

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. Стамболян, В.В. Фанарджян*

Редакционный совет

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

Editorial Board

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

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

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

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

Editorial Advisory Council

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

CEREBELLAR CONTRIBUTIONS TO LEARNING

V.V.Fanardjian

*/L.A.Orbeli Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Armenia/
375028, Yerevan, 22 Orbeli Bros.str.*

Key words: cerebellum, evolution and development, contributions to learning and cognition

The cerebellum and its associated structures are involved in an associative sensorimotor task such as the Pavlovian conditioning reflexes. As early as 1929, investigations on the influence of cerebellar ablation on the defensive motor conditioned reflexes were carried out in the dog [45]. Further investigations in relation to this problem were carried out by various scientists [18, 36, 46, 47]. The influence of cerebellar ablation on the feeding conditioned reflexes was also investigated [27,28,33,35]. The cerebellar role in autonomic reactions and the spatial orientation of the animal was shown on the basis of the labyrinth, labyrinth-kinesthetic and auditory stimuli by the method of conditioned reflexes [3] and the role of the cerebellum in accomplishment of some regulatory mechanisms pertaining to the functional status of the organs and tissues was also investigated.

According to many authors in cerebellar ablation there was a decrease or complete disappearance of positive conditioned reflexes and upon further rehabilitation, the possibility of elaboration of new positive conditioned reflexes was preserved. In decerebellated animals a sharp decline in the intensity of the inhibitory process was observed along with long lasting changes of the higher nervous activity according to the indices of the salivary methods in comparison to the results obtained by using methods of local motor conditioned reflexes.

Great attention is drawn towards the latter situation. Secretion of the salivary glands in addition to various methodical advantages allowed the consideration of the abnormalities in the conditioned reflex activity after cerebellar ablation because the animal cannot withstand severe violations of function like motility disorders. At the same time, the short term changes of local motor conditioned reflexes are not in accordance with the prolonged and severe disturbances in the motoric sphere of cerebellum ablated animals. There is a con-

tradiction between the data on conditioned reflex activity and the general clinical picture of motor violations. Due to the above shortfall, a method of registration of movements in both the fore and hindlimbs was used in dogs. Such approach allowed to reproduce a more accurate dynamic reaction of the organism; for example in the study of peculiarities of the flow of effector generalization and the specialization of motor conditioned reflexes and, subsequently, to clarify the conditions under which the local conditioned reaction of the limbs was formulated. The elaborated inhibitory process is the basic mechanism of effector localization which seems to differ from that which provides receptor specialization and this process has a different localization [14]. The investigations conducted showed that the various components of the conditioned motor reaction are influenced in various degrees by the cerebellar ablation. The physical motor reaction of "reinforcing" the limb showed quick recovery, its tonical component weakened or disappeared in a fixed time. Maximal changes were observed in the proceed of inhibitory process — differential inhibition and mostly inhibition of the mechanisms providing effector specialization. The latter type of inhibition underwent prolonged irreversible changes reflecting adequately the picture of motor disturbance. Here, the specificity of cerebellar effect developed and the cerebellar deficit influenced all the areas of the central nervous system, finally causing spatial and time related changes of the subtle and interrelated activity of spinal cord motor neurons [12,13].

For this reason the cerebellum plays a great role in the posture and motor adjustment as well as in conditioning and motor learning. Evidence is now available showing that the cerebellum is necessary for the adaptation of the vestibulo-ocular reflex, for modification of the visual surroundings [22,34] and the classically conditioned eyelid response [39]. Most contemporary works on the neural mechanisms of conditioning used the nictitating membrane responses of the rabbit. In a large series of experiments on rabbits, it was shown that the cerebellum has a significant role in the elaboration of conditioned reflex of the nictitating membrane in response to visual or auditory stimuli. This reflex failed after the lesion of the cerebellar anterior interpositus nucleus and the hemispherical part of the lobule VI of the cerebellar cortex. The conditioning of the above mentioned reflex is also hindered by destruction of the rostral part of the medial accessory olive. The reflex is strongly affected after the transection of the middle cerebellar peduncle in which the ponto-cerebellar fibers pass. In this model of conditioned reflex, the inferior olive takes part in the transmission of information related with the unconditioned reflex while the conditioned stimuli visual or auditory reach the cerebellum through the mossy fibers of the pontine nuclei [9,19,50]. In relation with the above, interest is devoted to the fact that using the above mentioned model, the activity of Purkinje cells of the hemispherical part of the lobule VI was registered during the elaboration of conditioned reflex of the nictitating membrane on stimulation by auditory signals. Both excitatory and inhibitory responses of Purkinje cells were observed which preceded the conditioned nictitating membrane reflex [42]. However, in the interpretation of the neuronal mechanisms of this

type of reflex, it cannot be excluded that the cerebellar lesions may have interrupted only the motor expression of the association formed elsewhere in the brain.

The investigations conducted by Brogden and Gantt [4] had a special character. They reported that brain stimulation can be used as the unconditioned stimulus in a conditioning experiment. They used cerebellar stimulation to evoke limb movement. After pairing the cerebellar stimulation with an auditory stimulus, presentation of the conditional stimulus alone evoked movement of the limb. These stimulation experiments were early indicators that the associative processes for conditioning of a simple motor response may have a special relationship with the cerebellum rather than the cerebral cortex.

In another series of experiments, electrical stimulation of cerebellar nuclei in cats served as a conditioned signal for the conditioning of the food-procuring conditioned reflexes [15]. Parallely the electrical activity of the cerebral cortex was registered, which gave the possibility to follow the changes in the cerebello-cortical transmission in the process of formation of a conditioned reflex activity. Low frequency electrical stimulation of the interpositus and dentate cerebellar nuclei produced recruiting like responses (RR) in the cerebral cortex. It was shown that strengthening of the food-procuring conditioned reflex is accompanied by amplification and stabilization of the RR and the appearance of additional positive - negative potential complexes. In the process of extinction of the conditioned reflex, the picture of RR undergoes an opposite evolution: firstly the additional waves and later on the basic RR components disappear. The electrophysiological correlates of differential inhibition were revealed. A principal inhibitory character of cerebellar influence (interpositus or dentate nucleus) on the cerebral cortex through nonspecific thalamic nuclei and a predominantly activating nature of ascending cerebellar actions (fastigial nucleus) through the reticular formation of the midbrain was established during the above mentioned experiments. The synaptic mechanisms of the above noted effects were also investigated [16,17].

Physiological and pathophysiological data have documented the cerebellar involvement in motor control, the adjustment of muscular tone, coordination of the skilled voluntary movements and the regulation of posture and gait. The notion that the cerebellum is primarily or exclusively engaged in motor activity has become a classical topic. However, L. Orbeli [43] suggested a wider concept of cerebellar activity emphasizing the cerebellar modulation of the sensory and the autonomic functions. On analysis of the motor control by the cerebellum, it was divided functionally into the following regions - the lateral regions, modulating movement planning and programming and the intermediate and medial regions modulating the movement execution. The microstructural regularity of the cerebellar cortex and the anatomical convergence of the climbing fiber and mossy fiber input (via parallel fibers) on the Purkinje cells have been the basis of the theories of motor learning. It was shown that the microcomplexes, including the small cerebellar cortical zones and the cell groups of cerebellar and vestibular nuclei, serve as the basic functional modules

of the cerebellum [20]. Concurrent activation of the climbing and parallel fibers forms a base for plastic changes of the synapses of parallel fibers on Purkinje cells [1,37]. All the above mentioned is the base for many phenomena seen in the cerebellar, motor adaptation, habituation, classical conditioning of the motor responses, timing, etc.

Long-term depression (LTD) of synaptic transmission at parallel fibers - Purkinje cell synapses in the cerebellum was the first established example of long lasting decrease in the synaptic efficiency of the central nervous system [21]. In experiments on rabbits it was shown that conjunctive stimulation at a low frequency (1-4 Hz) of parallel and climbing fibers impinging on the same Purkinje cell leads to LTD of synaptic transmission at the parallel fibers - Purkinje cell synapses and this change in synaptic efficiency is input specific, a crucial point for a mechanism involved in motor learning. In this model climbing fibers act as an external trainer, instructing the parallel fiber - Purkinje cell synapses to change their gain in such a way that the cerebellar cortical output becomes adapted to the appropriate motor command [32]. The climbing fibre action is mediated by an influx of Ca^{2+} into the dendrites, an event necessary to induce phosphorylation and, therefore, a reduced sensitivity of AMPA receptors. The climbing fibre synapse generates precisely timed Ca^{2+} transients in Purkinje dendrites. Strata and Rossi [48] provided novel suggestions about the involvement of climbing fibers in this process. In experiments where the Purkinje cells were deleted or the activity of cerebellar cortex was depressed, the terminal branches of climbing fibres retracted. In contrast when extra postsynaptic sites were available, there was a robust outgrowth of terminal arbors. They propose that climbing fibers might undergo dynamic adjustments in their anatomical features that enable them to participate in physiological plasticity. A very similar conclusion was made by de Zeeuw et al. [10], who on the basis of studies on the morphological characteristics of the inferior olive gromeruli proposed that the unique organization of the olivary neuropil micro-circuitry is capable of functioning both in motor learning and motor timing. Thus, the olivocerebellar relationships appear as extremely important mechanism for cerebellar integration. In this model the inferior olive gives rise to all the climbing fibers innervating the Purkinje cells, while the Purkinje cells themselves are the sole source of the output signals of the cerebellar cortex that reach the central cerebellar and vestibular nuclei.

In the theories of motor learning, the cerebellum is assumed to be the storage site of the engram. Recent evidence shows that the cerebellum in addition to its mediation of simple motor responses has an important role in cognitive behavior. Since the cerebellum has an important role in motor learning, the changes in the Purkinje cell morphology may underlie the skills of acquisition. It was demonstrated that augmentation of synaptic contacts within the cerebellar cortex is associated with the motor skill learning and not with the motor activity alone. It was shown that trained animals had a significantly greater number of synapses on Purkinje cells [26]. It was also shown that skilled motor learning leads to a significantly greater dendritic arborization of the stellate

cells of cerebellar cortex than their active controls [25]. These structural transformations are thought to represent qualitative and/or quantitative changes in the information processing which occurs in association with the changes in behavior.

The investigation of the cerebellar role in the ontogenesis of equilibrium behavior in young rats has shown that 10-day-old rats after cerebellectomy were unable to learn a given motor pattern, whereas 20 or 21-day-old rats, after cerebellectomy were able to learn the given motor pattern; however their skill was always lower than those of control animals trained from the same age. Cerebellectomy alters the ontogenesis of the equilibrium behavior which is more obvious if the operation is conducted in the early ages. It was shown that Purkinje cells which are polyinnervated by mossy fibers in a young rat, become monoinnervated (as in the adults) by the 15th day after birth [6]. Therefore, when cerebellectomy is performed on 10-day-old rats the cerebellum is removed, while it is functionally immature, whereas in a 24-day-old animal the cerebellum was nearly mature. In both cases motor impairments during the days following cerebellectomy are similar. However the ontogenesis of the equilibrium behavior is quite different, since the animals cannot be trained efficiently when they are cerebellectomized in the immature stage, whereas training is efficient when cerebellectomy is performed when it is mature [2].

Since the role of cerebellum becomes critical by the 15th day after birth special studies on this age period were conducted. Rats cerebellectomized on the 15th day, which have not been trained before the operation, were unable to learn a given motor pattern. When trained before the operation, the animals learnt the motor pattern that was used to maintain their equilibrium, as well as the control animals [51]. It is important to note that the time of surgery appears to be a critical factor and this fact was proved on the basis of effects of cerebellar lesion performed at different developmental stages. Rats with a hemicerebellectomy, performed at adult hood or at weaning were compared behaviorally to rats with a similar lesion performed on the 1st postnatal day. The age at which the animal received cerebellar lesions produced a significant difference with respect to the behavioral outcome in adult hood. Posture, locomotion and motor behavior were analyzed by a series of sensorimotor tests. Rats with a neonatal cerebellar lesions showed a slight extensor hypotonia contralateral to the lesion side and efficient locomotor activity, whereas the adult operated group had a severe extensor hypotonia ipsilateral to the lesioned side, hampered locomotion by a wide base and ataxia. Operated weanling rats displayed a symptomatology similar to that observed in adult operated, although less severe [41].

Therefore in addition to the age at which the operation was performed, it is necessary to observe the type of motor disorders [44]. However, it is necessary to note that the mice and rats with cerebellar damage caused by surgical ablations, gene mutations, X-ray irradiation during the developmental stages are impaired in maintaining posture and equilibrium. According to the majority of tests, even in animals with total cerebellectomy, postural sensorimotor learning

is not abolished. Simple compensatory movements may be adopted [5]. The acquisition of simple sensorimotor skill occurring after a massive damage of the cerebellar cortex may be explained by the modulatory role of the central cerebellar nuclei during the learning processes [38]. A similar picture was documented in 15-day and 1-month-old puppies, after the removal of cerebellum in which the conditioning of the shaking off reflex was not hindered [11].

Phylogenetic evolution of cerebellum is strongly associated with the means of formation of the modes of functional and organic adaptation in animals to changes in environmental condition, which determines the form and character of the conditioned reflex activity of the animals of the given class and species. By learning the special qualitative aspects of this switching on apparatus and the character of the formation of temporary bonds it is possible to comment about the three stages of development of conditioned reflex activity in the vertebrates [23,24].

The first stage is characterized by the fact that at the earliest levels of phylogenesis in the fish-like (lamprey) and various types of fishes the principal neurons apparatus for reflex switching on are the midbrain nervous structures and cerebellum. These systems are characterized by a concentration of afferent and efferent pathways of visual and auditory analyzers, which provide a high level of formation of temporary associations. At this level the temporary associations are very primitive and occur by summation reflexes.

The second stage of development starts at the amphibia, in which the system of afferent and efferent connections of primary visual and auditory centers shift from the cerebellum to the hemispheres of the forebrain. Cerebellum from the major adaptive organ converts into an organ with limited motor functions, not having relation in the formation of temporary connections. Simultaneously the forebrain hemispherical functional development by progressive speed occurs at the localization of the primary cortical cells at this transitory stage of development, when the cerebellum as a switching on apparatus loses its major significance in the formation of temporary associations, the other organ — hemisphere of the forebrain still do not acquire it, and the capability of the formation of temporary associations significantly decreases. It is due to the above reason that the conditional reflex activity of an amphibian is limited, which reflects their ecological peculiarities.

At the third stage the development of cerebral hemispheres (in birds) and then of the cerebral cortex (in mammals) forms the basic "switching on" system for the individually acquired forms of nervous activity and as a measure of the increasing significance of the cortex from the lower mammals to the higher. Conditioned reflex activity is formulated finally as a cortical activity, with all the specification of complex interrelation of the inhibitory and excitatory processes [23].

The cerebellar development has undergone great development in human. The significant enlargement of lateral cerebellum and dentate nucleus in humans provides a basis for the functional expansion of the cerebro-cerebellar system [29,30]. Reciprocal connections of the cerebellum to the prefrontal

cortex have been shown and there is a possibility of modulation of human language functioning and the acquisition of mental skills, such as visual search procedures [31]. Special attention is attributed to a circuit involving the brain stem loop, formed by connections from the inferior olive to the dentate nucleus — to the red nucleus — to the inferior olive. Since the red nucleus receives a projection from cortical language areas, this neural loop may participate in language communication as well as motor function and may serve as a language - learning loop. A significant increase in the cerebellar blood flow during both mental counting and imaginary tennis training also tells about the involvement of cerebellum in humans in higher cognitive functions [8]. Cerebellar activation was more pronounced than the changes in any other region of brain and was interpreted as a specific activation of the cerebellum due to the mental activity taking place during imaging. The above features to some extent are confirmed by clinical observations during cerebellar disorders [7,29,40]. All the above mentioned findings point out the possible involvement of the human cerebellum in cognitive and language functions. It is still unknown how long the striking process of cerebellar functional modification lasted in the human evolution. Obviously the duration of this development is tremendously long, and may have been many millenium years. Historiography scrutinizes the great events of human history during a relatively short period and cannot reveal the fundamental aspects of changes. We always admire the accumulated wisdom of ages and the mighty considerations of ancient thinkers and their intrinsic intellectual ability to which the modern human being could add only some achievements in the technical domain and by this way our knowledge is furnished by new exploits.

Presently it is generally accepted, that the cerebellum with its relatively simple and regular synaptic organization has yielded much about its contribution to the brain function and its internal information processing. The representation of cerebellum as universal modulator and regulator of functional status and functional reflex arc is even accepted by many scientists [40]. The ontophylogenetic consideration of morphofunctional characteristics of the cerebellum shows its tremendous adaptation towards the problems of the organization of the neural activity of the phenotype the ecological living conditions and the evolutionary development. The morphofunctional modification is more significant in the cerebellum than in any other area of the brain. Depending on this, to a larger or smaller degree, various sides of the integrative activity of cerebellum arise. The cerebellum in an emergency contributes to quite different levels of learning and cognition by which broader limits of adaptation are demonstrated. Thus, vertebrate cerebella differ greatly in their external form, arrangement of the neurons of the cerebellar cortex and in prominence of their afferent, intrinsic and efferent connections [49]. Careful attention to these aspects of cerebellar activity will lead to a clearer understanding of the cerebellar mechanisms of learning.

Поступила 12.04.99

Օժտված համեմատաբար պարզ և կանոնավոր սինապսային կազմակերպությամբ, ուղեղիկը նշանակալի ավանդ ունի ուղեղի ֆունկցիաներում և ներքին տեղեկության մշակման մեխանիզմներում: Նա կատարում է ռեֆլեկտորային արեղների ֆունկցիոնալ վիճակի և ֆունկցիոնալ պատրաստության բազմաբնույթ փոխարկչի դեր:

Ուղեղիկի ձևաֆունկցիոնալ առանձնահատկությունների օնտոֆիլոգենետիկ դիտարկումը ցույց է տալիս նրա արտակարգ հարմարվածությունը ֆենոտիպի նյարդային կազմակերպության խնդիրներին, էվոլյուցիոն զարգացման մակարդակին, զոլոթյան էկոլոգիական պայմաններին: Կախված այդ բանից, մեծ կամ փոքր չափով դրսևորվում են ուղեղիկի իմունգրատիվ գործունեության տարրեր կողմերը, որն անհրաժեշտության դեպքում իր ավանդն է ներդնում ուսուցման և ճանաչման լիովին նոր ոլորտներում և նման ձևով ցուցադրում հարմարողականության ապշեցուցիչ լայն սահմաններ: Այդ բանով է բացատրվում այն փաստը, որ ողնաշարավորների տարրեր ներկայացուցիչների մոտ ուղեղիկը խիստ տարրերվում է իր արտաքին ձևով, կեղևային ներդրումների տեղադրությամբ և կենտրոնաձիգ, ներքին ու արտատար կապերի առանձնահատկություններով:

ВКЛАД МОЗЖЕЧКА В ОБУЧЕНИЕ

В.В.Фанарджян

Мозжечок, обладая относительно простой и регулярной синаптической организацией, вносит существенный вклад в функции мозга и механизмы переработки его внутренней информации. Он выполняет роль универсального модулятора и регулятора функционального состояния и функциональной готовности рефлекторных дуг. Онтофилогенетическое рассмотрение морфофункциональных особенностей мозжечка свидетельствует о его чрезвычайной адаптированности к задачам организации нервной деятельности фенотипа, уровню его эволюционного развития, экологическим условиям обитания. В зависимости от этого в большей или меньшей степени проявляются различные стороны интегративной деятельности мозжечка, при необходимости вносящего свой вклад в совершенно новые сферы обучения и познания и, тем самым, демонстрирующего удивительно широкие пределы приспособляемости. Этим объясняется то обстоятельство, что мозжечок у различных позвоночных сильно отличается по своей внешней форме, расположению нейронов в коре мозжечка и основными особенностями своих афферентных, внутренних и эфферентных связей.

REFERENCES

1. *Albus J.S.* Math. Biosci., 1971, 10, p.25.
2. *Auvray N., Caston J., Reber A., Stelz T.* Brain Res., 1989, 505, p.291
3. *Beritov I.S.* Transact. Acad. Sciences SSSR (Biolog. Sci.), 1960, 4, p. 481 (in Russian).
4. *Brogden W.J., Gantt W.R.* Arch. Neurol. Psychiat., 1942, 48, p.437.
5. *Caston J., Lalonde R., Delhay-Bouchaud N., Mariani J.* Behav. Brain Res., 1998, 95, p.17.
6. *Crepel F., Mariani J., Delhay-Bouchaud N.* J.Neurobiol., 1976, 7, p.567.
7. *Daum I., Ackermann H.* Behav. Brain Res., 1995, 67, p.201.
8. *Decety J., Sjöholm H., Ryding E. et al.* Brain Res., 1990, 535, p.313.
9. *Desmond J.E., Moore J.W.* Physiol. Behav. 1982, 28, p.1029.
10. *De Zeeuw C.I., Simpson J.I., Hoogenraad C.C. et al.* Trends Neurosci., 1998, 21, p. 391.
11. *Fanardjian V.V.* Transact. Acad. Sciences Arm. SSR (Med. Sci.) , 1961, 1, p.31 (in Russian).
12. *Fanardjian V.V.* J. Higher Nervous Activity, 1961, 11, p.920 (in Russian).
13. *Fanardjian V.V.* Regulating mechanisms of ascending influence of the cerebellum. Acad Press, Yerevan, 1966 (in Russian).
14. *Fanardjian V.V., Papoyan E.V.* Physiol. Journ. SSSR, 1960, 46, p.1447 (in Russian).
15. *Fanardjian V.V., Papoyan E.V.* Brain Behav. Evol. 1974, 9, p.458.
16. *Fanardjian V.V., Papoyan E.V.* Neurosci. Lett. 1995, 184, p.201.
17. *Fanardjian V.V., Papoyan, E.V.* Neuroscience, 1997, 77, p.965.
18. *Gambarian L.S.* DAN SSSR, 1959, 125, p.446 (in Russian).
19. *Glickstein M., Hardiman M.J., Yeo C.H.* J.Physiol. (London), 1983, 341, p.38.
20. *Ito M.* The Cerebellum and Neural Control, Raven Press, New York, 1984.
21. *Ito M., Sakurai M., Tongroach P.* J.Physiol. (London), 1982, 324 p 113.
22. *Ito M., Shiida T., Yagi N. et al.* Brain Res., 1974, 65, p.170.
23. *Karamian A.I.* Evolution of the Functions of the Cerebellum and Cerebral Hemispheres. Washington, Dep. Com., 1962.
24. *Karamian A.I., Fanardjian V.V., Kosareva A.A.* Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development. American Med. Assoc., Educ. Research Found., Chicago, 1969, p 639.
25. *Kleim J.A., Swain R.A., Szerlanis C.M. et al.* Neurobiol. Learning Memory, 1997, 67, p.29.
26. *Kleim J.A., Vij K., Ballard D.H. et al.* J. Neurosci., 1997, 17, p.717.
27. *Krasusky V.K.* J.Higher Nervous Activity, 1957, 7, p.733 (in Russian).
28. *Kreindler A., Steriade M.* Cerebelul. Edit. Acad. Repub. Popul. Romine, Bucuresti, 1960.
29. *Lalonde R., Botez M.L.* Brain Res.Rev., 1990, 15, p 325.
30. *Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S.* Behav. Neurosci., 1989, 103, p. 998.
31. *Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S.* Trends Neurosci., 1993, 16, p.444.
32. *Levenes C., Crepel F., Daniel H.* Progress in Neurobiol., 1998, 55, p.79.
33. *Lifshiz N.N.* Proceed I.P.Pavlov Physiol. Inst., 1947, 2, p.11 (in Russian).
34. *Lisberger S.G., Fuchs A.F.* J.Neurophysiol., 1978, 41, p.733.
35. *Malyukova I.V.* J. Higher Nervous Activity, 1963, 13, p.1052 (in Russian).
36. *Markarian L.P.* Transact Acad Sciences Arm.SSR. (Biol. Sci.) 1960, 13, p.97 (in Russian).
37. *Marr D.* J.Physiol. (London), 1969, 202, p.437.
38. *Mauk M.D.* Neuron, 1997, 18, p.343.
39. *McCormick D.A., Steinmetz J.E., Thompson R.F.* Brain Res., 1985, 359, p.120.
40. *Middleton F.A., Strick P.L.* Trends Cognit. Sci.; 1998, 2, p. 305.
41. *Molinari M., Petrosini L., Gremoli T.* Exp.Brain Res., 1990, 82, p.483.
42. *Moore J.W., Berthier N.E.* Cerebellum and Neuronal Plasticity. Plenum Press, N.Y.- London, 1987, p. 339.
43. *Orbeli L.A.* Selected Works, 2, p. 344, 1962, Acad. Sci. SSSR, Moscow-Leningrad, (in Russian).
44. *Petrosini L., Molinari M., Gremoli T.* Exp. Brain Res., 1990, 82, p.472.
45. *Popov N.F.* Higher Nervous Activity Academy Press, 1929, 1, p.140 (in Russian).
46. *Rademaker G.G.J.* Das Stehen, Berlin, 1931.
47. *Sprague J.M., Chambers W.W.* Am. J. Physiol., 1954, 176, p.52.
48. *Strata P., Rossi F.* Trends Neurosci., 1998, 21, p.407.
49. *Voogd J., Glickstein M.* Trends Neurosci., 1998, 21, p.370.
50. *Yeo C.H.* Cerebellum and Neuronal Plasticity. Plenum Press, New York - London, 1987, p.321.
51. *Zion C., Auvray N., Caston J., Reber A., Stelz T.* Brain Res., 1990, 515, p.104.

FORMULATION OF A PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SYNTHETIC LUNG SURFACTANT WITH PROMISING THERAPEUTIC POTENTIAL IN HUMANS

J.D.Amirkhanian

*/Division of Neonatology, University of California School of Medicine, Davis,
California 95616, USA/*

Key words: lung surfactant, surface tension, biophysical property, phospholipids, oxygen radicals, lysophosphatidylcholine, liposome-encapsulated glutathione

"Specially-manipulated" mixture of phospholipids (PL): dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), phosphatidylglycerol (PG), and palmitic acid (PA) in appropriate ratios produced a synthetic lung surfactant, that possessed almost all the biophysical and physiological qualities of a native surfactant when tested in surfactant-depleted rats. On the basis of these findings it is proposed that further studies are needed to elucidate the chemical nature of the final products resulted from these mixtures. The absence of surfactant-related proteins (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) of bovine origin, make this mixture hypoallergenic, although the presence of some surfactant peptides have been shown to confer resistance to inactivation of surfactant function by serum factors, or oxygen radicals. As demonstrated previously, the addition of lysophosphatidylcholine (LPC) in minute quantity to the PL improved its biophysical properties significantly. It is conjectured that possible conversion of phospholipids to minute amounts of LPC during special processing resulted improvements in biophysical properties of the mixture. The immediate objective is to show the proportion of LPC formation, if any, in relation to other phospholipids in the final product which has been shown to have interesting physiological properties. By utilizing the protective effects of liposome-encapsulated glutathione (GSH) in PL, the toxic effects of endogenous oxygen radicals or oxygen toxicity will be minimized further during treatment of premature infants, ARDS patients, or humans exposed to poisonous gases. Final improvements made in surfactant function of PL, and evaluation of its positive therapeutic effects in anesthetized-paralyzed, surfactant-depleted rats or primates, will qualify this product for clinical use.

BACKGROUND AND INTRODUCTION

Historical outline: Since the publications of Avery and Mead, Avery, on the surface properties of lung surfactant in relation to hyaline membrane disease [1,2], the main focus of investigators in RDS was on surfactant replacement

therapy [3-11]. After three decades of active research for understanding the biophysical, biochemical and physiological properties of lung surfactant system, now it seems possible that the surfactant deficient condition can be cured by a synthetic or a semisynthetic surfactants [5-11].

The Hayaline Membrane Disease (HMD) is a respiratory distress syndrome (RDS) occurring at birth in some premature infants, and is the major cause of neonatal mortality and morbidity. Its pathological cause is linked with a deficiency in pulmonary surfactant, which acts as tensioactive material at the air-alveolar interface. The alveoli are stabilized at the air-water interface, and during expiration physiologically surfactant behaves as anti-atelectasis and anti-edema agent. During inspiration, the poor surface tension allows not an easy distention of lungs, thus ventilator compliance becomes high. Therefore, the multiple atelectasis and alveolar edema, secondary to surfactant deficiency in HMD infants considerably reduces the gas exchange. Treatments under high pressure of artificial ventilation, and intensive oxygen administration, instead of compensating these abnormalities, add complications due to production of reactive oxygen species (ROS).

After the successful trial of infants with RDS with exogenous bovine surfactant by Fujiwara, et al. [5], surfactant replacement therapy in neonatal RDS has been applied with different synthetic or semi-synthetic surfactants. Although statistical analyses have shown that the nations infant mortality has declined by about 6% in 1990, positive response to surfactant treatment is only 70% within 12-48 hours of treatment. The remaining 30% exhibit transient or no response, and usually progress towards chronic lung diseases or inflammation, in the form of bronchopulmonary dysplasia (BPD). The main cause of treatment failure is thought to be due to surfactant inactivation by leakage of plasma factors across damaged endothelium and epithelium into air spaces of the alveoli [12-14,26-28], possibly allergic reactions, or inflammations due to oxygen radicals[34]. Yet, the possible long term post-treatment failure due to the adverse effects of different components of surfactant proteins of bovine origin, has not been investigated thoroughly.

During the last decades, there has been a great emphasis on the role of surfactant-related proteins (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) for surfactant function: the rate of absorption and spreading of phospholipids at the air-liquid interface [15-19]; surfactant lipids without surfactant proteins adsorb poorly, or proteins confer a kind of resistance to inactivation by serum proteins or oxygen toxicity [22, 27].

EXPERIMENTAL DESIGN

Methods and material: DPPC, PC, PA, and LPC are purchased from Sigma Chemical Co. and solvents from Merck Chemical Co.

