1-20 лет). Ошибочный диагноз (гастрит, дуоденит) был поставлен 42 больным, у 12 было кровотечение, у 3 — стеноз пилородуоденальной зоны, у 10 — пенетрация. У 89,9% больных язва сочеталась с гастритом, у 53,9% — дуоденитом, бульбитом и у 19,3% — с дуоденогастральным рефлюксом. Размеры язвы до 0,8 см составляли 44,3%, до 1 см — 39,8%, до 2 см и больше — 15,9%.

Послелуковичные язвы чаще всего возникают в надсосковой части двенадцатиперстной кишки преимущественно на внутренней стенке, реже — на задней и передней и наиболее редко — на наружной стенке. В некоторых случаях встречаются одновременно с язвами луковицы и реже — желудка. Мы наблюдали множественные послелуковичные язвы у 4,4% больных, у 28% одновременно обнаружили рубцовые деформации луковицы двенадцатиперстной кишки. У 50 больных язва локализовалась в верхнем изгибе, у 5 — в нисходящей части.

В большинстве наблюдаемых нами случаев (30–70,1%) послелуковичные язвы остались не выявленными при неоднократных рентгенологических исследованиях, и только у 10 больных были обнаружены ниши, у 13 – дефект наполнения, что дало повод думать с наличием опухоли. Почти пятая часть не была распознана и во время операции. Исследование желудочной секреции показало декомпенсированное кислотообразование повышенной интенсивности у 46 больных, а у остальных – непрерывное кислотообразование средней интенсивности. РН ротовой полости – $4,5 \pm 0,5$.

Послелуковичные язвы по клиническому течению отличаются от язв обычной локализации. Из наблюдаемых нами больных в 96,1% случаев отмечался резко выраженный болевой синдром. Боли начинались через 3–4 часа после приема пищи и локализовались в эпигастральной области, в правом или левом подреберье (3,6%). Часто атипичные проявления послелуковичных язв выражаются в необычной локализации болей за грудиной, в области сердца, спине, правой почке, по всему животу.

Основным и наиболее частым симптомом заболевания являются боли нарастающего характера, которые постепенно стихают, но полностью не прекращаются. Во время болевого приступа облегчение дают согнутое положение сидя или лежа на правом боку с давлением на поджелудочную область, а также прием пищи или соды, применение грелки, искусственно вызванная рвота.

В большинстве случаев болевому приступу предшествуют чувство тяжести в животе после приема пищи, изжога, отрыжка, обильное слюноотделение или срыгивание кислым по утрам, неприятные ощущения в поджелудочной области или за грудиной, переходящие в резкую боль. В некоторых случаях продолжительное время единственным признаком заболевания является длительная изжога, затем, с момента вовлечения в процесс серозного покрова, возникают интенсивные боли в спине. Нередко на высоте болевого синдрома наступает облегчающая рвота со значительным содержанием желудочного сока. При этом аппетит сохранен или повышен.

Вне приступа пальпацией и перкуссией живота при положении больного на спине устанавливается болезненность на уровне пупка и вдоль правого края прямых мышц живота, более выраженная при переводе больного на левый бок или в вертикальное положение. Более чем у половины больных глубокой пальпацией удается прощупать валик уплотненной нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Во время приступа брюшная стенка напряжена. Часто отмечается боль при надавливании справа от последнего грудного – I поясничного позвонка.

У 38,2% больных послелуковичные язвы протекают атипично, что приводит к частым осложнениям. Течение послелуковичных язв может напоминать холецистит, желчнокаменную болезнь, панкреатит, колит, рак и др. заболевания.

При послелуковичных язвах гораздо чаще чем при язвах луковицы отмечаются приступы острых болей в эпигастрии, преимущественно в правом подреберье длительностью от нескольких часов до нескольких суток. Боли сопровождаются иррадиацией в позвоночник и вверх — в область правой лопатки или шеи, нередко наблюдается кислое срыгивание, многократная рвота, субфебрильная температура, иногда повышающаяся вследствие обострения воспалительного процесса (перидуоденит, периколедистит и регионарный лимфаденит). Локализация болей и направление их иррадиации указывает на осложнения со стороны желчных путей, раздражение блуждающего симпатического и диафрагмального нервов.

Процессы, происходящие в двенадцатиперстной кишке (спазм, воспаление, стеноз, спайка), в 12,4% случаев являются причиной развития обтурационной желтухи с болями в правом подреберье. Во время хирургических вмешательств в подобных случаях обнаруживается обширная инфильтрация стенки пораженного участка кишки с вовлечением в спайки желчного пузыря и общего желчного протока, частичный стеноз и отек большого дуоденального сосочка.

Для клинической картины послелуковичных язв характерно нарушение проходимости, создающее впечатление стеноза привратника с развитием субкомпенсации, иногда декомпенсации. Они возникают на почве спаечной деформации и стеноза кишки и тем раньше, чем выше располагаются эти изменения. Кроме того, при обострениях язвенного процесса нарушение проходимости усиливается инфильтрацией слизистой оболочки или всей стенки кишки. В большинстве случаев все эти изменения приводят к ограничению проходимости кишки и эвакуаторной функции желудка. Наиболее серьезные нарушения со стороны двенадцатиперстной кишки, желудка и внепеченочных желчных путей развиваются при пенетрирующих язвах, когда спаечно-рубцовые нарушения проходимости дополняются наличием обширного воспалительного инфильтрата. Возникающие нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка приводят к расстройству процессов пищеварения и обмена веществ, водно-солевого обмена, способствуя понижению реактивности организма.

Развитие указанных нарушений приводит к усилению болей, тяжести и распираанию в верхней половине живота и в связи с этим нередко к нарушению со стороны сердца и дыхания, учащению отрыжки кислым, постоянной тошноте и периодической рвоте кислым содержимым иногда с примесью застоявшейся пищи. Через несколько часов после приема пищи иногда сами больные отмечают шум плеска в желудке. Облегчение наступает после рвоты.

Таким образом, подробно собранный анамнез и тщательное исследование способствуют выявлению послелуковичных язв двенадцатиперстной кишки.

Поступила 15.03.98

12 ՄԱՏՆՅԱ ԱՂՈՒ ՍՏՈՐԻՆ ԿՈՃՂԵԶԱՅԻՆ ԽՈՑԵՐԻ ՈՐՈՇ
ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Հ.Վ.Սարուխանյան, Մ.Մ.Միրիջանյան, Վ.Հ.Հովհաննիսյան

Հոդվածում տրված են 538 դոտդենալ խոցերով հիվանդների, որոնցից 55 (10,1%) ստորին կոճղեզային դասավորության, հետազոտությունների արդյունքները: Նկարագրված են կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները, ախտորոշումը:

Այդ խոցերը հաճախ տեղակայվում են 12 մատնյա աղու վայրէջ հատվածի ներքին պատին, բարդանում են արյունահոսությամբ: 38,2% դեպքերում ընթանում են ատիպիկ:

SOME PECULIARITIES OF POSTBULBAR DUODENAL ULCERS

H.V.Saroukhanyan, M.M.Miridjanian, V.H.Hovanissian

The results of investigation of 538 patients with ulcerous disease, 55 of which suffered from postbulbar ulcers are brought in the article.

The peculiarities of the clinical course, diagnosis, surgical treatment and complications are described. It is stated that in 38,2% of cases the course of this pathology is atypical.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдалбекян С. Х., Саруханян О. В.* Тез. докл. II съезда хирургов Закавказья. Тбилиси, 1984, с. 53.
2. *Апоян В. Т., Манужян Г. С., Степанян С. А., Джавадян В. С.* Актуальные вопросы клинич. медицины. Сборн. научных трудов. Ереван, 1995, с. 242.
3. *Басистюк И. И.* Клин. хир., 1985, 8, с. 65.
4. *Брискин Б. С.* Клин. мед., 1986, 8, с. 135.
5. *Вахидов В. В., Калиш Ю. И., Богданов-Березовский А. Т.* Хирургия, 1990, 3, с. 17.
6. *Дуденко Ф. И., Лысенко Б. Ф., Ковалев А. П., Шейко В. Д.* Клин. хир., 1995, 3, с. 18.
7. *Караголян Р. Г.* Хирургия, 1987, 5, с. 139.
8. *Николаев Н. О., Старцев А. И., Гришин С. Г., Чекмазов И. Р.* Хирургия, 1990, 2, с. 69.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЕГО СОЧЕТАННЫЕ ФОРМЫ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ НЕВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА

С.А.Канаян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
Центр планирования семьи и сексуального здоровья/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: хронический эндометрит, сочетанные формы, невоспалительные заболевания матки

Хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин по-прежнему остаются весьма актуальной проблемой, что обусловлено отчетливой тенденцией роста заболеваемости и их затяжным течением. Обычно они наблюдаются у женщин репродуктивного возраста и часто осложняются бесплодием (первичным и вторичным), а также внутриутробной инфекцией, что может послужить причиной заболевания плода и новорожденного [3]. Имеются сведения о снижении веса новорожденного до 2500 г, наступлении родов на 2 недели раньше, развитии манифестирующего послеродового эндометрита у женщин с субклиническим или латентно протекающим хроническим эндометритом (ХЭ) [8,11]. Клинические проявления ХЭ весьма разнообразны: нерегулярные менструации с момента становления менструальной функции, длительные (более 7 дней) менструации, альгоменоррея, пред- и постменструальные кровянистые выделения, метроменоррагии и значительно реже скудные менструации. Могут наблюдаться также слизисто-гнойные выделения из цервикального канала, болезненное мочеиспускание. [4, 9]. Однако необходимо отметить, что нередки и случаи субклинического или бессимптомного течения ХЭ [3,4,9,14]. С развитием ХЭ может проявиться инфицирование полости матки в послеродовом периоде, после прерывания беременности (в том числе искусственного), в результате применения внутриматочных контрацептивов (ВМК). При этом следует отметить, что развитие воспалительного процесса является одним из самых существенных недостатков использования ВМК. Имеются данные, что в результате широкого применения ВМК хронические воспалительные заболевания органов таза в настоящее время приобретают характер "эпидемии" [1,2,5,9,10,13,15].

Целью настоящего исследования явилось выявление наиболее часто встречающихся вариантов сочетания ХЭ с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки.

Материал и методы

Обследованные были распределены на четыре возрастные группы: пубертатную (12–20 лет), репродуктивную (21–43), пременопаузальную (44–52), менопаузальную (53 и старше).

Был проведен анализ 732 результатов цитологического и гистологического исследования эндометрия по материалам Университетского центра планирования семьи и сексуального здоровья за 1996–1997 гг. Аспираты и соскобы эндометрия (всего 593) были получены с целью диагностики причин бесплодия, невынашивания, дисфункциональных маточных кровотечений, кровянистых выделений из половых путей в менопаузе, а также при наличии полипов цервикального канала. Кроме того, был использован операционный материал после ампутации или экстирпации матки по поводу рецидивирующей железистой гиперплазии эндометрия и/или миомы матки (139 наблюдений). Цитологические препараты были окрашены по Папенгейму. Операционный материал фиксирован в 10% формалине и залит парафином. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашены гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение

Частота сочетания ХЭ с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки, по нашим данным, во всех возрастных группах была примерно одинаковой, несколько реже она встречалась в пременопаузальном возрасте (табл. 1).

Таблица 1

Частота сочетанных форм ХЭ в разных возрастных группах

Возрастная группа		Пубертатная	Репродуктивная	Пременопаузальная	Менопаузальная
Число больных		53	453	175	41
Сочет. форма	абс	41	35	110	31
	ХЭ	%	77.4	76	62.9

Диагностическое либо лечебное выскабливание полости матки у пациенток пубертатного возраста было произведено в связи с ювенильными кровотечениями. В этой возрастной группе ХЭ развивался исключительно на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Лишь у 12 из 53 пациенток (22,6%) гиперпластические процессы не сочетались с

воспалительными изменениями эндометрия. При этом гиперпластические процессы были представлены преимущественно железистой (железисто-кистозной) гиперплазией эндометрия (активная и покоящаяся формы), реже — гиперпластическим смешанным эндометрием. Сочетание ХЭ с гиперпластическими процессами эндометрия обнаруживалось даже в случаях, когда первая менструация переходила в длительное обильное кровотечение. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев больные в анамнезе отмечали грипп, ОРЗ и ангины, причем нередко они предшествовали развитию ювенильного кровотечения.

Более разнообразными выглядели сочетания ХЭ с невоспалительной патологией тела и шейки матки у пациенток репродуктивного, пременопаузального и менопаузального возраста. В этих возрастных группах ХЭ сочетался с гипер- и гипопластическими процессами эндометрия, миомой матки, внутренним эндометриозом, полипами цервикального канала и их разными сочетаниями (табл. 2).

Хронический воспалительный процесс в эндометрии встречался во всех случаях сочетания гипер- и гипопластических процессов эндометрия, т.е. при наличии полипа либо очаговой железистой гиперплазии на фоне нефункционирующего или атрофического эндометрия. Следующими по частоте сочетаниями невоспалительных заболеваний тела матки с ХЭ явились гипопластический (атрофический) эндометрий и гипопластический эндометрий на фоне миомы матки. Весьма часто наблюдалось развитие ХЭ при наличии полипов цервикального канала, а также на фоне гиперпластических процессов эндометрия. В репродуктивном возрасте особое значение приобретал ХЭ при использовании ВМК, в частности внутриматочной спирали (ВМС). При этом следует отметить, что после удаления ВМС ХЭ встречался преимущественно в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия (активная и покоящаяся формы железистой гиперплазии, полипы, атипичная железистая гиперплазия). У больных пременопаузального возраста основной акцент сочетанной патологии приходился на гиперпластические процессы эндометрия, реже — гипопластические процессы и миому матки. У женщин, находящихся в менопаузе, ХЭ сочетался преимущественно с очаговыми либо диффузными гиперпластическими процессами, предраком и раком эндометрия.

Изолированный ХЭ (без сочетанной патологии) нами был обнаружен в 151 случае (20,6%). В репродуктивном возрасте "чистый" ХЭ был в основном послеродового или послеабортного генеза, зачастую в результате применения ВМС. Относительно часто ХЭ в этой возрастной группе был обнаружен при диагностическом выскабливании по поводу первичного или вторичного бесплодия (неэндокринного), а также в связи с невынашиванием.

Сочетания ХЭ с заболеваниями тела и шейки матки невоспалительного генеза

Заболевание	Число больных	Сочетанные с ХЭ	
		Абс.	%
Гиперпластические процессы эндометрия	218	168	77.1
Гипопластический(атрофический) эндометрий	55	49	89.1
Гиперплазия + гипоплазия	6	6	100
Миома матки	76	38	50
Миома + гиперплазия эндометрия	69	46	66.7
Миома + гипоплазия эндометрия	9	8	88.9
Миома + гиперплазия + гипоплазия эндометрия	4	3	75
Миома + внутренний эндометриоз	44	13	29.5
Миома + эндометриоз + гиперплазия эндометрия	46	18	39.1
Миома + эндометриоз + гипоплазия эндометрия	13	4	30.8
Миома + эндометриоз + гипоплазия + гиперплазия эндометрия	3	1	33.3
Эндометриоз (в том числе восходящий аденомиоз)	11	8	72.7
Полип цервикального канала	17	14	82.3
Полип цервикального канала + гиперплазия эндометрия	10	7	70
Итого	581	383	65.9

В пременопаузальном возрасте "чистый" ХЭ нередко наблюдался на фоне переходного эндометрия. Однако необходимо отметить, что чаще всего ХЭ в данной возрастной группе развивался на фоне обычного эндометрия и сопровождался маточными кровотечениями, которые симулировали дисфункциональные, климактерические кровотечения либо рак эндометрия.

Особого внимания заслуживал тот факт, что в репродуктивной и пременопаузальной возрастных группах у больных с "чистым" ХЭ наблюдалось отставание гормональной перестройки эндометрия по фазам менструального цикла, при этом имелись случаи, когда структура эндометрия вообще не соответствовала какой-либо фазе цикла.

У пациенток, находящихся в менопаузе, кровянистые выделения из половых путей в основном были обусловлены "сенильным" ХЭ, отличительная особенность которого состояла в том, что он развивался на фоне нефункционирующего либо атрофического эндометрия, соответствующего его возрастной перестройке. Естественно, что в этой возрастной группе постменопаузальные маточные кровотечения вызывали повышенную онкологическую настороженность и служили основанием для гипердиагностики рака эндометрия.

Вопрос об агентах, вызывающих ХЭ, и факторах, способствующих его поддержанию, особенно при сочетании с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки, остается открытым. В течении ХЭ в основном отсутствуют клинические проявления инфекции, и с помощью бактериологических методов исследования не всегда удается выделить возбудителя. Длительная персистенция микроорганизмов индуцирует аутоиммунные реакции, развитие вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессии, способствуя усилению роли вторичного инфицирования эндометрия. Некоторыми авторами предлагается следующая морфологическая классификация ХЭ: атрофический, кистозный и гиперпластический [6]. Однако, на наш взгляд, такая классификация неубедительна. Если ХЭ развивался на фоне гипопластического или атрофического (старческого) эндометрия, для которого характерно кистообразование, то возникает вопрос, что считать первичным — воспаление или гормональную недостаточность. В случаях сочетания ХЭ с гипопластическим (атрофическим) эндометрием можно полагать, что эстрогенгестагенная недостаточность, сопровождающаяся гипоплазией эндометрия, обуславливает ослабление местных защитных механизмов. Это обстоятельство и может способствовать инфицированию эндометрия сапрофитной либо условно-патогенной микрофлорой. Затруднительно также провести разграничение между гиперпластическим ХЭ и ХЭ, развившимся на фоне гиперпластических процессов, т.е. необходимо разработать более четкие критерии дифференциации этих патологических состояний. Заслуживают внимания также данные о колонизации полости матки при персистирующих маточных кровотечениях и миоме (в 25% случаев и более) моно- или миксткультурой *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacter* и *Streptococcus agalactiae* [12]. Именно этим можно объяснить частое сочетание ХЭ с гиперпластическими процессами и миомой матки, установленное нашими исследованиями. Кроме того, маточные кровотечения — один из клинических симптомов ХЭ объясняют торможением регенерации функционального слоя эндометрия в связи с поражением базального, нарушением проницаемости сосудов, а также вторичными изменениями функции яичников [7]. Нарушения адекватности реакций эндометрия на гормональную стимуляцию, что было обнаружено нами при анализе "чистых" форм ХЭ у женщин репродуктивного и пременопаузального возрастов, можно объяснить не только морфоло-

гическими изменениями ткани эндометрия, но и дисфункцией его рецепторов [6].

Таким образом, ХЭ может развиваться в любом возрастном периоде, в том числе в пубертатном. Сочетанные формы ХЭ с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки встречаются значительно чаще, чем изолированные. В пубертатном возрасте ХЭ развивается исключительно на фоне гиперпластических процессов эндометрия. Можно полагать, что высокая частота сочетанных форм ХЭ обусловлена гормональным дисбалансом, связанными с ним нарушениями местной и общей иммунной реактивности организма, а также инфицированием полости матки гематогенным и восходящим путем, в том числе сапрофитной и условно-патогенной микрофлорой. В менопаузе кровянистые выделения из половых путей, вызванные ХЭ, могут симулировать неопластический процесс.

Поступила 08.09.98

ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՏԻ ՈՒ ՆԲԱ ՀԱՍՏԱԿՅՎԱԾ ԶԵՎԵՐԸ ՍԱՐՄԵՒ ԵՎ ՎՋԻԿԻ ՈՉ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԲՆՈՒՅԹԻ ՀԻՎԱՆԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԵՏ

Ս.Ա. Կանայան

Խրոնիկական էնդոմետրիտը հանդիպում է հիվանդների բոլոր հասակային խմբերում՝ սկսած դեռահաս տարիքից մինչև դաշտանադադարը նեոարյայ: Խրոնիկական էնդոմետրիտի համակցված ձևերը հայտնաբերվել են զգալիորեն ավելի հաճախ (65,9% դեպքերում), քան նրա մեկուսացված մաքուր ձևերը (20,6% դեպքերում): Գեռահաս հիվանդների մոտ խրոնիկական էնդոմետրիտը զարգանում է միայն արգանդի լորձաթաղանթի հիպերպլաստիկ պրոցեսների հետ: Ռեպրոդուկտիվ հասակի հիվանդների մոտ խրոնիկական էնդոմետրիտը համակցվում է արգանդի լորձաթաղանթի հիպեր- և հիպոպլաստիկ պրոցեսների, միոմայի, էնդոմետրիոզի, վզիկի խողովակի պոլիպների և նրանց տարբեր համակցումների հետ: Այս տարիքային խմբում խրոնիկական էնդոմետրիտի մեկուսացված ձևերը ունեն հետձննդաբերական կամ հետվիժումային (արհեստական) ծագում: Նրանք ուղեկցվում են սպառնացող վիժումով ու ամուսնային:

Նախադաշտանադադարի շրջանում խրոնիկական էնդոմետրիտը ավելի հաճախ համակցվում է արգանդի լորձաթաղանթի հիպերպլաստիկ պրոցեսների, քան հիպոպլաստիկ պրոցեսների եվ միոմայի հետ: Գաշտանադադարի շրջանում խրոնիկական էնդոմետրիտը զարգանում է արգանդի լորձաթաղանթի հասակային հետզարգացման կամ օջախային հիպերպլաստիկ պրոցեսների ֆոնի վրա, իսկ էնդոմետրիտով պայմանավորված արգանդային արյունահոսությունները ընկած են էնդոմետրիումի քաղցրեղի գերախտորոշման հիմքում:

CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS COMBINED FORMS WITH DISEASES OF NON-INFLAMMATORY GENESIS OF CORPUS AND CERVIX OF THE UTERUS

S.A.Kanayan

Chronic endometritis (ChrE) was found in all age groups of patients — from the pubertal to menopausal ages. Combined forms of ChrE were considerably more often revealed (65,9%) than isolated forms (20,6%). In pubertal age ChrE was revealed solely in combination with hyperplastic processes in endometrium. In patients of reproductive age combined forms of ChrE developed on the background of hyper- and hypoplastic processes of endometrium, myoma of uterus, endometriosis, cervical canal polyp and their different combinations.

The isolated forms of ChrE often had a postabortive origin and were accompanied by infertility and abortions. In premenopause ChrE was combined with hyperplastic processes of endometrium, rarely — with hypoplastic processes and myoma of uterus. In menopause ChrE simulated endometrium cancer and usually developed on the background of senile atrophy and focal hyperplastic processes of endometrium.

ЛИТЕРАТУРА

1. Железнов Б.И. Акуш. и гинекол., 1990, 6, с.65.
2. Зайдиева Я.З., Сметник В.П. Акуш. и гинекол., 1990, 6, с.7.
3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1995.
4. Попова Т.В. Акуш. и гинекол., 1990, 6, с. 45.
5. Савельева Г.М., Антонова Л.В. Акуш. и гинекол., 1990, 1, с. 67.
6. Сметник В.П., Тумлович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб., 1995, кн. 2.
7. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб., 1994.
8. Bergstrom S., Limbobo A. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1995, 74, 8, p. 611.
9. Kurman R., Mazur M. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth Edition. Ed. Kurman R., 1995, p. 367.
10. Lancas J., Body G., Quentin R. Contracept. Fertil. Sex., 1986, 14, 5, p. 503.
11. Limbobo A., Folgosa E., Bergstrom S. Gynecol. Obstet. Invest., 1994, 38, 3, p.198.
12. Moller B., Kristiansen F., Thorsen P. et al. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1995, 74, 3, p. 216.
13. Sweet R. Fertil. Steril., 1982, 38, 5, p. 530.
14. Sweet R., Gibbs R. Infectious Diseases of the Female Genital Tract. London, 1985.
15. Wahah S. et al. Int. J. Gynec. Obstet., 1985, 23, 2, p. 153.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Р.А.Абрамян, М.Д.Сафарян, А.Ю.Баяхчянц, О.Л.Соцкая

*/Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци,
Центр пластической уро-гинеко-проктологии "Возрождение" ЛОО ГП
"Наури" МЗ РА, Центр перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: туберкулез гениталий у женщин, урогенитальная инфекция, репродукция, синдром гиперстимуляции яичников, синдром поликистозных яичников, хорионический гонадотропин

Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний и туберкулеза гениталий (ТБГ) является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Значимость проблемы обусловлена увеличением частоты как туберкулеза женских половых органов, так и заболеваний, передающихся половым путем, что в некоторой степени связано с увеличением числа больных СПИДом [7]. В России частота ТБГ за последнее десятилетие возросла вдвое [5].

Относительно же частоты воспалительных заболеваний мочеполовой системы, вызванных моно- и смешанной инфекциями, имеются следующие данные: хламидиоз выявляется у 50% женщин, обратившихся с воспалительными заболеваниями органов малого таза и нижнего отдела половых путей. Данный возбудитель идентифицируется у 40% больных гонореей и трихомониазом [1,3]. По данным различных авторов, наиболее распространенными заболеваниями, передающимися половым путем, являются: хламидиоз [6], трихомониаз, уреаплазмоз и некоторые другие инфекции [8]. Актуальность проблемы обусловлена и тем, что как ТБГ, так и инфекции гениталий часто протекают без выраженных клинических проявлений и нередко осложняются бесплодием и невынашиванием [4].

Другой актуальной проблемой гинекологии является синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в связи с появлением новых репродуктивных методик [2]. СГЯ наиболее часто возникает после овуляции, стимулированной введением человеческого хорионического гонадотропина (ХГ), и развивается на 7-10-й день [1]. Однако он может возникать и после применения других препаратов [2]. Вероятность развития СГЯ

возрастает в период осуществления суперовуляции во время экстракорпорального оплодотворения. Известно, что у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, получавших в предыдущих циклах препараты ХГ, а также при наступлении беременности риск развития СГЯ значительно выше. Чаше он возникает у пациенток с высоким уровнем эстрадиола в крови и в тех случаях, когда после стимуляции овуляции в последующих циклах в яичниках обнаруживается множество кистозных образований [1].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 21 год, поступила в противотуберкулезный стационар с диагнозом: хронический. периметрит, периаднексит, эндоцервицит; туберкулез паховых лимфоузлов (?).

Жалобы на боли в поясничной области, внизу живота, увеличение и болезненность паховых лимфоузлов, субфебрилитет. Заболевание началось после замужества. Наступившая вскоре беременность завершилась самопроизвольным абортom в сроке 12 нед. с последующей абразией полости матки. Отсутствие положительного эффекта после курса противовоспалительной терапии послужило основанием для подозрения на ТБГ.

При обследовании: контакт с туберкулезными больными отрицает, проба Манту с 2ТЕ отрицательная, рентгенограмма легких без патологии, рост 150 см, вес 48 кг, нормостеническая конституция, признаки гиперсутизма отсутствуют, болезненность живота при пальпации в правой подвздошной области, увеличение паховых лимфоузлов с сохранением их подвижности и консистенции. Результаты бимануального исследования: оволощение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно: влагалище нерожавшей женщины, шейка матки цилиндрической формы, отклонена влево, эрозирована, наружный зев щелевидный, выделения умеренные, гнойные. Тело матки в anterversii-flexii ограничено в подвижности. Придатки: слева - увеличен в объеме, болезненный, справа - размеры не увеличены, болезненный. УЗИ: левый придаток с признаками воспаления. Микробиологическое исследование секрета влагалища: лейкоциты в большом количестве, а в отделяемом цервикального канала методом люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые палочки, подозрительные на туберкулез. Произведено 19 посевов отделяемого цервикального канала, менструальной крови, мочи, соскоба эндометрия на БК с использованием среды Финна-2 и Левенштейна-Йенсена.

До получения всех данных обследования начато лечение ex-ivantibus стрептомицином, рифампицином, этамбутолом в течение трех месяцев. После регрессии воспалительного процесса произведено диагностическое выскабливание полости матки. Заключение гистолога: железистая гиперплазия эндометрия по ановуляторному типу.

Спустя три месяца получены отрицательные результаты посевов на БК. Установлен окончательный диагноз - неспецифическое воспаление придатков матки. Неспецифический паховый лимфаденит. Хроническая ановуляция. Диагноз ТБГ исключен.