Chemical analyses: Liposome preparations containing DPPC, PC, PA (50mg/ml) in different ratios (w/w) were dispensed by an adaptation of modified technique of Tanaka, et al. [20]. Peroxidation index measurements were calculated from the absorbency ratio at 233nm and 215nm [35]. Liquid chro-

matography of DSPC, DPPC, etc. were assayed by reverse phase liquid chromatography using modification of reported methods [36]. Thin layer chromatography (TLC) was used for determination of LPC. palmitoyllysophosphatidylcholine (PLPC), stereoyllysophosphatidylcholine (SLPC) 2.5mg/ml chloroform and liposome were spotted (10 μ l) on a silica TLC plate (Kieselgel GF 254) and developed for 15cm with a mixture of chloroform-methanol-acetic acid-water (100:60:25:10, v/v). Samples were visualized with molybdenum blue [37].

Biophysical: Pulsating surfactometer was used at 37°C, using 2.5 mg/ml mixture of surfactant in saline, according to Enhorning [33].

Animal model assay: Response to treatment with different surfactant mixtures of anesthetized, paralysed rats, depleted of lung surfactant by bronchoalveolar lavage with 37°C normal saline were performed. The blood gases, blood pressure, and airway pressures were measured, while animals were breathing 100% oxygen [19].

TYPES OF SURFACTANTS USED CLINICALLY

At least eight types of surfactants are used in clinical trials around the world; two surfactant products, Exosurf Neonatal (Burroughs Wellcome Co.), and Survanta, (Abbott Laboratories) are currently marketed in the USA and other countries. Exosurf, is a synthetic protein-free mixture of DPPC, Hexadecanol (a 16-carbon alcohol), and tyloxapol (a polymer of a common laboratory detergent). Survanta is a modified formulation of the original Japanese bovine formulation of Fujiwara marketed in Japan as Surfacten (Tokyo Tanabe, Co.) with the name of TA surfactant in the USA. Both products are produced from organic extracts of minced cow lungs enriched with DPPC, palmitic acid and tripalmitin, they contain two of four surfactant proteins (SP-B and SP-C) essential for optimal surfactant function.

Curosulf (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy, is a surfactant isolated from pig's lungs.

Surfactant containing all proteins are isolated from human amniotic fluids.

SLSE or Infasurf (Forest Labs. New York) Calf lung surfactant extract, Bovine surfactant.

ALEC (Artificial lung expanding compound) produced by a group in Great Britain) is a preparation containing only phosphatidylcholine and phosphatidylglycerol.

RATIONALE

Although there is ample scientific evidence in favour of superiority of surfactants containing surfactant-related proteins than those without proteins, physicians prefer to use products without foreign proteins. Synthetic surfactants that can mimic the biophysical properties of natural surfactant, but do not have the potential hazards of substances derived from animal sources with possible microbial or viral contaminants, naturally will be considered safer for therapy and are more affordable. Results from animal studies indicate neither

semisynthetic surfactant, Survanta (with SP-B and SP-C proteins) nor Exosurf (a protein-free surfactant) are as optimal as native surfactant [30,31]. Results from human studies show that almost 30% do not respond to surfactant treatment, and there is not enough knowledge of possible adverse effects of protein containing products, and there have been no long term follow up studies during the post-treatment period. Thus, improvement in formulations and studies on possibly masked allergic reactions to protein-containing surfactants remains an important issue for investigation [23,25].

Although the main research on surfactant replacement models during the past decade has been the formulation and surfactant inactivation mechanisms, presently we are seriously concerned in developing a protein free surfactant. On the basis of experimental results of the present *in vitro* and *in vivo* studies of the protein-free mixture of surfactant PL, we have come to the conclusion that the choice of the particular phospholipids, with special processing techniques are important factors in the formulation of a safe and physiologically active surfactant. Thus, the immediate objective is to elucidate the chemical nature in the final product resulted from "special processing" of the mixture that has almost similar properties of the native surfactant.

THE ROLE OF PHOSPHOLIPID METABOLISM IN SURFACTANTS

PC remodeling mechanisms and interconversion of PC to LPC by possible hydrolysis like mechanisms *in vivo* or *in vitro*: The major components of lung surfactant are phospholipids, which account for 80-90% of surfactant by weight. Phosphatidylcholine (PC) is by far the most prevalent, accounting for 70-80% phospholipids. An unusually high percentage (60-70% of PC) is disaturated for the most part with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), and contains palmitic acid (PA) as both of its fatty acids. Therefore DPPC must be responsible for the ability of surfactant to lower surface tension at air/liquid interface.

Experimentally induced septic shock in rats has been related to pulmonary disorders associated with altered phospholipid metabolism [32]. As a result of septic shock the ratio between PC and LPC is lowered both in lung tissues and in pulmonary surfactant; thus the average value of PC and LPC in normal lung tissue is (PC=50, LPC=2), and in surfactant (PC=78, LPC=0.5), when compared to septic shock lung tissues (PC=43, LPC=4). The surfactant from the septic shock-induced animals is (PC=67, LPC=3), seems to differ significantly [32]. Furthermore, the palmitic acid content of lung is significantly reduced and replaced mainly by arachidonic acid during shock, and consequently lead to the generation of potent mediators such as prostaglandins, thromboxane or slow reacting substances with the presence of reactive oxygen species (ROS).

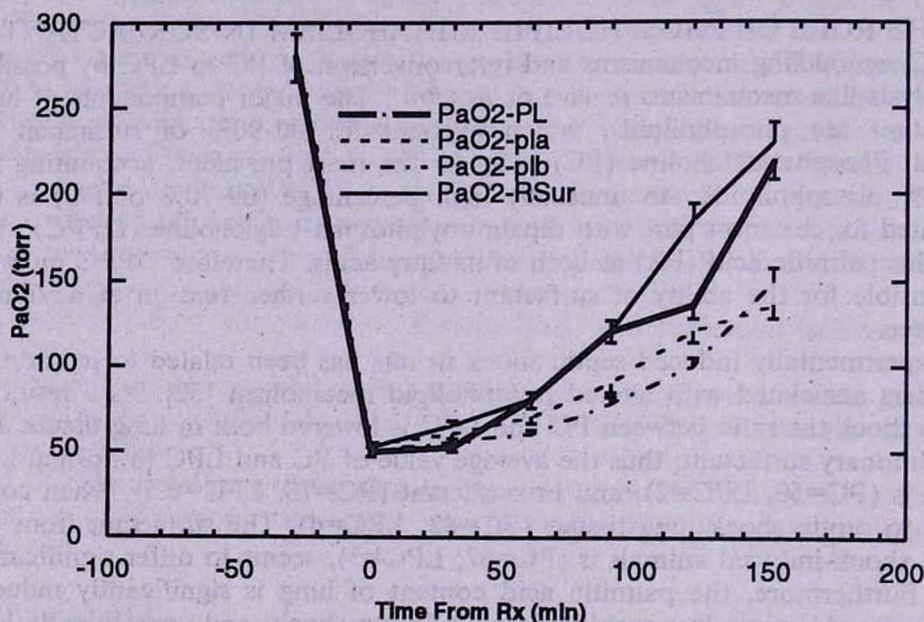
Lysophospholipids formed through the hydrolysis of parent major phospholipids by phospholipase A₂ are naturally occurring amphiphiles [32,32a,39]. Phospholipase A₂ takes part in a number of physiologically important cellular processes: inflammation, blood platelet aggregation and acute hypersensitivity.

these processes are initiated by the release of arachidonic acid from cell membranes which is catalysed by intracellular phospholipases. Because of their strong cytolytic properties, tissue levels of lysophospholipids are rigidly controlled in animals. Thus LPC is a catabolite of PC and an intermediate in one pathway of surfactant synthesis, and is the principal lysophospholipid identified in lungs, comprising only a small fraction of total phospholipids [32, 38,39]. It has also been demonstrated that most of the instilled LPC rapidly partitions into lipid fraction of the lung, and the principal metabolic fate of the labeled acyl group is incorporated into PC. It is possible that PC might be formed through direct reaction of the instilled LPC with endogenous acyl-CoA, a reaction catalyzed by LPC-Acyltransferase [39].

Therefore, it could be concluded from the above findings that LPC in minute quantities exerts improving effects on surfactant function of the phospholipid mixtures, as documented by in vitro studies (Fig. 1).

FIG. 1

Rats: Lipids with and without peptides



Generally, serum factors are shown to have inactivating effects on surfactants by increasing minimum surface tension of mixtures significantly, measured by pulsating bubble surfactometer. Yet the presence of surfactant-related proteins confer some kind of resistance to inactivation by serum [26,27,29]. The preliminary in vitro studies with "specially treated lipids" and lipids with

minute amount of LPC especially in the presence of <0.5 mM CaCl_2 , have shown that they are more tolerant to inactivating effects of serum factors than the control mixtures.

RESULTS

Comparative biophysical studies, and blood oxygenation in surfactant-depleted rats, by instillation of mixtures of PL, pla (phospholipids containing SP-B and SP-C extract of bovine origin), plb (phospholipids with a segment of synthetic SP-B), and preparation of rabbit surfactant (RSur), the PL mixture proved to be almost as good as native RSur (FIG.1). Similarly, blood pressure, and airway pressure curves returned to almost normal levels after 200 minutes treatment of surfactant-depleted rats with LP mixture compared to other surfactants containing fragments of SP-B or native surfactant respectively (Fig. 2 and 3). Graphic presentation of sequential average arterial PaO_2 , blood pressure (BP), and airway pressure measurements of total of 12 rats in each case were studied. The anesthetized and paralyzed rats were studied after depleting of surfactant by washing lungs with normal saline as reported earlier [19]. The measurements of PaO_2 , BP and airway pressure (AirWP) were plotted against time in minutes in relationship to treatment (Rx) with that of rabbit surfactant.

FIG. 2

Rats: Lipids with and without peptides

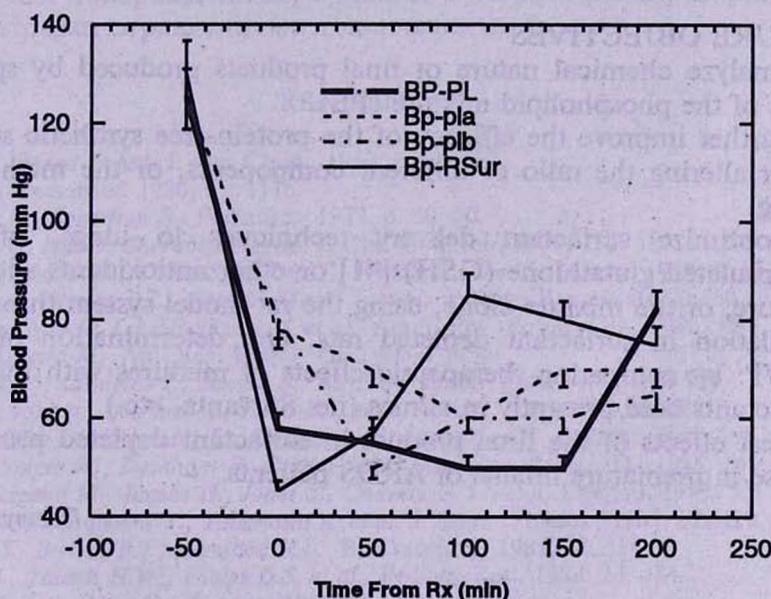
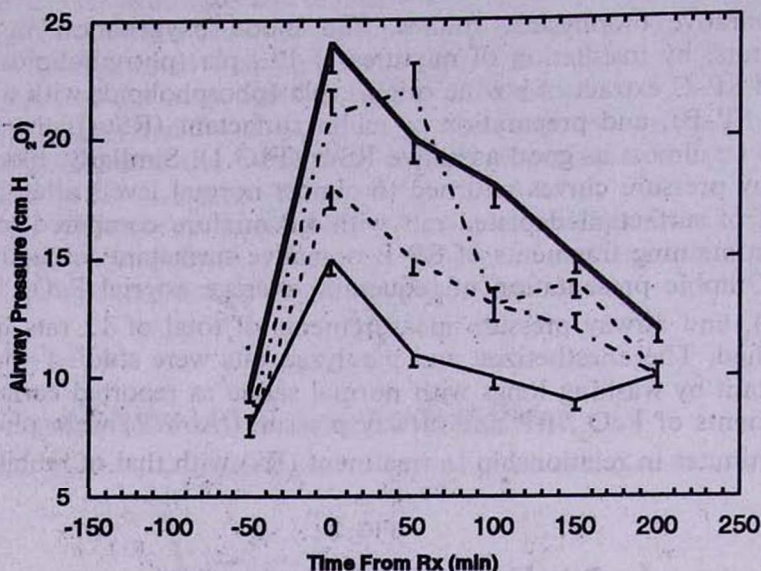


FIG. 3

Rats: Lipids with and without peptides



FUTURE OBJECTIVES

1. To analyze chemical nature or final products produced by special treatment of the phospholipid mixture (PL).
2. To further improve the efficacy of the protein-free synthetic surfactant by either altering the ratio of different components, or the method of processing.
3. To optimize surfactant delivery techniques to lungs, of liposome-encapsulated glutathione (GSH) [41] or other antioxidants with surfactant mixture, or the mixture alone, using the rat model system through tracheal instillation in surfactant depleted rats, and determination of paO_2 , BP, AirWP: by comparing therapeutic effects of mixtures with that of known surfactants used presently in clinics (i.e. Survanta, etc.).
4. To test effects of the final product in surfactant depleted primates before its use in premature infants or ARDS patients.

Поступила 12.03.99

Ջ. Դ. Ամիրխանյան

Հաստատվել է, որ ֆոսֆոլիպիդներ դիպալմիտոիլֆոսֆատիդիլխոլինի, ֆոսֆատիդիլխոլինի և պալմիտինային թթվի հատուկ եղանակով ստացված խառնուրդից պատրաստված սինթետիկ թորային սուրֆակտանտը օժտված է բնական սուրֆակտանտի գրեթե բոլոր կենսաֆիզիկական և ֆազոլոգիական հատկություններով: Հետագա հետազոտությունները՝ նրա տոքսիկ հատկությունների նվազեցման ուղղությամբ թույլ կտան կիրառել այն կլինիկական պայմաններում անհասնորածիներին, շնչառական սուր դիստրեստով և զագային թունավորումներով հիվանդների բուժման ժամանակ:

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Дж.Д.Амирханян

Представлен синтетический легочный сурфактант из смеси фосфолипидов — дипальмитоилфосфатидилхолина, фосфатидилхолина и пальмитиновой кислоты, обладающий почти всеми биофизическими и физиологическими качествами нативного сурфактанта.

Дальнейшие исследования позволят снизить его токсичность, что даст возможность применять его в клинических условиях при лечении недоношенных новорожденных, больных с острым респираторным дистрессом и острыми отравлениями токсическими газами.

REFERENCES

1. Avery ME., Mead J. Am. J. Dis. Child., 1959, p. 97: 517.
2. Avery M.E. Pediatrics, 1980, 65: 1176.
3. Enhorning G., Robertson B. Pediatrics, 1972, p. 50: 50.
4. Enhorning G., Hill D., Sherwood G. Am. J. Obs. Gynecol., 1978, 132: 529.
5. Fujiwara T., Maet H., Chida S., Morta T., Watab Y., Abe T. Lancet, 1980, 1: 55.
6. Whitsett J.A., Ohning B.L., Ross G., Meuth J. et al. Pediatr. Res., 1986, 20:460.
7. Revak S.D., Merritt T.A., Hallman M. et al. Amm. Rev. Respir. Dis., 1986, 134: 1258.
8. Jobe A., Ikegami M. Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 125: 6.
9. Tausch H.W., Clements J., Benson B. Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 128: 791.
10. Jacobs H., Jobe A., Ikegami M., Jones S.J. et al. Pediatr. Res., 1987, 23: 424.
11. Yu S., Wallace D., Bhavnani B., Enhorning G., Possmayer F. Pediatr., Res., 1987, 23:23-30
12. Pison U., Seeger W., Buchhorn R., Joka T. et al. Am. Rev. Respir. D., 1988, 140: 1033.
13. Jobe A., Ikegami M., Jacobs H., Jones S., Cnaway D. J. Appl. Physiol., 1987, 55: 169.
14. Fuchimukai T., Fujiwara T., Takahashi A. et al. J. Appl. Physiol., 1987, 62: 429.
15. Hawgood S., Benson B.J., Hamilton R.L. Biochemistry, 1985, 24: 184.
16. Smith G.B., Tausch H.W., Phelps D.S. et al. Pediatr. Res., 1988, 23: 484.
17. Phelps D.S. 96th Ross. Conference, 1988, p. 17.
18. Hawgood S. 96th Ross. Conference, 1988, p. 24.
19. Waring A., Tausch W.H., Bruni R., Amirkhanian J.D. et al. Peptide Res., 1989, 2: 306.
20. Tanaka T., Takei T., Aiba K., Kiuchi A., Fujiwara F. J. Lipid Res., 1986, 27: 475.
21. Suzuki Y. J. Lipid Res., 1982, 23:62.

22. Yu H. FASEB, 1990, 4: 2629A
23. Takahashi A., Fujiwara F. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1986, 513: 527
24. Takahashi A., Waring A., Amirkhanian J.D., Fan B., Tausch W.H. et al. Biochim. Biophys. Acta., 1990, 1044:43.
25. King R.J., Klass D.J., Gokas E.G., Clements J.A. J. Physiol., 1973, 224: 788.
26. Amirkhanian J.D., Waring A., Tausch H.W. Biochim. Biophys. Acta., 1991, 1096: 355.
27. Amirkhanian J.D., Tausch H.W. Biochim. Biophys. Acta., 1993, 1165: 321.
28. Amirkhanian J., Navara C., Tausch H.W. et al. Biochim. Biophys. Acta., 1993, 1168: 315.
29. Amirkhanian J.D., Manalo E., Merritt T.A. Free Rad. Biol. Med., 1995, 108: 3.
30. Yamada T., Ikegami M., Tabor B., Jobe A. Am. Rev. Respir. Dis., 1990, 142: 754.
31. Tooley W. et al. Am. Rev. Respir. Dis., 1987, 136: 561.
32. Von Wichert P., Temmesfeld M., Meyer W. Biochim. Biophys. Acta., 1981, 664: 487.
- 32a. Marjolein M.G.M. et al. Nature., 1990, 347: 689.
33. Enhorming G. J. Appl. Physiol., 1977, 43: 198.
34. Amirkhanian J.D. Lung., 1998, 176: 63.
35. Wilemot J.M. Doctorat. d'Etat. Paris., 1973.
36. McCracken M.S., Holt N.J. J. Chromatography., 1985, 348: 221
37. Dittmer J.C., Lester R.L. J. Lipid Res., 1964, 5: 126.
38. Morgan T.E., Finley T.N., Fialkow H. Biochim. Biophys. Acta., 1965, 106: 404.
39. DeVries A.C.J., Batenburg J.J., Van Golde L.M.G. Biochim. Biophys. Acta., 1985, 388:93.
40. Jean-Henri Calvet et al. Amiercan Physiol. Society, 1994, p. 681.
41. Amirkhanian J.D. Med. Science of Armenia, 1998, 38, 3-4, p. 35.

ИММУНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПОЛИПЕПТИДА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

В.С.Априкян, А.А.Галоян

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

Ключевые слова: гипоталамические полипептиды, мыши, бактериальные инфекции, протективные свойства, антитела, макрофаги, интерлейкин-1

Нейроиммуномодуляция составляет один из главных разделов современной нейроиммунологии [23]. Основным направлением исследований в данной области является изучение участия нейрогенных структур ЦНС в осуществлении функций иммунной системы в норме и при патологиях [17]. Впервые А.А.Галояном были обнаружены [10] и на протяжении ряда лет изучаются нейропептиды гипоталамуса [11]. Выделены и охарактеризованы отдельные гипоталамические полипептиды (ГП), обладающие выраженной биорегуляторной активностью [12]. Изучаются их иммунорегуляторные свойства. В частности, показано их участие в реакциях гуморального [4,7] и клеточно-опосредованного [9] иммунного ответа на различные антигены (АГ). Выявлена их способность повышать фагоцитарную [15], антигенпредставляющую [5] функции макрофагов (МФ), выработку цитокинов: интерлейкина-1 [6], интерлейкина-2 [5], интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей- α [9]. Актуальным и практически значимым представлялось исследование защитной активности ГП в условиях развития инфекционных процессов бактериальной природы в организме.

Целью настоящего исследования явилось изучение протективных свойств одного из структурально охарактеризованных ГП: пролин-богатого полипептида [12] при наиболее распространенных бактериальных патологиях на мышиных моделях.

Материал и методы

В исследовании использовали беспатогенных мышей-гибридов первого поколения (СВАхС57ВL/61)-1, самок 6–8-недельного возраста из питомника "Столбовая" РАМН. Мышей предварительно проверяли на

специфическое бактерионосительство. С этой целью из органов выборочно умерщвленных мышей делали мазки-отпечатки на дифференциальные питательные среды. Для моделирования инфекционных патологий мышей инфицировали 18 ч культурами патогенных штаммов микроорганизмов: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* в логарифмической фазе роста, культивированных в стандартных условиях. Все штаммы были высоковирулентны и типичны по культуральным, морфологическим и ферментативным свойствам. ЛД₅₀ инъецированных бактериальных взвесей определяли по Kerber [22]. Выживаемость мышей выражали в процентах выживших животных от общего их количества в опытных и контрольных группах [14]. Постановку серологических реакций осуществляли на примере сальмонеллезной инфекции. Высоту АГ-специфического иммунного ответа оценивали по количеству анти-О-АТ к О-АГ сальмонелл в сыворотках крови инфицированных мышей в реакции пассивной гемагглютинации [19] с использованием эритроцитарного формализированного ультразвукового О-диагностикума [1]. Титр АТ выражали в log₂. Выделение гемокультуры проводили по Kauffmann [21]. Для типирования возбудителей проводили анализ монорецепторного аппарата микроорганизмов на предметных стеклах с применением агглютинирующих монорецепторных сывороток в неразведенном виде [13]. Для определения степени обсемененности микроорганизмами внутренних органов мышей в различные сроки после заражения их умерщвляли, асептически извлекали кровь, печень, селезенку, 12-перстную кишку, лимфатические узлы брыжейки, тонкий и толстый отделы кишечника, которые гомогенизировали в холодном растворе фосфатного буфера. По 100 мкл гомогенатов высевали на дифференциальные питательные среды Плоскирева и Эндо. Через 18 ч культивирования при 37°C производили подсчет колоний жизнеспособных микроорганизмов и пересчитывали на 1,0 мл суспензии из органа. Результаты выражали как log₁₀x4. Результаты высевок оценивали как по количественным показателям, так и по интенсивности обсемененности.

Использовали МФ, полученные методом перитонеального лаважа [2], которые извлекали на льду в 5,0 мл холодного раствора питательной среды RPMI 1640 (ICN, USA) в силиконизированные пробирки, центрифугировали 4 мин при 4°C и 110g, суспендировали по 1×10^6 /мл в 48 луночных микропланшетах Linbro (ICN, USA). Идентификацию МФ проводили цитохимически по активности α -нафтилацетатэстеразы [27] и морфологически [3].

Влияние ГП на бактерицидную активность МФ исследовали прямым методом бактерицидной активности по внутриклеточному киллингу бактерий *in vitro* после фагоцитоза *in vivo* [8] в модификации; 1,0 мл суспензии живых сальмонелл в сублетальной дозе (10^2) в 0,1% желатиновом растворе Хенкса (Gr. Isl., USA), содержащем 10,0% сыворотки новорож-

денного теленка (Gr. Isl., USA), инъецировали внутрибрюшинно (в/б) мышам. Через 3 мин мышей умерщвляли и лаважировали перитонеальные МФ (ПМФ). Для удаления внутриклеточных бактерий суспензии трижды промывали холодным желатиновым раствором Хенкса, центрифугировали и суспендировали по 6×10^6 ПМФ/мл. Содержание бактерии ПМФ реинкубировали при 37°C и в различные временные сроки определяли количество жизнеспособных внутриклеточных бактерий микробиологически, как описано выше. ГП инъецировали за 1 ч до заражения мышей. ГП получали из фракции низкомолекулярных белков и пептидов гипоталамуса крупного рогатого скота [10]. Этиотропное действие ГП оценивали как непосредственное их влияние на рост микроорганизмов в культурах *in vitro*.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования возникла необходимость изучить прямое влияние ГП на микроорганизмы. С этой целью была исследована способность ГП изменять рост бактерий в культурах *in vitro*. Исследование показало, что ГП не обладали этиотропным действием — не изменяли качественные и количественные показатели роста микроорганизмов.

Установлено, что в иммунной защите микроорганизма при бактериальных патологиях главенствующая роль принадлежит МФ [20]. Общеизвестно, что только тот АГ, который будет захвачен и переработан МФ, способен вызвать иммунный ответ [20,24]. Показано, что преобладающая форма иммунного ответа вплоть до 4-х суток после заражения сальмонеллезной инфекцией опосредована МФ [16]. Экспериментально выявлено, что иммунологически активированные МФ способны элиминировать до 99% бактерий *S. typhimurium* в первые часы после их введения в организм [18]. Учитывая обнаруженные нами ранее свойства ГП активировать МФ [15], представлялось важным изучение их бактерицидных свойств. В нашем исследовании ГП, инъецированные в дозе 10^{-8} г/мышь за 1 ч до заражения мышей *S. typhimurium* в сублетальной дозе, повышали внутриклеточный киллинг бактерий ПМФ-ми в 1,45–2,5 раза ($p < 0,001$) при всех сроках наблюдения (табл. 1). Так, ГП повышали бактерицидную активность МФ на 30-, 60-, 90-, 120-, 180-й мин исследования соответственно в 2,5; 1,8; 1,51; 1,49; 1,45 раза.

Известно, что интенсивность развития и в значительной мере исход инфекционного процесса зависят от времени пребывания возбудителей в макроорганизме — сроков их персистенции и степени обсемененности внутренних органов пораженных животных [25]. Влияние ГП на процесс обсемененности органов животных изучали на примере сальмонеллезной инфекции. ГП инъецировали мышам в/б в дозе 10^{-8} г/мышь за 24 ч до их заражения *S. typhimurium* в летальных дозах. Результаты оценивали на 0-,

5-, 10-, 21-й дни наблюдения. Исследование выявило, что ГП способствовали значительному снижению обсемененности внутренних органов мышей: крови — в 4,02 раза, печени — в 1,97–2,34, селезенки — в 4,04–2,02, 12-перстной кишки — в 2,05–1,57, лимфатических узлов брыжейки — в 2,32–2,74, тонкого отдела кишечника — в 3,4–2,16, толстого отдела кишечника — в 1,41–1,8 ($p < 0,001$) раза соответственно на 5- и 10-й дни наблюдения. ГП также способствовали сокращению сроков персистенции возбудителей в организме животных, о чем свидетельствует полное их отсутствие в крови на 10-й день и в остальных органах — на 21-й день наблюдения (табл. 2).

Таблица 1

Влияние ГП на внутриклеточный киллинг *Salmonella typhimurium* ПМФ-ми мышей *in vitro* после фагоцитоза *in vivo*

Стимуляторы	Внутриклеточный киллинг бактерий (%) ПМФ-ми в различные сроки их инкубации (мин)				
	30	60	90	120	180
Контроль (без ГП)	24,6±3,1	51,3±4,6	62,2±5,2	66,1±5,4	68,2±5,6
ГП (10 ⁻⁸ г/мышь)	61,3±4,6	92,3±8,2	94,2±8,4	98,4±8,6	98,9±8,4

Известно, что инфицирование макроорганизма приводит к накоплению в сыворотке крови АТ и АГ этих возбудителей. Специфические АТ, образующиеся в результате гуморального иммунного ответа, связываются с поверхностью бактерий и в присутствии комплемента вызывают цитотоксическую реакцию — бактериолиз. АТ могут усиливать фагоцитарную активность МФ. Хорошо известна роль таких АТ-опсонинов при инфекционных патологиях [26]. В то же время АТ сами приобретают защитную способность после адсорбции на поверхности МФ [28]. В нашем исследовании ГП, инъецированные однократно в/б в дозе 10⁻⁸ г/мышь одновременно с бактериями *S. typhimurium* в сублетальных дозах, способствовали повышению выработки противосальмонеллезных АТ в 1,48–2,17 ($p < 0,001$) раза (табл. 3). Так, титры АТ на 5-, 10- и 21-е сутки наблюдения повышались соответственно в 2,17; 1,48 и в 1,84 раза. Наивысшая стимуляция продукции антибактериальных АТ под влиянием ГП имела место на пике индуктивного периода иммунного ответа — на 5-е сутки наблюдения. Однако интересно, что и на 21-е сутки наблюдения титры АТ у животных под действием ГП оставались в 1,84 раза выше таковых у контрольных, не обработанных ГП мышей. Данный факт свидетельствует о выраженной иммунорегуляторной эффективности ГП.