По окончании курса противовоспалительной терапии в связи с наличием хронической ановуляции произведена стимуляция овуляции кломифен-цитратом по 50 мг х 1 с 5-го по 9-й день менструального цикла. На 14-й день менструального цикла у больной развился СГЯ с повышением температуры до 40°C, сильными болями в животе, выраженным метеоризмом, тошнотой, рвотой, тахикардией и увеличением правого яичника до 5,0х4,0 см в диаметре. Лечение: постельный режим, преднизолон, димедрол, гемодез, индометацин. Через сутки состояние больной стабилизировалось, но размеры правого яичника уменьшились незначительно. В предполагаемый срок очередная менструация не наступила. Базальная температура — выше 37°C. УЗИ: матка незначительно увеличена, справа выявляются три жидкостных образования с перегородками, размером 4,5 х 3,2 см. Мы трактовали состояние как лютеиновую кисту яичника и беременность. Диагноз маточной беременности был установлен через 3–4 недели после задержки месячных. Еще в течение 6 недель сохранялась лютеиновая киста правого яичника. Беременность завершилась преждевременными родами в сроке 32 недели рождением четырех здоровых плодов: двух — женского, двух — мужского пола, весом и ростом соответственно 1450г/40см, 1500г/40см, 1500г/40см, 1600г/40см. Лактационный период длился 6 мес.

Почему СГЯ в такой форме развился после относительно низкой дозы кломифен-цитрата? Нам кажется важным анамнестическое указание на применение в предыдущих циклах лечения по поводу сохранения беременности ХГ. Второй причиной развития СГЯ явились низкий вес и малый рост пациентки. Гирсутизм в качестве фактора, способствующего возникновению синдрома, отсутствовал, что противоречит мнению ряда авторов [2].

Спустя два года больная вновь обратилась с жалобами на боли в пояснице, суставах, внизу живота, гнойные выделения из половых путей, нарушение менструального цикла по типу скудных месячных. Из анамнеза выяснено, что после родов перенесла три искусственных аборта без осложнений, но четвертый аборт сопровождался нарушением менструальной функции по типу олиго-опсоменореи и развитием воспалительного процесса в гениталиях, а также пиелонефрита слева. Обследована: клиническая картина соответствовала описанной во время предыдущего поступления, но в более стертой форме.

Неспецифическое воспаление придатков было расшифровано с помощью кольпоскопии, иммунофлюоресцентных методов анализа (выявление антигенов к *Ch.trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ur.Urealyticum* в эпителиальных клетках цервикального канала методом ПИФ), серологического исследования с использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с фиксированным антигеном *Ch.trachomatis*, выявляющие суммарные хламидийные антитела (преимущественно IgG-антитела), микроскопии мазков с использованием различных методов окраски препаратов, определения антител к токсоплазмам в крови методом РНИФ и их титра, выявления цитомегаловируса человека (НСМВ) методом ИФА и вирусологического исследо-

вания ВПГ-2, Papiloma (HPV) вируса HCMV в мазках, окрашенных по Папаниколау (Pap-Streins).

Получены следующие кольпоскопические данные: эктопия; послеродовой разрыв шейки матки; гнойный эндоцервицит; очаговый и диффузный кольпит; пятна, напоминающие незаконченную зону превращения, дискератоз.

Результаты обследования позволили установить диагноз: хроническая хламидийная, уреаплазменная, трихомонадная, бактериальная урогенитальная инфекция; цервицит; кольпит; двухсторонний аднексит; паховый лимфаденит; Болезнь Рейтера.

Параллельное обследование супруга у андролога выявило наличие хронического простатита с аналогичным спектром возбудителя УГИ.

Из вышеизложенного следует, что хроническая УГИ может вызвать подозрение на ТБГ, и с целью адекватного лечения необходимо соблюдать полный протокол обследования на наличие указанных инфекций. При этом имеет значение кратность посева на БК и оптимизация выбора сред.

Диагностика возбудителей хронической УГИ весьма затруднена и требует применения целого ряда современных методов обследования, включая кольпоскопию, иммунофлюоресцентные методики, серологическую диагностику, микроскопию мазков с использованием различных методов окраски препаратов.

Для профилактики рецидивов и неудач лечения УГИ у супружеской пары необходимо сотрудничество гинеколога с андрологом при условии единого микробиологического контроля у обоих половых партнеров.

Поступила 16.07.97

**ԿԱՆԱՅ ՍԵՌՈՎԱՆ ՕՐԳԱՆՆԵՐԻ ՏՈՒԲԵՐԿՈՒԼՅՈՉԻ ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ
ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ռ. Ա. Արրահանյան, Մ. Դ. Սաֆարյան, Ա. Յու. Բալայիսիյանց,
Օ. Լ. Սոցկայա**

Ներկայացված է սեռական օրգանների բորբոքային հիվանդությունների ախտորոշման ինչպես նաև սեռական օրգանների տուրբերկույլոզի և սեռական ճանապարհով փոխանցվող հիվանդությունների տարբերակիչ ախտորոշման բարդությունը հաստատող կլինիկական դիտարկություն: Նկարագրված է բառապատուղ հղիությանը ընթացող ձվարանների գերխթանման համախտանիշ:

Յույց է տրված, որ խրոնիկական միզասեռական ինֆեկցիան կարող է կասկած առաջացնել տուրբերկույլոզի վերաբերյալ, և աղեկվատ բուժման նպատակով հարկավոր է պահպանել տվյալ ինֆեկցիաների բացառման լիակատար ցանկ՝ օգտագործելով տաթոմոբիոլոգիական և մանրէաբանական հետազոտություններ, ինչպես նաև կոլպոսկոպիա, իմունոֆլյուորեսցենտային եղանակներ, սեռոլոգիական ախտորոշում, տարբեր եղանակներով ներկված քսուկների մանրազննում:

Հաստատված է, որ կլինիֆեն-ցիտրատով ինդուկցված ձվազատման առաջին իսկ ցիկլում ձվարանների գերխթանման համախտանիշի զարգացման վտանգ կա: Թվարկված են համախտանիշի զարգացմանը նպաստող գործոնները:

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GENITAL TUBERCULOSIS

R.A.Abramyan, M.D.Safaryan, A.Yu.Bayakhchians, O.L.Sotskaya

A clinical observation confirming the difficulties connected with diagnosing the genital inflammatory diseases as well as the differential diagnosis of genital TB and diseases transferred by genitals is given.

An ovary hyperstimulation syndrome (OHS) accompanied by the birth of four healthy babies is described. It has been shown that urogenital infection can cause a presumption for genital TB. In order to provide an adequate treatment it is necessary to follow the full protocol to exclude the given infections by means of pathomorphological and microbiological tests as well as colposcopy, immunofluorescence methods, serological diagnostics, smear microscopy applying various methods of colouring.

There is a risk of OHS development just in the first cycle of inducing ovulation by Clomiphencitrate. Factors promoting the OHS course are given here.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вихляева Е. М., Кулаков В. И., Серов В. Н. и др.* Справочник по акушерству и гинекологии, под ред. Савельевой В. Г. М., 1992.
2. *Пиеничникова Т. Я.* В кн.: Бесплодный брак. М., 1991, с.159.
3. *Сметник В. П., Тушилович В. Г.* В кн.: Неоперативная гинекология /Руководство для врачей/. СПб, 1995, с. 67.
4. *Barbara A., Majeroni M.D.* American Family Physician. New York, June 1994, p.1825.
5. *Kolachevskaja E.N., Antipova N.B., Rzhavskov Ml.* Probl. Tuberc., 1994, (6), p. 26.
6. *Woods G. L., Bryan J. A.* Arch. Pathol. Lab. Med., 118, 483, 1994, p. 665.
7. *Arora V.K., Johri A., Arora R., Rajaram P.* Tuber. Lung Dis., 1994 Jun., 75(3), p. 239.



НОВОЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СУБАТРОФИЙ И АТРОФИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Н.Д.Гзгзян, М.В.Исаян

*/Республиканский офтальмологический центр/
375066 Ереван, ул. Фучика, 30*

Ключевые слова: зрительный нерв, атрофия, лечение, атропин, стрихнин

Субатрофия и атрофия зрительного нерва характеризуются побледнением диска зрительного нерва, значительным сужением сосудов глазного дна, а также резким снижением зрительных функций, приводящим к необратимой слепоте и тяжелой инвалидности.

Офтальмологическую картину атрофированного диска зрительного нерва впервые описал в 1853 г. Адольф Кокциус, особо подчеркнув «белый цвет соска с блеском, подобным блеску сухожилий».

Причиной субатрофии и атрофии зрительного нерва могут служить всевозможные патологические процессы в зрительном нерве и окружающих его тканях (инфекция, дегенерация, отек, повреждение, сдавление, различного рода интоксикация), сетчатке, заболевания центральной нервной системы, гипертоническая болезнь, расстройства кровообращения, наследственные заболевания, аллергические процессы, диабет [1,3].

Лечение при субатрофии и атрофии зрительного нерва, кроме этиологического воздействия на течение процесса, сводится в основном к улучшению кровообращения и поддержанию функции сохранившихся волокон зрительного нерва за счет стимуляции обменных процессов.

В настоящей работе изложены результаты поиска наиболее оптимального метода лечения больных субатрофией и атрофией зрительного нерва различной этиологии.

В течение последних 7 лет под нашим наблюдением находились 28 больных (35 глаз). В 21 случае была диагностирована субатрофия, а в 14 — атрофия зрительного нерва различной этиологии и степени выраженности. Все больные получали обычное комплексное лечение: сосудорасширяющие средства (никотиновая кислота, сермион, трентал, но-шпа или никошпан), витаминотерапия (витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин А, поливитамины), тканевая терапия (экстракт алоэ, ФиБС, стекловидное тело, тауфон), противосклеротическая терапия (мисклерон), АТФ, осмотерапия (10% раствор хлористого натрия, 40% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой, 40% раствор уротропина,

биохинол), антибиотики, физиотерапевтическое лечение. Однако известно, что даже такая интенсивная терапия зачастую не дает ощутимого эффекта. Поэтому мы применили, кроме общепринятого лечения, комбинацию 0,1% атропина с 0,1% стрихнином по 0,5 мл.

При лечении больных с субатрофией и атрофией зрительного нерва любой этиологии большое значение имеет давность развития изменений в зрительном нерве. По этому показателю наши больные подразделены следующим образом: до года — 9 больных (14 глаз), от 1 года до 5 лет — 10 больных (11 глаз), от 6 до 10 лет — 7 больных (6 глаз), более 10 лет — 2 больных (4 глаза).

Причиной субатрофии и атрофии зрительного нерва в основном являлись черепно-мозговые травмы, воспалительные процессы различного происхождения, гриппозная инфекция.

Острота зрения у больных с субатрофией зрительного нерва при поступлении колебалась от светоощущения с правильной проекцией света до 0,1 у 11 больных (15 глаз), от 0,2 до 0,5 — у 3 больных (6 глаз). У больных с уже начавшейся атрофией отмечалась более низкая острота зрения. Так, 10 из 14 глаз имели остроту зрения в пределах от светоощущения с неуверенной проекцией света до 0,1, а на 4 глазах — в интервале от 0,2 до 0,5.

Всем больным было назначено комплексное лечение с добавлением 0,1% раствора атропина (0,5 мл) парабульбарно и 0,1% раствора стрихнина (0,5 мл) подкожно в область виска пораженного глаза в течение 10 дней.

В результате проведенного лечения у большинства больных с субатрофией зрительного нерва наблюдалось порозовение диска зрительного нерва, улучшение трофики, расширение сосудов сетчатки и поля зрения, а также повышение остроты зрения: до 0,1 — у 8 больных, в пределах 0,2–0,5 — у 10 больных, 0,6–1,0 — у 6 больных и лишь у одного больного этой группы острота зрения осталась на низком уровне.

Более скромные результаты получены у больных с атрофией зрительного нерва, хотя и у них прослеживалась тенденция к некоторому повышению остроты зрения и расширению поля зрения. У 3 больных этой группы лечение оказалось неэффективным. Это были больные, у которых давность процесса достигала двух десятков лет.

Полученные результаты сочетанного комплексного лечения субатрофии и атрофии зрительного нерва различной этиологии и давности позволяют рекомендовать предложенную нами методику для широкого применения.

Поступила 10.04.98

ՏԵՍՈՂԱԿԱՆ ՆՅԱՐԳԻ ՍՈՒԲԱՏՐՈՅԻԱՅԻ ԵՎ ԱՏՐՈՅԻԱՅԻ ՆՈՐ
ՀԱՍՏԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՈՒՄ

Ն.Դ.Գզգյան, Մ.Վ.Իսայան

Մեր հսկողության տակ համակցված բուժում են ստացել 28 հիվանդ (35 աչք), որոնցից 21-ը տեսողական նյարդի սուբատրոֆիայով, 14-ը՝ տեսողական նյարդի ատրոֆիայով: Բացի ընդունված բուժումից այս հիվանդները ստացել են 0,1% -0,5 մլ ատրոպին պարաբուլբար և 0,1 % ստրիխնին 0,5 մլ ենթամաշկային 10 օրվա տևողությամբ:

Հիվանդների մեծամասնության մոտ արձանագրվել են դրական արդյունքներ:

NEW COMPLEX TREATMENT OF SUBATROPHIA AND ATROPHIA
OF THE OPTICAL NERVE

N.D.Gzgzyan, M.V.Isayan

In 28 patients (35 eyes) with subatrophia of the optical nerve in 21 cases, and atrophia of the optical nerve in 14 cases on the background of the well-known medical treatment we used 0,5 ml of 0,1% atropine solution in peribulbar injection in combination with 0,1% strychnine solution in subcutaneous injection in the area of the temple during 10 days. In majority of patients we received positive results.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов И.И. Клиническая офтальмология, 1979, с. 115.
2. Трон Е.Ж. В кн.: Заболевания зрительного пути. М., 1955, с. 163.
3. Трон Е.Ж. В кн.: Руководство по глазным болезням. М., 1962, с. 171.



ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА

М.Е.Миракян, М.З.Григорян, М.С.Петросян

*/Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци,
кафедра кожных и венерических болезней/
375025, Ереван, ул.Корюна, 2*

Ключевые слова: герпетиформный дерматит Дюринга, климактерический период, аденома предстательной железы

Герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) (Dermatitis herpetiformis) — хроническое, доброкачественное, рецидивирующее кожное заболевание, которое в настоящее время считается полиэтиологическим и представляет собой реакцию организма на экзо-, а иногда и эндогенные аллергены, в том числе на клетки опухолевых тканей [9]. В настоящее время ГДД относят к синдрому нарушенного всасывания в тонком кишечнике (синдром мальабсорбции), обусловленному необычной чувствительностью организма по отношению к клейковине, а также изменениями слизистой оболочки в виде уплощения ворсинок и лимфоцитарной инфильтрации [6]. Согласно аутоиммунной теории этиологии ГДД важное значение имеет токсикоаллергический компонент, а также аутоиммунные процессы. Последнее доказывается внедрением IgA в базальную мембрану пораженной кожи и слизистой, который определяется при помощи прямой РИФ [1,4]. Различные клинические формы заболевания объясняются неодинаковой интенсивностью реакции на разные антигенные воздействия.

Кожные проявления ГДД полиморфны и симметричны и состоят из эритематозных, уртикатных пятен с серпигинирующими краями, папул, а также диффузных сгруппированных напряженных везикул. Несмотря на обычно благоприятный прогноз, часто повторяющиеся тяжелые рецидивы приводят к инвалидности [2].

Заболевание достаточно описано в литературе, но вследствие неполной освещенности этиологии, патогенеза, а иногда и дифференциальной диагностики исследования в этом направлении представляют определенный интерес.

Материал и методы

Обследовано 15 больных ГДД (8 женщин, 7 мужчин), лечившихся в кожном отделении Республиканского центра дерматовенерологии, в возрасте до 25 лет (1 больной); 50–60 (2); 60–70 (4); 70–80 (4); 80–90 (4). Всем больным было проведено цитологическое исследование мазков-отпечатков: акантолитических клеток не обнаружено. Симптомы Никольского и Асбо-Гансена отрицательны. Был определен уровень эозинофилии в пузырной жидкости и крови.

Результаты и обсуждение

При первичном обращении диагноз ГДД был поставлен 6 больным. В остальных случаях предварительный диагноз (печесуха взрослых, пузырчатка, распространенная пиодермия, красный плоский лишай, акродерматит Галлопо, аллергический дерматит, герпес беременных) в ходе клинических и лабораторных исследований не подтвердился, и был установлен ГДД. У 2 больных первоначальный диагноз ГДД на основании дальнейших исследований был изменен на артроз и острую экзему, осложненную пиодермией. Интересно отметить, что в литературе описано клиническое течение ГДД, протекающее по типу артроза, экземы, а также сочетания ГДД с красным плоским лишаем, саркомой Капоши и др. [9]. Ретроспективное изучение историй болезни этих больных позволяет предположить, что в данных случаях было сочетание этих заболеваний. У 1 больной наблюдалось сочетание ГДД с нейродермитом. Спустя 2 года после стационарного лечения оказалось, что в настоящее время признаки ГДД отсутствуют, но проявления нейродермита сохраняются.

В анамнезе некоторые больные отмечают различные факторы, предшествующие заболеванию: действие лекарственных веществ (4), различных химических веществ (2), нервный стресс (2), переохлаждение (1). Исследования терморегуляционных рефлексов на воздействие холода у больных хроническим пузырным дерматозом выявили серьезные нарушения терморегуляционных способностей [10]. Возможно, нарушения могут служить одним из патогенетических факторов дерматита.

Мы обратили особое внимание на гормональные сдвиги у обследованных больных — 14 больных (как мужчины, так и женщины) находились в климактерическом периоде. Одна больная (25 лет) была беременна. Как известно, в пременопаузе происходят гормональные сдвиги: снижается концентрация в плазме крови эстрадиола при неизменной продукции желтым телом прогестерона. Позднее происходит снижение секреции обоих гормонов [1]. При беременности также увеличивается содержание прогестерона по сравнению с эстрогенами.

Все мужчины находились в климактерическом периоде (65–89 лет). Климактерические гормональные сдвиги у 5 из них усугублялись наличием аденомы простаты. Изменения секреторной активности яичек у больных аденомой предстательной железы (АПЖ) сопровождается качес-

твенными и количественными сдвигами в секреции половых гормонов — андрогенов и эстрогенов. Наиболее характерными чертами андрогенного обмена у больных АПЖ является изменение соотношения андростерона и этиохоланолона, обусловленное в основном усилением экскреции этиохоланолона. Относительное снижение выделения андростерона свидетельствует об ослаблении гормонпродуцирующей активности яичек, секретирующих тестостерон. Кроме того, у больных АПЖ, в отличие от здоровых мужчин того же возраста, наблюдается уменьшение количества больших клеток Лейдига, являющихся наиболее активно андрогенпродуцирующими элементами яичек. Исследования эстрогенного метаболизма у больных АПЖ показали, что в большинстве случаев повышается экскреция эстрогенов и изменяется соотношение эстрогенных фракций (эстрон, эстрадиол, эстриол). Морфологические и гистохимические исследования клеток Сертоли в яичках больных АПЖ показали нарастание числа фолликулярных клеток с повышенной секреторной активностью, которые являются источником секреции тестикулярных эстрогенов [7]. Таким образом, для мужчин климактерического периода также характерны гормональные сдвиги, которые проявляются снижением продукции андрогенных и усилением продукции эстрогенных гормонов.

У наблюдаемых больных кожные высыпания чаще располагались на разгибательных поверхностях конечностей, на плечах, крестце, ягодицах. Высыпанию предшествовало чувство зуда и жжения. Пузыри, наполненные прозрачным, а в некоторых случаях мутным содержимым, возникали на фоне эритематозных пятен. У 4 из них была поражена также слизистая оболочка полости рта. Напряженные подэпителиальные пузыри размером с горошину с прозрачным содержимым и толстой покрывкой были локализованы у 2 больных на слизистой твердого неба, у 2 — по всей поверхности слизистой оболочки. Слизистая вокруг пузырей была слегка отечна и гиперемирована. После вскрытия пузырей образовывались эрозии, или пузыри подсыхали с образованием медово-желтых или кровянисто-бурых корок, под которыми постепенно происходила эпителизация. После заживления пузырей на коже оставалась пигментация, на слизистой следов не было. В мазках-отпечатках акантолитических клеток не обнаружено.

Одним из характерных диагностических тестов ГДД признана эозинофилия пузырной жидкости. Хотя в литературе этот вопрос освещен противоречиво — одни считают, что эозинофилия пузырной жидкости большого диагностического значения не имеет, другие не отрицают связи между количеством эозинофилов в пузырной жидкости и тяжестью заболевания. Но, учитывая вероятность иммунной природы ГДД и функции эозинофилов (разрушение чужеродных белков, комплексов антиген-антитело, фагоцитоз гранулярных базофилов и тучных клеток), можно объяснить высокую эозинофилию в пузырной жидкости при ГДД, а различный ее уровень — разной способностью организма отвечать на воздействующие факторы.

Нашими исследованиями выявлен параллелизм между эозинофилией крови (2-25%) и пузырной жидкости (5-80%). Лишь в некоторых случаях этого параллелизма нет. Обращает на себя внимание параллелизм между эозинофилией пузырной жидкости и давностью заболевания. При давности болезни до 2,5 месяцев эозинофилия в пузырной жидкости достигает 80%, в 3 месяца наблюдается резкое снижение этих цифр до 5% (3 больных), а затем она вновь повышается, не достигая прежнего уровня. Связи между возрастом, полом и эозинофилией нами не замечено.

В заключение необходимо отметить, что гормональные сдвиги в климактерическом периоде, а также при АПЖ, возможно, являются одним из патогенетических факторов ГДД. В ходе наблюдений выявлен определенный параллелизм между эозинофилией крови и пузырной жидкости, а также зависимость уровня эозинофилии от давности болезни.

Поступила 28.03.98

ԳՅՈՒՐԻՆՎԻ ՀԵՐՊԵՍԱԶԵՎ ՄԱՇԿԱԲՈՐԲԸ

Մ.Ե.Միրաքյան, Մ.Զ.Գրիգորյան, Մ.Ս.Պետրոսյան

Հսկողության տակ գտնվել են Գ-յուրինգի հերպեսաձև մաշկաբորբով տառապող 15 հիվանդ՝ 14-ը 50-90 տարեկան հասակում (7 կին, 7 տղամարդ), մեկը՝ հղի (25 տարեկան):

Նկատվել է հիվանդության սկզբի և ընթացքի կապվածությունը կլինակտերիկ շրջանում տեղի ունեցող սեռական հորմոնների արտադրման տեղաշարժի, ինչպես նաև շագանակագեղձի ադենոմայի հետ:

Լաբորատոր հետազոտությունների միջոցով հայտնաբերվել է հիվանդության սկզբնական փուլերում և ռեցիդիվների ժամանակ երզնուֆիլիայի զգալի բարձրացում բշտային հեղուկում և արյան մեջ:

DURING'S DERMATITIS HERPETIFORMIS

M.E.Mirakian, M.Z.Grigorian, M.S.Petrosian

15 patients with During's dermatitis herpetiformis have been observed: 14 at the age of 50 - 90 (7 women, 7 men), one 25-year-old pregnant. It has been revealed that the onset and the course of the disease depend on the changes of sexual hormone secretion in the climacteric period as well as on the adenoma of prostate. The laboratory studies have estimated significant increase of eosinophils in the vesicle fluid and blood in the prodromal stage and in recurrence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Մաշկիչիյունի Ա. Լ. Կուրիսի Ա. Ա. "Մաշկային և վներական հիվանդություններ" Երևան 1996թ.
2. БМЭ, т. 7, с. 544.
3. Боровский Е. В., Машкиллейсон А. Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М., 1984.
4. Иванова О. Л. Кожные и венерические болезни. М., 1997.
5. Пашков Б.М., Стоянов Б.Г., Машкиллейсон А.Л. Поражение слизистой оболочки полости рта и губ при некоторых дерматозах и сифилисе. М., 1970.
6. Павлов С.Т., Шапошникова О.К. Кожные и венерические болезни. М., 1985.
7. Портной А.С. Хирургическое лечение аденомы и рака предстательной железы. Л., 1979.
8. Смелова Н.С., Мизокова Т.П. Вестник дермат. и венер., 1974, 6, с. 7.
9. Торсуев Н.А., Шеклаков Н.Д., Романенко В.Н. Буллезные дерматозы. М., 1979.
10. Торсуев Н.А., Романенко В.Н. Вестник дермат. и венер., 1974, 1, с. 28.
11. Хрунова А.П., Зерцалова Г.Н. Вестник дермат. и венер., 1972, 5, с. 39.
12. Шифрин А.Р., Томашиевский Д.И. Вестник дермат. и венер., 1972, 5, с. 75.



НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

**ТАКТИКА ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ
ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ
ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ
(опыт работы в зоне землетрясения в Армении 1988 г.)**

История стихийных бедствий и массовых катастроф, по имеющимся литературным данным, свидетельствует, что наиболее вероятными отрицательными последствиями являются эпидемические вспышки инфекционных заболеваний [4], которые возможно избежать лишь при своевременном и четком проведении целенаправленных профилактических и противоэпидемических мероприятий [1,2,6,8].

Вследствие разрушительного землетрясения в Армении (1988 г.) как в зоне бедствия, так и в республике в целом сложилась чрезвычайно сложная ситуация, чреватая угрозой возникновения эпидемических вспышек ряда особо опасных инфекций, что было обусловлено наличием ряда факторов. Основным из них являлось наличие в зоне бедствия одного из трех действующих очагов чумы и туляремии — Зангезуро-Карабахский, Ленинаканский и Присеванский.

Ленинаканский мезоочаг охватывает 9 сельских районов этого региона и города Ленинакан, Кировакан, Спитак и Степанаван общей площадью 600 тыс.га. До землетрясения на территории мезоочага проживало около 1 млн человек, в том числе непосредственно на энзоотической территории — 500 тыс. За последние десятилетия на территории мезоочага постоянно регистрировались эпизоотии чумы и туляремии у грызунов. Достаточно сказать, что только за предшествующие землетрясению 10 лет (1979—1988 гг.) в этом мезоочаге было выделено 768 культур возбудителей чумы и туляремии, в том числе 564 чумного и 204 туляремиального микробов. Об опасности распространения чумы и туляремии в зоне бедствия свидетельствовали и данные о заболеваемости этими инфекциями среди людей.

Хотя природные очаги чумы и туляремии в Армении установлены сравнительно недавно (в 50-е годы), однако исторически они существовали веками. Еще более 150 лет назад были описаны случаи чумы в Армении [8] именно в регионе, охватывающем зону землетрясения. Так, в 1840 г. были описаны случаи чумы на территории нынешнего Степанаванского района, где в одном населенном пункте было зарегистрировано 94 случая, 14 — с летальным исходом, а в 1841г. в поселке Спитак из 634

жителей заболело чумой 329, из которых 93 умерли. В дальнейшем в виде отдельных случаев чума в Армении регистрировалась в 1863, 1872, 1874 гг., а также во время Русско-турецкой войны 1877–1878 гг.

За последние десятилетия в результате проведения плановых целенаправленных профилактических мероприятий вспышек чумы среди населения не было зарегистрировано. Тем не менее угроза их возникновения существовала, о чем свидетельствуют данные о постоянной регистрации эпизоотии среди грызунов, а также отдельные случаи заболевания чумой в разные годы, в частности, в 1958 г. в селе Артагох Спитакского района и в 1975 г. в селе Вагуди Сисианского района [5] по одному случаю заболевания чумой. Что касается заболеваний туляремией среди людей, то начиная с 1950-х гг., такие случаи периодически регистрировались в разных районах (г. Ленинакан, Красносельский, Мартунинский, Севанский, Октемберянский районы) [3,7] в виде отдельных случаев, а также водных вспышек (в 1964 г. в с.Тохлуджа Красносельского района – 12 случаев; в 1974 г. в Севанской психиатрической больнице – 70 случаев). Настораживал тот факт, что перед самым землетрясением в граничащем с Арменией Богдановском районе Грузии имела место водная вспышка туляремии – более 200 человек [6].