Таблица 2

Влияние ГП на процесс обсемененности *Salmonella typhimurium* внутренних органов мышей

Органы	Количество живых бактерий на орган ($\log_{10} \times 4$)					
	5-й день		10-й день		21-й день	
	Контроль	ГП	Контроль	ГП	Контроль	ГП
Кровь	2,25±0,04	0,56±0,008	0,53±0,007	0	0	0
Печень	2,58±0,05	1,31±0,03	2,27±0,04	0,97±0,01	0,69±0,01	0
Селезенка	2,18±0,03	0,54±0,01	1,03±0,02	0,51±0,01	0	0
12-перстная кишка	2,26±0,04	1,1±0,02	0,96±0,01	0,61±0,01	0,67±0,01	0
Лимфатические узлы брыжейки	2,27±0,04	0,98±0,01	2,58±0,05	0,94±0,01	1,29±0,02	0
Тонкий отдел кишечника	2,28±0,04	0,67±0,01	1,34±0,02	0,62±0,01	0,64±0,01	0
Толстый отдел кишечника	2,29±0,05	1,62±0,03	1,66±0,02	0,92±0,01	0,98±0,02	0

Таблица 3

Влияние ГП на продукцию противосальмонеллезных АТ в крови инфицированных мышей

Стимуляторы	Дни исследований	Титры анти-О-АТ ($\log_2$)		Коэф. стимуляции
		Контроль (без ГП)	ГП	
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	0	0	—
	5	1,82±0,2	3,95±0,3	2,17
	10	1,65±0,1	2,44±0,16	1,48
	21	1,16±0,1	2,14±0,13	1,84

Следствием выявленных эффектов ГП явилась их способность повышать выживаемость животных, инфицированных различными микроорганизмами в летальных дозах. ГП в значительной мере: в 1,64–3,8 ($p < 0,001$) раза повышали выживаемость инфицированных животных, предохраняя их от гибели (табл. 4). Так, под действием однократной инъекции ГП в дозе 10^{-8} г/мышь за 24 ч до заражения животных 1–2 ЛД₅₀ выживаемость повышалась в 2,44 раза — при *S. typhimurium*, в 2,03 — при *S. cholerae suis*, в 2,21 — при *S. typhi*, в 2,18 — при *E. coli*, в 3,8 — при *Ps. aeruginosa*, в 1,73 — при *Sh. flexneri*, в 1,64 — при *Sh. sonnei*, в 2,02 — при *St. aureus*, в 2,17 — при *Str. pneumoniae*.

Влияние ГП на выживаемость мышей, зараженных различными бактериальными инфекциями в летальных дозах

Возбудители	Выживаемость мышей (%), инфицированных 1-2 ЛД ₅₀ и ЛД ₁₀₀	
	обработанные ГП	контрольные (без ГП)
<i>Salmonella typhimurium</i>	78,6±1,8	32,2±2,2
<i>Salmonella typhimurium</i>	12,5±0,5	0
<i>Salmonella typhimurium</i>	25,0±2,6	0
<i>Salmonella cholerae suis</i>	70,0±2,0	34,4±2,3
<i>Salmonella typhi</i>	58,2±1,3	26,3±1,3
<i>Escherichia coli</i>	62,4±2,1	28,6±1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	88,2±1,9	23,2±1,2
<i>Shigella flexneri</i>	44,4±1,4	25,6±1,4
<i>Shigella sonnei</i>	36,4±1,5	22,2±1,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	43,5±1,5	21,5±0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20,0±2,0	9,2±0,6

Интересно отметить, что даже при абсолютной летальной дозе (ЛД₁₀₀) при 100% гибели контрольных животных ГП предохраняли от гибели 12,5% животных при инъектировании за 24 ч до заражения и 25% животных — при их введении за 14 дней до заражения. Данный факт свидетельствует о способности ГП проявлять протективные свойства посредством специфических иммунных механизмов, что является основанием для их возможного использования в качестве средств, повышающих эффективность вакцинаций.

Таким образом, в процессе настоящего исследования обнаружены и охарактеризованы протективные свойства ГП при различных патологических состояниях бактериальной этиологии у мышей. Нами установлено, что ГП, введенные в организм животных до их экспериментального заражения патогенными бактериальными агентами в летальных дозах, обладают выраженными протективными свойствами: они способны предотвращать заболевание и приводить к полному выздоровлению животных при инфицировании летальными дозами бактерий. Протективный эффект ГП проявлялся у мышей при инфекционных патологиях, вызванных наиболее часто встречающимися микроорганизмами — возбудителями патогенных, условно-патогенных и госпитальных гнойно-септических инфекций. Данные возбудители были выбраны и в связи со сходством их этиологических и патогенетических характеристик.

Протективное действие ГП сопровождается стимуляцией выработки противомикробных АТ, повышением бактерицидной активности МФ по-

средством внутриклеточного киллинга бактерий, снижением обсемененности микроорганизмами внутренних органов зараженных животных и сокращением сроков персистенции возбудителей в инфицированных организмах. Выраженный защитный эффект при введении ГП до заражения животных бактериальными агентами в летальных дозах на различных моделях инфекций указывает на возможность их использования в качестве самостоятельного профилактического средства при инфекционных патологиях бактериальной этиологии в практической медицине.

Поступила 14.01.99

ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԱՅԻՆ ՆՈՐ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴԻ ԻՄՈՒՆՈՊՐՈՏԵԿՏՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴ ՎԵՊԻՆԵՐԻ ԲԱԿԿԵՐԻԱԼ ԱՆՈՏԱԲԱԵՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊԻՐՈՒՄ

Վ.Ս.Ապրիկյան, Ա.Ա.Գալոյան

Հետազոտվել են հիպոթալամուսային պրոլինով հարուստ նոր պոլիպեպտիդի /ՀՊ/ իմունապաշտպանիչ հատկությունները լարորատոր մկների մոտ զանազան բակտերիալ ախտաբանությունների մոդելներում:

Հայտնաբերվել է, որ ՀՊ ներարկումը կենդանիներին մինչև նրանց վարակելը բակտերիաների մահացու դոզաներով, ունի ցայտուն արտահայտված պաշտպանիչ ազդեցություն: ՀՊ կանխում է կենդանիների մոտ հիվանդության զարգացումը ու լիակատար առողջացման բերում սովորաբար մահացու բակտերիալ ինֆեկցիաների դեպքում: ՀՊ պաշտպանիչ էֆեկտը ուղեկցվում է արյան մեջ հակամիկրոբային հակամարմինների արտադրման խթանմամբ, մակրոֆագների բակտերիասպան ակտիվության ավելացմամբ՝ բակտերիաների ներթցջային քիլինգի միջոցով, վարակված կենդանիների ներքին օրգաններում բակտերիաների աճի նվազեցմամբ ու կենդանիների օրգանիզմում բակտերիաների գտնվելու ժամկետների կրճատմամբ:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ՀՊ կարող է օգտակար լինել պրակտիկ բժշկության մեջ բակտերիալ ախտաբանությունների դեպքում, իրեն ինքնուրույն կանխարգելիչ դեղամիջոց:

IMMUNOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE IN BACTERIAL PATHOLOGIES

V.S.Aprikyan, A.A.Galoyan

The protective properties of a new hypothalamic proline-rich polypeptide (HP) in case of various bacterial models have been studied in mice.

It was established that HP injected to animals before their challenge with bacteria in lethal doses possesses a pronounced protective effect. HP protective action is accompanied by increase of the production of antimicrobial antibodies, bactericidal activity of macrophages by means of intracellular killing of bacteria, reduction of the bacterial growth in internal organs and the duration of the persistence of microorganisms in the body.

The results show that HP may be useful as a prophylactic remedy in infectious pathologies in practical medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Априкян В.С., Сергеев Ю.О., Михайлова А.А. и др.* Иммунология, 1987, 6, с. 69.
2. *Априкян В.С., Михайлова А.А. Петров Р.В.* Иммунология, 1992, 2, с. 16.
3. *Априкян В.С., Михайлова А.А. Петров Р.В. Ж.* микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1992, 9-10, с. 71.
4. *Априкян В.С., Галоян К.А.* Нейрохимия, 1992, II, 2, с.212.
5. *Априкян В.С., Галоян К.А.* Нейрохимия, 1992, II, 3-4, с.27.
6. *Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А.* Нейрохимия, 1992, II, 3-4, с.34.
7. *Априкян В.С., Галоян К.А.* Нейрохимия, 1995, 12, 3, с.14.
8. *Априкян В.С.* Дис. докт. М., 1996.
9. *Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А.* Нейрохимия, 1998, 15, 2, с.189.
10. *Галоян А.А.* Проблемы эндокринол. и гормонотерап. 1964, 3, с.111.
11. *Галоян А.А.* Мед.наука Армении НАН РА, 1995, 35, 1-2, с.130.
12. *Галоян А.А.* Нейрохимия, 1998, 15, 1, с.3.
13. Лаб. исследован. в ветеринарии. Бактер.инфекции., под ред. Б.И.Антонова. М., 1986.
14. *Петров Р.В., Априкян В.С., Сергеев Ю.О. и др. Ж.* микробиол., эпидемиол., иммунобиол., 1988, 5, с.62.
15. *Aprikyan V.S., Galoyan K.A., Galoyan A.A.* Neurochem. (RAS and NAS RA), 1998, 15, 1, p.80.
16. *Baskerville A., Dow C., Curran W.L., Hanna J.* Brit.J. Exp. Pathol., 1972, 53, p. 641.
17. *Blalock J.E.* Immunol. Today, 1994, 15, 11, p.504.
18. *Blanden R.V., Mackaness G.B., Collins F.M. J.* Exp.Med., 1966, 124, p.585
19. *Boyden S.V. J.*Exp.Med., 1951, 93, p. 107.
20. *Celada A., Nathan C.* Immunol.Today, 1994, 15, p.100.
21. *Kauffmann F.* Int.J. System. Bact., 1974, 24, p.385.
22. *Kerber G.* Arch.Exp.Path.Pharmak., 1931, Bd 162, p.480.
23. *Mehler M.F., Kessler J.A.* Trends Neurosci., 1997, 20, p. 357.
24. *Rollag H., Degre H.* Acta Pathol. Microbiol. Immun. Scand., 1982, 90, 6, p.389.
25. *Rook G.A.W.* Proc.Roy.Soc.Med., 1976, 69, p. 442.
26. *Skarnes R.C.* Humoral bactericidal systems. Stratton-New York, 1979.
27. *Sonne O., Pedersen K., Kudahl K., Fisker S.* Scand. J. Immunol., 1991, 33, p.231.
28. *Van Oss R.* Ann. Rev. Microbiol., 1978, 32, p. 19.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОПЕРАТОРСКОЙ РАБОТЫ

В.Г.Григорян, А.Р.Агабабян, А.Н.Аракелян

*/Кафедра физиологии человека и животных
Ереванского государственного университета/
375049 Ереван, ул. Алека Манукяна, 1*

Ключевые слова: функциональное состояние, исходный уровень активности коры, вызванные потенциалы, фокус максимальной активности, оператор дисплея

Изучение интрацентральных механизмов регуляции функционального состояния (ФС) коры головного мозга позволяет оценить вклад отдельных корковых структур в обеспечение нормального протекания различных видов деятельности. Стратегия перестройки корковой системы зависит от многих обстоятельств: вида деятельности, ее продолжительности, свойств нервной системы индивидуума [4,5,9,10]. Одним из интересных вариантов связи "человек-машина" является диалог с современными компьютерами, предоставляющий человеку уникальную возможность использования и переработки информации.

Целью исследования являлся системный анализ корковой интеграции при моделировании монотонной операторской деятельности на дисплее с учетом индивидуального уровня активности больших полушарий, степени экстраверсии и эффективности деятельности в условиях новизны и обучения.

Материал и методы

Исследования проводились на практически здоровых студентах с выраженной праворукой. Производилась регистрация фоновой ЭЭГ, по которой, согласно классификации Puister [11], основанной на выраженности α -ритма, определялся исходный уровень активности коры. На основании показателей уровня корковой активации были сформированы две экспериментальные группы. В I группу (26 чел.) вошли испытуемые с высоким исходным уровнем активности коры (плотность мощности α -ритма выше 1 В/с), во II группу (18 чел.) — испытуемые с низким исходным уровнем активности коры (плотность мощности α -ритма ниже 1 В/с).

Регистрировалась и усреднялась вызванная электрическая активность на свет. В качестве стимулов использовались световые вспышки средней интенсивности (0,4 Дж) с экспозицией 50 мс и межстимульными интервалами около 3 с. Стимулы предъявлялись в условиях непроизвольного (НВ) и произвольного внимания (ПВ). Анализировались 2 основных компонента усредненных вызванных потенциалов (ВП): P_{70} , P_{300} . Проводилось 5 серий регистрации: до начала работы на дисплее (T_0), после первого (T_1), второго (T_2), третьего (T_3) и четвертого (T_4) часов работы.

Для проведения сравнительного анализа ФС по фокусу максимальной активности (ФМА) 4 областей коры были использованы. Средние статистические амплитудные показатели в двух ситуациях в динамике 4-часовой работы и составлены топографические карты при помощи компьютерной графики.

Результаты и обсуждение

Дискретная нейрофизиологическая диагностика ведущих корковых структур по доминирующим областям (ФМА компонентов P_{70} и P_{300}) позволила выявить генотипические особенности в обеспечении различных этапов восприятия от приема информации до оценки ее значимости.

Сравнительный анализ особенностей интегративной системы по компоненту P_{70} , генез которого связан с первичной переработкой зрительной информации [2,7], показал разницу в локализации исходных ФМА в 2 группах испытуемых. У представителей I группы в ситуации НВ (рис. 1, А,1) ФМА компонента P_{70} располагается в зрительной коре при T_0 , T_1 и T_2 и перемещается в центральную область при T_3 и T_4 . В ситуации ПВ в течение всего эксперимента ФМА стойко локализован в затылочной области (рис. 1, А,2). Топография ФМА компонента P_{70} низкоамплитудных ВП несколько иная. В ситуации НВ (рис. 1, Б,1) при T_0 , T_1 и T_3 ФМА локализован в теменной коре, при T_2 он отсутствует, а к концу работы наблюдается перемещение его в центральную область коры. При ПВ (рис. 1, Б,2) ФМА располагается в теменной области при T_0 и T_1 , а уже начиная с T_2 и до конца эксперимента локализуется в центральной области. Как показывают полученные данные, у испытуемых II группы перемещение ФМА при НВ в передние отделы коры в последние часы работы корректируется, по-видимому, через механизмы ПВ, о чем свидетельствует устойчивая локализация ФМА в зрительной коре в течение всей работы. Такой механизм облегчения в зрительной коре у представителей I группы обеспечивает высокий уровень возбудимости в центральном звене зрительного анализатора. В отличие от них, у испытуемых II группы наблюдается дезактивация в зрительной коре, которая не корректируется и в условиях ПВ. Наоборот, ситуация сосредоточения внимания приводит к стойкому смещению доминантного очага компонента P_{70} в передние отделы коры с углублением дезактивации в задних отделах, особенно в последние часы работы.

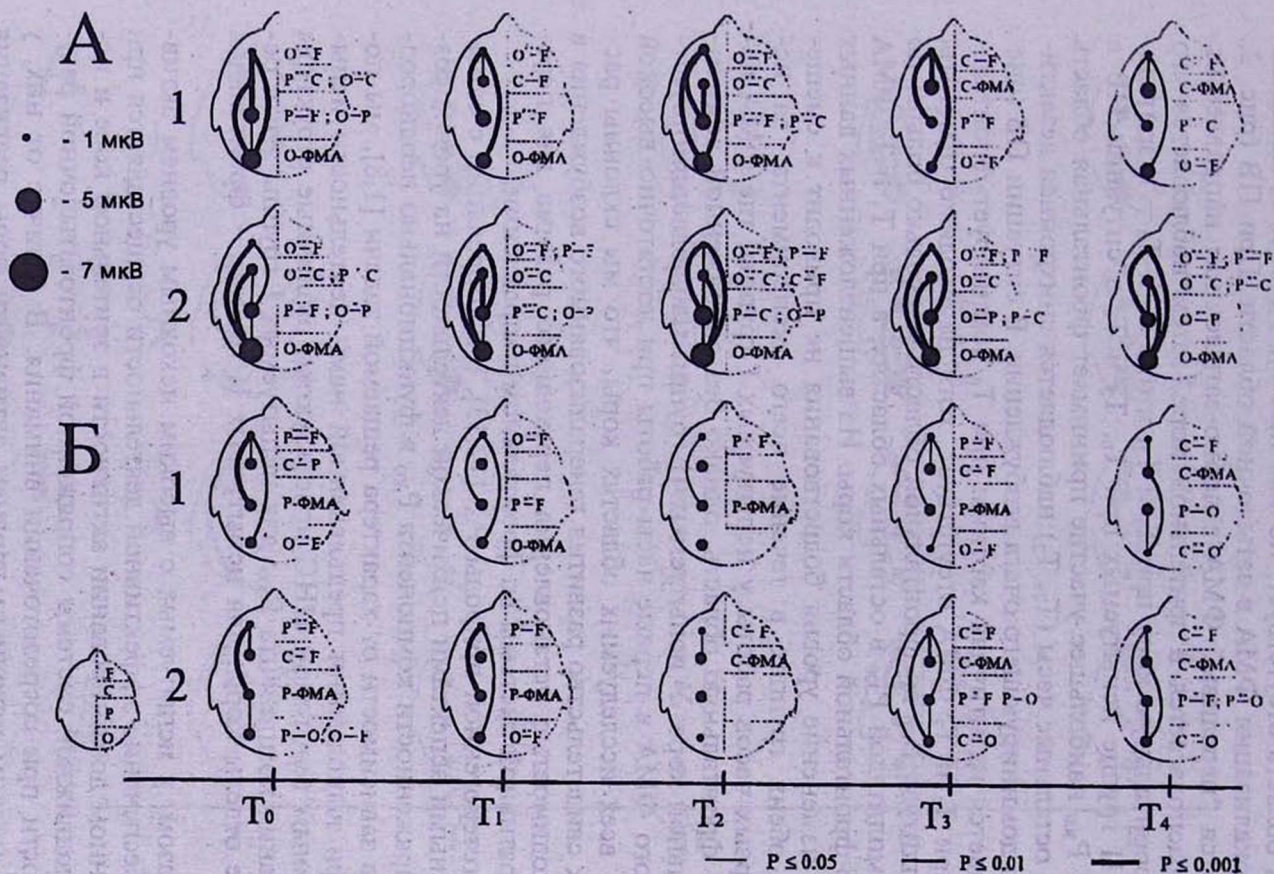


Рис. 1. Локализация ФМА по амплитудным показателям компонента P_{70} ВП у испытуемых I (А) и II (Б) групп: 1 — в ситуации непроизвольного внимания; 2 — в ситуации произвольного внимания; T_0, T_1, T_2, T_3, T_4 — соответственно через 1, 2, 3, 4 и до начала.

Результаты анализа особенностей интегративной системы по локализации ФМА компонента P_{300} также выявили межгрупповую разницу при оценке исходной корковой интеграции (рис. 2, А,1). В ситуации НВ в группе высокоамплитудных ВП при T_0 в формировании компонента P_{300} доминирующая область отсутствует, но уже при T_1 , T_2 , T_3 и T_4 наблюдается стойкая локализация ФМА в затылочной области. При ПВ (рис. 2, А,2) наблюдаются "переливы" ФМА в лобно-затылочном направлении: при T_0 ФМА располагается в зрительной коре, затем наблюдается его смещение во фронтальную кору при T_1 и T_2 , а при T_3 и T_4 — в зрительную кору. Во II группе испытуемых при T_0 , T_3 и T_4 в ситуации НВ в формировании P_{300} наибольшее участие принимает фронтальная область (рис. 2, Б,1). В остальные часы (T_1 , T_2) наблюдается синхронная дезактивация коры без доминирующего очага возбуждения. В ситуации ПВ (рис. 2, Б,2) наблюдается идентичная картина: при T_0 доминирует фронтальная область, при T_1 и T_2 ФМА отсутствует, хотя необходимо отметить, что при T_2 амплитуда P_{300} во фронтальной области несколько больше по сравнению с амплитудой P_{300} в остальных областях, а при T_3 и T_4 ФМА превалирует во фронтальной области коры. Из вышеизложенных данных очевидно, что изменение уровня бодрствования не приводит к смещению ФМА в обеих группах в течение всего эксперимента, за исключением первых часов работы у испытуемых I группы, где ФМА перемещается во фронтальную область, однако без сопряженной дезактивации в зрительной коре. У испытуемых II группы наблюдается отсутствие достоверного ФМА в первые часы работы при достаточно высокой активности во всех исследуемых областях коры, что мы склонны рассматривать как свидетельство развития генерализованного возбуждения в связи с необходимостью установления переходного режима для перестройки интегративной системы во фронтальном направлении.

Исходя из гетерогенной природы P_{300} [12,13], его корреляции с самыми разнообразными аспектами психической деятельности на уровне сознания [3] и выраженности компонента P_{300} в функционально неоднородных областях в зависимости от характера решаемой задачи [1,8], мы полагаем, что при выполнении предъявленной нами деятельности испытуемыми с разным генотипом ЦНС используются различные структуры для формирования компонента P_{300} : для испытуемых I группы это в основном задние отделы коры, для испытуемых II группы — фронтальная кора.

Таким образом, у испытуемых с высоким исходным уровнем активности коры обеспечение эффективной деятельности осуществляется при преимущественном доминировании активности в зрительной коре и использовании подвижной системы сопряженной фронтозатылочной регуляции активности при сосредоточении внимания. В отличие от них, у испытуемых с низким исходным уровнем активности коры реализация поставленной задачи осуществляется за счет вовлечения задней ассоциативной области с переключением доминирующего очага возбуждения,

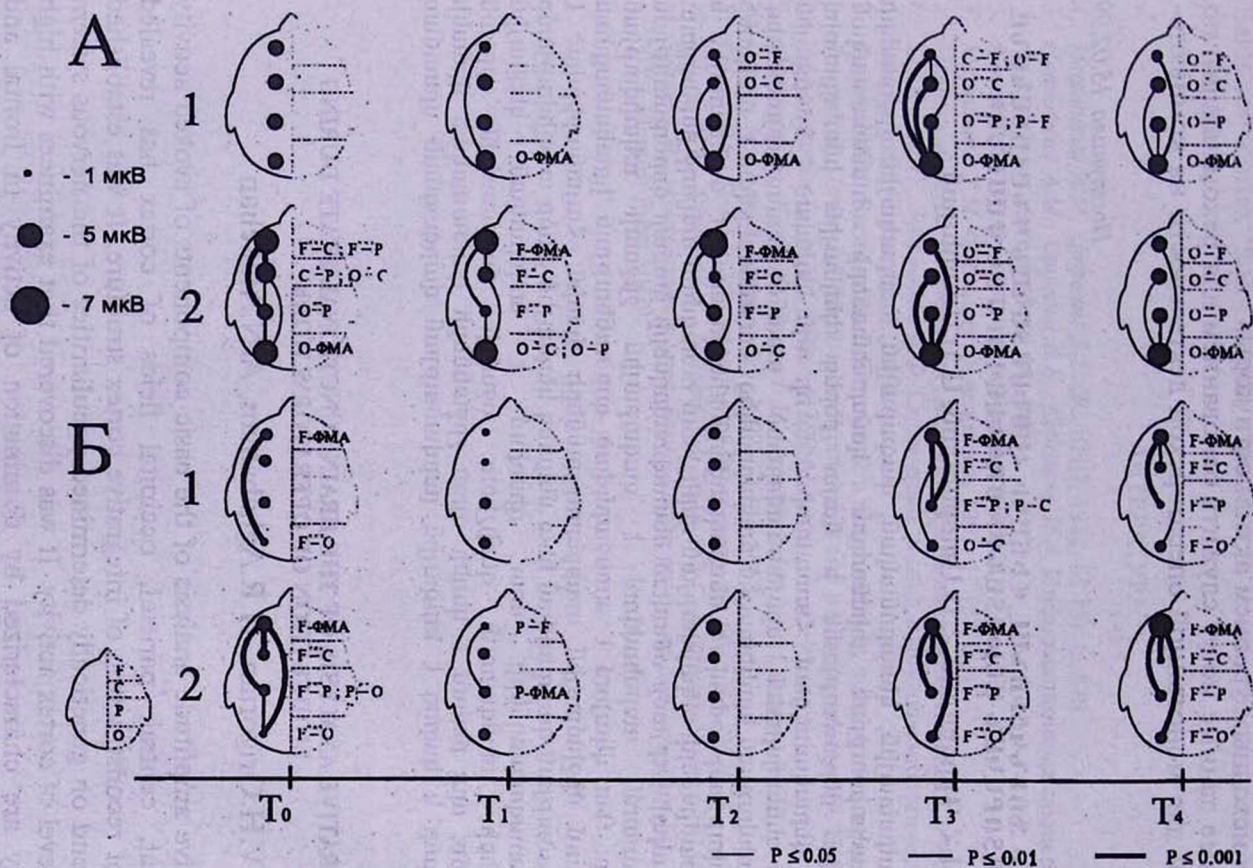


Рис.2. Локализация ФМА по амплитудным показателям компонента P_{300} ВП у испытуемых I (А) и II (Б) групп: 1 — в ситуации непроизвольного внимания; 2 — в ситуации произвольного внимания; T_0, T_1, T_2, T_3, T_4 — соответственно через 1, 2, 3, 4 и до начала.

что свидетельствует о сложности интегративных перестроек. Мы полагаем, что преодоление генерализованного снижения под влиянием монотонии активности коры у испытуемых II группы происходит через подключение фронтоталамической активирующей системы. Подобный механизм регуляции активности должен происходить через волевое усилие, что повышает "биологическую цену" исследуемой деятельности для людей с низким исходным уровнем активности коры.

Полученные данные могут служить основанием для рекомендаций по отбору людей для монотонной операторской деятельности на компьютере.

Поступила 15.02.99

ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՎԻՃԱԿԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆ ՕՊԵՐԱՏՈՐԱԿԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՄՈՂԵԼԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Վ.Հ.Գրիգորյան, Հ.Ռ.Աղաբաբյան, Ա.Ն.Արակելյան

Կեղևի ճակատային, կենտրոնական, զագաթային, ծոծրակային շրջանների հրահրված ակտիվության հիմնական կոմպոնենտների համեմատական ամպլիտուդային վերլուծությունն ի հայտ բերեց կեղևային ինտեգրատիվ կառուցվածքի վերակառուցում: Հաստատված է, որ այն կախված է նյարդային համակարգի գենետիկորեն պայմանավորված առանձնահատկություններից՝ կեղևային ակտիվության ելակետային մակարդակից: Հայտնաբերված է, որ կեղևի բարձր ակտիվությամբ օժտված հետազոտվողներին հատուկ է ճակատային և ծոծրակային բաժինների ակտիվության գերիշխում ուսուցման ամբողջ ընթացքում: Կեղևի ցածր ակտիվությամբ օժտված հետազոտվողների համար գործունեության հաջող կատարումն ապահովվում է զագաթային շրջանի ակտիվության բարձրացմամբ: Դա վկայում է առաջարկված գործունեության իրականացման մեխանիզմներում միջխմբային տարբերությունների մասին: Հայտնաբերված է նաև, որ հոգնածության զարգացման հետ մեկտեղ կեղևային ցածր ակտիվությամբ օժտված հետազոտվողների մոտ դիտվում է սովորական կեղևային կառուցվածքների խանգարում գերիշխող օջախի ճակատային շրջան տեղափոխմամբ, որը բերում է կեղևի մյուս շրջանների գործառական վիճակի վատթարացմանը և կարող է հուզային լարվածության զարգացման պատճառ դառնալ:

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BRAIN FUNCTIONAL STATE DURING MODELATION OF OPERATOR'S WORK

V.H.Grigorian, H.R.Aghababian, A.N.Arakelian

Comparative amplitude analysis of the basic components of evoked activity of the frontal, central, parietal, occipital fields of cortex has revealed peculiarities of reconstruction of integrative cortex structure. It was established that they depend on genetically determined peculiarities of the nervous system — the initial level of cortex activity. It was discovered that examinees with high cortex activity are characterized by domination of activity in frontal and occipital fields during the whole period of training. For the examinees with low

cortex activity the successful realization of the work is provided by increase of activity in a parietal field. It testifies to intergroup difference in mechanisms of realization of suggested work. It was also established that as tiredness of examinees with low cortex activity increases, the usual cortex structure demolishes with transference of the centre of domination to the frontal field. It is proved that it leads to a worsening of the functional condition of the other fields of cortex and it may become a cause of the emotional tension development.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б. Ж. ВНД*, 1982, 32 (5), с. 826.
2. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность*. М., 1984.
3. *Костандов Э.А. Физиология человека*, 1995, 21 (1), с. 38.
4. *Марютина Т.М. Физиология человека*, 1991, 17 (5), с. 81.
5. *Мачинский М.О., Мачинская Р.И., Труш В.Д. Физиология человека*, 1990, 16 (3), с. 5.
6. *Павлова Л.П., Романенко А.Ф. Системный подход к психофизиологическому исследованию мозга человека*. Л., 1988.
7. *Рутман Э.М. Вызванные потенциалы в психологии и психофизиологии*. М., 1979.
8. *Donchin E., Israel J.B. Event-related potentials and psychological theory*. Ed. Kornhuber H.H., Deccke L., N.Y., 1980, 54: 697.
9. *Kruschwitz S., Kupfer J., Ruppe I. L. Gecanete Hyg. und Crezgeb.*, 1990, 36 (7):350.
10. *Langen M., Rau G. Ergonomics*, 1990, 33 (8): 1043.
11. *Puister G.H. The EEG in selection of flying personal*. Oxford., 1962: 75.
12. *Squires N.K., Squires K.S., Hilliard S.A. EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1975, 38 (4): 122.
13. *Sutton S. P₃₀₀-thirteen years later. Evoked brain potentials and behavior*. Ed. Begleiter H., N.Y., Plenum Press, 1979.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ПРООКСИДАНТНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНЫ КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

А.Р.Варданян, Д.М.Геворкян, М.И.Агаджанов, М.А.Симонян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: аллоксановый диабет, металлопротеины крови, супероксид-дисмутаза, супрол

Ранее показано [1,2], что экспериментальный диабет сопровождается активированием перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов, печени, мозге, миокарде с проявлением органоспецифичности и фазности его течения, ярко выраженных в отношении уровня ферментов антирадикальной защиты клетки. Однако изменения активности ферментов неоднозначны.