Осложнению эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям способствовало наличие и некоторых других факторов: под завалами в зоне землетрясения оказалось большое количество зимних запасов пищевых продуктов, а в сельской местности практически весь нереализованный урожай зерна, картофеля, капусты и других сельхозпродуктов, что могло бы стимулировать размножение грызунов – основных разносчиков чумы и туляремии. Серьезное беспокойство вызывал разрушенный вследствие землетрясения крупнейший в республике Спитакский элеватор, где имелся нереализованный резерв зерна и муки в количестве нескольких тысяч тонн. Территория элеватора находилась в непосредственной близости от природных очагов чумы и туляремии, где постоянно шла эпизоотия среди грызунов.

Неблагоприятная ситуация складывалась и по другим особо опасным инфекциям, в частности по сибирской язве и бруцеллезу: только в четырех районах зоны бедствия – Ахурянском, Анийском, Гукасянском и Амасийском имелось 51 неблагополучное хозяйство по зоонозным инфекциям. В отдельных районах показатель заболеваемости бруцеллезом превышал среднереспубликанский 1988 г. в 4 (Спитакский район), в 6 (Амасийский район) и в 13 раз (Апаранский район), тогда как среднереспубликанский показатель, в свою очередь, превышал среднесоюзный в 2,5 раза. Периодически регистрировавшиеся случаи сибирской язвы в указанных районах зоны бедствия ухудшали ситуацию, особенно с учетом возможности распространения сибироязвенных спор вследствие проведения широкомасштабных земельных работ в зоне расположения неблагополучных хозяйств. Сложилась благоприятная ситуация также для возникновения и распространения сыпного тифа. Этому в известной степени способствовали сложные социально-

гигиенические условия, в которых оказалось население, большое скопление людей в стесненных, не имеющих элементарных гигиенических условий местах проживания при разрушенных и нефункционирующих объектах коммунально-бытового обслуживания.

С целью обеспечения контроля за эпидемиологической ситуацией по особо опасным инфекциям в населенных пунктах зоны землетрясения комплексные профилактические и противоэпидемические мероприятия проводились одновременно против источника и резервуаров инфекции, возможных путей передачи инфекции.

Силами противоэпидемических бригад, укомплектованных сотрудниками специализированных противоэпидемических бригад из ряда противочумных учреждений страны, специалистами местной санэпидслужбы и научно-исследовательских учреждений, ежедневно проводились обходы среди населения с целью выявления инфекционных больных. При этом особое внимание уделялось выявлению больных с ангиной, лимфаденитом, пневмонией, которые подлежали немедленной госпитализации. В специально организованных отделениях госпитализировались больные с подозрением на чуму и туляремию. Для этого были задействованы здания соответствующих противочумных учреждений, дислоцированных в зоне землетрясения. Среди населения проводилась широкая санитарно-разъяснительная работа по особо опасным инфекциям, а работники лечебно-профилактических учреждений получали инструктаж о клинике и диагностике чумы и туляремии, о тактике при выявлении подозрительных случаев.

Большая работа проводилась по истреблению грызунов в природных очагах зоны бедствия на площади около 20 млн.м². В отдельных местах работа по борьбе с грызунами проводилась более массированно и целенаправленно с учетом опасности развития эпизоотологической ситуации.

Целенаправленная работа проводилась по истреблению синантропных грызунов в населенных пунктах и созданию безгрызунных зон. Только в Спитакском районе и г. Ленинакане такие зоны составляли 251 тыс. м², что дало возможность ликвидировать эпизоотию чумы и туляремии и опасность возникновения этих инфекций среди населения и строителей.

В комплексе профилактических мероприятий были широко применены прививки против чумы и туляремии. В районах зоны бедствия прививкам против чумы подверглись более 6 тысяч людей (только среди угрожаемых контингентов). Что же касается профилактических прививок против туляремии, то многолетний опыт убедил нас в высокой эффективности этого средства профилактики. Благодаря профилактическим прививкам в сочетании с другими комплексными мерами в Армении за предшествующие землетрясению десятилетия удалось добиться значительных успехов — среди населения неблагополучных районов довести заболеваемость до единичных случаев, что явилось благоприятным фоном и для проведения дополнительных мероприятий, обеспечивающих эпидемиологическое благополучие по этой инфекции.

С целью обеспечения надежности и усиления защищенности населения в зоне землетрясения в более уязвимых районах проводили дополнительные профилактические мероприятия, в частности массовые прививки против туляремии среди сельского населения и строителей, а также выборочно среди контингента риска в городской местности. Вакцинации и ревакцинации против туляремии в районах зоны бедствия подверглись около 126 тыс. человек (96-98%).

Для предупреждения возникновения и распространения сыпного тифа проводились ежедневные массовые медицинские осмотры населения с целью выявления случаев педикулеза. Во всех выявленных случаях лица с педикулезом были взяты на учет и подвергались обработке. Только за первые два месяца после землетрясения (январь-февраль 1989 г.) число лиц, проверенных на педикулез, составляло около 395 тыс.

Активная работа была проведена по восстановлению и возобновлению работы объектов коммунально-бытового обслуживания. До решения этой проблемы обслуживание населения и строителей обеспечивали специальные банно-прачечные поезда в разных точках зоны.

Одновременно проводились комплексные профилактические и противозидемические мероприятия и против других особо опасных инфекций с учетом особенностей их эпидемиологии и профилактики.

Благодаря проведенным в зоне землетрясения целенаправленным комплексным мероприятиям удалось взять под контроль эпизоотологическую и эпидемиологическую ситуации и избежать эпидемических осложнений по особо опасным инфекциям. Об эффективности проведенной работы свидетельствует отсутствие случаев заболеваний особо опасными инфекциями, в частности чумой, туляремией, сыпным тифом, среди населения зоны землетрясения и в республике в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Е.П., Тулутова А.А. Медицина катастроф. Мат. межд. конф. М., 1990, с.177.
2. Майрапетян А.Х., Суворова А.Е., Хажакян Г.К. и др. Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990, с.179.
3. Мнацаканян А.Г., Майрапетян А.Х., Шехижян М.Т. и др. Тез. докл. IV краевой научно-практической конф., посвященной природной очаговости, эпидемиологии и профилактике особо опасных инфекционных болезней. Ставрополь, 1978, с.55.
4. Мотавкина Н.С. Медицина катастроф. Мат. межд. конф. М., 1990, с.110.
5. Овасяня О.В. Последние случаи чумы в Армении. Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены. Ереван, 1992, с.50.
6. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Майрапетян А.Х. и др. Гражданская оборона СССР. М., 1990, с.62.
7. Руднев М.М., Мнацаканян А.Г., Майрапетян А.Х. и др. Проблемы особо опасных инфекций, в. 2. Ставрополь, 1973, с.146.
8. Суворова А.Е., Хажакян Г.К., Галоян В.О. и др. Актуальные вопросы эпидемиологии и гигиены. Ереван, 1992, с.108.

А.Х.Майрапетян
НИИ гигиены окружающей среды
и профилактической токсикологии МЗ РА

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОГО НАДЗОРА В ЗОНЕ СТИХИЙНОГО БЕДСТВИЯ

Практические уроки землетрясения в Армении 1988 года подчеркнули особую важность подготовки специалистов по медицине катастроф вообще и "экстремальной" эпидемиологии в частности [1,2]. Данные мировой литературы по этому вопросу [5,6] и личный опыт по обеспечению эпидемиологического благополучия в зоне стихийного бедствия легли в основу разработки принципов организации государственного санитарного надзора в экстремальной ситуации [3,4].

Заслуживает внимания, что в развивающихся странах даже при наличии высококвалифицированных медицинских кадров возникают серьезные проблемы в организации интенсивной помощи на догоспитальном этапе, в частности трудности с транспортом, который большей частью не приспособлен для использования в экстремальных условиях. Возникают трудности в решении вопросов санитарии, гигиены, организации питания, устройства жителей, оказавшихся в пораженных районах. Все это приводит к необходимости решения огромного количества проблем, встающих перед санитарно-эпидемиологической службой.

Санитарно-эпидемиологическая служба в чрезвычайной ситуации, вызванной стихийным бедствием, должна основываться на следующих принципах.

Первый принцип. *Организация мероприятий по борьбе с инфекционными заболеваниями.* Обычно мероприятия проводятся строго с целью ликвидации определенной инфекции. Так, нарушение водопровода требует мероприятий по борьбе с дизентерией, брюшным тифом; случай кори в детском саду — мероприятий по предотвращению последующих случаев кори в организованном коллективе. В экстремальных условиях работа организуется одновременно по всем направлениям, поскольку возможно возникновение заболеваний как с фекально-оральным, воздушно-капельным механизмами передачи, так и природно-очаговых. Очень важным в данном аспекте является учет сезона (миграция грызунов в населенные пункты, миграция населения из зоны и в зону бедствия и т.д.).

Второй принцип. *Организация противозидемических работ одновременно по всем возможным направлениям с учетом краевой патологии и важнейших социально-экологических и природно-географических факторов.*

Говоря о структуре проводимых мероприятий, мы имеем в виду "специальную группу", которая включает мероприятия, направленные против источника инфекции, на прерывание механизма передачи и на повышение иммунитета населения. Это подтверждает вышесказанное: инфекции

нет, и тем не менее проводится весь набор мероприятий по всем звеньям эпидемиологической цепи. Это единственно правильный принцип организации работы, дающий высокий эффект и оправдавший себя во время землетрясения в Армении (таблица).

Таблица

Основные показатели заболеваемости гриппом, ОРВИ и вирусным гепатитом в зоне стихийного бедствия до и после землетрясения (на 100 000 населения)

Нозология	Город	1986 г.	1987 г.	1988 г.	1989 г.
Грипп и ОРВИ	Ленинакан	2721	1889	3524	942
	Кировакан	5453	3560	7344	1222
Вирусный гепатит	Ленинакан	37,4	33,9	20,6	7,74
	Кировакан	55,2	44,4	30,6	3,6

Третий принцип. *Одномоментная организация всех видов мероприятий, направленных против источника инфекции, на прерывание факторов передачи и повышение невосприимчивости населения.*

Основными задачами службы в условиях стихийного бедствия являются:

1. Предотвращение возникновения случаев инфекционных заболеваний и проведение соответствующих мероприятий.
2. Своевременная осведомленность санитарно-эпидемиологических учреждений и вышестоящих организаций здравоохранения о выявлении случаев инфекционных заболеваний в целях принятия всех необходимых мер для предотвращения их распространения или возникновения эпидемических вспышек. Таким образом, может быть осуществлена цель — обеспечение противоэпидемического благополучия населения на данной территории.

Четвертый принцип. *Проведение мероприятий оперативно в максимально короткий срок.*

В зоне стихийного бедствия службы развернули свою деятельность в полном объеме уже до истечения первых суток после землетрясения, а авангардная группа — нескольких часов.

Пятый принцип. *Экстренная служба существует до тех пор, пока не организуются все структуры территориальной службы гигиенического и противоэпидемического надзора до конца периода эпидемиологической реабилитации.*

Шестой принцип. *Экстренная противоэпидемическая служба организуется не только в зоне стихийного бедствия, но и по региону в целом (с учетом пути миграции населения, транспортировки, дислокации пораженных и т.д.).*

По эпидемическому значению экстренная служба медицины катастроф приближается к службе военного времени, однако имеет существен-

ное отличие. Катастрофа (землетрясение) характеризуется внезапностью и возникает на фоне стабильного жизненного стереотипа. Среда обитания меняется мгновенно (погибшие и искалеченные жизни, разрушения). Исходя из этого, важно учитывать следующие факторы: тяжелое психоземotionalное состояние населения и работающих, а также необходимость организации работы "с нуля".

Дальнейшие обобщения и анализ принципов работы противоэпидемической службы в экстремальной ситуации позволят подойти к разработке научно обоснованных подходов при ликвидации последствий катастрофических стихийных бедствий, что получило название "Disasters Technology" (технология катастроф).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Е.П., Тулунова А.А. Медицина катастроф. Мат. межд. конф. М., 1990, с. 97.
2. Кондрусев А.И., Шестопалов Н.В. В кн.: Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М., 1993, с. 79.
3. Майрапетян А.Х. В сб.: Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1990, с. 178.
4. Майрапетян А.Х. Сб. трудов ЕрГМУ, том 1. Ереван, 1997, с. 90.
5. Emergency Health Services After Natural Disasters. Washington, Pan American Health Organization, 1981, p. 26.
6. Planning and Organization of Emergency Medical Services. Copenhagen, WHO/Euro, 1981 p. 123.

А.Х.Майрапетян
НИИ гигиены окружающей среды
и профилактической токсикологии МЗ РА

МОДЕЛЬ ОПТИМАЛЬНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ

Основной темой данного исследования является вопрос определения наиболее оптимальных форм и областей финансирования системы здравоохранения, причем более пристальное внимание уделено финансированию отрасли за счет государственных средств, хотя предлагаемая методика применима по отношению к любому источнику финансирования.

Исследуемый вопрос рассматривается многими группами исследователей, которые пришли к единогласному заключению относительно критерия эффективности финансирования сферы здравоохранения: согласно общему мнению, эффективность вложений в здравоохранение определяется соотношением улучшения показателей здоровья населения к затратам, за счет которых произошло это улучшение.

Основным вопросом, остающимся открытым до сих пор, является объективное количественное определение показателей здоровья, а также формализация факторов, объективно влияющих на эти показатели и могущих быть измененными за счет внешнего воздействия. С целью изучения вышеуказанных вопросов в данной работе нами была рассмотрена роль различных источников финансирования и воздействия в сфере здравоохранения, в частности — значение государственного воздействия на данную сферу.