Подавление активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы в мембранах эритроцитов, печени, мозге, сердечной мышце, особенно выраженное на начальных стадиях патологии, одновременно сопровождается повышением уровня церулоплазмينا (ЦП) [9] и увеличением содержания продукта липидной пероксидации — малонового диальдегида (МДА) [9,17,18]. Изменение активности каталазы не всегда совпадает с наблюдающимися изменениями уровня выше-названных ферментов антирадикальной защиты. Если в поджелудочной железе уровень каталазы нарастает соответственно подавлению ПОЛ [23], то каталазная активность в сердечной мышце не изменяется при 2-недельном диабете, в то время как ПОЛ в этот срок повышено. При 7-дневном аллоксановом диабете (АД) активность каталазы в печеночной ткани также не претерпевает заметных изменений [5,23]. Другой металлопротеин крови, обладающий антирадикальной активностью — трансферрин (ТФ), претерпевает определенные изменения при диабете, возможно, связанные с воздействием глюкозы на него, и, как показано в опытах *in vitro*, теряет Fe-связывающую способность, причем продуцирование O_2^- и OH^- при воздействии глюкозы у холотрансферрина выше, чем у апофермента, а интактный ТФ (в отсутствие глюкозы) вовсе не способен продуцировать эти активные соединения [11].

Уровень микросомального металлопротеина цитохрома В-5 — регулятора метаболизма активного кислорода на начальных этапах АД практически остается без изменений [21].

Вышеприведенные данные касаются антиоксидантных защитных систем организма, хотя в метаболизме активного кислорода при окислительном стрессе, каковым является диабет, участвуют также прооксидантные системы крови.

Целью данной работы является определение количественных сдвигов как антиоксидантных (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ЦП, ТФ), так и новых прооксидантных (цитохромы В-558 I—IV и В'-558 IV и супрол—супероксидпродуцирующий липопротеин) металлопротеинов, а также цитохрома В-5 в крови крыс при АД.

Материал и методы

Исследования проводили на 36 опытных и 30 контрольных крысах массой 150–180 г. Экспериментальный АД вызывали однократным внутривенным введением аллоксана («Sigma», США) в дозе 140 мг/кг массы животного.

На 7-е сутки крыс декапитировали под эфирным наркозом, кровь забирала на натрийоксалатном буфере. Из крови одновременно выделяли металлопротеины антиоксидантного (Cu, Zn-СОД, каталаза — из растворимой фракции эритроцитов, ЦП и ТФ — из сыворотки крови) и прооксидантного (цитохромы: В-5 — из растворимой фракции эритроцитов, В-558 I, В-558 II — из сыворотки крови, В-558 III, В-558 IV — из мембран эритроцитов и супрол — из сыворотки) действия путем ионообменной хроматографии отлаженных против воды белковых фракций сыворотки, мембран эритроцитов (после солубилизации белковой фракции тритоном X-100) и растворимой части эритроцитов на целлюлозах КМ-52, ДЕ-52 («Whatman», Англия) и сефадексе ДЕАЕ А-50 («Pharmacia», Швеция). Гель-фильтрацию белковых фракций проводили на биогелях Р-100 и Р-150 («Reanal», Венгрия) [7].

Каталазную активность фракций определяли перманганометрически путем фиксирования количества расщепляющейся перекиси водорода (моль) за 1 мин при 20°C в расчете на 1 мл эритроцитов. Активность СОД определяли нитротетразолиевым синим (НТС) [20] в расчете на 1 мл эритроцитов. Содержание остальных металлопротеинов крови определяли на основании максимальных величин их оптических плотностей: для ЦП — 610 нм, ТФ — 490 нм, супрола — 430 нм, цитохрома В-5 — 525 нм, цитохромов В-558 I—IV и В'-558 IV сильноосновного гемопротеина — 530 нм [8].

Супероксидпродуцирующая активность супрола также была определена методом НТС путем фиксирования прироста оптического поглощения образовавшегося формазана в присутствии определенного количества супрола в расчете на 1 мл сыворотки. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили определенные изменения в соотношении уровней эндогенных антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов в различных формированиях крови животных (в сыворотке, растворимой фракции и мембранах эритроцитов) при аллоксановом диабете (таблица). Наблюдается однонаправленность изменений уровня ряда прооксидантных (цитохромы: В-5, В-558 III, В-558 IV, В-558 IV и супрол) и антиоксидантных (каталаза, ЦП и ТФ) металлопротеинов, содержание которых возрастает в среднем от 20 до 70%. Этой корреляции не подчиняются цитохромы В-558 I, В-558 II, а также O_2^- -продуцирующая активность супрола и Cu, Zn-СОД, уровень которых снижен на 20–25%.

Полученные нами данные об увеличении содержания прооксидантных металлопротеинов, наряду с нашими предыдущими результатами [1,2,5], свидетельствуют о наличии окислительного стресса при АД. Организм адаптируется к новым условиям повышением продукции активных разновидностей кислорода и липидных перекисей, что, наряду с повышением активности фосфолипазы A_2 , ведет к высвобождению свободных жирных кислот, служащих субстратами перекисного окисления. Антиоксидантная система, хотя и проявляет тенденцию к повышению, однако не компенсирует усиление липидной пероксидации вследствие своего истощения, о чем свидетельствует понижение активности основного сквенджера активного кислорода — СОД.

Каковы возможные источники продуцирования активного кислорода при развитии АД? Первым источником являются цитохромы В-558, уровень которых заметно повышен (аналогичные цитохромы локализованы в различных биомембранах, в частности мембранах форменных элементов плазмы, и являются белковыми компонентами системы продуцирования O_2^-) [12,15,19]. Вторым источником продуцирования активного кислорода при диабете является сама глюкоза, которая, как показано в опытах *in vitro*, способна повысить выход O_2^- при расщеплении перекиси водорода или липоперекисей [3,4] в результате нарушения функции β -клеток островков Лангерганса аллоксаном или стрептозотоцином с образованием O_2^- на мембранах клеток за счет подавления антирадикальной активности [11]. Третьим источником O_2^- являются ионы Fe^{+2} , которые, имея способность “освобождаться” в результате потери при диабете Fe-связывающей активности трансферрина [11], способны по механизму Габера-Вейса образовывать не только $HO^\bullet$, но и O_2^- [14]. Четвертым источником O_2^- при диабете может быть супрол, который способен продуцировать O_2^- аутокаталитическим путем после присоединения следов “свободных” ионов железа по закону обратной связи. Образующийся O_2^- вызывает процесс липидной пероксидации компоненты самого супрола, что приводит к некоторой потере его O_2^- -продуцирующей активности [6]. Сильнотоксическое воздействие O_2^- и его производных [16,24] может

быть связано также с уменьшением содержания СОД при диабете в различных органах [1]. Понижение при диабете уровня сывороточных цитохромов В-558 I и В-558 II, по предварительным результатам, можно объяснить усилением расхода этих гемопротеинов нового типа, которые проявляют высокую резистентность к перекиси водорода и, более того, способны защищать сывороточные биосистемы от повреждающего воздействия перекиси водорода.

Таблица

Уровень металлопротеинов крови крыс при семидневном аллоксановом диабете (%)

Металлопротеины	Содержание металлопротеинов крови (%)
Цитохром В-5	+65,2±2,2
Сумма цитохромов В-558 I и В-558 II	-21,2±1,1
Цитохром В-558 III	+52,3±2,4
Цитохром В-558 IV	+67,2±3,2
Цитохром В ¹ -558 IV	+71,4±4,3
Супрол	+55,6±2,9
O ₂ ⁻ -продуцирующая активность супрола	-23,2±1,2
Церулоплазмин	+52,4±2,5
Трансферрин	+48,1±2,3
Сu, Zn-СОД	-25,1±1,3
Каталаза	+20,3±1,2

Таким образом, на начальной стадии АД в ответ на повышение уровня активного кислорода организм вырабатывает целый ряд антиоксидантных металлопротеинов. Однако уровень ключевого фермента антирадикальной защиты организма Сu, Zn-СОД оказывается в крови ниже нормы, что необходимо иметь в виду при уточнении патогенетических молекулярных механизмов окислительного стресса при диабете.

Поступила 05.04.99

**ԱՐՅԱՆ ՀԱՎԱՌՔՍԻԳԱՆՏԱՅԻՆ ԵՎ ՊՐՈՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ
ՄԵՏԱԳԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԸ ԱԼՈՔՍԱՆԱՅԻՆ ՇԱՔԱՐԱԽՏՈՎ
ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ա.Ռ. Վարդանյան, Դ.Մ. Գեորգյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Մ.Ա. Սիմոնյան

Ալոքսանային շաքարախտը (ներմուծվող ալոքսանի քանակը 140մգ/կգ) առաջացնում է պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների՝ ցիտոքրոմ B-5, B-558III, B-558 IV և սուպրոլի (շիճուկի սուպերօքսիդ արտադրող լիպոպրոտեին) մակարդակի բարձրացում, որի հետ զուգընթաց տեղի է ունենում հակաօքսիդանտային մետաղապրոտեինների՝ կատալազի, ցերուլոպլազմինի, տրանսֆերրինի մակարդակների ան: Միաժամանակ դիտվում է Cu, Zn-սուպերօքսիդիաուտազի, շիճուկային ցիտոքրոմների (B-558 I եւ B-558II) և սուպրոլի սուպերօքսիդ արտադրող ակտիվության անկում:

ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT METALLOPROTEINS IN RATS BLOOD DURING ALLOXANIC DIABETES

A.R.Vardanian, D.M.Gevorkian, M.I.Aghajanov, M.A.Simonian

Alloxanic diabetes along with elevation of prooxidant metalloproteins cytochrome B-5, B-558-111, B-558-IV and suprol — superoxide producing serum lipoprotein, increases the level of antioxidant metalloproteins catalase, ceruloplasmine and transferrine. At the same time the content of Cu, Zn-superoxide dismutase, serum cytochromes B-558-I and B-558-II, as well as suprol superoxide producing activity decrease.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геворкян Д.М.* Бюлл.экспер.биол., 1989, 3, с. 298.
2. *Мхитарян В.Г., Агаджанов М.И., Геворкян Д.М., Микаелян Э.М.* Вестник АМН СССР, 1982, 9, с.354.
3. *Симонян М.А., Каримян С.С.* IV молодежная конф. по синтез.и природ. физиол. актив. соединениям. Тез. докл., Ереван, 1982, с.99.
4. *Симонян М.А.* Биохимия, 1984, 49, с. 1792.
5. *Симонян М.А., Геворкян Д.М., Мхитарян В.Г.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1987, с.306.
6. *Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабалян М.А., Симонян Р.М.* Биохимия, 1996, 61, с. 932.
7. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В.* Изобр.№341. Патент.управл.РА. Ереван, 1997.
8. *Симонян М.А., Галоян А.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В.* ДНАН РА, 1997, 97, с. 62.
9. *Asayama K., Nakane T., Uchida N. et al.* Horm. Metab. Res., 1994, 26, p. 313.
10. *Crouch R., Kimsey G., Priest D.G. et al.* Diabetologia, 1978, 15, p. 53.
11. *Fugimoto S., Kawakami N., Ohara A.* Biol. Pharm. Bull., 1995, 18, p. 396.
12. *Fugii H., Johnsonson M.K., Finnegan M.G. et al.* J. Biol. Chem., 1995, 270, p. 12685.
13. *Grankvist K., Marklund S., Taljedal I.B.* Nature, 1981, 294, p. 158.
14. *Halliwel B., Gutteridge J.M.C.* Biochem. J., 1984, 219, p. 14.
15. *Isogai Y., Iizuka T., Shiro Y.* J. Biol. Chem., 1995, 270, p. 7853.
16. *Jahr H., Bretzed R.G., Wacker T.* Transplant. Proc., 1995, 27, p. 3220.
17. *Kakkar R., Mantha S.V., Radhi J. et al.* Life Sci., 1997, 60, p. 667.
18. *Kanigur S.G., Guven M., Onaran I. et al.* J. Basic Cel. Physiol. Pharmacol., 1995, 6, p. 271.
19. *Kanegasaki S.* Hum. Cell., 1993, 6, p. 245.
20. *Nishikimi M., Rao N.A.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
21. *Pachecka J., Kobylinska K., Suchocka Z., Kuczyńska J.* Acta. Pol. Pharm., 1993, 50, p. 435.
22. *Raddi A.S., Bollineni J.S.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, 235, p. 598.
23. *Tatsuki R., Satoh K., Yamamoto A. et al.* Jpn.J. Pharmacol., 1997, 108, p. 267.
24. *Tsan M.F.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1997, 214, p. 107.

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В КРОВИ КРЫС И РЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Л.А.Амирян, М.А.Симонян, Г.А.Овеян, Р.Г.Бороян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация, кровь, металлопротеины, оксидативный стресс, адаптоген витажен, регулирование

Известно, что этанол вызывает оксидативный стресс гепатоцитов, сопровождающийся усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ), накоплением внутриклеточного низкомолекулярного железа и понижением уровня супероксиддисмутазы (СОД) [22].

При острой алкогольной интоксикации (ОАИ) наблюдается усиление ПОЛ в сыворотке крови и в печеночной ткани с соответственным понижением уровня антиоксидантных систем [20]. В зависимости от количества вводимого алкоголя при ОАИ активность эндогенных антиоксидантных систем изменяется неодинаково. Так, в результате интоксикации крыс метанолом происходит повышение активности антирадикальных ферментов (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза), а также повышение уровня ПОЛ и витамина С [25,26]. При ОАИ альбумин и липопротеин сыворотки высокой плотности способны связывать образующиеся эндотоксины [15]. Коренные изменения при ОАИ вызывает совместное действие этанола с никотином: у крыс резко повышается интенсивность ПОЛ и снижается активность антирадикальных защитных систем, что способствует развитию атеросклероза [19] и рака легких [10], а также болезней печени [14,18]. Причем, при циррозе печени, вызванном алкогольной интоксикацией, заметно снижается активность СОД и каталазы не только в самой печени, но и в эритроцитах [13]. При ОАИ некоторые металлопротеины, например трансферин, претерпевают не только количественные, но и качественные изменения, характеризующиеся снижением содержания карбогидратов [16], а уровень микросомального цитохрома В-5 заметно возрастает [23]. Токсический эффект алкоголя при ОАИ заметно уменьшается под воздействием алоина (вод-

ного экстракта алоэна, который содержит С-гликозидное производное антрахинона) [11], синтетических препаратов антиоксидантного действия — дубинола и β -каротина [9], энтеросорбента полифепана, гепатопротекторного экстракта *salsola collina* [12] и СОД [2]. Механизм действия приведенных защитных систем против повреждающих эффектов этанола в условиях вызванного оксидативного стресса в основном состоит в уменьшении уровня активных форм кислорода (АФК), токсических вторичных продуктов окисления алкоголя. Это приводит к стимуляции синтеза ДНК, протеинов, стабилизации биомембран, предотвращению инактивации различных ферментных систем [2,12].

Положительное действие витажена при различных проявлениях оксидативного стресса (например, при спортивной нагрузке [1]) дает основание для апробации этого препарата как протективного средства при ОАИ.

Проведенные к настоящему времени исследования по выявлению патогенетических механизмов при ОАИ в основном связаны с определением состояний некоторых антиоксидантных систем (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) и ПОЛ. Практически отсутствуют исследования, посвященные изучению изменений прооксидантных металлопротеинов различной локализации. Это создает определенные трудности при выявлении молекулярных механизмов патогенеза при ОАИ, т.к. отсутствуют данные о состоянии различного характера прооксидантных систем, основных источников продуцирования АФК. С другой стороны, необходимо учесть, что в аэробных организмах, в том числе в организмах млекопитающих, анти- и прооксидантные системы, в частности металлопротеины крови, действуют одновременно и взаимосвязанно. Для получения объективной картины становится необходимым одновременное выявление количественных сдвигов не только антиоксидантных, но и прооксидантных металлопротеинов при ОАИ в эксперименте, в том числе и в условиях действия препарата витажен, что и является целью настоящей работы.

Материал и методы

Исследования проводились на белых крысах (180–200 г) в условиях ОАИ. Животные были разбиты на 3 группы: контрольная (К) — 8 крыс, опытная-I (ОГ-1) — 12 крыс, получавшие этанол внутривентриально (6 г/кг) после двадцатичасового голодания и ОГ-2 — 10 крыс, получавшие перорально в среднем 90–100 мг/кг препарат витажен (препарат был смешан с кормом крыс). Животные всех групп содержались в аналогичных условиях. После 30-часовой интоксикации животные были декапитированы под эфирным наркозом. Кровь каждой группы животных была исследована в отдельности, одновременно. В каждой серии исследований (всего были проведены 4 серии) из крови крыс К, ОГ-1, ОГ-2 одновременно выделялись и очищались металлопротеины антиокси-

дантного (Cu, Zn-СОД, каталаза — из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин (ЦП) и трансферин (ТФ) — оба фермента из сыворотки крови) и прооксидантного (супрол-супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки и цитохромы: В-5 — из растворимой фракции эритроцитов, В-558 I и В-558 II из сыворотки крови, В-558 III, В-558 IV и В'-558 IV — из мембран эритроцитов) действия путем ионно-обменной хроматографии отдиализованных против воды белковых фракций: из сыворотки, мембран (после их солубилизации неионным детергентом Тритон Х-100) и растворимой части эритроцитов на целлюлозах КМ-52, ДЕ-52 («What man», Англия) и сефадексе ДЕАЕ А-52 («Pharmacia», Швеция). Гель-фильтрацию белковых фракций проводили на биогелях Р-100 и Р-150 («Reanal», Венгрия) [3,7].

Содержание полученных металлопротеинов определяли на основании величины их характерных плотностей максимальных оптических поглощений: для ЦП при 610 нм, ТФ — 490, супрола — 430, цитохрома В-5 — 525, цитохромов В-558 I–IV и В'-558 IV (последний является сильноосновным типом эритроцитарного мембранного цитохрома В-558 нового типа [4]) — при 530 нм.

СОД-активность фракций определяли синим нитротетразолиевым методом (НТС) [17], а каталазную активность — пермаганометрией (в обоих случаях удельная активность была определена в расчете на 1 мл эритроцитов). Супероксидпродуцирующая активность супрола также была определена НТС методом путем фиксирования прироста оптического поглощения образовавшегося формазана при 558 нм (ΔА-558) в процентном соотношении [22].

Содержание продукта липидной пероксидации — малонового диальдегида (МДА) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови определяли из расчета на 1 мл сыворотки или эритроцитов [23].

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

После 30-часовой ОАИ (ОГ-1) на фоне повышения уровня прооксидантных металлопротеинов происходит заметное снижение содержания антиоксидантных металлопротеинов (табл. 1). При этом наблюдается корреляция между приростом уровней прооксидантных металлопротеинов и липидной пероксидации в сыворотке крови и мембранах эритроцитов (содержание МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов увеличивается, табл. 2).

В ОГ-2 под воздействием витажена наблюдается тенденция приближения этих показателей к контрольным, хотя содержание цитохромов В-558 I + В-558 II, В-558 III и супрола остается еще выше нормы (табл. 1). Все показатели улучшаются (по сравнению с ОГ-1) в 2–4 раза. Необходимо отметить резкое повышение уровня сывороточных цитохромов В-

558 I и В-558 II по сравнению с ОГ-1. Как показывают первоначальные данные, эти цитохромы имеют высокую резистентность к перекиси водорода, более того, цитохром В-558 II защищает некоторые биосистемы от повреждающих эффектов активного кислорода [24]. Адаптационные механизмы организма при ОАИ способствуют повышению уровня цитохромов В-558 I и В-558 II против повышенного уровня АФК, в частности, перекиси водорода.

Таблица 1

Относительные изменения уровней металлопротеинов анти- и прооксидантного действия в крови крыс, % (n=4)

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром В-5	+31,1±1,8	+15,1±1,2
Сумма цитохромов В-558 I и В-558 II	+152,8±4,1	+41,1±2,1
Цитохром В-558 III	+112,4±5,2	+38,3±4,1
Цитохром В-558 IV	+110,6±5,1	+19,2±0,4
Цитохром В'-558 IV	+25,8±1,7	+11,8±0,2
Супрол	+145,2±3,6 (+25,2±61)	+34,2±3,8 (+11,3±0,7)
ЦП	-44,2±1,2	-20,3±0,6
ТФ	-60,5±2,2	-26,4±0,8
СОД	-25,1±0,6	-11,6±0,3
Каталаза	-41,6±1,4	-25,4±0,9

Примечание. Данные сравнивались с контрольными показателями, которые принимались за 100%. В скобках приведены показатели O_2^- -продуцирующей активности супрола.

Таблица 2

Относительные изменения уровня МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов крыс, % (n=4)

Группа	Прирост уровня МДА	
	сыворотка крови	мембраны эритроцитов
ОГ-1	19,3±0,4	32,1±1,2
ОГ-2	5,2±0,3	12,4±0,5

Примечание. Показатели сравнивались с контрольными, которые принимались за 100%.

Инициирование процессов ПОЛ и увеличение содержания супрола в сыворотке крови, видимо, есть результат нарушения липидного обмена, что характерно для ОАИ [25]. Процессу способствуют и фосфолипидные остатки этого липопротеина сыворотки нового типа — супрола [22], который за счет продуцирования O_2^- может участвовать в процессах усиления ПОЛ. Увеличение при ОАИ уровня цитохрома В-5 [12], возможно, связано с некоторой гиподинамией животных (это неоднократно подтверждено в эксперименте). Повышение же уровня эритроцитарных цитохромов В-558 при ОАИ, возможно, связано с необходимостью в данных условиях продуцирования больших количеств O_2^- (цитохромы В-558 различных локализаций являются компонентами систем продуцирования O_2^- [19]). С другой стороны, из-за повышенной липидной пероксидации мембраны эритроцитов несколько дестабилизируются, что облегчает процесс выброса этих мембранных гемопротеинов.

Резкое уменьшение содержания ТФ при ОАИ (около 60%), видимо, связано с увеличением расхода этого белка, особенно при нарушении метаболизма железа [1]. Понижение уровня других антиоксидантных металлопротеинов в ОГ-1, возможно, связано со следующими факторами:

1. В присутствии алкоголя резко (в 15–20 раз) повышается стационарная концентрация генерированных при расщеплении перекиси водорода (липоперекисей) супероксидных радикалов [26], которые проявляют токсическое воздействие почти на все биосистемы, в частности на СОД, каталазу, ЦП, нуклеиновые кислоты, биомембраны [27].
2. Путем ферментативного дисмутирования O_2^- образуется в избытке перекись водорода, которая также способна инактивизировать СОД [26] — ключевой фермент антирадикальной защиты организма.
3. Повышение при ОАИ уровня прооксидантных металлопротеинов также вызывает увеличение уровня АФК.

Таким образом, применение витагена при ОАИ приводит к корреляции между уровнями прооксидантных металлопротеинов и МДА. Этот факт подтверждается регулирующим эффектом витагена, в состав которого входят экстракт женьшеня, витамины С и Е, микроэлементы [17], за счет чего препарат приобретает антиоксидантное свойство. Снижая уровень АФК, витаген дает организму возможность постепенно нормализовать уровень приведенных показателей.

Полученные результаты являются основанием для рекомендации использования препарата витаген при ОАИ не только в эксперименте, но и в клинике в качестве средства, предупреждающего повреждающее действие алкоголя.

Поступила 04.03.99

**ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵՏԱԳԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՄԱԼՈՆԱՅԻՆ
ԴԻԱԼԴԵՀԻԴԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՎԻՏԱՄԵՆ ԳԵՂԻ
ԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՈՒՐ ԱԼԿՈՀՈԼԱՅԻՆ ԻՆՏՈՔ-
ՍԻԿԱՅԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Լ.Ա.Ամիրյան, Մ.Ա.Սիմոնյան, Գ.Ա.Հովեյան, Ռ.Գ.Բորոյան

Էթանոլի ներորովայնային ներարկման (6գ/կգ) միջոցով առաջացված ալկոհոլային սուր ինտոքսիկացիայից 30ժ հետո դիտվում են հակա- և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների մակարդակների փոփոխություններ: Պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների (ցիտոքրոմ- B-558 I, B-558 II, B-558 III, B-558 IV, B'-558 IV, սուպրոլ) մակարդակների բարձրացման ֆոնի վրա նկատվում է հակաօքսիդանտային մետաղապրոտեինների (տրանսֆերին, ցերուլոպլասմին, Cu, Zn- ՍՕԴ, կատալազա) քանակների նվազում: Վիտամեն հակաօքսիդանտային դերի ազդեցության տակ այս մետաղապրոտեինների մակարդակներին բնորոշ ցուցանիշները մոտենում են ստուգիչ փորձի տվյալներին: Փորձի արդյունքները ցույց են տալիս, որ սուր ալկոհոլային ինտոքսիկացիայից առաջացած օքսիդատիվ ստրեսի ժամանակ վիտամենի ազդեցության շնորհիվ տեղի է ունենում հակա- և պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների մակարդակների կարգավորում:

**METALLOPROTEINS COTENT IN RAT BLOOD AND THE REGULATORY EFFECT
OF ADAPTOGEN VITAJEN IN ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION**

L.A.Amiryan, M.A.Simonyan, G.A.Hoveyan, R.G.Boroyan

After 30 h. of acute alcoholic intoxication (AAI) caused by intraabdominal injection of ethanol (6g/kg), the levels of anti- and prooxidant metalloproteins, the regulators of active oxygen metabolism, changed. On the background of prooxidant metalloproteins (cytochroms B-558 I; B-558 II; B-558 III; B-558 IV; B'-558 IV; suprol) increase, a degradation of antioxidant metalloproteins (transferrin; cerrhuloplasmin; Cu, Zn- SOD; catalase) took place. Under the influence of the antioxidant preparation vitajen, a tendency of approximation of the levels of these metalloproteins to control indices is observed. This demonstrates the existence of specific for oxidative stress dislocation of anti- and prooxidant metalloproteins levels and the regulating effect of vitajen in AAI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасарян Г.Г., Боролян Р.Г., Овеян Г.А., Симонян М.А. Итоги и перспективы развития современной медицины в контексте XXI века. Бишкек, 1998.
2. Симонян М.А., Амирян Л.Т., Карагезян К.Г. Тез. докл. II Всесоюз. научн. конф. "Биоантиоксидант". Черноголовка, 1986, с. 84.
3. Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М. Биохимия, 1995, 60, с. 1977.
4. Симонян М.А., Галоян А.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. ДНАН РА, 1997, 97, с.62.
5. Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян Р.М., Симонян М.А. Сб. мат. научно-практ. конф. ЦКВГ МО РА, 1999 (в печати).
6. Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симонян Р.М. Биохимия, 1996, 61, с.932.
7. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобр. N341. Ереван, 1997.

8. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* ПОЛ в биомембранах. М., 1972.
9. *Миненкова Е. А., Барсель В. А., Гагарина А.Б. и др.* Хим. фармацевт. ж., 1997(10), с.15.
10. *Ashakumary L., Vijayammal P.L.* J. Appl. Toxicol., 1996, 16 (4), p. 305.
11. *Chung J.H., Chong J.C., Lee J.Y. et al.* Biochem. Pharmacol., 1996, 52, p. 1461.
12. *Denchenko E.O., Demin E.S., Lunjak N.K., Chirkin A.A.* Alcohol and Alcohol., 1997, 32, p.414.
13. *Farbiszewski R.* Roczn. Acad. Med. Bialymst., 1995, 40, p. 243.
14. *Ishii H., Thurman R.G.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, A162.
15. *Kitano H., Fukui H., Okamoto Y. et al.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20, 73A.
16. *Niemela O., Sarvajarvi K., Blave J. E., Israel Y.* Alcohol. Clin. Exp. Res., 1995, 19, p. 1203.
17. *Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p.949.
18. *Pratico D., Iulano L., Basili S., Ferro D. et al.* J. Invest. Med., 1998, 46, p. 51.
19. *Puddey I.B., Croft K.* Addict. Biol., 1997, 2, p. 269.
20. *Rosnovska M., Langer D., Cendrovski W.* Psychiatr. Pol., 1995, 29, p. 539.
21. *Salonen J., Kauhanen J., Yla-Herttula S.* Alcohol and Alcohol., 1997, 32, p.334.
22. *Sergeant O., Morel I., Chevanne M., Cillard J.* Biochem. Mol. Biol. Int., 1995, 35, p. 575.
23. *Simonetti P., Cervato G., Brusamolino A. et al.* Alcohol., 1996, 13, p. 41.
24. *Simonian M.A., Nalbandian R.M.* Biochem. Biophys. Acta, 1979, p. 279.
25. *Skrzydewska E.* Roczn. Akad. Med. Bialimst., 1996, 41, p. 397.
26. *Sokolovska V.V., Petrov S.A.* Fiziol. Zh., 1995, 41, p. 112.
27. *Tsan M.F.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1997, 214, p. 107.

НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Р.Ш.Матевосян

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

Ключевые слова: адреналиновые некрозы, окклюзия коронарной артерии, капилляры, ПОЛ, сывороточные ферменты

В патогенезе ишемии и некроза миокарда доминирующую роль играют нарушения обменных процессов, осуществляемых посредством капиллярного звена сосудистой системы сердца. В то же время, несмотря на большую практическую значимость, микроциркуляторная система (МЦС) и, в частности ее капиллярное звено, при ишемии миокарда изучена крайне недостаточно. Имеющиеся сведения о морфофункциональном состоянии МЦС миокарда как в норме, так и в условиях гемодинамических нарушений различного генеза весьма отрывочны и не дают полной картины происходящих изменений. Большинство литературных данных в отношении состояния МЦС сердца при его повреждении носит описательный характер, в то время как только абсолютные величины позволяют дать правильную оценку наблюдаемым явлениям.

Настоящее исследование посвящено изучению состояния капиллярной системы миокарда, а также некоторым показателям метаболизма (ПОЛ, сывороточные ферменты) при его адреналиновом и коронароокклюзионном повреждении в сравнительном аспекте.

Материал и методы

Опыты поставлены на 70 белых беспородных крысах-самцах массой тела 150–170 г. В I интактную группу (ИГ) вошли 10 крыс. Животным II группы (40 крыс) внутримышечно вводился адреналин гидрохлорид в дозе 3 мг/кг. Животным III группы (20 крыс) производилась перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Животные II группы забивались декапитацией через 10 мин, 1 ч, 2 ч, 6 ч, 1, 3, 7, 15 дней после введения адреналина, а животные III группы — через 1, 3, 7, 15 дней после окклюзии коронарной артерии.

Морфофункциональное состояние капиллярного русла изучали на микроскопических препаратах, обработанных методом Гомори в модификации Сисакяна [8]. С помощью окулярного микрометра подсчитывали количество капилляров (L) и их диаметр (D). Обменную поверхность капилляров (ОПК) вычисляли по формуле πDL , емкость капиллярного русла (ЕКР) — по формуле $\pi R^2 L$ (R — радиус капилляра) [9].

Переокисное окисление липидов (ПОЛ) в миокарде левого желудочка определяли по Владимирову и Арчакову [1]. Активность ферментов КФК, МВ КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в сыворотке крови определяли оптимизированным кинетическим методом на анализаторе "Kone-Progress" (Финляндия).

Обработка цифровых данных осуществлялась методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Значения P, меньше 0,05, принимались в качестве показателей достоверного различия между сравниваемыми величинами.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований указывают на существенную роль микроциркуляторных изменений в развитии адреналиновых и коронароокклюзионных некрозов миокарда, а также на более выраженную реакцию со стороны капиллярного русла в условиях действия повреждающей дозы адреналина.

Морфометрические подсчеты показали, что количество функционирующих капилляров через 10 мин после введения адреналина уменьшается на 7,6%, через 1 ч — на 18,9%, сопровождаясь уменьшением ОПК на 15,5%, а через 2 ч — на 31,9%. Уже через 6 ч наблюдается резкое увеличение количества функционирующих капилляров (на 116%), а к 24 ч после введения адреналина к этому прибавляется и расширение просвета капилляров (21%), которое сохраняется до конца эксперимента (15 дней). По-видимому, уменьшение количества функционирующих капилляров в первые часы после введения адреналина можно объяснить переходом крови по анастомозам в вены, минуя капилляры, что и вызывает гипоксию миокарда, несмотря на увеличение коронарного кровотока, наблюдаемое при гиперкатехоламинемии.

Дальнейшее увеличение капиллярного кровоснабжения, вероятно, обусловлено сосудорасширяющим влиянием метаболитов (аденозина, инозина, гипоксантина, CO_2) [2], а также гистамина, возникающего в тучных клетках, для которых характерна периваскулярная локализация [3].

Реакция капиллярного русла миокарда после коронарной окклюзии несколько отличалась от реакции на введение адреналина (табл.1). Так если на 1-е сутки после введения адреналина число функционирующих капилляров было увеличено на 82% и оставалось на этом уровне до конца эксперимента (15-е сутки), то при коронароокклюзионном поврежде-

нии миокарда в удаленных от некроза участках количество капилляров было увеличено всего на 31% и уже на 3-и сутки приближалось к исходным величинам. По-видимому, падение внутрисосудистого давления в мелких артериях и артериолах к периферии от места окклюзии вызывает замедление линейной и объемной скоростей кровотока в капиллярах, в которые начинает поступать кровь, бедная форменными элементами. Это обуславливает превращение большого количества капилляров в плазматические, а понижение внутрикапиллярного давления способствует их последующему закрытию.

Кроме того, сразу после окклюзии коронарной артерии в результате спазма артериол и прекапиллярных сфинктеров, по-видимому, происходит переход артериальной крови в венулы по анастомозам, минуя капилляры, что еще более усугубляет кислородное голодание тканей и расстройства тканевого обмена [7].

Наступающее ослабление микроциркуляции вызывает уменьшение доставки кислорода и энергетических материалов к клеткам, а также накопление продуктов обмена веществ, которые приводят в дальнейшем к расширению функционирующих капилляров. Причем и при адреналиновом, и при коронароокклюзионном повреждении миокарда капилляры расширены в одинаковой степени в течение всех наблюдаемых сроков эксперимента. Отличие состояло в том, что при адреналиновых повреждениях расширение капилляров сопровождалось увеличением количества функционирующих капилляров. Несмотря на это, доставка кислорода к клеткам под воздействием катехоламинов отстает от их потребностей. При прохождении крови по коронарным артериям весь кислород утилизируется раньше, чем кровь достигает мельчайших разветвлений коронарных сосудов. Вследствие этого участки миокарда, кровоснабжаемые концевыми капиллярами, не получают кислород, возникает их гипоксия и развиваются мелкоочаговые некрозы.

Результаты проведенных экспериментов показали, что нарушения, наблюдаемые в капиллярном звене МЦС сердца, имеют очаговый характер и проявляются неравномерным окрашиванием капилляров, извилистостью, разрывом или деструкцией стенок, а иногда и отсутствием поперечной исчерченности мышечных волокон. Выявление способности кардиомиоцитов "впадать в спячку" или "гибернацию", наступающую после острой ишемии, когда часть клеток перестает сокращаться и отвечать на внешние стимулы, потребляя при этом минимум энергии и экономя кислород для активно сокращающихся кардиомиоцитов [10,11], позволяет рассматривать очаговость поражений при адреналиновых повреждениях с новых позиций.

При исследовании адреналиновых и коронароокклюзионных поражений миокарда нами выявлены выраженные количественные различия в отношении степени ферментемии (табл. 1). Так, если активность КФК в сыворотке крови в первые сутки после введения адреналина повышалась на 104%, то в тот же срок эксперимента при коронароокклюзионном по-

вреждении миокарда наблюдался рост активности КФК всего на 52%. Большая степень выраженности ферментемии при введении токсических доз адреналина наблюдалась и в отношении остальных изучаемых ферментов (МВ КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ). Повышение активности КФК в плазме крови при патологических состояниях рассматривается большинством авторов как результат нарушения мембранной проницаемости [5]. По-видимому, введение токсических доз адреналина, как повреждающий фактор, намного сильнее коронароокклюзионного повреждения.

Таблица 1

Показатели энзимограммы крови после введения адреналина и окклюзии коронарной артерии

Группа животных	Дни	Абсолютная активность ферментов (Е/л)					Ферментные коэффициенты		
		КФК	МВ-КФК	АСТ	АЛТ	ЛДГ	КФК/АСТ	КФК/ЛДГ	АСТ/АЛТ
I (ИГ) n=10		142,4±42,8	11,9±0,34 (8,36)	50,3±1,54	37,8±2,4	569,6±24,1	2,81	0,25	1,33
II (адреналин) n=40	1-й	290,5±3,6	22,8±0,52 (7,86)	60,2±2,84	43,8±2,12	907,8±32,8	4,8	0,32	1,37
	% к ИГ	+104***	+92***	+10*	+16	+60***			
	2-й	277,0±3,9	21,7±0,43 (7,83)	80,9±4,27	45,3±2,28	1038±41,3	3,42	0,27	1,78
	% к ИГ	+95***	+82***	+61***	+20***	+82***			
	5-й	254,4±4,12	19,9±0,44 (7,82)	72,9±3,84	56,5±4,11	974,8±33,9	3,48	0,26	1,29
	% к ИГ	+79***	+67***	+45***	+50**	+71***			
III (окклюзия коронарной артерии) n=20	1-й	215,7±14,4	17,32±1,02 (8,03)	56,1±1,93	39,3±1,8	732±41,7	3,8	0,29	1,43
	% к ИГ	+52***	+46***		+4	+29**			
	2-й	205,4±18,6	12,9±0,27 (6,3)	75,4±10,8	40,5±1,23	837,3±46,6	2,72	0,25	1,86
	% к ИГ	+44**	+8	+50*	+7	+47***			
	5-й	188,9±19,9	12,2±0,12 (6,46)	67,9±7,33	50,7±2,9	786±34,9	2,78	0,24	1,34
	% к ИГ	+33*	+2,5	+35*	+34**	+38***			

Примечание. В скобках — доля МВ КФК (в %) от общей активности КФК.

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

В то же время содержание липидных перекисей в сердечной мышце при ее адреналиновом повреждении через сутки было повышено на 425%, однако, постепенно снижаясь, к 15-му дню эксперимента не от-

личалось от нормы. А при коронароокклюзионном повреждении миокарда исходное повышение ПОЛ отмечалось в меньшей степени (на 211 %), однако оставалось повышенным (на 78%) до конца эксперимента (табл. 2).

Таблица 2

Количественные показатели, характеризующие морфофункциональное состояние капиллярной системы и ПОЛ миокарда при введении адреналина и окклюзии коронарной артерии

Группа животных	Дни	Общая длина капилляров (мм)	Диаметр капилляров (мкм)	Обменная поверхность капилляров (мм ²)	Емкость капиллярного русла (мм ²)	ПОЛ (нмоль/г)
I (ИГ) n=10		2095±171	6,49±0,16	42,6 ±1,2	0,065±0,004	0,051±0,003
II (адреналин) n=40	1-й	381760±541	7683±0617	93,9±1,9	0,183±0,004	0,268±0,002
	% к ИГ	+82**	+21***	+120***	+182***	+425***
	3-й	3431,5±312	8,19±0,12	88,24±1,7	0,180±0,003	0,089±0,007
	% к ИГ	+64***	+26***	+107***	+177***	+75***
	7-й	3531,6±240	8,41±0,15	92,26±2,3	0,195±0,001	0,070±0,011
	% к ИГ	+69***	+30***	+119***	+200***	+37*
	15-й	3803,5±215	7,95±0,11	94,94±2,1	0,189±0,003	0,050±0,011
	% к ИГ	+82***	+22***	+123***	+191***	-2
III (окклюзия коронарной артерии) n=20	1-й	2734±99	8,2±0,26	70,0±2,20	0,14±0,011	0,392±0,02
	% к ИГ	+31***	+26***	+60***	+115***	+211***
	3-й	1880±22	8,4±0,17	49,6±1,08	0,10±0,0013	0,247±0,011
	% к ИГ	-11	+29***	+16***	+54***	+96***
	7-й	2325±67	8,5±0,23	62,0±1,81	0,13±0,004	0,231±0,029
	% к ИГ	+11	+30***	+45***	+100***	+83***
	15-й	2219±150	8,0±0,30	54,4±5,10	0,10±0,08	0,224±0,009
	% к ИГ	+6	+23***	+27***	+54***	+78***

* P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

Интересен тот факт, что увеличение ОПК и ЕКР, происходящее за счет расширения капилляров и более выраженное на 1-й день как после окклюзии, так и после введения адреналина, коррелирует с максимальной интенсивностью ПОЛ. Тенденция к уменьшению диаметра капилляров в последующие дни происходит при заметном снижении ПОЛ.

Установлено [4], что в условиях экспериментального некроза миокарда, вызванного окклюзией коронарной артерии, имеет место естественная реоксигенация, возникающая в результате активной гиперемии и образования коллатералей. В этих условиях реализуются условия, необхо-

димые для образования свободных радикалов и индукции ПОЛ: накопление восстановленных переносчиков — доноров электронов в сочетании с наличием молекулярного кислорода. По-видимому, более длительное повышение активности ПОЛ при коронароокклюзионном повреждении миокарда по сравнению с адреналиновым, наблюдаемое в наших экспериментах, может объясняться расширением зоны некроза и составлять основу так называемых непрерывно рецидивирующих инфарктов миокарда [6].

Поскольку кровоснабжение является определяющим фактором для выживания ткани, то размер некроза должен зависеть от уровня кровотока в ишемизированной области, что, как показывают результаты наших экспериментов, проявляется взаимосвязью между капиллярным кровоснабжением и активностью КФК — маркера некроза миокарда.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что нарушения морфофункционального состояния капиллярной системы сердца при его адреналиновых и коронароокклюзионных повреждениях имеют количественные отличия. С другой стороны, анализ механизмов микрососудистых изменений при воздействии на организм повреждающих факторов различной природы показывает, что в совокупности сдвигов нет каких-либо особых морфофункциональных проявлений, выходящих за рамки типичных компенсаторно-приспособительных реакций. Как правило, в условиях ишемии различного генеза имеют место выраженные в разной степени феномены интенсификации или истощения, присущие системе микроциркуляции, а именно, взаимозависимые изменения количества функционирующих капилляров и их диаметра.

Поступила 15.05.99

ՄԱՐԱԿԱՆԻ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ԵՎ ՄԵՏԱԲՈՒԶՄԻ ՈՐՈՇ ՏԵՂԱԾԱՐԺԵՐ ՏԱՐԲԵՐ ԾԱԳՄԱՆ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ ՆԵԿՐՈԶԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Հ.Շ.Մաքևոյան

Ուսումնասիրված է սրտամկանի մազանոթային համակարգի ձևաբանաֆունկցիոնալ վիճակը, լիպիդային պերօքսիդացման ինտենսիվությունը և շիճուկային ֆերմենտների ակտիվությունը պսակաձև անոթի խցանման և ադրենալինային ախտահարման պայմաններում:

Ցույց է տրված, որ մազանոթային համակարգի ընդհանուր մակերեսի և նրա ծավալի մեծացումը առավել արտահայտվում է փորձարարական նեկրոզից մեկ օր հետո:

Վերոհիշյալ տեղաշարժերն ուղեկցվում են լիպիդային պերօքսիդացման ուժեղացումով և շիճուկային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացմամբ:

Սրտամկանում դիտվող տեղաշարժերը ավելի ուժգին են արտահայտված ադրենալինային ախտահարման դեպքում:

SOME SHIFTS OF MYOCARDIUM STRUCTURE AND METABOLISM UNDER THE INFLUENCE OF EXPERIMENTAL NECROSIS OF DIFFERENT ORIGIN

R.Sh.Matevossian

The morphofunctional condition of myocardium capillary system, intensity of lipid peroxidation, and activation of serum enzymes in the coronary artery occlusion and adrenaline injury was studied

It is shown that the increase of the general surface and the capacity of the capillary system is more expressed on the following day of experimental necrosis.

The above-mentioned shifts are accompanied by growth of serum enzymes activity and increase of lipid peroxidation.

The observed changes are more marked in the adrenaline injury.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. *Воробьев Л.П., Маев И.В., Вьючнова Е.С.* Кардиология, 1993, 2, с. 56.
3. *Галоян А.А., Абрамян С.С.* Нейрохимия, 1997, 7, 3, с.248.
4. *Коган А.Х., Сыркин А.Л., Дриницина С.В.* Кардиология, 1997, 37, 12, с. 67.
5. *Комаров Ф.И.* Диагностика и лечение внутренних болезней. М., 1998.
6. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
7. *Мchedlishvili Г.И.* В кн.: Патологическая физиология. Томск, 1994, с.135.
8. *Сисакян С.А.* Кровообращение, 1973, 4, с.3.
9. *Сисакян С.А., Матевосян Р.Ш.* Способ патологоанатомической диагностики нарушений кровоснабжения миокарда. Авторское свидетельство N 1663485, 1991.
10. *Braunwald E., Kloner R.* Circulation, 1982, 66, p.1146.
11. *Rahimtoola S.H.* Circulation, 1985, 72, p.123.

ДЕЙСТВИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА НА КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА

З.Р.Тер-Погосян

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

Ключевые слова: моноклональные антитела, раково-эмбриональные антигены, иммуносупрессия

В последние годы в Онкологическом научном центре Армении изучается биологическая активность нового препарата — эмбрионального противоопухолевого модулятора (ЭПОМ), содержащего широкий спектр раково-эмбриональных антигенов (РЭА). Попытки усиления иммунологической памяти к РЭА, постоянно обнаруживаемым в опухолях различного гистогенеза, являются одним из перспективных направлений современной онкоиммунологии [2–4]. Вместе с тем в литературе имеются данные об иммуносупрессивном действии РЭА. Учитывая вышесказанное, нам представлялось целесообразным выяснить действие препарата на субпопуляции Т-лимфоцитов в норме — у здоровых лиц и у больных с опухолями как *in vitro*, так и под действием иммунизации ЭПОМ.

Материал и методы

Лимфоциты периферической крови здоровых доноров и больных раком молочной железы выделялись на градиенте плотности фиколли-гипак [1]. Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ определяли с помощью моноклональных антител (DynaI, Dynabeads M-450, Oslo, Norway).

Препарат ЭПОМ приготавливался по методике, разработанной в ОНЦ МЗ РА (патент РФ, N 2055589). Препарат вводили подкожно в верхнюю треть предплечья в дозе 3 мг. Показатели иммунитета изучались до и через 7 дней после иммунизации ЭПОМ.

Результаты и обсуждение

Изучено действие *in vitro* двух доз препарата — терапевтической (0,03 мг) и максимальной, превышающей первую в 10 раз (0,3 мг) на 1×10^6 моноклеаров периферической крови (табл. 1).

Влияние различных доз ЭПОМ на регуляторные субпопуляции Т-клеток

Доза ЭПОМ	Доноры				Больные			
	%		абс.		%		абс.	
	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+	CD4+	CD8+
Контр.	38	24	475±31	301±38	32	23	397±28	292±27
0.03 мг	37	25	470±26	316±30	30	23	373±34	290±33
0.3 мг	36.6	28	457±32	351±43	29	27	362±29	335±28

Согласно полученным данным, как у здоровых, так и у больных терапевтическая доза ЭПОМ не влияла на уровень общих Т-лимфоцитов, тогда как максимальная доза снижала их число. Обе дозы ЭПОМ не влияли на уровень CD4+клеток (Т-хелперы и Т-индукторы). Максимальная доза ЭПОМ достоверно увеличивала уровень CD8+клеток (супрессоры и киллеры) как у здоровых, так и у больных.

Итак, действие ЭПОМ на регуляторные субпопуляции Т-лимфоцитов было дозозависимым, что позволило нам предположить, что при терапевтическом применении препарат не окажет заметного иммуносупрессивного действия на изученные субпопуляции Т-клеток.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у вакцинированных ЭПОМ здоровых лиц

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	386 ± 34,2	402 ± 53.7		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	210 ± 21	250 ± 33.1	0.3	0.7
CD4+, %	38.6 ± 5.1	40.2 ± 6.3		
CD8+, %	21.0 ± 2.9	25.1 ± 3.3		
Т-клетки, %	59.6 ± 2.1	66.0 ± 3.2	1.7	0.1
CD4+, абс.	594.5 ± 46	619 ± 37		
CD8+, абс.	323.4 ± 29	367.5 ± 31.1		
Е-РОК, %	54 ± 3.0	63 ± 2.9	2.15	<0.05
Высокоаффин. Е-РОК, %	15.1 ± 2.2	22.5 ± 3.0	2.08	0.05
Средне- и низкоаффин. Е-РОК, %	39.5 ± 4.3	41.0 ± 5.6		
Индекс CD4+/CD8+	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.4		

С учетом доминирующей роли клеточных факторов защиты в противоопухолевой резистентности следующим этапом работы явилось изучение показателей Т-клеточного иммунитета у здоровых и больных раком. Динамика изученных показателей представлена в табл 2, 3.

Как видно из данных таблицы, вакцинация ЭПОМ не влияла на уровень CD4+ клеток, но вызывала тенденцию к увеличению как относительных, так и абсолютных показателей CD8+ клеток, вследствие чего несколько снижался индекс CD4+/CD8+ клеток. После вакцинации отмечено достоверное повышение количества Т-клеток, определяемых в тесте Е-розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана; одновременно достоверно возрастало число высокоаффинных Е-РОК.

Таблица 3

Динамика иммунологических показателей у вакцинированных ЭПОМ онкологических больных

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	350 ± 23	398 ± 31		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	160 ± 12	205 ± 22		
Индекс CD4+/CD8+	2.16	1.94		
CD4+, %	35 ± 3.2	39.8 ± 3.3		
CD8+, %	16 ± 0.9	20.5 ± 2.2		
CD4+, абс.	458 ± 51	521 ± 37		
CD8+, абс.	209 ± 35	268 ± 44		
Т-клетки, %	51 ± 2.1	60.3 ± 4.1	2.2	0.05
Т-клетки, абс.	667 ± 72	789 ± 59		
Т-клетки в Е-РОК, %	45 ± 2.1	53.0 ± 3.0	2.18	0.05
Высокоаффин. Е-РОК, %	12 ± 0.9	18 ± 1.5	3.42	<0.01

Вакцинация вызывала тенденцию к увеличению уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток при использовании моноклональных антител, следствием чего явилось достоверное повышение уровня Т-клеток (P = 0.05). О достоверном увеличении Т-клеток свидетельствуют и результаты теста Е-РОК после вакцинации. При этом статистически значимо увеличивается число высокодифференцированных Е-РОК (морулл), т.е Т-клеток, обогащенных рецепторами к эритроцитам барана.

Итак, вакцинация ЭПОМ не вызывала угнетения показателей Т-клеточного иммунитета ни у здоровых доноров, ни у онкологических больных. Более того, имела место некоторая коррекция общего числа Т-лимфоцитов у больных онкологическими заболеваниями. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения ЭПОМ в клинике.

Поступила 25.03.99

Զ.Ռ. Տեր-Պողոսյան

Բազմավալենտային սաղմնային մոդուլյատորը դեղամիջոց է, որը ստացվել է ուռուցքաբանական գիտական կենտրոնում: Այն պարունակում է բազում գլիկոպրոտեիններ և նրանցում բազմաթիվ ուռուցքա-սաղմնային հակազեններ, որոնք հանդիսանում են ուռուցքային բջիջների մշտական մարկերներ: Սակայն պարզված է, որ նրանք տիրապետում են իմունասուարենսիվ ազդեցությանը, որի պատճառով ուսումնասիրվել է *in vitro* երկու դեղաչափերի ազդեցությունը EPOM մարդկային T-լիմֆոցիտների սուբպոպուլյացիայի վրա:

Համաձայն ստացված տվյալների, կամավորների իմունապաշտպանության համար օգտագործված դեղաչափը չի ազդում T-լիմֆոցիտների սուբպոպուլյացիայի վրա:

THE ACTION OF EMBRYONIC POLYVALENT MODULATOR ON THE CELL
IMMUNITY FACTORS

Z.R.Ter-Pogossian

The possible immunomodulating effect of embryonic polyvalent modulator (EPOM), possessing anticancer, interferonogenic and antimutagenic properties, was studied.

Healthy volunteers and oncological patients after treatment were immunized by EPOM and some immunological indices were determined before and after immunization.

It was revealed that EPOM immunization doesn't cause common reactions and in some cases is able to normalize immune disturbances.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boyum A.* Scand. J. Clin Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
2. *Hellstrom K. E., Hellstrom I., Hu S. L.* Cancerogram, July 1992, p. 132.
3. *Hellstrom K. E., Hellstrom I., Lieping C.* 6th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 1996.
4. *Kellen J., Kolin A., Acevedo H.* Cancer, 1982, 49, 11, p 2300.
5. *Levy L.* 3th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France, 1993.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 51:616.12.+615.47:616-074

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЦА, ОРИЕНТИРОВАННАЯ
НА КЛИНИКУ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ****А.С.Абрамян**

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

Ключевые слова: модель сердца, идентификация, компьютер

В настоящее время в литературе предложено значительное число количественных оценок, характеризующих различные аспекты насосной функции сердца. К таким оценкам относится ряд индексов, отражающих сократительную способность сердца: индекс время — напряжение Сарнова, индекс Рашмера, индекс Верамута, скорость падения внутрисердечного давления, а также интегральные оценки, отражающие насосную функцию сердца в целом [4—6,8—10]. Увеличение числа количественных оценок, естественно, способствует дифференциальной клинической оценке деятельности сердца. Однако попытка одновременного использования различных индексов и оценок приводит к противоречивости в понимании сложившейся клинической ситуации. Врач сталкивается с проблемой, как сопоставить величины различных размерностей и каким из множества оценок отдать предпочтение в каждом конкретном случае наблюдений. Эта проблема принципиально решена в современной кардиохирургии в условиях реанимации и интенсивной терапии на основе метода математического моделирования [2,3,5,6]. При этом модель позволяет связать единым непротиворечивым математическим описанием фундаментальные физиологические закономерности и характеристики, локальные свойства, однозначно определяющие целостную функцию сердца. Следует, однако, отметить, что для использования предложенных моделей в клинической практике необходимо неоднократно (непрерывно) измерять кровяное давление в полых венах или в правом предсердии, в легочных венах или в левом предсердии, в легочной артерии, что практически возможно только для больных, оперированных по поводу порока сердца [2,3].

В настоящей работе предлагается математическая модель сердца, практическое применение которой основано на определении функциональных величин внутрисердечной гемодинамики по методу компьютерной доплер-эхокардиографии. Это позволяет надеяться, что она будет применена в клиниках достаточно широкого профиля. Поэтому при ее разработке были соблюдены следующие основные требования:

1. Все параметры и коэффициенты, входящие в математическую модель, должны иметь физиологическую сущность и клиническую значимость.
2. Структура и детальность модели полностью должна определяться объемом контролируемой у пациента информации.

Математическое описание модели

Сердце в модели рассматривается как мышечный насос, обеспечивающий две основные функции кровообращения — поддержание уровня кровяного давления (P) и системного кровотока (q). Поэтому наиболее общей, объединяющей обе функции величиной производительности сердца как источника механической энергии, является мощность левого желудочка:

$$N_{лж} = CP_{лж}, \quad (1)$$

где $N_{лж}$ — мощность левого желудочка, $P_{лж}$ — среднее (за время сердечного выброса) давление левого желудочка, C — коэффициент размерности.

Среднее давление в левом желудочке можно определить на основе среднего артериального давления (P_a) и градиента давления левого желудочка ($\Delta P_{лж}$):

$$P_{лж} = P_a + \Delta P_{лж}, \quad (2)$$

где P_a вычисляется по значениям систолического ($P_{ас}$) и диастолического ($P_{ад}$) артериального давления:

$$P_a = P_{ад} + (P_{ас} - P_{ад})/3, \quad (3)$$

а $P_{лж}$ определяется методом доплер-эхографии.

Объемная скорость сердечного выброса или кровотока (q) определяется на основе ударного объема ($V_{уд}$) крови левого желудочка и частоты сердечных сокращений (F):

$$q = V_{уд} \cdot F, \quad (4)$$

где ударный объем крови определяется из конечно-диастолического ($V_{кд}$) и конечно-систолического ($V_{кс}$) объемов (по эхокардиографии):

$$V_{уд} = V_{кд} - V_{кс}. \quad (5)$$

Равенства (1–5) являются общепринятыми клиническими формулами, характеризующими зависимость функциональных величин внутрисердечной гемодинамики от выходных характеристик сердца. Основными входными функциональными величинами сердца являются градиенты давления левого ($\Delta P_{лж}$) и правого ($\Delta P_{пж}$) предсердий (также определяемые на основе доплер-эхографии). Описание зависимости скорости кровотока от входных величин сердца, как принято для моделей непрерывного

потока крови, основано на гетерометрической характеристике сердца или законе Франка-Старлинга [2, 4–7]. Для левого желудочка этот закон имеет следующий вид:

$$q = K_{\text{л}} P_{\text{лв}},$$

где $K_{\text{л}}$ — насосный коэффициент левого желудочка, $P_{\text{лв}}$ — давление в легочных венах.

Однако данное описание недостаточно точно характеризует насосную функцию сердца, так как процесс наполнения левого желудочка (при диастоле) определяется непосредственно разницей давлений между левым предсердием и остаточным давлением в левом желудочке, т.е. градиентом левопредсердного давления ($\Delta P_{\text{лп}}$). Следовательно, насосную функцию левого желудочка следует выразить, основываясь на законе Пуазейля:

$$q = K_{\text{л}} \Delta P_{\text{лп}}. \quad (6)$$

Аналогично насосная функция правого желудочка будет выражаться:

$$q = K_{\text{п}} \Delta P_{\text{пп}},$$

где $K_{\text{п}}$ — насосный коэффициент правого желудочка. $P_{\text{пп}}$ — градиент правопредсердного давления.

В клинической практике существенное значение имеют обратные величины насосных коэффициентов — коэффициенты функциональной недостаточности левого и правого желудочков сердца [2, 3, 5]:

$$L = K_{\text{л}}^{-1} \text{ и } \Pi = K_{\text{п}}^{-1}, \quad (7)$$

где L и Π — соответственно коэффициенты функциональной недостаточности левого (L) и правого (Π) желудочков сердца. Из равенств (6) и (7) следует, что данные коэффициенты будут определяться следующим образом:

$$L = \frac{\Delta P_{\text{лп}}}{q}, \quad (8) \quad \Pi = \frac{\Delta P_{\text{пп}}}{q}. \quad (9)$$

Сократимость сердца в модели характеризуется согласно закону Франка-Старлинга (гомеометрическая зависимость) [5,6] и имеет следующий вид:

$$V_{\text{ул}} = K V_{\text{кл}}, \quad (10)$$

где K — сократимость сердца (коэффициент Старлинга).

Зависимость давление — объем для левого желудочка в модели определяется согласно уравнению Франка следующим равенством:

$$P_{\text{лж}} = E_{\text{лж}} (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}}) = E_{\text{лж}} V_{\text{ул}}, \quad (11)$$

где $E_{\text{лж}}$ — интегральная оценка жесткости левого желудочка (в среднем за систолу) или систолическая жесткость.

Уравнение динамики для левого желудочка принято [1,4,6] выражать равенством:

$$\frac{dV_{\text{лж}}}{dt} = q_{\text{вх}}(t) - q_{\text{вых}}(t), \quad (12)$$

где $q_{\text{вх}}$ — входной поток, $q_{\text{вых}}$ — кровоток на выходе из сердца.

Условия квазистатического режима (установившиеся процессы) в модели характеризуются равенством входного и выходного потоков и постоянством функциональных величин гемодинамики:

$$q, \Delta P_{\text{лп}}, \Delta P_{\text{пп}}, P_a, V_{\text{ул}}, F = \text{const.} \quad (13)$$

Система уравнений (1–13) представляет собой математическую модель сердца. Модель отражает влияние основных функциональных величин гемодинамики ($q, \Delta P_{\text{лп}}, \Delta P_{\text{пп}}, P_a, F$) на сердце. Преимущество модели заключается в том, что все функциональные величины гемодинамики подвергаются клиническому контролю неинвазивными методами.