По нашему мнению, в отличие от остальных сфер жизнедеятельности, центральная роль государства в сфере здравоохранения не вызывает сомнения. Такая роль обусловлена следующей группой факторов:

1) многие медицинские услуги являются общественными благами, и государство должно гарантировать возможность их получения всеми слоями общества;

2) многие медицинские услуги обладают значительным внешним эффектом и их потребление одним человеком влияет на интересы других лиц. В данном случае роль государства состоит в поддержке и распространении действий, имеющих положительный внешний эффект, и ограничении действий, обладающих отрицательным внешним эффектом;

3) параллельно увеличению социальной роли государства задача сокращения бедности приобретает принципиальное значение, в особенности в развивающихся странах, а также в странах с высокой степенью поляризации доходов населения. С данной точки зрения, необходимость государственного воздействия обусловлена необходимостью сокращения бедности путем предоставления гарантированного пакета медицинских услуг наиболее необеспеченным слоям населения;

4) сфере здравоохранения присущи хозяйственно-экономические закономерности, часто кардинально отличающиеся от других сфер хозяй-

ственной жизни и приводящие к сбоям функционирования рыночных механизмов в здравоохранении. Это явление объясняется целым рядом причин:

- организация предоставления основных клинических услуг в большинстве случаев является крайне капиталоемкой, чем объясняется затруднение вхождения в рынок новых поставщиков этих услуг, что, в свою очередь, обуславливает низкий уровень конкуренции среди крупных производителей медицинских услуг, а также — отсутствие стимула к повышению их качества;
- асимметрия распределения информации между производителями и потребителями медицинских услуг приводит к нерациональному использованию ресурсов здравоохранения: принимая решения относительно видов и количества услуг, необходимых больному, и одновременно предоставляя эти услуги (от чего зависит оплата его труда), врачи часто заинтересованы в "перелечивании" больных, причем предоставляя услуги крайне сомнительного качества;
- медицинские услуги не имеют субститутов, и их потребители лишены возможности альтернативного выбора. Данное явление стимулирует возникновение монопольных цен на медуслуги, а также тормозит повышение их качества, в особенности в условиях низкой конкуренции на рынке медицинских услуг;
- при наличии рынка страхования медицинских услуг появляется феномен "морального риска", проявляющийся в незаинтересованности людей в сохранении своего здоровья, т.к. за лечение платят страховые компании, либо в обратном проявлении такого эффекта — люди пользуются медуслугами, которые им заведомо не нужны;

5) непосредственно влияя на здоровье, а во многих случаях и на жизнь людей, область здравоохранения нуждается не только в государственном финансировании, но и в твердой регламентации данного вида деятельности, в законодательном регулировании и эффективном надзоре;

б) необходимость государственного воздействия в данной сфере обуславливается также статистически подтвержденными данными экономического роста в зависимости от улучшения показателей здоровья населения за счет увеличения производительности труда, эффективизации использования ресурсов, повышения уровня образования населения и эффективного альтернативного использования общественных ресурсов.

С учетом необходимости государственного финансирования в сфере здравоохранения необходима методика определения форм, методов и конкретных направлений реализации финансирования.

Центральным фактором в определении эффективности финансирования здравоохранения в предлагаемой нами методике является показатель изменения бремени болезней. Бремя болезней мы определяем как ущерб, нанесенный обществу болезнями, связанный с преждевременной смертью и инвалидностью, а также с расходами на лечение.

Мы определили ряд факторов, обуславливающих общее бремя болезней. Эти факторы мы разделили на две группы, одна из которых включает показатели, связанные с потерей количества лет жизни вследствие смерти или нетрудоспособности, а вторая – расходы, связанные с лечением болезней.

В первую группу включены:

- ✓ *коэффициент смертности*, рассчитываемый как отношение случаев смерти к случаям заболеваний;
- ✓ *годы, потерянные вследствие преждевременной смерти*, определяемые как разность максимальной продолжительности жизни и отношения сумм возрастов умирающих к количеству смертных случаев.
- ✓ Данный показатель хотя и очень важен, однако не отражает реального ценностного значения непрожитых лет, т.к. ценность человеческой жизни для общества совершенно различна в разные годы жизни человека. Поэтому мы ввели коэффициент корректировки показателя непрожитых лет жизни с учетом возрастной ценности года жизни. В цели данного исследования не входит определение методики количественного вычисления этого коэффициента, поэтому мы воспользовались методикой ВОЗ, согласно которой год жизни представляет для общества наибольшую ценность в возрасте 23 лет;
- ✓ *продолжительность нетрудоспособности*, определяемая отношением количества нетрудоспособных лет к количеству заболеваний;
- ✓ *степень нетрудоспособности*, отражающая уровень опасности возникновения нетрудоспособности вследствие данной болезни, которая определяется путем экспертной оценки и взвешивается на отрезке от 0 до 1.

Вторая группа факторов включает сумму расходов на лечение данной болезни. Бремя болезней рассчитывается суммой произведений распространенности болезни на издержки, связанные с лечением и распространности на количество лет, потерянных вследствие преждевременной смерти или нетрудоспособности.

При определении общего бремени болезней, мы ввели новый коэффициент – мультипликатор бремени болезней, корректирующий бремя болезней с точки зрения их эпидемической опасности. Этот коэффициент рассчитывается как отношение разности распространения болезни во время пика и до начала распространения (прирост заболеваемости) к скорости достижения пика. Мультипликатор используется нами для вычисления потенциального бремени болезни, рассчитываемого произведением бремени болезни во время пика на мультипликатор и вероятность возникновения этой болезни (вероятность существующих на данной местности болезней равна 1).

Общее бремя болезней рассчитывается суммой фактического и потенциального бремени болезней. Однако абсолютный или относительный показатель бремени болезней сам по себе не является условием государственных инвестиций в сферу здравоохранения. Решающим фактором в предлагаемой нами методике является эластичность изменения бремени болезней на инве-

стиции. Иными словами, если при одинаковом вложении на лечение двух различных заболеваний бремя одного из них снижается больше, то государству следует финансировать мероприятия, направленные именно против этой болезни. Однако показатель эластичности для одной и той же болезни различается при различных суммах инвестиций, и этот фактор также следует учитывать при планировании инвестиционных мероприятий. Расчет эффективного финансирования системы здравоохранения в целом производится с использованием аппарата математического программирования посредством расчета функции эффективности при определенных ограничениях. Функция эффективности выражается отношениями изменения (уменьшения) бремени болезней к суммам, затраченным на достижение этого изменения.

В работе нами также подробно рассмотрены особенности финансирования общественного и адресованного (основных клинических услуг) здравоохранения, определения минимального уровня государственного финансирования здравоохранения, особенности, связанные с наличием альтернативного финансирования отрасли, определения оптимального уровня финансирования, а также морально-этические аспекты государственного регулирования здравоохранения.

Дальнейшая детализация и применение данной методики позволяет значительно увеличить эффективность государственных инвестиций в сферу здравоохранения. С учетом всех особенностей финансирования этой сферы следует, однако, отметить, что с точки зрения общества, здравоохранение является вполне конкретным альтернативным объектом вложения средств налогоплательщика, и ответственность государства заключается в выборе эффективного, научно обоснованного метода распределения бюджета, между тем, как показывает опыт, практика финансирования "социальных" статей бюджета часто основывается на популистских мотивах и обусловлена надеждой на политические дивиденды.

Разработанная нами методика позволяет (при наличии реальных статистических данных) определять наиболее эффективные области финансирования здравоохранения с применением достаточно широкого математического аппарата.

Отличительной чертой данного метода является его универсальность как в отношении применяемости к различным источникам финансирования, так и в отношении применяемости к различным требованиям входных данных. Так, функция эффективности может быть рассчитана на достижение снижения определенного количества единиц бремени одной или нескольких болезней, а также — на максимальное снижение бремени одной или нескольких болезней при известном объеме финансирования.

Основным результатом данного исследования является разработка количественных методов оценки бремени болезней, причем бремя болезней рассчитывается с учетом наиболее широкой группы факторов и показателей с применением прикладного математического аппарата.

Ованес Дургарян
НИЗ МЗ РА

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИИ В НЕКОТОРЫХ СТАЦИОНАРНЫХ И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ЕРЕВАНА

В течение последних десятилетий вопрос диагностики пневмонии стал предметом обсуждения на международных симпозиумах и симпозиумах ВОЗ (Лондон, 1958; Москва, 1962; Женева, 1980). Особого внимания заслуживает подход различных исследователей Научно-исследовательских институтов пульмонологии и международных организаций к диагнозу хроническая пневмония. Вопреки предложению ВОЗ (1980г.) в доступной литературе диагноз хроническая пневмония встречается наиболее часто. Однако в информации некоторых авторитетных международных организаций, в частности ВОЗ, термин "хроническая пневмония" практически не встречается. Более того, отдельными исследователями высказывается мнение о недостаточной аргументации термина "хроническая пневмония" как нозологической единицы, поскольку в очаге хронического легочного воспаления имеется поражение бронхиального дерева в виде рубцового стеноза или деформирующего бронхита, бронхоэктазов, а также склеротического изменения легочной ткани.

По предложению ВОЗ при диагностике пневмонии все врачи медицинских учреждений должны руководствоваться Международной классификацией болезней — МКБ. Однако данное предложение ВОЗ до сих пор в практике медицинских учреждений Республики Армения в полной мере не нашло своего отражения.

С целью разрешения проблемы диагностики пневмонии нами ретроспективно было изучено 5000 случаев заболеваний органов дыхания, в том числе и пневмонии 1059 (21,9%); из них острая пневмония наблюдалась в 451 (42,6%), а хроническая пневмония — в 608 (57,4%) случаях.

В ходе проведенного нами исследования выяснилось, что как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных учреждениях диагноз хроническая пневмония как нозологическая единица поставлен в 73 случаях (12%). Кроме того, установлено также, что поставленные диагнозы в большинстве случаев не совпадают с МКБ как при острой, так и при хронической пневмонии.

Анализ исследуемого материала по острой пневмонии имеет следующую картину (табл. 1).

При сопоставлении диагнозов, поставленных врачами стационара с МКБ-9 или 10 (табл. 2), установлено, что правильный диагноз острой пневмонии выявляется всего в 5 случаях (1,1%), а в поликлинике вовсе не соответствует МКБ. Отсюда следует, что при диагностике острой пневмонии врачи не руководствовались МКБ.

Таблица 1

Разновидность диагнозов острая пневмония в поликлинических и стационарных учреждениях

Диагноз	Поликлиника		Стационар	
	абс.	%	абс.	%
Острая плевропневмония	45	10,0±4,5	45	10,0±4,5
Крупозная пневмония	18	4,0±4,6	18	4,0±4,6
Острая пневмония	195	43,2±3,5	175	39,0±3,7
Очаговая пневмония	-	-	9	2,0±4,7
Бронхопневмония	193	42,8±3,6	193	42,8±3,6
Очаговая бронхопневмония	-	-	5	1,1±4,4
Стафилококковая пневмония	-	-	5	1,1±4,4
Всего	451	100	451	100

Таблица 2

Острая пневмония по Международной классификации болезней

Код	Диагноз
ДСГ-94	
J.10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
J.10.0.	Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован Гриппозная (бронхо) пневмония, вирус гриппа идентифицирован
J.12.	Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках
J.12.0.	Аденовирусная пневмония
J.12.1.	Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом
J.12.2.	Пневмония, вызванная вирусом парагриппа
J.12.8.	Другая вирусная пневмония
J.12.9.	Вирусная пневмония неуточненная
J.13.	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i> Бронхопневмония, вызванная <i>S. pneumoniae</i>
J.14.	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i> (палочкой Афанасьева-Пфейффера)

- J.15. Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках
 - J.15.0. Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*
 - J.15.1. Пневмония, вызванная *Pseudomonas*
(синегнойной палочкой)
 - J.15.2. Пневмония, вызванная стафилококком
 - J.15.3. Пневмония, вызванная стрептококком группы В
 - J.15.4. Пневмония, вызванная другими стрептококками
 - J.15.5. Пневмония, вызванная *Escherichia coli*
 - J.15.6. Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями.
Пневмония, вызванная *Serratia marcescens*
 - J.15.7. Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*
 - J.15.8. Другие бактериальные пневмонии
 - J.15.9. Бактериальная пневмония неуточненная
 - J.18. Пневмония без уточнения возбудителя
 - J.18.0. Бронхопневмония неуточненная
 - J.18.1. Долевая пневмония неуточненная
 - J.18.8. Другая пневмония, возбудитель не уточнен
 - J.18.9. Пневмония неуточненная
 - J.21. Острый бронхолит
 - J.21.0. Острый бронхолит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом
 - J.21.8. Острый бронхолит, вызванный другими уточненными агентами
 - J.21.9. Острый бронхолит неуточненный. Бронхолит (острый)
 - J.69. Пневмонит, вызванный твердыми веществами и жидкостями
 - J.69.0. Пневмонит, вызванный пищей и рвотными массами
- Аспирационная пневмония (вызванная):
- БДУ
- пищей (при регургитации)
 - желудочным соком
 - молоком
 - рвотными массами

- J.69.1. Пневмонит, вызванный вдыханием масел и эссенций. Жировая пневмония
- J.69.8. Пневмонит, вызванный другими твердыми веществами и жидкостями. Пневмонит, вызванный аспирацией крови
- J.84. Другие интерстициальные легочные болезни
- J.84.9. Интерстициальная легочная болезнь неуточненная.
Интерстициальная пневмония БДУ

Аналогичная картина наблюдается и при диагностике хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) (табл. 3)

Таблица 3

Разновидность диагнозов хроническая пневмония, в стационарах и поликлиниках

Стационар Диагноз	Абс.	%
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный с/г бронхит в фазе обострения. Перибронхиальный пневмосклероз	43	71,2±2,2
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный обструктивный с/г бронхит в фазе обострения.	66	10,8±3,8
Хр.пневмония в фазе обострения.	73	12,0±3,8
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный обструктивный с/г бронхит с бронхоэктазом	6	1,0±4,3
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный обструктивный с/г бронхит с бронхоэктазом	6	1,0±4,3
Хр.пневмония в фазе обострения. Вторичная бронхоэктатическая болезнь.	6	1,0±4,3
Хр.пневмония в фазе обострения. Эмфизема легких. Фиброз легкого.	12	2,0±4,1
Хр.пневмония в фазе обострения. Метапневманический пневмосклероз.	6	1,0±4,3
Хр.бронхопневмония в фазе обострения. Хр. сегментарный бронхит.	6	1,0±4,3
Всего	608	100

Поликлиники Диагноз	Абс.	%
Хр.обструктивный бронхит, в стадии обострения. Пневмосклероз.	177	33,1 ±3,5
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный с/г бронхит в фазе обострения. Пневмосклероз.	43	8 ±4,1
Хр. с/г бронхит, перибронхит в стадии обострения.	6	1,1±4,3
Хр.пневмония в стадии обострения.	79	15 ±4
Хр.пневмония в стадии обострения. Хр. диффузный обструктивный бронхит с астмоидным компонентом	18	3,4 ±4,2
Двусторонняя бронхопневмония	18	3,4 ±4,2
Хр. с/г бронхит с астмоидным компонентом	6	1,1±4,3
Хр. диффузный обструктивный бронхит с астмоидным компонентом. Эмфизема легких	36	6,7±4,1
Хр. диффузный с/г обструктивный бронхит в стадии обострения	54	10,1±4,1
Бронхиальная астма инфекционно-аллергическая форма	31	5,8±4,2
Остаточные явления после перенесенной правосторонней плевропневмонии	6	1,1±4,3
ХНЗЛ. Легочное сердце. ИБС. Атеросклероз, атеросклеротический кардиосклероз.	6	1,1±4,3
Хр.пневмония в фазе обострения. Хр. диффузный с/г бронхит в фазе обострения	49	9,1±4,1
Острый калькулезный холецистит	6	1,1±4,3
Всего	535	100

Как видно из таблицы, диагнозы при ХНЗЛ ставятся в стационаре, игнорируя МКБ.

При сопоставлении диагнозов пневмонии, установленных врачами поликлиники (табл. 3) с МКБ-10 (табл.4), выяснилось, что в поликлинике при направлении больных на стационарное лечение диагнозы соответствуют МКБ в 183 случаях (34,2%), не соответствуют в 346 случаях (64,6%) и в 6 случаях (1,1%) больные поступали в приемное отделение с ошибочным диагнозом, где была диагностирована хроническая пневмония, что подтверждалось в пульмонологическом отделении при дальнейшем обследовании.

Хронические неспецифические заболевания легких по МКБ-10

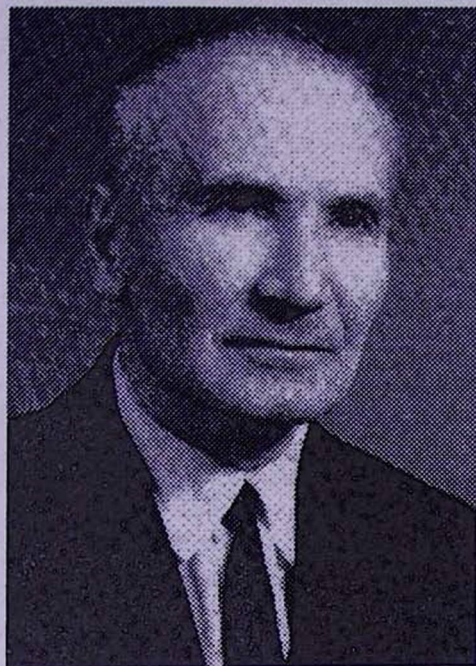
Код	Диагноз
ДСГ-80 J.41.	Простой и слизисто-гнойный хр.бронхит
J.41.0.	Простой хр.бронхит
J.41.1.	Слизисто-гнойный хр.бронхит
J.41.8.	Смешанный, простой и слизисто-гнойный хр.бронхит
J.42.	Хр.бронхит неуточненный Хронический: . бронхит БДУ . трахеит . трахеобронхит
J.44.	Другая хроническая обструктивная легочная болезнь Включены: хронический (ая): . бронхит: астматический(обструктивный) . эмфизематозный . с: . закупоркой дыхательных путей . эмфиземой . обструктивная (ый): . астма . бронхит . трахеобронхит
J.44.0.	Хр.обструктивная легочная болезнь с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей
J.44.1.	Хр.обструктивная легочная болезнь с обострением неуточненная
J.44.8.	Другая уточненная хр.обструктивная легочная болезнь Хр. бронхит: . астматический(обструктивный) БДУ . эмфизематозный БДУ . обструктивный БДУ
J.44.9	Хр.обструктивная легочная болезнь неуточненная Хр. обструктивная: . болезнь дыхательных путей БДУ . болезнь легкого БДУ
J.47.	Бронхоэктатическая болезнь Бронхиолектазы
Q.33.4.	Врожденная бронхоэктазия

- ДСГ-97 J.98. Другие респираторные нарушения
- J.98.2. Интерстициальная эмфизема
Медиастинальная эмфизема
 - J.43. Эмфизема
 - J.43.0. Синдром Мак-Леода
Односторонняя:
 - . эмфизема
 - . прозрачность легкого
 - J.43.1. Панлобулярная эмфизема
Панацинарная эмфизема
 - J.43.2. Центрилобулярная эмфизема
 - J.43.8. Другая эмфизема
 - J.43.9. Эмфизема (легкого) (легочная):
 - . БДУ
 - . буллезная
 - . везикулярнаяЭмфизематозный пузырек

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют, что для правильного решения вопроса диагностики заболеваний, в частности пневмонии, возникает необходимость скорейшего внедрения МКБ-10 в практику здравоохранения Республики Армения.

Ж.А.Саакян, К.А.Хачатрян
НИЗ МЗ РА





**ПАРТЕВ АМБАРЦУМОВИЧ
МАРКАРЯН**

(к 100-летию со дня рождения)

Известный акушер-гинеколог, опытный педагог, организатор здравоохранения, крупный ученый, заслуженный деятель науки Армении Партев Амбарцумович Маркарян родился 20 сентября 1898 г. в семье крестьянина в селе Аразап Армавирского района. После окончания гимназии в Ереване (1919) он в 1920–1921 гг. работал в Ереванском военном госпитале. Окончив в 1927 г. медицинский факультет Госуниверситета Армении, работал врачом в Эчмиадзинском районе (1928–1929). С переездом в Ереван начинается бурный рост его деятельности: от ординатора акушерско-гинекологической клиники, ассистента, доцента кафедры акушерства и гинекологии ЕрМИ (1927–1950), декана лечебного

факультета ЕрМИ (1939–1943) до первого заместителя Наркома здравоохранения Армении (1943–1945), заведующего кафедрой акушерства и гинекологии санитарно-гигиенического и педиатрического факультетов ЕрМИ (1954–1963) и кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей при ЕрМИ (1958–1962). П.А.Маркарян принял активное участие в создании Ереванского городского роддома на 200 коек и руководил им (1937–1950) до назначения директором Ин-та акушерства и гинекологии МЗ РА на базе этого роддома (1949–1973), оставаясь научным консультантом института до 1978 года.

Его научно-организационная деятельность была весьма интенсивной и разнообразной. Кандидатскую диссертацию он защитил в 1936 г., звание доцента получил в 1937 г., докторскую диссертацию успешно защитил в Москве в 1952 г. и удостоился звания профессора в 1953 г. Им опубликовано 127 научных работ, включая 7 учебников и книг. Основное направление научных исследований П.А.Маркаряна касалось актуальных для Армении проблем: беременности и малярии как краевой патологии; гигиены труда и профпатологии у женщин на промышленных предприятиях; организации акушерско-гинекологической помощи населению; изучения особенностей физиологии и патологии женщин; мертворождаемости, материнской и детской смертности и мероприятий по их снижению в Армении.

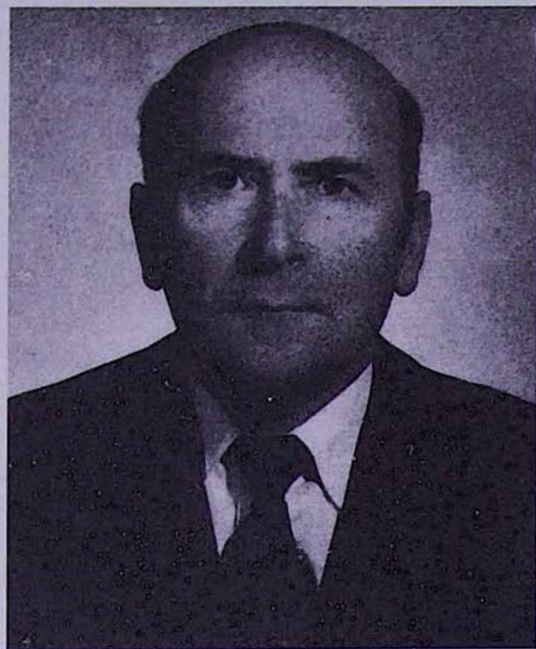
П.А.Маркарян впервые на армянском языке издал руководства для медицинских училищ: “Акушерство” (1938), выдержавшее затем еще два расширенных издания (1950, 1960) и “Руководство по гинекологии” (1961), а также “Учебник по гинекологии” для студентов ЕрМИ (1966); “Рецептурный справочник по акушерству и гинекологии” (1960); “Акушерско-гинекологическая помощь населению Армении за 40 лет” (1960); “Армянский НИИ акушерства и гинекологии” (1970). Им подготовлено большое число практических специалистов и научных работников, защитив-

ших 29 диссертаций. Под его редакцией были опубликованы материалы республиканских съездов и конференций акушеров и гинекологов Армении, монографии, многочисленные бюллетени по методическим и организационным вопросам родовспоможения. Он был неоднократным участником ряда международных, всесоюзных, закавказских, республиканских конгрессов, съездов, конференций, сессий по актуальным вопросам акушерства и гинекологии. Весьма многогранной была и общественно-организационная деятельность П.А.Маркаряна. Он возглавлял Правление научного общества акушеров-гинекологов РА (1953-1956), был главным акушером-гинекологом МЗ РА (1953-1976), членом Совета по родовспоможению МЗ СССР и РСФСР (1939-1947), возглавлял аналогичный Совет МЗ РА, неоднократно избирался депутатом Ереванского городского совета и Спандарянского райсовета, был членом постоянных комиссий по здравоохранению.

Опытный клиницист, прекрасный хирург, проводивший многолетнюю лечебную, научную, организационную работу, а также подготовку многочисленных специалистов-врачей и среднего медперсонала, был удостоен званий "Заслуженный врач республики" (1943), "Заслуженный деятель науки Армении" (1960), награжден высшими орденами и медалями.

Светлая память о докторе Маркаряне, хранимая его многочисленными учениками, благодарными больными, проявляется в том, что руководимый им в свое время Институт акушерства и гинекологии именуется в народе "больницей Маркаряна".





ЛЕВОН АРШАЛУЙСОВИЧ МАТИНЯН

(к 75-летию со дня рождения)

Широкая общественность Армении отмечает 75-летие со дня рождения и 50-летие научной деятельности одного из первых сотрудников и организаторов Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА, заведующего лабораторией нейроэндокринных взаимоотношений, заслуженного деятеля науки НАН РА, члена Армянского физиологического общества, действительного члена Нью-Йоркской Академии наук, академика Международной Академии наук по экологии и безопасности жизнедеятельности, члена Международной организации по изучению мозга, Европейского и Аме-

риканского физиологических обществ, Международных организаций по исследованию двигательного контроля (США), Паралегической организации (Англия), почетного научного консультанта американского паралегического общества, доктора биологических наук профессора Левона Аршалуйсовича Матиняна.

Л.А. Матинян родился в г. Тбилиси в 1923 г. в семье педагога. В 1946 г. он с отличием окончил лечебный факультет Тбилисского медицинского института. В годы учебы он принимал активное участие в работе научного студенческого кружка по физиологии, курируемого известным физиологом профессором И.С. Бериташвили, выполнял научную работу по изучению влияния эвкалипта на заживление гнойных ран. После учебы Л.А. Матинян переезжает в г. Ереван и поступает в клиническую ординатуру Клиники им. Мелик-Адамяна, которую заканчивает в 1949 г.

Всю свою жизнь Л.А. Матинян связывает с Институтом физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА, начав лаборантом, младшим, старшим научным сотрудником, а затем ученым-секретарем. С 1971 г. по настоящее время он заведует лабораторией нейроэндокринных взаимоотношений. С 1985 по 1993 г. одновременно являлся заместителем директора по науке Института физиологии. В 1952 г. Л.А. Матинян защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук: "Влияние армянских минеральных вод на функцию почек", а в 1970 г. — докторскую диссертацию на тему: "Сравнительно-физиологические и онтогенетические особенности компенсаторных приспособлений при органических повреждениях спинного мозга".

Л.А. Матинян является одним из ведущих специалистов в области нейрофизиологии и нейроэндокринных взаимоотношений. Его работы широко известны как в нашей республике, так и далеко за ее пределами. Они охватывают широкий круг вопросов, касающихся изучения механизмов влияния минеральных вод Армении на функцию почек, онтофилогенетических особенностей приспособляемости организ-

ма, сравнительно-физиологических особенностей условнорефлекторной деятельности и гомеостаза организма, особенностей нейрогуморальной регуляции деятельности почек, взаимоотношений центральной нервной системы с надпочечниковой, поджелудочной железой, гипофизо-надпочечниковых взаимоотношений, влияния гормонов коры надпочечников на центральную нервную систему, влияния различных ферментных препаратов животного, растительного и микробного происхождения, также армянского лоштака и ряда других биогенных и физических факторов и повторных травм на динамику морфофункционального восстановления поврежденной нервной ткани, в частности спинного мозга.

Особое место в его исследованиях занимает изучение онтофилогенетических особенностей пластичности центральной нервной системы, интимных физиологических и биохимических механизмов, лежащих в основе этих процессов, и разработка новых подходов и способов лечения. Целенаправленное использование отдельных ферментов, их комбинаций с другими биогенными и физическими факторами (лазерное излучение, ультразвук, динамические токи) способствовало лучшему протеканию процессов, функционально-структурного восстановления в поврежденном спинном мозге и приводило к стойким положительным результатам, что позволило разработать ряд методических рекомендаций, нашедших широкое применение в неврологических, нейрохирургических и стоматологических клиниках. В последние годы он изучает влияние ряда стрессирующих факторов на пластичность поврежденного спинного мозга и механизмы биоритмов.

Результатом плодотворной научной деятельности Л.А. Матиняна являются около 200 опубликованных научных работ, включая 5 монографий, 5 методических рекомендаций и ряд рационализаторских предложений. Следует особо подчеркнуть научную ценность монографий "Сравнительно-физиологические особенности компенсаторных приспособлений при повреждениях спинного мозга", "Ферментотерапия при органических повреждениях спинного мозга", которая издана в США на английском языке с предисловием профессора Нью-Йоркской академии У.Уидля.