Метод использования математической модели в клинической практике

Математическая модель сердца в клинической практике может быть использована для решения задачи идентификации. Этот метод заключается в том, что путем измерения функциональных величин гемодинамики ($q, \Delta P_{\text{лп}}, \Delta P_{\text{пп}}, P_{\text{ас}}, P_{\text{ад}}, V_{\text{кл}}, V_{\text{кс}}, F$) можно определить параметры математической модели — коэффициенты, входящие в уравнения ($K_{\text{л}}, K_{\text{п}}, L, \Pi, K, E_{\text{лж}}$), и мощность сердца ($N_{\text{лж}}$). Учитывая размерности параметров и функциональных величин, принятых в клинике, определение вычисляемых величин, следующих из равенств (1–12), удобно представить в виде таблицы (табл.1).

Таблица 1

Основные формулы идентификации

Вычисляемая величина	Формула вычисления	Размерность
q — кровоток или минутный объем крови	$q = (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}})F$	мл/мин
$K_{\text{л}}$ — насосный коэфф. левого желудочка	$K_{\text{л}} = q / (60 \Delta P_{\text{лп}})$	мл/мм рт. ст. · с
$K_{\text{п}}$ — насосный коэфф. правого желудочка	$K_{\text{п}} = q / (60 \Delta P_{\text{пп}})$	мл/мм рт. ст. · с
L — коэффициент функциональной недостаточности левого желудочка	$L = 60 \Delta P_{\text{лп}} / q$	мм рт. ст. · с/мл
Π — коэффициент функциональной недостаточности правого желудочка	$\Pi = 60 \Delta P_{\text{пп}} / q$	мм рт. ст. · с/мл
K — сократимость левого желудочка	$K = (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}}) / V_{\text{кл}}$	—
$E_{\text{лж}}$ — систолическая жесткость левого желудочка	$E_{\text{лж}} = P_{\text{лж}} / (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}})$	мм рт. ст./мл
$P_{\text{лж}}$ — систолическое давление левого желудочка	$P_{\text{лж}} = P_{\text{а}} + P_{\text{лж}}$	мм рт. ст.
$P_{\text{а}}$ — среднее артериальное давление	$P_{\text{а}} = P_{\text{ак}} + (P_{\text{ас}} - P_{\text{ад}}) / 3$	мм рт. ст.
$N_{\text{лж}}$ — мощность левого желудочка	$N_{\text{лж}} = 0,22 \cdot 10^{-5} P_{\text{а}} q$	Вт

Система количественных оценок измеряемых и вычисляемых величин полно и непротиворечиво характеризует как локальные свойства, так и функциональное состояние сердца в целом.

Для человека в норме и состоянии покоя система количественных оценок характеризуется следующими значениями (табл.2).

Таблица 2

Измеряемые величины							Вычисляемые величины										
P_{ac}	$P_{ад}$	$\Delta P_{лп}$	$\Delta P_{пп}$	$\Delta P_{лж}$	$V_{кл}$	$V_{кс}$	F	P_a	$P_{лж}$	q	$K_{л}$	$K_{п}$	K	L	Π	$E_{лж}$	N
120	80	2	1	5	140	70	70	93	98	4900	40	80	0,5	0,025	0,25	1,3	1

В процессе наблюдений за больными вычисления производятся с помощью компьютерной техники. При этом врач вводит в компьютер значения однозначно измеряемых величин и получает в требуемом виде значения вычисляемых параметров, вкуче определяющих состояние сердца наблюдаемых пациентов в целом.

Анализ различных клинических ситуаций и выводы основаны на сравнении отдельных параметров индивидуальных характеристик у наблюдаемых больных. Данный клиничко-математический подход дает возможность проведения индивидуальной диагностики и лечения.

Поступила 21.05.96

ՄԲՏԻ ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄՈԴԵԼԸ, ԿՈՂՄԵՌՈՐՈՇՎԱԾ ԿԼԻՆԻԿԱՅՈՒՄ ՈՉ ԻՆՎԱԶԻՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԻ ԿԻՐԱՈՍՈՒՆ ՎՐԱ

Ա.Ս.Արթուրյան

Առաջարկված սրտի մաթեմատիկական մոդելը հիմնված է հենդդինամիկայի ամենատեղյակ ցուցանիշների չափման վրա: Այդ մեծություններն են սրտի դիաստոլիկ և սիստոլիկ ծավալները, պուլսը, արյան ծավալային արագությունը, ճախ և աջ նախասրտերի ճնշման գրադիենտները, ճախ փորոքի ճնշման գրադիենտը, ինչպես նաև զարկերակային ճնշման սիստոլիկ և դիաստոլիկ արժեքները: Մոդելը իր հերթին հնարավորություն է տալիս հաշվել սրտի հզորությունը, աջ և ճախ փորոքների ֆունկցիոնալ անբավարարության գործակիցները, ճախ փորոքի կծկողականությունը և նրա սիստոլիկ էլաստիկությունը: Բոլոր նշված մեծությունները միմյանց հետ կապված են միարժեքորեն համաձայն մաթեմատիկական մոդելի հավասարումների: Մաթեմատիկական մոդելի կիրառումը կլինիկայում հնարավորություն է տալիս գնահատել ինչպես սրտի լոկալ հատկությունները, այնպես էլ նրա ամբողջական ֆունկցիոնալ վիճակը:

Առաջարկված մաթեմատիկական մոդելի առավելությունը կայանում է նրանում, որ կիրառումը հիմնված է հիվանդի ոչ ինվազիվ մեթոդներով չափումների վրա՝ համակարգչային դոպլեր-արձագանքաարտագրության կիրառմամբ: Դա իր հերթին հիմք է հանդիսանում հետազոտվող հիվանդների մոտ անցկացնել անհատական ախտորոշում և բուժում: Հաշվարկների օպերատիվությունը ապահովվում է ժամանակակից համակարգչային տեխնիկայի միջոցով:

HEART MATHEMATICAL MODEL ORIENTED ON APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS IN CLINIC

A.S.Abrahamian

The suggested mathematical model of the heart is based on measurements of the major hemodynamic indices, which are the systolic and diastolic volumes of the heart, the pulse, the volume velocity of the blood, the pressure gradient of the left and right auricles, the gradient of the pressure of the left ventricle as well as the systolic values of the pulse pressure. This mode in its turn allows to calculate the heart strength, the pumping coefficients of the right and left ventricles, the coefficients of functional insufficiency of the right and left ventricles, the contractability of left ventricle and the systolic flexibility. All the mentioned quantities are connected with single-valued way according to the equations of the mathematical model. The application of mathematical model in clinic allows to estimate both the local properties of the heart and its functional condition on the whole. The advantage of the mathematical model suggested is that its application is based on non-invasive methods of measurement with application of Doppler echocardiography. This in its turn provides a basis for individual approach to diagnosing and treatment of patients. The operational efficiency of the calculations is ensured by the modern computer techniques.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамян А.С.* В кн.: Вопросы кибернетики (регуляция и саморегуляция вегетативных функций). М., 1977, с. 128.
2. *Абрамян А.С.* Системная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы (метод. реком). Ереван, 1989.
3. *Бураковский В.И., Лицук В.А., Стороженко И.Н., МIRONENKO В.И.* В кн.: Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии. М., 1980, с. 93.
4. *Лицук В.А.* Общие свойства замкнутой сердечно-сосудистой системы. Киев, 1971.
5. *Лицук В.А.* Математическая теория кровообращения. М., 1981.
6. *МIRONENKO В.И., Мосткова Е.В.* В кн.: Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии. М., 1980, с. 30.
7. *Defares J.I., Osborn I.I., Hirochi H.H.* Acta Physiol., 1963, 12, 3, p. 189.
8. *Rushmer R.F.* Circulation, 1964, 29 p. 268.
9. *Samoff S.I., Gilmore J.P., Brozman S.H., Mitchel J.H.* Circ. Res., 1960, 8, p. 1123.
10. *Varegut V.F.* Kardiologia, 1965, 47, p. 96.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Э.Е.Назаретян, Л.А.Овсепян, С.А.Пашиян, А.М.Завгородняя,
З.М.Симонян, Л.Е.Атаян, Н.Б.Ерицян

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

Ключевые слова: периодическая болезнь, беременность, иммунитет, гормональный статус, общий адаптационный синдром

Из всех клинических проявлений периодической болезни (ПБ) особый интерес представляет феномен ремиссии пароксизмов ПБ на фоне беременности и их возобновление после разрешения или лактации. В мировой литературе отсутствует научнообоснованная трактовка данного вопроса.

Целью настоящей работы явилось изучение гормонального статуса у беременных женщин с ПБ, сопоставление его с иммунными нарушениями и установление патогенетической значимости выявленных изменений.

Нами проводилось обследование 109 женщин, страдающих ПБ, по специально разработанной схеме, включающей изучение эндокринного анамнеза. При этом особое внимание обращалось на взаимосвязь между течением ПБ и репродуктивной функцией организма больных женщин, подробно выяснялся характер предыдущих беременностей. В результате проведенных обследований у 101 женщины (96.6 %) с ПБ выявлена ремиссия пароксизмов ПБ на фоне беременности, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между развитием ПБ и гормональным статусом организма. Последний наряду с параметрами Т-клеточного иммунитета был исследован у 28 беременных, страдающих ПБ, 115 женщин, больных ПБ, и 20 практически здоровых лиц.

Исследования показали, что на фоне беременности у больных ПБ женщин по сравнению с небеременными, страдающими ПБ, отмечается нормализация показателей глюкокортикоидной функции коры надпочечников — 11-оксикортикостерона (11-ОКС), адренокортикотропной функции гипофиза (АКТГ) и Т-клеточной системы иммунитета (таблица).

Содержание 11-ОКС, АКТГ и Т-лимфоцитов у больных ПБ женщины, беременных с ПБ и практически здоровых лиц

Группа обследованных	11- ОКС (нмоль/л)	АКТГ (нг/л)	Т-лимфоциты	
			Т-хелперы	Т-супрессоры
Больные ПБ n=115	360±7.4	25.5±1.0	32.3±1.23	9.32±0.24
Беременные с ПБ n=28	530±18.4	38.6±2.6	40.1±1.2	18.1±1.0
Контроль n=20	490±25.0	35.0±1.8	41.5±1.79	15.7±0.39

Улучшение общего состояния больных ПБ во время беременности наблюдается также при ряде других аутоиммунных заболеваний (коллагенозы, ревматоидный артрит, болезнь Аддисона, бронхиальная астма) и аллергических состояний [4,12,15,16]. Существует мнение, что в основе данного явления лежит активация функции гипофиза при беременности с усиленной выработкой АКТГ и хорионического гонадотропина (ХГТ), а также с перестройкой иммунной системы организма беременных. Вилочковая железа плода является структурно и функционально зрелым органом [4,9,10,28,30].

В организме беременной женщины биосинтез стероидных гормонов и иммунный контроль осуществляются в единой иммуноэндокринной системе мать – плацента – плод [2–4,6,10,17,19]. Фетоплацентарный комплекс проявляет мощную эндокринную потенцию и постепенно утверждает контроль над матерью. К концу фетальной жизни наблюдается гипертрофия коры надпочечников, секреция кортизола возрастает в 3 раза, что может быть связано также с самостоятельным синтезом плацентой АКТГ. Основными продуктами секреции фетоплацентарной системы являются стероидные, лактоотропный и соматотропный гормоны. Главными гормонами плаценты являются ХГТ, хорионический тиреотропин, хорионический соматотропин, пролактин-плацентарный лактоген, а также эстрогены и прогестерон. Пролактин, ХГТ, глюкокортикоиды как иммуносупрессирующие агенты приводят к временной инволюции вилочковой железы матери, особенно ее кортикальной части (что бывает при стрессовых ситуациях), при этом мозговой слой не нарушается. В иммуногормональных отношениях между матерью и плодом плацента играет барьерную, защитную роль. Именно на “территории” плаценты реализуется эффективная локальная супрессия, предохраняющая плод от иммуногормональной атаки матери при помощи своих супрессорных факторов [4,28,34]. Итак, в организме беременной женщины формируется особая интегральная гормональная система. Эта эндогенная гормональная экспансия у беременных женщин регулируется физиологическим путем, а именно: а) эстрогенами и прогестероном, обладающими антиглю-

кортикоидным эффектом, б) усиленной метаболической утилизацией гормонов (тканевой гиперметаболизм), в) повышением связанной (резервной, неактивной) фракции кортизола — транскортина в противовес другим стрессовым ситуациям, когда активизируется свободноциркулирующая часть кортизола [4,19].

Повышение уровня прогестерона при беременности приводит к изменению активности фермента цитохром Р-450, что обуславливает усиление микросомального окисления, увеличение времени жизни кортикостероидов, изменение липидной системы мембран и подавление ПОЛ. Все это в совокупности ведет к увеличению адаптационных возможностей организма.

При беременности изменяются также гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Отмечается угнетение функции полинуклеаров, снижение хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов, относительная В-лимфоцитопения, перестройка лимфоидных органов, изменение цитокинового фона [4,6,12]. Все эти процессы лежат в основе патогенеза ПБ [1,8,11,23,24,31,33].

Перестройка лимфоидного аппарата при беременности связана с мобилизацией супрессорных клеток, стимуляторы которых продуцируются в плаценте. Эти клетки играют пусковую роль в становлении специфического супрессорного иммунитета. Доказано, что иммуносупрессорное действие плацентарных экстрактов связано с присутствием в них комплексов гонадотропных иммуносупрессорных гормонов — прогестерона, эстрогенов, ХГТ, плацентарного лактогена, продуктов матери и плаценты: кортикостероидов, трофобластических антигенов, плацентарного IgG, супрессорных лимфокинов, трофобластического В-гликопротеина, антигенов HLA-системы, а также производных плода: α -фетопротеина, фактора фетальных лимфоцитов и др. [3,4,29]. В ворсинах плаценты обнаруживаются рецепторы к фрагментам комплемента (C_1 , C_3 , C_4 , C_9). Плацента задерживает ревматоидный фактор своими Fc-рецепторами и комплекс IgG с антигеном. Т. С. Wegmann [34] констатировал наличие А-, В-, С-антигенов HLA-системы на клетках плаценты. Появление у женщин антител к HLA-антигенам не оказывает вредного влияния на плод, так как они не попадают в гемоциркуляцию плода вследствие фиксирования на HLA-антигенах плаценты и дальнейшего внутриклеточного переваривания.

При беременности изменяются отношения между Т-хелперами и Т-супрессорами в пользу последних. Лимфоциты беременных продуцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2), разнообразные специфические лимфокины и незначительное количество интерферона.

В последние годы появились работы [12,21,26], указывающие на участие интерлейкина-1 (ИЛ-1) в патогенезе ряда ревматических заболеваний и в патогенезе ПБ, в частности [23,24,31–33]. Весьма чувствительным признаком реакции организма на продукцию ИЛ-1 являются нейтрофилез, активация синтеза антител, нарушение гемокоагуляции,

синтез острофазовых белков (СРБ, фибриноген, С₃ компонент комплемента, сывороточный амилоидный белок А и др.), активация синтеза простагландинов, синтез ИЛ-2, лихорадка, что имеет место и при ПБ.

Специфическими клеточными мишенями для ИЛ-1 являются поперечно-полосатая мускулатура, клетки синовиальной оболочки и костной ткани. ИЛ-1 влияет на иммунокомпетентные клетки полости суставов, стимулируя продукцию иммуноглобулинов и ревматоидного фактора. Последнее, в свою очередь, индуцирует продукцию ИЛ-1 мононуклеарными клетками (порочный круг). Показано, что ИЛ-1 увеличивает выделение простагландина Е₂ в переднем гипоталамусе, чем и определяется его лихорадочный эффект [12, 21]. Возможно также прямое влияние ИЛ-1 на центр терморегуляции гипоталамуса. В исследованиях H. Besedowsky [22] показано, что введение ИЛ-1 вызывает увеличение концентрации АКТГ и глюкокортикоидов. Зарегистрировано повышение ИЛ-1 при стрессовых реакциях [25]. Kunkel S. и соавт. [27] показали существование обратной регуляции синтеза ИЛ-1 циклооксигеназными метаболитами арахидоновой кислоты.

При анализе механизмов регуляции продукции ИЛ-1 интерес представляет тот факт, что ингибитором этого цитокина является так называемый уромедулин с молекулярной массой 65 000, который обнаружен в моче беременных женщин. Уромедулин связывается с ИЛ-1 с высокой авидентностью и блокирует способность последнего активировать лимфоциты *in vitro*. Предполагают, что уромедулин является иммунорегуляторной формой рецептора для ИЛ-1 и что универсальными естественными неспецифическими ингибиторами продукции ИЛ-1 являются глюкокортикоиды и простагландины (ПГ Е). В то же время ИЛ-1 является индуктором собственных естественных ингибиторов (глюкокортикоидов и простагландинов). Наряду с этим описаны и другие селективные ингибиторы активности ИЛ-1 (белок с молекулярной массой 200 000, который обнаружен в моче больных с лихорадкой).

Надо отметить, что во время беременности изменяется и гистаминовый обмен, имеющий определенное значение в патогенезе ПБ. Так, плацентарные экстракты содержат высокие концентрации гистаминазы [20]. Только в плазме беременных может быть выявлена гистаминаза в измеряемом количестве. Активность последней в крови беременных, больных астмой, которая исчезает к концу беременности, также повышена. У аллергических лиц из-за низкого содержания гистаминазы в крови организм подвергается гистаминовой агрессии [15, 20], что наблюдается и при ПБ [1, 8, 11, 33]. Можно предположить, что активация функции гипофиза и повышение уровня гормонов коры надпочечников на фоне беременности эффективно отражается на состоянии больных вследствие изменения гистаминового обмена из-за повышения активности гистаминазы.

Вышесказанное имеет важное клиническое значение. С этих позиций можно объяснить наличие ремиссии на фоне беременности у больных с ревматическими заболеваниями [12] и ПБ.

Итак, при беременности мобилизуются гормональная и иммунная системы, изменяется обмен веществ, улучшается обмен гистамина, т.е. создается определенная обусловленность, что с позиций стрессологии можно рассматривать как эндогенную антистрессорную ситуацию, благотворно влияющую на патологические процессы и на течение ПБ, в частности. Ремиссия пароксизмов в период беременности находит убедительное объяснение в рамках эндокринной и иммунологической теорий патогенеза ПБ.

Таким образом, можно считать, что беременность представляет собой уникальную модель эустресса, исследование которой приближает нас к раскрытию патогенеза ПБ и создает предпосылки для разработки новых методов лечения и профилактики этой патологии.

Поступила 12.02.99

ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՀԳԻՈՒԹՅՈՒՆԸ

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Ա.Հովսեփյան, Ս.Ա.Փաշինյան,
Ա.Ս.Զավգորոդնյայա, Զ.Ս.Սիմոնյան, Լ.Ե.Աթայան, Ն.Բ.Երիցյան**

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) կլինիկական արտահայտություններից հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում հղիության ժամանակ նոպաների դադարման երևույթը և նրանց վերականգնումը ծննդաբերությունից հետո կամ լակտացիոն շրջանում, որի ուսումնասիրությունը կարևոր է ՊՀ բուժման և նոպաների կանխարգելման նոր մեթոդների մշակման համար: Մեր կողմից առաջին անգամ ՊՀ տառապող հղի կանանց մոտ ուսումնասիրվել են հորմոնալ, իմուն և հյուսվածքային տեղաշարժերը ընդհանուր ադապտացիոն համախտանիշի տեսանկյունից: Հետազոտությունը կատարվել է 115 ՊՀ ունեցող կանանց, 28 ՊՀ տառապող հղի կանանց և 20 առողջ մարդկանց մոտ: Հետազոտման արդյունքները վկայում են հղիության ժամանակ ենթաթոմբ-մակուղեղ-մակերիկամային համակարգի ֆունկցիայի և իմունիտետի T-բջջային օղակի կարգավորման մասին, ինչը, ըստ մեզ, կարևոր դեր է խաղում ՊՀ նոպաների դադարման գործընթացում: Նշված երևույթը ստրեսսաբանական տեսանկյունից կարելի է դիտել որպես հղի կանանց օրգանիզմում էնդոգեն հակաստրեսային վիճակի ստեղծման արդյունք, ինչը բարենպաստ ազդեցություն ունի մի շարք ռևմատիկ հիվանդությունների և հատկապես ՊՀ ընթացքի վրա:

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND PREGNANCY

**E.Ye.Nazaretyan, L.A.Hovsepyan, S.A.Pashinyan, A.M.Zavgorodnyaya,
Z.M.Simonyan, L.Ye.Atayan, N.B.Yeritsyan**

Among the clinical manifestations of familial mediterranean fever (FMF) the phenomenon of remission of FMF attacks in pregnancy (in 96.6%) and their resumption after childbirth or during the lactation is of a particular interest for the development of effective schemes of FMF treatment and prevention of the paroxysms in these periods.

We have recently studied the genetically determined neuroendocrine, immune and tissue shifts in this disease in the framework of general adaptation syndrome (GAS). The hormonal state and parameter of T-cellular immunity

were investigated in 28 pregnant suffering from FMF in comparison with 115 patients with FMF and 20 healthy persons. The results of present investigation revealed normalization of pituitary-adrenocortical function and T-cellular system of immunity in pregnancy, which in our opinion, has an important role in development of remission of FMF attacks during this period. In the framework of GAS this phenomenon may be considered as a result of endogenous antistressory condition occurring in the organism of pregnant and having favourable effect on the course of a number of rheumatic diseases in general and of FMF, particularly.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
2. Акунц К. Б. Репродуктивная система при периодической болезни. Ереван, 1988.
3. Быкова Е. Я., Говалло В. И. В кн.: Иммунология репродукции. София, 1982, с. 229.
4. Говалло В. И. Иммунология репродукции. М., 1987.
5. Голиков П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М., 1988.
6. Головистиков И. Н. В кн.: Итоги науки и техники, т.8. Сер. Иммунология. М., 1979, с. 199.
7. Головистиков И. Н., Горлина Н. К. и др. Иммунология. М., 1980, 6, с. 33.
8. Загородняя А. М. Клинико-иммунологические аспекты периодической болезни. Автореф. дис. докт. М., 1990.
9. Иванченко Е. И. Состояние функции коры надпочечников у новорожденных детей в неонатальном периоде развития и его связь с течением беременности у матери. Автореф. дис. докт. М., 1982.
10. Ламене Я., Сталицирайтис Е. Эндокринная железа новорожденного. Вильнюс, 1969.
11. Назаретян Э. Е. Клинико-энзимологические параллели при периодической болезни. Автореф. дис. докт. Л., 1985.
12. Насонов Е. Л. Тер. архив, 1987, 12, с. 112.
13. Овсепян Л. А. Глюкокортикоидная и андрогенная функции коры надпочечников в динамике развития периодической болезни. Автореф. канд. дис. Ереван, 1990.
14. Панкова Ю. А., Цеватовой И. Я. В кн.: Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. Под ред. В. В. Меньшикова. М., 1973, с. 66.
15. Пыцкий В. И. Аллергические заболевания. М., 1984.
16. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. М., 1984.
17. Тоболкин В. А. и др. Вопр. охраны матери, 1981, 1, с. 9.
18. Чернушенко Е. Ф., Козлова П. С. Иммунологические исследования в клинике. Киев, 1978.
19. Шрейбер В. В кн.: Патофизиология желез внутренней секреции. Прага, 1987, с. 493.
20. Юлес М., Винклер Э. В кн.: Аллергия и аллергические заболевания. Под ред. Э. Райка. Будапешт, 1966, с. 436.
21. Besedovsky H., Sorkin E. Clin. Exp. Immunol., 1977, 27, p. 1.
22. Besedovsky H., Key A. et al. Science., 1986, 12, p. 657.
23. Clocotici, Flerastru Y. et al. Rex. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Last., 1987, 9, 4, p. 769.
24. Cook G. Quart J. Med., 1986, 60, 233, p. 819.
25. Flynn A. Lymphokine Res., 1984, 3, p. 1.
26. Hanson D. E., Murphy P. A. et al. J. Immunol., 1983, 130, p. 216.
27. Kunkel S. L., Chensue S. N. J. Immunol., 1986, 36, p. 180.
28. Kloppe A., Dicztalesy E. Fetus and Placenta. Oxford, 1969.
29. Matre R., Tonder O. Scand. J. Immunol., 1984, 19, p. 75.
30. Ong K., Griciu M. J. Allergy and Clin. Immunol., 1978, 61, 3, p. 143.
31. Rozenbaum M., Katz R. et al. J. Rheumatol., 1992, 19, 3, p. 416.
32. Shattner A., Lachmi M. et al. Am. J. Med., 1991, 30, p. 434.
33. Schlesinger M., Rubinow A., Vardy P. Israel J. Med. Sci., 1985, 21, p. 83.
34. Wegmann T. C. J. Reprod. Immunol., 1981, 3, p. 267.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ПРИ ИБС ВО ВРЕМЯ ТЕСТА ПРЕДСЕРДНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

В.М.Арутюнян, А.Г.Матевосян, В.Д.Вахляев

*/Ереванский государственный медицинский институт им. М.Гераци,
Московская медицинская академия им. Н.М.Сеченова/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: центральная гемодинамика, сократимость миокарда, ИБС

Данные литературы о связи конечного диастолического давления в левом желудочке (КДДЛЖ) с показателями сократимости и нагнетательной функции сердца при ишемической болезни сердца (ИБС) носят противоречивый характер. Так, согласно результатам одних авторов [3, 10, 11], увеличение КДДЛЖ не оказывает существенного влияния на изменения минутного объема сердца (МОС). Другие авторы [2, 4, 9] отмечают снижение МОС при повышении КДДЛЖ. Данные о состоянии сократительной функции при ИБС также разноречивы. Одни авторы отмечают снижение показателей $(dp/dt)_{max}$ [5, 6] у больных ИБС, связывая это с ишемическим поражением части миокарда левого желудочка и выключением его из сократительной деятельности. По данным других авторов [7, 8], в состоянии покоя показатели сократимости у больных ИБС достоверно не отличаются от показателей здоровых лиц. Разноречивость этих данных свидетельствует о необходимости дальнейших исследований.

Цель настоящей работы — выявить особенности центральной гемодинамики и сократимости миокарда у больных со стабильной стенокардией во время теста предсердной стимуляции (ТПС).

Материал и методы

Обследовано 62 больных (средний возраст $41,5 \pm 0,2$ г.) с неясным кардиалгическим синдромом. Всем больным проведена диагностическая катетеризация сердца, включавшая зондирование коронарного синуса по ранее описанной методике [1]. В последующем выполнялась селективная коронарография. Через 15 мин после установки катетеров в коронарный синус и левый желудочек сердца регистрировались параметры центральной гемодинамики и сократимости миокарда в исходном состоянии и при максимальной частоте ТПС. Тест выполняли с помощью наружного кардиостимулятора фирмы "О.Т.Е. Biomedica" (Италия). Критериями прекращения ТПС служило достижение частоты сердечных сокращений

(ЧСС) до 160–180 уд/мин и (или) появление признаков ишемии миокарда: депрессия сегмента ST на ЭКГ более 1 мм и (или) ангинозные боли.

МОС определяли с помощью методики разведения индикатора. Кривые давления из левого желудочка записывали на кардиополиграфе. На основании калиброванной дифференциальной кривой давления вычисляли $(dp/dt)_{\max}$, а по кривой давления определяли КДДЛЖ сразу после отключения кардиостимулятора. По стандартным формулам рассчитывали среднее давление в аорте (АД ср.), ударный выброс (УВ), индекс ударной работы левого желудочка (ИУРЛЖ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), “двойное произведение” (ДП).

На основании клинико-инструментального обследования (анализ структуры болевого синдрома, данные велоэргометрии, коронарографии) больные были разделены на 2 группы: I группу составил 21 больной нейроциркуляторной дистонией (НЦД) с кардиалгическим синдромом, II – 41 больной ИБС, из которых 24 больных составили I подгруппу (I – II функциональный класс стабильной стенокардии) и 17 больных – II подгруппу (III – IV функциональный класс).

Результаты и обсуждение

В результате анализа показателей центральной гемодинамики и сократимости миокарда, полученных у больных НЦД при прямой катетеризации левого желудочка, признаков нарушения контрактильных свойств как в покое, так и при ТПС не выявлено. Необходимо подчеркнуть, что несмотря на некоторые различия в клиническом течении болезни, у больных НЦД ТПС вызвал сходные изменения электрокардиографических и гемодинамических показателей, характерные для нормально оксигенируемого сердца, в связи с этим они составили в нашем исследовании контрольную группу.

Гемодинамические показатели в покое у больных двух подгрупп ИБС различались незначительно, и при сравнении их с контрольными достоверных различий выявлено не было. Поскольку ЧСС в покое достоверно между подгруппами не различалась, мы сочли целесообразным сопоставить у них значения $(dp/dt)_{\max}$. Наибольшее значение $(dp/dt)_{\max}$ отмечалось у больных I подгруппы, а наименьшее – II. У всех больных уровень $(dp/dt)_{\max}$ был достоверно ниже, чем у больных НЦД. В результате исследования у больных ИБС со стабильной стенокардией по показателям гемодинамики выделены 2 различных варианта гемодинамики. Так, установлено, что у больных I подгруппы удалось достичь наибольшей частоты стимуляции предсердий, что сопровождалось наибольшим показателем ДП по сравнению со II подгруппой. На основании этого можно говорить о наибольшей величине коронарного резерва у этих больных. Характерными были изменения КДДЛЖ у больных рассматриваемых групп. Установлено, что при ИБС наблюдается скачкообразный подъем этого показателя непосредственно после прекращения ТПС, чего не наблюдается при НЦД (таблица).

Таблица

**Изменения показателей центральной гемодинамики и сократимости миокарда у больных НЦД и ИБС
со стабильной стенокардией во время ТПС**

Показатели	НЦД			ИБС (I)			ИБС (II)		
	исходные данные	ТПС	P	исходные данные	ТПС	P	исходные данные	ТПС	P
ЧСС (уд/мин)	71.89±2.53	168.2±1.15	<0.001	72.91±1.58	141.08±4.08	<0.001	69.94±2.65	123.88±4.07	<0.001
АДср (мм рт. ст.)	105.99±3.29	125.66±2.39	<0.001	111.17±2.94	124.52±2.21	<0.02	106.42±2.94	115.46±2.56	<0.005
СИ (л/мин/м ²)	3.49±0.24	4.68±0.15	<0.001	3.30±0.26	5.15±0.17	<0.001	3.38±0.07	2.8±0.1	<0.001
МОС (л/мин)	6.43±0.28	8.17±0.36	<0.001	5.89±0.29	9.72±0.43	<0.001	6.45±0.24	5.68±0.19	<0.005
УВ (мл/мин)	86.65±3.89	71.38±4.41	<0.05	82.17±3.01	69.72±2.62	<0.05	78.89±2.45	46.7±1.98	<0.005
ИУРЛЖ (г/м ²)	61.57±2.08	50.59±1.87	<0.02	62.26±1.27	45.68±4.68	<0.001	58.21±2.26	39.03±0.86	<0.001
КДЛЛЖ (мл рт.ст.)	9.78±0.65	6.87±0.32	<0.001	10.95±0.58	12.75±1.08	<0.01	12.57±1.34	16.87±1.13	<0.005
Двойное произвед. (мм. рт.ст./мин x 10 ³)	105.73±3.64	265.87±5.87	<0.001	107.49±4.38	215.75±6.77	<0.001	100.06±5.81	180.78±4.84	<0.001
ОПСС (дин/с x см ⁻⁵ x 10 ³)	18.92±0.51	14.47±0.42	<0.01	19.63±0.78	13.85±0.56	<0.01	17.16±0.83	19.03±0.68	<0.01
(dp/dt)max (мм рт.ст./сек)	2603.36±104.12	3361.34±150.18	<0.001	1882.32±135.67	2308.67±205.64	<0.01	1534.15±83.69	1317.69±62.59	<0.05

При выполнении ТПС больные I подгруппы по динамике остальных показателей насосной функции левого желудочка почти не отличались от больных НИД: повышался сердечный индекс (СИ), МОС, увеличивалась $(dp/dt)_{max}$, умеренно снижались УВ, ИУРЛЖ, ОПСС (таблица).

У больных ИБС во II подгруппе достоверно снижались СИ, МОС, причем на высоте ТПС они были достоверно минимальными, значительно снижались УВ, ИУРЛЖ, отмечалась тенденция к снижению $(dp/dt)_{max}$. Наряду с этим отмечено наибольшее повышение КДДЛЖ, незначительное повышение ОПСС (таблица).

Увеличение $(dp/dt)_{max}$ в I подгруппе подтверждает мнение других авторов о том, что ТПС оказывает положительное инотропное действие — эффект Боудича, который мы наблюдали в I подгруппе: снижение $(dp/dt)_{max}$ у больных II подгруппы при ТПС, по-видимому, связано с возникновением новых зон ишемии миокарда во время стимуляции и снижением скорости сокращения миокарда.

Таким образом, в результате исследования центральной гемодинамики и сократимости миокарда под воздействием ТПС у больных ИБС со стабильной стенокардией выделены два варианта гемодинамики: легкое течение заболевания с относительно стабильным состоянием сократимости и гемодинамики, что указывает на сохранение механизма Франка-Старлинга и эффекта Боудича, и более тяжелое течение заболевания с выраженным расстройством гемодинамики и сократимости, свидетельствующим о снижении не только коронарного резерва, но и резерва сократительной функции.

Поступила 15.06.98

**ՄԱՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ԺԱՍՏՆԱԿ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ
ՀԵՄՈԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ԵՎ ՄԱՏԱՄԿԱՆԻ ԿԾԿՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ
ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՆԱԽԱՐԱՐՏԵՐԻ ԳՐԴՄԱՆ ՏԵՍԻՏ
ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Վ.Ս. Հարությունյան, Հ.Հ. Մաթևոսյան, Վ.Դ. Վախյան

Հետազոտվել է 62 հիվանդ արտի շրջանի ցավերով: Ըստ կլինիկալարորատոր տվյալների նրանք բաժանվել են 2 խմբի՝ 21 հիվանդ ներոցիրկուլատոր դիստոնիայով (ստուգիչ խումբ) և 41 հիվանդ արտի իշեմիկ հիվանդությամբ: Սրտի իշեմիկ հիվանդները ըստ ծանրության աստիճանի բաժանվել են 2 ենթախմբի՝ I ենթախմբի մեջ ընդգրկվել են 24 հիվանդ I-II ֆունկցիոնալ դասի և II ենթախմբի մեջ՝ 17 հիվանդ III-IV ֆունկցիոնալ դասի: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է սրտի պսակային ծոցի, քորային զարկերակի, ձախ փորոքի զոնդավորում: Գրանցվել են ճնշման կորը ձախ փորոքից, կենտրոնական հեմոդինամիկայի տվյալները: Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են նախաարտերի դրոման տեստի պայմաններում:

Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ արտի իշեմիկ հիվանդների 2 ենթախմբերը խիստ տարբերվում են կենտրոնական հեմոդինամիկայի և սրտամկանի կծկողականության տվյալներով:

I ենթախմբում հեմոդինամիկայի և կծկողականության ցուցանիշները զտնվում են համեմատաբար կայուն վիճակում, իսկ II ենթախմբում գոյություն ունեն հեմոդին-

սամիկայի և կծկողականության արտահայտված խանգարումներ, որ վկայում է պսակային և կծկողական ֆունկցիայի պահեստային հնարավորությունների խիստ իջեցման մասին (ձախ փորոքի կծկողականության բարձրված խանգարումներ):

CENTRAL HEMODYNAMICS AND CARDIAC CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER THE ATRIAL STIMULATION TEST

V.M.Haroutyunian, A.G.Matevossian, V.D.Vakhliav

62 patient with heart pain were investigated. According to clinical-laboratory findings they were divided into 2 groups: 21 patient with neuro-circulatory dystonia (control group) and 41 patients with ischemic heart disease (IHD). The patients with IHD were also divided into 2 categories: 27 patients with I-II class of IHS and 17 patients with III-IV class of IHD. Catheterization of coronary sinus, pulmonary artery and left ventricle was performed in all patients. The left ventricle blood pressure curve and central hemodynamic changes were registered. The investigations were performed during the atrial stimulation test.

The investigations revealed a significant difference in central hemodynamics and cardiac contractility between patients of 2 categories. The hemodynamic and contractility indices were rather stable in the I category patients, whereas marked changes in hemodynamics and cardiac contractility were registered in the II category patients due to critical decrease of potential coronary circulation and cardiac contractility (left ventricle contractility latent pathological changes).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маколкин В.И., Сыркин А.Л., Аллилуев И.Г. и др.* Кардиол., 1979, II, с. 52.
2. *Орлов М.В., Грачев С.П., Нестеров В.Н.* Кардиол., 1989, 3, 7, с. 71.
3. *Шахов Г.Г., Кузнецов В.А., Шурин М.С. и др.* Кардиол., 1994, 5, с. 8.
4. *Berger R.D., Wolff M.R., Anderson J.* Circulation Res., 1995, 77(1), p. 63.
5. *Charlat M.L., O'Heill P. C., Hartley C.J. et al.* J. Itm. Coll. Cardiol., 1989, 13, p. 185.
6. *Cuocolo A., Sax F. L., Brush J. E. et al.* Circulation, 1990, 81, p. 978.
7. *Little W.C., Downes T.R.* Progr. Cardiovasc. Dis., 1990, 32, p. 272.
8. *Mahmorian J.J., Pratt C.M.* Circulation, 1990, 81, p. 33.
9. *McCall D.* Amer. J. Cardiol., 1992, 69, 18, p. 130.
10. *Wehling M., Camacho J., Christ M.* Cardiol., 1995, 84(8), p. 606.
11. *Williams M.S., Odabashian, Lomer M.S. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1996, 27(7), p. 132.

ПОПЫТКА УСИЛЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЛИЦ ИЗ ГРУПП РИСКА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Л.Н.Мкртчян, З.Р.Тер-Погосян, Г.А.Джилавян

*/Онкологический научный центр МЗ РА/
375025 Ереван, Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: иммунодефицит, раково-эмбриональные антигены, моноклональные антитела

Вопросы профилактики рака с помощью противоопухолевых вакцин, способных вызывать активный иммунный ответ, находятся в центре внимания онкологов и иммунологов [2-4]. Одним из современных направлений в разработке таких вакцин является усиление иммунологической памяти к раково-эмбриональным антигенам (РЭА), постоянно обнаруживаемым в опухолях различного гистогенеза [5]. Как известно, РЭА с их выраженным иммунодепрессивным действием играют важную роль в развитии относительной толерантности организма к растущей опухоли. Отдельные экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности снятия толерантности к опухоли путем предварительной иммунизации РЭА.

В Онкологическом научном центре Армении на протяжении нескольких лет изучается биологическая активность, а также проводятся клинические испытания нового препарата — “эмбрионального противоопухолевого модулятора” (ЭПОМ), содержащего широкий спектр РЭА [2-5].

В эксперименте доказано четко выраженное антиканцерогенное действие ЭПОМ и способность его к индукции интерферона *in vivo*. Помимо противоопухолевого, ЭПОМ обладает также антивирусным и антимуtagenным действием. В основе механизма действия препарата лежит формирование активного иммунного ответа и усиление неспецифической противоопухолевой резистентности.

Материал и методы

В исследование было включено 42 больных с распространенными и начальными формами злокачественных новообразований и 28 здоровых добровольцев. Вакцинация проводилась исключительно по настоянию пациентов.

В I группу (здоровые добровольцы) входили в основном лица с различными факторами риска — семейная предрасположенность, длительное курение, факультативные и облигатные предраковые заболевания, а также лица в возрасте старше 45 лет.

Во II группу входили 22 больных с начальными стадиями ($T_1N_0M_0$) рака шейки матки (РШМ) после оперативного вмешательства. Средний возраст больных — 44 года.

III группа включала 20 пациентов с генерализованными формами ($T_{2-3}N_1M_0$) рака молочной железы (РМЖ) с морфологически подтвержденным диагнозом. Средний возраст больных — 51 год.

В ходе лечения контролировались общее состояние больных, а также биохимические показатели крови и мочи. Больные РМЖ получали химиотерапию по традиционным схемам, больным РШМ произведена операция Вертгейма. Во всех случаях имела место морфологическая верификация диагноза.

Лимфоциты периферической крови выделялись на градиенте плотности фиколл-гипак [1]. Общее число Т-лимфоцитов и уровень регуляторных субпопуляций CD4+ и CD8+ определяли с помощью моноклональных антител (Dynal, Dynabeads M-450, Oslo, Norway).

Препарат ЭПОМ приготавливался по методике, разработанной в ОНЦ МЗ РА (патент РФ N 2055589), и применялся в виде лиофилизированного порошка; в качестве растворителя использовался физраствор. Препарат вводили подкожно в среднюю треть предплечья в дозе 2.5 мг. Показатели иммунитета изучались до и через 7 дней после иммунизации ЭПОМ.

Результаты и обсуждение

В I группе вакцинация была проведена двукратно (суммарная доза 5 мг) с интервалом в 10 дней. Иммунологический анализ проводили до и после вакцинации. Местная реакция на ЭПОМ выражалась в развитии инфильтрата и гиперемии с пиком к 10–12 часам и сохранялась до 24 часов, затем к 48–72 часам постепенно угасала. Общей реакции ЭПОМ, как правило, не вызывал.

Учитывая доминирующую роль клеточных факторов защиты в противоопухолевой резистентности, были изучены показатели Т-клеточного иммунитета (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, вакцинация ЭПОМ не влияла на уровень CD4+ клеток, но вызвала тенденцию к увеличению как относительных, так и абсолютных показателей CD8+ клеток, вследствие чего несколько снижался индекс соотношения CD4+/CD8+. После вакцинации отмечено достоверное повышение количества Т-клеток, определяемых в тесте Е-розеткообразования (Е-РОК) с эритроцитами барана; одновременно возрастало число высокоаффинных Е-РОК. Вакцинация не влияла на относительный и абсолютный показатели В-клеток, определяемые в тесте М-РОК.

Следует отметить, что приведенные данные коррелируют с данными, полученными *in vitro* при действии ЭПОМ на моноклеары крови здоровых лиц, в дозе, адекватной иммунизирующей.

Таблица 1

Иммунологические показатели у вакцинированных ЭПОМ здоровых лиц

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	386 ± 34,2	402 ± 53.7		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	210 ± 21	250 ± 33.1	0.3	0.7
CD4+, %	38.6 ± 5.1	40.2 ± 6.3		
CD8+, %	21.0 ± 2.9	25.1 ± 3.3		
T-клетки, %	59.6 ± 2.1	66.0 ± 3.2	1.7	0.1
CD4+, абс.	594.5 ± 46	619 ± 37		
CD8+, абс.	323.4 ± 29	367.5 ± 31.1		
Е-РОК, %	54 ± 3.0	63 ± 2.9	2.15	<0.05
Высокоаффинные Е-РОК, %	15.1 ± 2.2	22.5 ± 3.0	2.08	0.05
Средне- и низкоаффинные Е-РОК, %	39.5 ± 4.3	41.0 ± 5.6		
CD4+/CD8+	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.4		
В-лимфоциты, %	13.3 ± 2.2	18.1 ± 1.8	1.7	0.1
В-лимфоциты, абс.	195 ± 34	266 ± 21.3		

С целью выяснения возможности развития специфического клеточного иммунитета к ЭПОМ у вакцинированных была использована реакция подавления прилипания лейкоцитов (РППЛ). До вакцинации результаты реакции были отрицательными у всех 28 обследованных, об этом свидетельствовал индекс подавления, который колебался в пределах 0.85–1.2. После вакцинации специфическая сенсibilизация к ЭПОМ была выявлена у 14 из 28 вакцинированных, что составляет 63,6%. Индекс подавления у лиц с положительным результатом РППЛ был в пределах 0.8–0.55 (усредненный индекс – 0,7±0,15).

Вакцинация добровольцев была начата в феврале 1993 г., для большинства из них срок наблюдения составляет 4–5 лет. Ревакцинация (19 из 28) проводилась ежегодно. До настоящего времени у систематически обследуемых в ОНЦ лиц опухолевой патологии не обнаружено.

Во II группе вакцинация ЭПОМ была проведена в качестве не только профилактического, но и иммунотерапевтического средства. Основанием к этому являлся широкий спектр его биологической активности, включая иммуномодулирующее, противоопухолевое и интерферогенное действия.

Иммунологические параметры были изучены до и спустя 7–14 дней после вакцинации. Помимо неспецифических показателей иммунитета, изучено действие ЭПОМ на динамику специфического теста – РППЛ. Следует отметить, что усредненные показатели неспецифического иммунитета у больных РШМ почти не отличались от нормы (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели у вакцинированных ЭПОМ больных раком шейки матки

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации	t	P
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	350 ± 23	398 ± 31		
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	160 ± 12	205 ± 22		
CD4+/CD8+	2.16	1.94		
CD4+, %	35 ± 3.2	39.8 ± 3.3		
CD8+, %	16 ± 0.9	20.5 ± 2.2		
CD4+, абс.	458 ± 51	521 ± 37		
CD8+, абс.	209 ± 35	268 ± 44		
Т-клетки, %	51 ± 2.1	60.3 ± 4.1	2.2	0.05
Т-клетки, абс.	667 ± 72	789 ± 59		
Т-клетки в Е-РОК, %	45 ± 2.1	53.0 ± 3.0	2.18	0.05
Высокодиф. Е-РОК, %	12 ± 0.9	18 ± 1.5	3.42	<0.01
В-лимфоциты, %	14 ± 3.1	16 ± 2.9		
В-лимфоциты, абс.	183 ± 17	209 ± 33		
Частота полож. РППЛ	2 из 12	6 из 12		
РППЛ полож., %	16.6	50		

Вакцинация вызвала тенденцию к увеличению уровня CD4+ и CD8+ Т-клеток, следствием чего явилось повышение уровня Т-клеток ($p=0.05$), о чем свидетельствуют и результаты теста Е-РОК после вакцинации. При этом статистически значимо увеличивается число высококодифференцированных Е-РОК (морулл), т.е. Т-клеток, обогащенных рецепторами к эритроцитам барана. Вакцинация существенно не влияла на абсолютные и относительные показатели В-лимфоцитов.

Следует особо отметить, что у больных РШМ до вакцинации частота положительных результатов РППЛ не превышала 16%, однако после вакцинации она значительно повысилась (до 50%), что свидетельствует о специфической сенсibilизации лимфоцитов больных к ЭПОМ и содержащимся в нем онкофетальным антигенам.

Итак, вакцинация больных РШМ до начала традиционной терапии (операция, облучение) вызвала ряд положительных сдвигов в показателях Т-клеточного иммунитета и способствовала формированию специ-

фического иммунитета (по результатам РППЛ) у 50% больных к содержащимся в ЭПОМ белкам.

В III группе вакцинация проведена спустя месяц после окончания химиотерапии с целью снижения риска возникновения рецидивов и метастазов.

Кожная реакция на вакцинацию ЭПОМ наблюдалась у 67% больных и была значительно менее выражена по сравнению с I и II группами.

Результаты иммунологического анализа до и после вакцинации представлены в табл. 3.

Таблица 3

Иммунологические показатели у вакцинированных ЭПОМ больных раком молочной железы

Иммунологические показатели	До вакцинации	После вакцинации
CD4+ (тыс. на 10 ⁶)	290 ± 37	305 ± 42
CD8+ (тыс. на 10 ⁶)	220 ± 18	280 ± 35
CD4+/CD8+	1.32 ± 0.4	1.09 ± 0.25
CD4+, %	29 ± 4.5	30.5 ± 5.3
CD8+, %	22 ± 1.4	28 ± 3.1
CD4+, абс.	250 ± 36	263 ± 41
CD8+, абс.	190 ± 22	241 ± 28
Т-клетки, %	51 ± 3.7	58 ± 4.2
Т-клетки, абс.	380 ± 39	362 ± 41
Т-клетки в Е-РОК, %	44 ± 5.9	42.0 ± 3.7
Высокоафф. Е-РОК, %	9 ± 1.5	13 ± 2.3
В-лимфоциты, %	14 ± 1.7	15 ± 3.6
В-лимфоциты, абс.	120 ± 31	129 ± 42
Частота полож. РППЛ	10 из 22	12 из 22
РППЛ полож., %	45.45	54.5

Следует отметить, что у лиц III группы до вакцинации по сравнению с показателями лиц I группы снижен уровень CD4+ клеток, следствием чего является нарушение соотношения CD4+/CD8+, и соответственно снижение индекса с 1,83 до 1,3. У больных РМЖ до вакцинации были достоверно снижены (по сравнению со здоровыми) также число Т-клеток в тесте Е-РОК и уровень высокоаффинных Е-РОК. Эти данные свидетельствуют о наличии у лиц III группы Т-клеточного иммунодефицита как количественного, так и функционального.

У лиц с РМЖ в отличие от здоровых вакцинация не вызывала значимого увеличения уровня Т-клеток в тесте Е-РОК и не влияла существенно на число высокоаффинных Е-РОК. В то же время в связи с более выраженным, чем у здоровых лиц, увеличением уровня Т-супрессоров (СД8+), дисбаланс Т-субпопуляций после вакцинации стал более выраженным (снижение индекса СД4+/СД8+ с 1.3 до 1.09). Итак, у пациентов III группы, имеющих выраженный Т-клеточный иммунодефицит, иммунизация не вызывает положительных иммунологических сдвигов, наблюдаемых в I группе.

Полученные результаты свидетельствуют об определенном положительном эффекте проведенной вакцинации ЭПОМ при начальных стадиях злокачественных опухолей и об отсутствии иммунологических сдвигов при запущенных формах рака.

Поступила 02.04.99

ՈՒՍԿԻ ԽՄԲԻ ԵՎ ՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՈՉ ՍՊԵՑԻՖԻԿ ՀԱԿԱՌՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ԴԻՄԱԴՐՈՑԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԲԱՐՉՐԱՅՄԱՆ ՓՈՐՉԸ

Լ.Ն. Մկրտչյան, Զ.Ռ. Տեր-Պողոսյան, Գ.Ա. Զիլավյան

Ուսումնասիրված է հակառուսոցային, իմունոֆերոնաձին և հակամուտագին հատկություններով օժտված ՊՄՄ-ի հնարավոր իմունամոդուլացիոն ազդեցությունը:

Կամավորների (առողջների և ուռուցքով հիվանդների) մոտ ՊՄՄ իմունիզացումից առաջ և հետո ուսումնասիրվեցին մի քանի իմունաբանական ցուցանիշներ:

Համաձայն ստացված տվյալների ՊՄՄ-ի ներարկումը հիվանդների մոտ չի առաջացրել ընդհանուր ռեակցիա և որոշ դեպքերում հանգեցրել է ուսումնասիրված ցուցանիշների կանոնավորմանը:

THE EXPERIENCE OF INTENSIFICATION OF NONSPECIFIC IMMUNITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS AND RISK GROUP PERSONS

L.N.Mkrtchian, Z.R.Ter-Poghossian, G.A.Jilavian

Embryonic Polyvalent Modulator (EPOM), original preparation obtained in Cancer Research Center of Armenia, contains the pool of glycoproteids and among them a variety of antigens (OFA) which are the most permanent markers of various tumor cells. However, it is known that OFA possess immunosuppressive properties, that's why in vitro the effect of two doses of EPOM on the level of human T-lymphocyte subpopulations was studied. According to received data the dose used for immunization of volunteers did not disturb the subpopulations of T-cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyum A. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1968, 21, 97, p. 77.
2. Hellstrom K. E., Hellstrom I., Hu S. L. Cancerogram, July 1992, p. 132.
3. Hellstrom K. E., Hellstrom I., Lieping C. 6th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, 1996.
4. Kellen J., Kolin A., Acevedo H. Cancer, 1982, 49, 11, p. 2300.
5. Levy L. 3th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, 1993.

СЕЗОННЫЕ СДВИГИ УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ В КРОВИ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ СПОРТИВНОЙ НАГРУЗКИ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН

Г.Г.Багдасарян, Г.А.Овеян, М.А.Симонян, Р.Г.Бороян

*/Ереванский государственный институт физической культуры,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: спортивная нагрузка, сезон года, металлопротеины, кровь, пульс, давление крови, динамометрия

В последнее десятилетие внимание исследователей [1–3] сосредоточено на выявлении молекулярных механизмов жизнеобеспечивающих процессов с участием активных форм кислорода, происходящих в клетках и крови людей при различной степени энергетических затрат организма, в частности при спортивных нагрузках. Имеются публикации [4–6], посвященные выявлению роли насыщенности организма кислородом и его расходованию при спортивной нагрузке и нежелательным последствиям, которые оказывают неблагоприятное воздействие на организм спортсменов после спортивной нагрузки. Выявлена динамика изменений некоторых физиологических (частота пульса, давление крови) и биохимических (креатинкиназная, лактатдегидрогеназная активности) показателей у спортсменов-бегунов, которые до и после спортивной нагрузки существенно не изменяются [7].

Цель настоящей работы состоит в изучении количественных изменений некоторых биохимических (металлопротеины – регуляторы метаболизма активного кислорода) и физиологических (систолическое и диастолическое давление крови, частота пульса и динамометрия рук) показателей у спортсменов (волейболисты, борцы вольного стиля и футболисты) в различные сезоны года (весна, осень).

Материал и методы

В исследования, проводимые весной, были добровольно вовлечены спортсмены (волейболисты, борцы и футболисты), у которых металлопротеины крови были исследованы осенью. Все спортсмены – мужчины, средний возраст – 19–26 лет, имеют I и II спортивные разряды и

спортом занимаются в течение 4–6 лет. Условно были выделены следующие группы (по 10 человек в каждой): контрольная группа (до соревнования), I группа — спортсмены, обследованные непосредственно после соревнования, II — спортсмены, обследованные через 10-дневный после соревнования период покоя, III группа — спортсмены, обследованные через десятидневный после соревнования период покоя и в течение этих 10 дней принимавшие перорально препарат витажен (по 1 капсуле 2 раза в день). Продолжительность соревнований, как и осенью, составила для волейболистов — 45, борцов — 30, футболистов — 90 мин. Параллельно с набором крови (15 мл — из локтевой вены) для выделения металлопротеинов были определены и величины некоторых физиологических показателей (систолическое и диастолическое давление крови, частота пульса, динамометрия правой и левой рук).

Металлопротеины крови антиоксидантного и прооксидантного действия выделяли по методу М.А. Симонян и соавт. [8] с использованием ионообменной хроматографии на целлюлозах ДЕ-52, КМ-52 ("Ватман", Англия) и сефадексе ДЕАЕ А-50 ("Фармация", Швеция) и гель-фильтрации белковых фракций на биогелях Р-100, Р-150 ("Реанал", Венгрия).

Количественное определение металлопротеинов осуществляли спектрофотометрически на спектрофотометре "Спекорд" (Германия) с учетом характерной для каждого металлопротеина величины плотности максимального оптического поглощения, которая для цитохрома В-5 составляет 525, цитохрома В-558 III и В-558 IV — 530, супрола — 430, трансферин (ТФ) — 490 и церулоплазмин (ЦП) — 610 нм. СОД-активность фракций, полученных из гемолизата эритроцитов, определяли по методу Nishikimi [9], а каталазную — по Abei [10]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли по методу Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Уровни биохимических показателей — металлопротеинов крови анти- и прооксидантного действия у волейболистов, борцов и футболистов несколько различаются, что обусловлено не только тяжестью спортивной нагрузки, но и сезоном года (осенние показатели сравниваются с весенними). Эти различия сопровождаются изменением некоторых физиологических показателей (систолическое и диастолическое давление крови, частота пульса и динамометрия) в постнагрузочном периоде и после десятидневного постнагрузочного периода покоя. У спортсменов непосредственно после спортивной нагрузки и после постнагрузочного десятидневного покоя биохимические показатели не претерпевают резких изменений в зависимости от сезона (разброс этих изменений составляет $\pm 5-8\%$) по сравнению с контрольными данными (табл.1). Как весной, так и осенью наблюдается общее незначительное снижение уровня антиоксидантных металлопротеинов (кроме ТФ) и некоторых прооксидантных металлопротеинов непосредственно после спортивной нагрузки, и это

Уровень металлопротеинов крови у спортсменов

Металло- протеины	Группа		Волейболисты						Борцы	
			I		II		III		I	
			осень	весна	осень	весна	осень	весна	осень	весна
Цитохром В-5			85.7±2.1	84.2±1.8	142±4.1	138±2.5	125±3.2	120±3.0	71.4±3.2	70.2±3.3
Цитохром В-558 III			92±3.1	91.2±2.8	81±2.2	83±2.4	96±2.7	95.3±1.9	81.2±1.8	80.3±1.4
Цитохром В-558IV			90.2±2.8	88±2.3	80.3±1.8	78±1.4	94.2±2.3	91±2.1	75.3±2.9	85.2±3.0
Супрол			90±2.7	91.2±2.9	63.1±1.8	65.3±2.0	94.1±2.2	95.5±2.4	78.6±2.1	81.1±2.4
Церулоплазмин			96±3.1	94±2.7	140±2.8	138±2.3	110±3.1	109±2.7	97.4±2.8	95.2±2.3
Трансферрин			116±4.2	110±3.9	85±1.8	84.3±1.4	92±2.1	102.3±2.5	183±4.9	180±3.8
СОД			98±3.1	96.2±2.1	117±3.1	115±2.9	110±2.7	102±2.3	96.4±3.2	96.2±3.4
Каталаза			95±2.1	95.2±1.9	103±2.5	102±2.2	102±2.1	101.3±2.0	92.4±1.8	93.2±1.7

Примечание. Данные приведены в сравнении с контрольными, принятыми за 100%.

снижение заметнее у мембранных цитохромов В-558 III, В-558 IV и супрола. Как и осенью, весной наблюдается заметное повышение уровня цитохрома В-5 (после постнагрузочного десятидневного покоя) и ТФ — непосредственно после спортивной нагрузки. Например, прирост СОД, каталазы и ЦП в постнагрузочный десятидневный период покоя наблюдается в оба сезона.