Л.А. Матинян участвовал в ряде международных форумов по физиологии, нейрофизиологии и неврологии (СНГ, Швейцария, Чехословакия, Венгрия, Румыния, Канада, США, Япония, Югославия, Голландия). В 1976 г. по приглашению Национальной академии США он принял участие в международных конференциях, посвященных проблемам повреждений спинного мозга, восстановительному лечению и регенерации центральной нервной системы, выступал с докладами на тему: "Ферментотерапия при органических повреждениях спинного мозга", которые были удостоены высокой оценки.

Л.А. Матинян большое внимание уделяет подготовке научных кадров. Под его руководством выполнено и успешно защищено 10 кандидатских и 2 докторских диссертаций. Американским научно-биографическим институтом Л.А. Матинян удостоен звания "Человек 1997 года".

Л.А. Матиняну свойственны высокая принципиальность, скромность, беспредельная преданность науке и стремление отдать все силы ее развитию.

Сотрудники Института физиологии им. Л.А. Орбели и коллектив редакции журнала "Медицинская наука Армении" НАН РА поздравляют уважаемого Левона Аршалуйсовича с 75-летием и желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

проведена огромная работа по восстановлению и расширению коечного фонда и созданию условий для реабилитации пострадавших. За короткий срок работы министром здравоохранения Республики А.В. Азнаурян завоевал заслуженный авторитет и уважение всей медицинской общественности.

В настоящее время А.В. Азнаурян является президентом Ассоциации морфологов Армении, членом Координационного совета ассоциации морфологов стран СНГ, членом проблемной комиссии "Морфогенез клеток, тканей, организма" при АМН России.

Следует особо отметить, что в трудные годы вынужденного разобщения, когда Армения жила в условиях блокады, стихийных и социальных бедствий, А.В. Азнаурян никогда не терял связи с коллегами-морфологами стран СНГ, способствуя профессиональному единению. Он является одним из инициаторов создания Академии медицинских наук Армении, удостоен звания академика и включен в состав Президиума.

В различные годы профессиональной и организаторской деятельности труд А.В. Азнауряна был отмечен рядом наград, его имя вошло в VI издание Справочника выдающихся лидеров, издаваемого Американским биографическим институтом. Его блестящая эрудиция в сочетании с доброжелательностью и желанием помогать молодым исследователям неизменно отмечались всеми, кто работал под его руководством.

Ассоциация морфологов Армении, ректорат Ереванского государственного медицинского университета, кафедра гистологии, а также редколлегия журнала поздравляют Аргашеса Варгановича Азнауряна с юбилеем и желают долгих лет творческой жизни.



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 summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK (УДК) index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The number of figures ought to be limited (3-4). Photos must be contrast, figures clear, drawings and diagrams drawn with black Indian ink. Two clear copies of the figures must be presented: on the back side of them there must be the initials and surnames of the authors and the "top" of the figure marked. Legends to the figures must be given on a separate page. In the article in brackets the places where the figures and tables are to be placed should be marked on the margins.

6. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources with complete information about the source. 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

ВАРФОЛОМЕЙ АРТЕМЬЕВИЧ ФАНАРДЖЯН (к 100-летию со дня рождения)	5
--	---

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Канаян А.С., Акопян В.П., Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Гамбарян Э.А.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ.....	9
---	---

Тер-Погосян З.Р., Мкртчян Л.Н., Каралян З.А., Давтян Г.А., Камалян Л.А.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ НА РЕГУЛЯТОРНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	17
---	----

Чавушян В.А., Матинян Л.А., Киприян Т.К., Хачатрян Т.С.

ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ В ПОВРЕЖДЕННОЙ РЕФЛЕКТОРНОЙ ДУГЕ СПИННОГО МОЗГА.....	23
--	----

*Тарвердян Н.А., Шекоян В.А., Мхеян Л.Д., Бабаян Н.П., Манукян К.Г., Оганесян М.С.,
Залинян С.Ю.*

ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ НА ТЕЧЕНИЕ АЭРОБНОЙ И АНАЭРОБНО-АЭРОБНОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ.....	30
--	----

Амирханян Дж.Д.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА, В ЧАСТОТЕ МИКРОЯДЕР АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ И БИОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ У КРЫС F344.....	35
---	----

Бабаян Л.А., Погосян Ю.М., Фролов В.А.

ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦИТОКИНЕТИКИ КРОВИ ПРИ СТРЕССЕ.....	48
--	----

Мокацян Р.Г.

БИОМАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТОТЕРАПИИ.....	53
--	----

Кочарян А.Ж.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО КОЖНОГО КРОВОТОКА В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ.....	66
---	----

*Амбарцумян А.Дз., Епремян Г.А., Алексанян А.Г., Сукиасян С.М., Вартазарян Н.Д.,
Шахмурадян В.М., Габриелян Э.С., Лалаян К.В., Енокян Б.Дж.*

ОБОСНОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОСТАТИКА КАПРОФЕРА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	72
---	----

Саркисян А.Г.

СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН ГЕПАТОЦИТОВ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ 79

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Назаретян Э.Е., Завгородняя А.М., Овсепян Л.А., Геворкян Р.Р., Арутюнян Р.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА С ЦИТОКИНОВЫМ ФОНОМ В ОБЩЕМ АДАПТАЦИОННОМ СИНДРОМЕ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ 84

Киракосян С.Е., Наумова В.И., Потапова И.Н., Туманова Л.А., Максимова И.Г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С НЕФРОПАТИЕЙ 90

Гурегян С.В., Ватинян С.Х., Никогосян К.Г., Чобанян Б.Г., Саакян К.Р.

ВЛИЯНИЕ ЭДНИТА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ДИНАМИКУ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 95

Гарибджанян А.З.

ВОЗМОЖНОСТИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗОНЫ ПОРАЖЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С НИТРАТАМИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА 105

Цатурян А.А., Мкртчян Л.Н.

МОРФОЛОГИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОКИШЕЧНОГО МОЧЕВОГО РЕЗЕРВУАРА 114

Айрапетян Л.Г.

РОЛЬ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 120

Саруханян О.В., Мириджанян М.М., Оганесян В.Г.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСЛЕЛУКОВИЧНЫХ ЯЗВ ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ 131

Канаян С.А.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЕГО СОЧЕТАННЫЕ ФОРМЫ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ НЕВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА 135

Абрамян Р.А., Сафарян М.Д., Баясхиянц А.Ю., Соцкая О.Л.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА 142

Гэгзян Н.Д., Исаян М.В.

НОВОЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СУБАТРОФИЙ И АТРОФИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА 147

Миракян М.Е., Григорян М.З., Петросян М.С.

ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА..... 150

ИНФОРМАЦИЯ

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Майрапетян А.Х.

ТАКТИКА ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ
ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЯХ
(опыт работы в зоне землетрясения в Армении 1988 г.)..... 155

Майрапетян А.Х.

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОГО
НАДЗОРА В ЗОНЕ СТИХИЙНОГО БЕДСТВИЯ 159

Дургарян О.

МОДЕЛЬ ОПТИМАЛЬНОГО ФИНАНСИРОВАНИЯ 162

Саакян Ж.А., Хачатрян К.А.

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИИ В НЕКОТОРЫХ СТАЦИОНАРНЫХ
И АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ г. ЕРЕВАНА..... 166

ЮБИЛЕИ

ПАРТЕВ АМБАРЦУМОВИЧ МАРКАРЯН

(к 100-летию со дня рождения)..... 173

ЛЕВОН АРՇԱԼՄԻՍՅԱՆՄԱՏԻՆՅԱՆ

(к 75-летию со дня рождения)..... 175

АРТАՇԵՍ ՎԱՐԴԱՆՈՎԻՇ ԱՅՆԱՐՅԱՆ

(к 60-летию со дня рождения)..... 177

CONTENTS

FANARDJYAN V.A. (on the 100th Birthday Anniversary)	5
THEORETICAL MEDICINE	
<i>Kanayan A.S., Hakopian V.P., Topchian A.V., Mirzoyan R.S., Ghambarian H.A.</i>	
THE DYNAMIC MORPHOLOGY OF BRAIN INJURIES DURING EXPERIMENTAL OCCLUSION OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY	9
<i>Ter-Poghossyan Z.R., Mkrtchyan L.N., Karalyan Z.A., Davtyan H.H., Kamalyan L.A.</i>	
THE EFFECT OF POLYVALENT EMBRYONIC VACCINE ON REGULATORY SUBPOPULATIONS OF T-LYMPHOCYTES IN HEALTHY PERSONS AND PATIENTS WITH BREAST CANCER	17
<i>Chavushyan V.A., Matinyan L.A., Kipriyan T.K., Khachatryan T.S.</i>	
THE INFLUENCE OF DEXAMETHASONE ON ELECTRICAL ACTIVITY OF NEURONES IN THE INJURED REFLECTORY ARC OF SPINAL CORD	23
<i>Tarverdian N.A., Shekoyan V.A., Mkheyany L.D., Babayan N.P., Manukian K.G., Hovanesian M.S., Zalinian S.Y.</i>	
THE GABA AND LYMPHOCYTES INTERACTION EFFECT ON THE COURSE OF AEROBIC AND ANAEROBIC - AEROBIC WOUND INFECTION	30
<i>Amirkhanian J.D.</i>	
AGE-RELATED CHANGES IN GSH STATUS ON MICRONUCLEUS FREQUENCY OF ALVEOLAR MACROPHAGES, AND BIOPHYSICAL PROPERTIES OF LUNG SURFACTANT IN FISCHER F344 RATS	35
<i>Babayan L.A., Poghossian Y.M., Frolov V.A.</i>	
TEMPORAL ORGANISATION OF BLOOD CYTOKINETICS AT STRESS	48
<i>Mokatsian H.H.</i>	
BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PROGNOSTICATION OF ANTIOXIDANT THERAPY	53
<i>Kocharyan A.Zh.</i>	
THE LOCAL CUTANEOUS BLOOD FLOW REGULATION IN HYPOKINESIA CONDITION	66
<i>Hambartzoumian A.Dz., Yepremian G.A., Alexanian A.G., Soukiassian S.M., Vartazarian N.D., Shakhmouradian V.M., Gabrielian E.S., Lalayan K.V., Yenokian B.Dj.</i>	
FOUNDATION OF THE HARMLESS CONCENTRATION OF KAPROFER HEMOSTATIC IN LONG-LASTING EFFECT IN THE EXPERIMENT	72

Sarkissian A.G.

THE STATE OF GEPATOCITARY MEMBRANES AFTER THE RADIATION 79

CLINICAL MEDICINE

*Nazaretian E.Ye., Zawgorodnyaya A.M., Hovsepien L.A.,
Gevorkian R.R., Haroutyunian R.V.*

THE CHANGES OF IMMUNE STATUS AND CYTOKINES IN GENERAL
ADAPTIVE SYNDROME DURING PERIODIC DISEASE..... 84

Kirakossian S.Ye., Naumova V.I., Potapova I.N., Toumanova L.A., Maximova I.G.

MORPHOLOGIC CHANGES AND THE STATE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY
OF RENAL TISSUE IN CHILDREN SUFFERING WITH PERIODIC
DISEASE AND NEPHROPATHY 90

Gourgenyan S.V., Vatinyan S.Kh., Nikogossyan K.G., Chobanyan B.G., Sahakyan K.R.

INFLUENCE OF EDNIT ON THE HEMODYNAMIC STATUS AND LEFT VENTRICULAR
HYPERTROPHY DYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION 95

Gharibjanian A.Z.

POSSIBILITIES OF LIMITATION OF THE AFFECTION ZONE AND CORONARY BLOOD
FLOW IMPROVEMENT IN LASER THERAPY COMBINED WITH NITRATES
IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION 105

Tsaturian A.A., Mkrтчian L.N.

MUCOUS MEMBRANE MORPHOLOGY OF THE SMALL INTENSTINE
"URINARY BLADDER" 114

Hayrapet'yan L.G.

THE ROLE OF ANTRACYCLINIC ANTIBIOTICS IN NEOADJUVANT AND COMBINED
TREATMENT OF BREAST CANCER 120

Saroukhanyan H.V., Miridjanian M.M., Hovanissian V.H.

SOME PECULIARITIES OF POSTBULBAR DUODENAL ULCERS 131

Kanayan S.A.

CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS COMBINED FORMS WITH DISEASES
OF NON-INFLAMMATORY GENESIS OF CORPUS
AND CERVIX OF THE UTERUS..... 135

Abramyan R.A., Safaryan M.D., Bayakhchians A.Yu., Sotskaya O.L.

DIFFICULTIES IN DIFFIRENTIAL DIAGNOSIS OF GENITAL TUBERCULOSIS..... 142

Gzegzyan N.D., Isayan M.V.

NEW COMPLEX TREATMENT OF SUBATROPHIA AND ATROPHIA
OF THE OPTICAL NERVE..... 147

<i>Mirakian M.Ye., Grigorian M.Z., Petrossian M.S.</i> DURING'S DERMATITIS HERPETIFORMIS.....	150
--	-----

INFORMATION

SCIENTIFIC-ORGANIZATIONAL ACTIVITIES

Mairapetian A.Kh.

TACTICS OF ORGANIZATION AND REALIZATION OF ANTIEPIDEMIC MEASURES FOR PREVENTION OF SEVERE INFECTIONS IN EXTREMAL SITUATIONS.....	155
--	-----

Mairapetian A.Kh.

PRINCIPLES OF ORGANISATION OF ANTIEPIDEMIC CONTROL IN DISASTER ZONE.....	159
--	-----

Dourgarian H.

MODEL OF OPTIMAL FINANCIATION.....	162
------------------------------------	-----

Sahakian Zh.A., Khachatrian K.A.

ON THE PROBLEM OF PNEUMONIA DIAGNOSIS IN SOME STATIONARY AND AMBULATORY-POLYCLINICAL INSTITUTIONS OF YEREVAN.....	166
---	-----

ANNIVERSARIES

MARKARIAN P.A. (on the 100th Birthday Anniversary).....	173
--	-----

MATINIAN L.A. (on the 75th Birthday Anniversary).....	175
--	-----

AZNAURIAN A.V. (on the 60th Birthday Anniversary).....	177
---	-----