Изменения биохимических показателей происходят на фоне соответствующих адаптационных сдвигов физиологических показателей, обусловленных в первую очередь насыщенностью организма кислородом для соответственных энергетических затрат. У всех спортсменов непосредственно после спортивной нагрузки наблюдается незначительное повышение систолического давления и такое же снижение диастолического давления крови (табл. 2). Этот феномен несколько заметнее у волейболистов, у которых степень спортивной нагрузки сравнительно ниже, чем у борцов и футболистов [11]. При этом наблюдается заметное различие частоты пульса у волейболистов, борцов и футболистов. Например, непосредственно после спортивной нагрузки частота пульса повышается у волейболистов ($17 \pm 0.7\%$), борцов ($35 \pm 1.3\%$) и футболистов

в зависимости от сезона, %

вольного стиля				Футболисты					
II		III		I		II		III	
осень	весна	осень	весна	осень	весна	осень	весна	осень	весна
151±4.6	148±3.5	128±3.2	121.3±2.4	57.1±3.1	58.3±3.4	171±6.2	168.2±5.4	135±5.4	130±3.8
76±3.1	74.1±2.3	93±1.9	90.2±1.5	79.1±2.4	81±2.6	66±1.1	70.3±1.4	108±3.1	110.4±4
74±3.0	75.2±3.2	90±1.2	92.1±1.1	70.5±1.6	68.3±1.1	58±1.1	61.5±1.7	91±2.8	95.2±3.1
75±2.1	77.3±2.6	105±3.6	110±4.3	53.4±2.1	62±2.4	57.3±1.5	64.3±1.8	78.2±1.7	81±1.9
150±4.2	140±2.9	110±2.4	109±2.2	96.8±2.7	90.1±1.8	162±3.5	168±3.8	112±4.9	112±4.5
88.1±1.5	86.3±1.2	96±1.3	94.4±1.1	209±5.2	210.5±5.7	124±1.9	130±2.1	104±1.8	110.3±2
110±2.3	105±1.7	106±3.0	104±2.4	86.8±1.6	85.2±1.4	91.1±2.6	88±2.3	107±2.9	106±2.3
101±2.4	105±2.6	101.2±2.2	101±2.0	77.8±1.8	80±1.8	125±3.1	131±3.2	108±2.7	111±2.5

(35±1.1%). Изменений динамометрии рук у этих спортсменов в постнагрузочный период не отмечается

Прием витажена в вышеуказанном режиме в основном приводит к нормализации биохимических показателей независимо от сезона года и физиологических показателей — осенью. Однако под воздействием витажена наблюдается некоторое (3—9%) повышение по сравнению с нормой систолического давления при повышенной спортивной нагрузке (у борцов и футболистов), тогда как у волейболистов оно почти нормализуется. Это обстоятельство дает основание для проведения дальнейших испытаний препарата витажен с целью определения наиболее эффективной дозы. Под влиянием витажена у спортсменов происходит нормализация частоты пульса. Происходящие одновременно и взаимообуславливающие изменения приведенных биохимических [12,13] и физиологических показателей могут быть связаны с нарушением метаболизма активного кислорода, появлением признаков оксидативного стресса и некоторого временного нарушения нормального физиологического статуса организма спортсменов в различные этапы спортивной нагрузки. С другой стороны, незначительные, но стабильные сезонные изменения эндогенных уровней металлопротеинов крови спортсменов могут быть обусловлены уменьшением содержания в пище витаминов в весенне-зимний сезон, а также соответствующими адаптационными механизмами, свойственными гиподинамией у спортсменов в этот срок.

Физиологические показатели у спортсменов осенью, %

Показатели	Волейболисты				Борцы вольного стиля				Футболисты			
	контроль	I	II	III	контроль	I	II	III	контроль	I	II	III
Систолическое давление крови (мм рт. ст.)	117±3	122±5	125 (ср.)	114±5	112±4	113±5.1	115±2.1	115±3	113±4.2	113.2±3.2	122.2±3.4	115±4
Диастолическое давление крови (мм рт. ст.)	85±2	71±3.2	75 (ср.)	72±4	70±2	69±1.2	75.1±2.2	75±3	75±2.2	74.4±3.4	74.2±2.1	76±4
Частота пульса	76±4.2	89±3.1	72 (ср.)	73±3	68±3	92.2±4.1	67.3±4.2	62±2	68.3±3.4	92±2.2	67.3±3.2	72±3
Динамометрия правой руки	54.2±4.2	55.1±3.2	53 (ср.)	54±4	49±3	49±3.2	45±2.1	46±3	44.2±3.2	44.1±3.1	45.4±2.5	44±3
Динамометрия левой руки	50.3±3.1	50.2±3.1	48 (ср.)	50±2	42.2±3.2	46.1±3.3	43.4±2.4	44±3	44±3.5	41±2.4	42.3±3.4	43±3

Примечание. Данные приведены в сравнении с контролем, принятым за 100%.

Учитывая приведенные обстоятельства, предлагается в осенне-весенний сезон ограничение тренировок с целью уменьшения гиподинамических последствий у спортсменов и рекомендуется употребление полноценной пищи с включением в качестве пищевой добавки адаптогена растительного происхождения витажен, способствующего устранению последствий оксидативного стресса с нормализацией указанных биохимических и физиологических показателей организма спортсменов.

Поступила 05.03.99

**ՄԱՐԶԻԿՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵԶ ՄԵՏԱԳԱՊԱՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԳԱԿԻ
ՍԵՉՈՆԱՅԻՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՄՊՈՐՏԱՅԻՆ
ԾԱՆՐԱՔԵՆՈՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԻՅ ՀԵՏՈ ԵՎ ՎԻՏԱՄԵՆ ԱԳԱՊՏԱԳԵՆԻ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ**

Հ.Գ.Բաղդասարյան, Գ.Ա.Հովեյան, Մ.Ա.Միմոնյան, Ռ.Ղ.Բորոյան

Հետազոտվել են մետաղապրոտեինների ակտիվության փոփոխությունները մարզիկների այն մեջ՝ սպորտային ծանրաբեռնվածությունից հետո և թուսական ծագում ունեցող ադապտացիոն վիտամինի ազդեցության տակ: Հայտնաբերվել է, որ արյան մետաղապրոտեինների մակարդակի սեզոնային (աշուն և գարուն) փոփոխությունների ամպլիտուդը վոլեյբոլիստների, ըմբիշների և ֆուտբոլիստների մոտ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո, հետծանրաբեռնվածության տասնորյա համգտի ժամանակ և վիտամինի ազդեցության ներքո չի գերազանցում $\pm 5-8\%$ ։ Վիտամինի գործածումը նպաստում է օքսիդացման ստրեսի հետևանքների արագ վերացմանը և կանոնավորում մետաղապրոտեինների մակարդակը արյան մեջ:

H.G.Bagdassarian, G.A.Hoveyan, M.A.Simonian, R.G.Boroyan

The seasonal changes of the metalloproteins activity have been investigated in the blood of sportsmen after sportive load and under the influence of adaptogen of herbal origin – vitajen. It has been established that the amplitude of seasonal (spring and autumn) shifts of their level in the blood of volleyballers, wrestlers and footballers immediately after physical load, during post-loading ten-days rest and on the background of the effect of vitajen does not exceed $\pm 5-8\%$. The adaptogen vitajen brings to a faster elimination of oxidative stress consequences and to normalization of metalloproteins level in blood.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tiidus P.M.* Sports. Med., 1995, 20, p. 12.
2. *Clarkson P.M.* Crit. Rev. Food. Sci. Nutr., 1995, 35, p. 131.
3. *Atalay M., Seene T., Hanninen O., Sen C.K.* Acta Physiol. Scand., 1996, 158, p. 129.
4. *Shiojiri T., Shibasaki M. et al.* Acta Physiol. Scand., 1997, 159, p. 327.
5. *Obert P., Courteix D., Lecoq A.M., Guenon P.* Eur. J. Appl. Physiol., 1996, 73, p. 136.
6. *Lama I.L., Wolski L.A. et al.* Eur. J. Appl. Physiol., 1996, 74, p. 330.
7. *Chung C.C., Lee S.Y., Wang K.T.* Kao. Hsiung J. Hsueh. Ko. Hsueh. Tsa. Chin., 1995, 11, p. 150.
8. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.Р.* Способ получения металлопротеинов. АС № 341, патент. упр. РА, 1997.
9. *Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K.* Biochem., Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
10. *Abei H.* Methods of Enzymatic Analysis, 1974, 2, p. 673.
11. *Багдасарян Г.Г., Симонян М.А., Овьян Г.А., Бороян Р.Г.* Сб. мат. науч.-практ. конф. ЦКВГ МО РА, 1998, с.116.
12. *Song Y., Igawa S., Horii A.* Appl. Human. Sci., 1996, 15, p. 219.
13. *Fielden R.A., Meydani M.* Aging, Milano, 1997, 9, p. 12.

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

А.С.Сисакян, Т.Г.Торгомян

*/МЦ "Эребуни", Ереванский государственный медицинский университет
им. М.Гераци, кафедра хирургических болезней N 1/
Ереван, ул. Титоградяна, 14*

Ключевые слова: тиреотоксикоз, сердце, диастолическая дисфункция

Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из частых осложнений при заболеваниях щитовидной железы. В генезе патологии сердца при тиреотоксикозе имеет значение наличие длительной гиперфункции миокарда и токсическое воздействие гиперпродукции гормонов щитовидной железы на миокард. Эти патогенетические механизмы играют важную роль в развитии "тиреотоксического сердца" [1,2,4], обуславливающего клиническое течение сердечно-сосудистой патологии при тиреотоксикозе. В своем развитии "тиреотоксическое сердце" проходит три стадии: 1 — гиперкинетическая (сердце работает в режиме изотонической гиперфункции), 2 — компенсаторная гипертрофия (масса миокарда увеличивается, нарастают дистрофические изменения), 3 — гипокинетическая (развивается миодистрофический кардиосклероз) [3]. В настоящее время имеются многочисленные исследования, свидетельствующие о поражении сердца и центральной гемодинамики при тиреотоксикозе. Между тем вопросы функционального состояния миокарда на начальных стадиях развития "тиреотоксического сердца" в период компенсаторной гиперфункции миокарда освещены недостаточно. Известно, что при различных патологиях важным показателем начальной стадии нарушения миокардиальной функции является диастолическая дисфункция миокарда [8], которая является маркером нарушения миокардиальной функции и предшествует систолической дисфункции миокарда [7]. Актуальность и сложность вопроса состоит в том, что на начальных стадиях тиреотоксикоза при отсутствии структурно-функциональных изменений миокарда поражение сердечно-сосудистой системы клинически может не проявляться. Целью настоящего исследования является изучение миокардиальной функции левого желудочка (ЛЖ) у больных с тиреотоксикозом без нарушения систолической функции ЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 40 больных в возрасте от 20 до 60 лет с тиреотоксикозом, имеющих диффузное и/или очаговое поражение щитовидной железы. У всех больных тиреотоксикоз был подтвержден клинически и лабораторно. Определение содержания гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) производилось радиоиммунологическим методом стандартными коммерческими наборами. У всех больных систолическая функция ЛЖ и размеры полостей, по данным эхокардиографии, были в пределах нормы. При эхокардиографии (на аппарате Ultramark 9) рассчитывали конечно-систолический (КДС) и диастолический размеры (КДР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу ($\% \Delta S$) [6,9]. Оценку диастолической функции ЛЖ проводили в режиме импульсной доплер-эхокардиографии из верхушечного доступа. Контрольный объем располагался в полости ЛЖ на уровне кончиков створок митрального клапана так, чтобы амплитуда раннего диастолического пика была максимальной. Рассчитывали следующие доплеровские показатели: максимальная скорость раннего диастолического пика (M_1), максимальная скорость систолы предсердия (M_2), отношение M_1/M_2 , время замедления раннего диастолического наполнения (DecTime), время изоволюмического расслабления (IVRT) [9].

Результаты и обсуждение

У больных с тиреотоксикозом с сохранной систолической функцией ЛЖ выявлены изменения, свидетельствующие о нарушении внутрисердечной гемодинамики. Как видно из таблицы, при нормальной сократимости миокарда имеется диастолическая дисфункция ЛЖ различной степени. Так у 16 больных (40 %) нарушения диастолической функции проявляются замедлением времени раннедиастолического наполнения ЛЖ и уменьшением времени изоволюмического расслабления. При этом структура пиков M_1 и M_2 -скоростей ранне- и позднедиастолического наполнения у этих больных существенно не изменялась. У 24 больных (60%) изменения DecTime и IVRT сопровождались изменением скоростей ранне- и позднедиастолических пиков. Так, у этих больных наблюдались изменение скорости раннедиастолического наполнения и повышение скорости кровотока в систолу предсердий (таблица).

Данные изменения соответствуют нарушению диастолической функции ЛЖ I типа по Appleton [5], которые обусловлены повышением напряжения стенки миокарда и диастолического объема ЛЖ в раннюю фазу диастолы со снижением градиента давления.

Между характером и степенью изменения диастолической дисфункции ЛЖ и длительностью заболевания была выявлена корреляционная взаимосвязь. Гиперфункция миокарда обусловлена не только гиперпродукцией гормонов щитовидной железы, но и воздействием тиреоидных гормонов на чувствительность симпатической иннервации миокарда.

Так, у 16 больных с длительностью заболевания до года изменения диастолической функции ЛЖ проявлялись только невыраженными нарушениями диастолического расслабления (DecTime и IVRT), при этом диастолический и систолический объемы ЛЖ не увеличивались, что выражалось не нарушением внутрисердечной гемодинамики, а изменением скоростей потоков M_1 и M_2 . При длительной же гиперфункции миокарда (более года у 24 больных) диастолическая дисфункция ЛЖ сопровождалась уменьшением градиента давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, уменьшением скорости потока M_1 и компенсаторным увеличением наполнения в позднюю диастолу (систола предсердий), что выражалось возрастанием скорости потока M_2 (таблица). Таким образом, уменьшение отношения M_1/M_2 свидетельствует о выраженном нарушении внутрисердечной гемодинамики.

Таблица

Показатели \ Группа	Контроль	Тиреотоксикоз	
	n=20	n=16 (до 1 г.)	n=24 (более 1 г.)
ФВ, %	65.0 ± 7.3	64.1 ± 3.2*	63.75 ± 6.1*
КДРЛЖ, см	4.8 ± 0.5	4.9 ± 0.25*	4.8 ± 0.39*
M_1 , см/с	76.0 ± 10.9	73.2 ± 12.0*	57.5 ± 8.5*
M_2 , см/с	55.5 ± 4.2	55.0 ± 8.5**	81.9 ± 10.8**
M_1/M_2	1.7 ± 0.1	1.38 ± 0.35**	0.73 ± 0.24**
DecTime, мсек	116 ± 2.75	151.9 ± 17.2*	165.8 ± 18.2*
IVRT, мсек	72.6 ± 2.8	63.1 ± 7.04	52.9 ± 6.9**

Примечание. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Результаты исследования указывают, что диастолическая дисфункция ЛЖ является ранним прогностическим маркером миокардиальной дисфункции при отсутствии структурных изменений и сохранной сократимости миокарда. Наиболее ранним показателем нарушения диастолической функции ЛЖ при тиреотоксикозе, по данным наших исследований, можно считать замедление скорости раннедиастолического наполнения (более 120 мсек) и уменьшение времени изоволюмического расслабления (менее 70 мсек). При этом у части больных происходят изменения трансмитрального кровотока с усилением скорости кровотока в систолу предсердий.

Таким образом, нарушение диастолической функции ЛЖ является ранним прогностическим маркером миокардиальной дисфункции у больных тиреотоксикозом без нарушения систолической функции ЛЖ, которая проявляется замедлением скорости наполнения, уменьшением времени изоволюмического расслабления и изменением трансмитрального кровотока в систолу предсердий.

Поступила 12.02.99

Հ.Ս.Սիսակյան, Տ.Գ.Թորգոմյան

Սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումը վահանագեղձի հիվանդությունների հաճախակի հանդիպող բարդություններից է: Այդ ախտահարումը պայմանավորված է սրտամկանի երկարատև հիպերֆունկցիայով և վահանագեղձի հորմոնների գերարտադրության անմիջական տուրքի ազդեցությամբ: Հետազոտման նպատակն էր ձախ փորոքի սրտամկանի ֆունկցիոնալ վիճակի գնահատումը քիրետոքսիկոզով հիվանդների մոտ առանց սրտամկանի կառուցվածքային փոփոխությունների և ձախ փորոքի սխտոլիկ ֆունկցիայի խանգարման:

Հետազոտվել են 40 հիվանդ քիրետոքսիկոզով: Բոլորի մոտ արձանագրվել է տարբեր աստիճանի դիսֆունկցիա: Հետազոտման տվյալները ցույց են տվել, որ ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան քիրետոքսիկոզով հիվանդների մոտ սրտամկանային դիսֆունկցիայի վաղ ախտորոշիչ ցուցանիշ է, որն արտահայտվում է ներսրտային հեմոդինամիկայի խանգարումով:

LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL FUNCTION AT HYPERTHYROIDISM

H.S.Sissakyan, T.G.Torgomyan

Hyperthyroidism is associated with a marked effect on the cardiovascular system. The longterm existence of myocardial hyperfunction and the direct effect of thyroid hormones on myocardium cause an alteration in the cardiovascular system. The purpose of our investigation was to study the left ventricle (LV) myocardial diastolic function in hyperthyroid patients without LV structural and systolic function disorders.

40 patients were observed in early (hyperkinetic) stage of thyrotoxic heart. The diastolic dysfunction of different degrees was found in all patients. The analysis of data have demonstrated that LV diastolic dysfunction is an early marker of myocardial dysfunction in hyperthyroid patients. The increase of early diastolic deceleration time and decrease of isovolumic relaxation time were revealed in all patients. Change of diastolic filling pattern with increase of late diastolic velocity was also observed in 24 patients with thyrotoxicosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольбер Л.М., Кондрор В.И. Тиреотоксическое сердце. М., 1972.
2. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М., 1989.
3. Левина Л.И., Сомова Л.В., Самсонова И.В. Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях (сб. научных трудов). Л., 1988, с.152.
4. Amidi M. Cardiovasc. Rev. Rep., 5, 8, p. 833.
5. Appleton C.P., Hattile L.K., Popp R.L. J. Amer. Coll. Cardiol., 1988, 12, p. 426.
6. Bullett A.E. Amer. J. Cardiology, 1980, 36, p. 738.
7. Fowler M.R., Laser T.A., Hopkins G.L. Circulation, 1986, 74, p.1290.
8. Nishimura R.A., Housmans P.R., Hattile L.K., Tajik A.J. Mayo Clin. Proc., 1989, 64, p. 71.
9. Schiller N.B., Shah P.N., Crawford M. et al. J. Amer. Soc. Echocardiography, 1989, 2, p. 358.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПЛАНТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.Р.Оганесян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
Курс пластической реконструктивной хирургии и микрохирургии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ампутация, реплантация, аутотрансплантация

Потеря конечности сопряжена с тяжелым моральным и материальным ущербом как для пострадавшего, так и общества в целом. Большая часть тяжелых, увечных повреждений конечностей, в том числе и травматические ампутации, приходится на молодой, трудоспособный возраст [3]. Реплантация полностью или частично отчлененных конечностей в полном объеме стала возможной лишь после широкого внедрения в клиническую практику микрохирургического метода, а также благодаря результатам исследований гистологических, физиологических и хирургических аспектов этой проблемы как в эксперименте, так и в клинике [1,2,6,11]. В настоящее время в целом установлены основные принципы лечебно-организационных мероприятий до- и госпитального этапов лечения, связанные с консервацией конечности, транспортировкой больного, необходимостью проведения противошоковой терапии [3,6,12,13]. На должном уровне находятся процесс подготовки высококвалифицированных специалистов, необходимых для выполнения сложнейших хирургических вмешательств, и вопросы технического обеспечения. Трудно переоценить также значение постхирургической функциональной реабилитации реплантированной конечности, без которой все реконструктивно-восстановительные операции на костно-мышечном аппарате обречены [4,5].

Спорными, а зачастую и противоречивыми остаются многие вопросы, касающиеся тактики хирургического лечения. Бесчисленное многообразие проявлений травматических отчленений крупных сегментов конечностей, факторов, определяющих возможность и необходимость реплантации, а также вариантов их сочетаний не позволяет выработать единую тактическую схему, т.е. целостную систему показаний и противопоказаний к операции [8].

Главной целью реплантации — сложнейшего вида хирургического вмешательства, чреватого различного рода осложнениями, является не достижение приживления конечности, а максимальное восстановление ее функции. После реплантации крупных сегментов конечностей подавляющее большинство больных нуждается в повторных операциях различного объема с проведением промежуточных курсов физиотерапевтического лечения [9]. Долгие месяцы, а порой и годы лечебного процесса сопровождаются большими психоэмоциональными перегрузками для больного и требуют значительных финансовых затрат. Помимо профессионального мастерства, от хирурга требуется индивидуальность в подходе к больному, методичность в определении этапов лечения, а также трезвость и критичность в оценке своих возможностей и возможностей выбранного метода лечения. Придерживаясь основной стратегической линии лечения — максимального восстановления функции конечности, необходимо признать существование предела возможности восстановления функции реплантированной конечности. Подведение этой черты может совпасть с фактическим и логическим завершением сложного процесса реабилитации больного, достигнув при этом функции, устраивающей как пациента, так и врача.

Реплантацию можно считать оправданной, если в условиях значительного прироста функции конечность в целом соответствует своему назначению. Как реплантацию, так и постреплантационную реабилитацию можно и нужно считать неоправданной, когда в условиях большого функционального дефицита конечность вызывает большие неудобства и обременяет людей. Описаны случаи, когда больные требовали реампутации такой конечности [10]. Все эти обстоятельства, на наш взгляд, диктуют необходимость прогнозирования окончательного результата лечения. Речь идет о примерном определении того объема функции, которую сможет выполнить конечность после реплантации и постреплантационной реабилитации при благоприятном стечении обстоятельств. В связи с этим наравне с объективными и субъективными факторами, определяющими показания и противопоказания к реплантации, необходимо рассматривать вопрос о целесообразности операции. Его необходимо решать строго индивидуально, непредвзято, исходя из возможности максимального восстановления функции реплантированной конечности у больного.

Потеря верхней конечности — органа, играющего огромную роль в жизнедеятельности человека — это тяжелое физическое увечье, оставляющее глубокий и стойкий след в психике человека. Ни один самый совершенный протез не может заменить кисть даже приблизительно [1]. Со дня первой успешной реплантации верхней конечности американским хирургом R.Malt (г. Бостон) в 1962 г. показания к такого рода операциям значительно расширились. Известные и широко применяемые в реконструктивной хирургии методы замещения тканевых дефектов значительно расширили технические возможности как самой репланта-

ции, так и постреплантационного хирургического восстановления, в особенности для верхней конечности.

Нижняя конечность, несущая большие статические и динамические нагрузки, обеспечивает передвижение человека в пространстве. Костно-суставной аппарат отличается прочностью и стабильностью, а мощные мышцы придают мобильность конечности. Ампутации нижних конечностей чаще всего происходят в результате дорожно-транспортных происшествий и взрывных ранений, с чем и связана особая тяжесть объективных факторов повреждения как местного, так и общего характера.

Центр пластической реконструктивной хирургии и микрохирургии располагает опытом реплантации и реваскуляризации 25 крупных сегментов нижней конечности у 24 больных. Во всех случаях механизм травмы носил тяжелый характер: раздавливание (9), железнодорожные (5) и взрывные (7) ампутации, отрывы (3). У одного больного реплантированы обе нижние конечности. На уровне голеностопного сустава реплантировано 4 сегмента, голени — 21 (в/3 — 8, с/3 — 5, н/3 — 12). Возраст больных варьировал от 8 до 67 лет. У 22 больных удалось добиться полного приживления конечности. В 2 случаях выполнена реампутация конечности в связи с острым тромбозом сосудистых анастомозов в ближайшем послеоперационном периоде. Тяжелые механизмы отчленений с умеренной (4–8 см) и большой (более 8 см) зоной размозжения тканей привели к укорочению конечностей на 5–19 см. В дальнейшем это потребовало удлинения голени у 14 больных методом аппаратной дистракции на 5–17 см.

Восьми больным по поводу дефектов мягких тканей произведена васкуляризованная аутопластика свободно пересеженными (7) и перемещенными на сосудистой ножке лоскутами (2).

Из 22 больных с удачным исходом реплантации 20 в целом закончили лечение. Отдаленные результаты обобщены у 17 из них. До сегодняшнего дня нет единой системы в оценке отдаленных результатов реплантаций крупных сегментов конечностей. Качественная оценка окончательного результата носит поверхностный описательный характер, а балльная система оценки многочисленных критериев функционального восстановления конечности сложна и непрактична. Для оценки отдаленных результатов реплантаций крупных сегментов нижних конечностей мы несколько видоизменили комплексную систему, предложенную отделом микрохирургии Научного центра хирургии РАМН [1]. По 5-балльной системе оценивали 3 основных параметра функции нижней конечности: биомеханику, кровоснабжение и лимфоотток, иннервацию, трудовую характеристику с учетом оценки больного. У 12 больных (70% обследованных) результаты лечения оценены как удовлетворительные и хорошие.

На основании имеющегося опыта реплантаций крупных сегментов нижних конечностей мы считаем, что при решении вопроса реплантативности, помимо показаний и противопоказаний, необходимо обосно-

вать целесообразность реплантации, что тесно связано с предполагаемым объемом прироста функции реплантированной конечности. При определении целесообразности реплантации необходимо исходить из следующих обстоятельств:

1. При реплантации нижней конечности в первую очередь необходимо учитывать, что при ходьбе она подвержена большим вертикальным нагрузкам. В этом плане стабильность голеностопного сустава и анатомическая целостность подошвенной поверхности, заднего и среднего отделов скелета стопы имеют доминирующее значение.

2. Травматические ампутации нижней конечности на уровне $\frac{2}{3}$ голени с умеренной и большой зоной разможнения тканей приводят к механическому разрушению основного объема мышц и моторных ветвей нервов. Степень функциональной состоятельности мышц реплантированной конечности, т.е. силой сокращения и экскурсией сухожилий в основном обусловлено качеством ходьбы, что является важнейшим фактором физической и психической реабилитации больного. Причем, значение задней группы мышц голени в плане анатомической целостности и, значит, функциональной состоятельности превалирует над мышцами передней и наружной групп. При несостоятельности последних стабильность голеностопного сустава достигается лавсанодезом (или тенодезом). Отсутствие же функции мышц задней группы диктует необходимость артродезирования голеностопного сустава, что резко ухудшает качество ходьбы.

3. При значительных укорочениях голени необходимо добиться первичного шва магистральных сосудов и нервов, а не пласцировать их. Это объясняется резким повышением вероятности возникновения серьезных осложнений при удлинении конечностей свыше 9–12 см. Осложнения связаны с трофикой и иннервацией тканей, оттоком венозной крови или лимфы из реплантированной конечности.

При неблагоприятном раскладе вышеуказанных обстоятельств, даже если сама реплантация технически выполнима, ее нужно считать нецелесообразной. Большой дефицит функции в сочетании с различными осложнениями (нейротрофические язвы, хронический лимфостаз и т.д.), которые проявляются преимущественно при физической нагрузке, резко ограничивают активную жизнь человека. Профессиональная непригодность, вынужденная гиподинамия являются серьезными проблемами на пути социальной реабилитации больного. Причина всему этому — реплантированная афункциональная конечность. Бесспорно, изначальный отказ от реплантации с формированием полноценной культы и дальнейшим протезированием был бы оптимальным решением в данном случае. Полноценное и адекватное протезирование нижней конечности часто является оптимальным способом социальной и трудовой реабилитации пострадавшего.

Решение вопроса о целесообразности реплантации содержит в себе огромную профессиональную и моральную ответственность. Брать ее на

себя имеет право хирург, имеющий солидный опыт не только в реплантологии, но и в реконструктивной хирургии конечностей, владеющий всеми современными методами пластической хирургии. Иногда очень трудно, а порой и невозможно объяснить больному, что при наличии возможности пришить отчлененную конечность этого делать не стоит. Любую мотивацию отказа от реплантации в связи с функциональной нецелесообразностью больной отвергает сразу.

В заключение необходимо отметить, что вопрос о функциональной целесообразности реплантации нижней конечности важен так же, как и факторы, определяющие показания и противопоказания к операции. Он решается хирургом на основании местных объективных факторов травмы и собственного опыта. Отказ от реплантации по мотивам функциональной нецелесообразности есть не что иное, как сужение, в целом, показаний к реплантациям полностью или частично ампутированных нижних конечностей. Методы микрохирургической аутотрансплантации васкуляризованных тканей и удлинения конечностей на костном регенерате, безусловно, расширяют возможности хирургической реабилитации реплантированной конечности, однако переоценка их значения приводит к неутешительным результатам.

Поступила 27.04.99

ՄՏՈՐԻՆ ՎԵՐՋՈՒՅԹՆԵՐԻ ՎԵՐԱՊԼԱՆՏԱՄԱՍՏԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՅ ԴՐՈՒՅԹՆԵՐԸ

Ա.Ռ.Հովհաննիսյան

Լրիվ և մասնակի անդամահատված վերջույթների վերապատվաստումը բարդ վիրաբուժական միջամտություն է: Անոթավորված փոխպատվաստման և ըստ Իլիզարովի վերջույթների երկարեցման մեթոդները զգալիորեն ընդլայնում են վերապատվաստված ստորին վերջույթների վիրաբուժական ռեաբիլիտացիայի հնարավորությունները: Վերապատվաստման արդյունքների բարելավման նպատակով անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրահատության ֆունկցիոնալ նպատակահարմարության հանգամանքը: Այն պետք է որոշվի հմուտ վիրաբույժի կողմից ելնելով անդամահատման բնույթից և ծանրությունից:

Նման վիրահատությունները պետք է կատարվեն վիրաբուժական խոշոր կենտրոններում այն վիրաբույժների կողմից, ովքեր տիրապետում են պլաստիկ վերականգնողական վիրաբուժության ժամանակակից մեթոդներին:

MODERN REPLANTATION ASPECTS OF LOWER EXTREMITY

A.R.Hovannisyan

Replantation of complete or partially amputated extremities is the most complicated type of surgical intervention. Methods of vascularized autotransplantation and limb lengthening by Ilisarov give wide opportunity of surgical rehabilitation of replanted lower extremities. For improvement of functional

results of replantation it is necessary to take into account the factor of functional expediency.

The expediency matters must be solved by a skilled surgeon depending on amputation character and severity. Similar operations must be carried out by surgeons possessing modern methods of plastic and reconstructive surgery in big surgical centers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Букнов В.А., Мысловатый Б.С., Корнилов В.В. и др. Вестн. АМН СССР, 1975, 7, с.35.
2. Вагнер Е.А., Загоульников В.С., Ортенберг Я.А. и др. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери. М., 1986.
3. Датиашвили Р.О. Реплантация конечностей. М., 1991.
4. Каптелин А.Ф. Восстановительное лечение при травмах и деформациях опорно-двигательного аппарата. М., 1969.
5. Колесников Г.Ф. Электростимуляция нервно-мышечного аппарата. Киев, 1977.
6. Лапчинский А.Г. В кн.: Пересадка конечностей. М., 1973, с.7.
7. Миланов Н.О., Крылов В.С., Перадзе Т.Я. и др. Хирургия, 1987, 8, с.97.
8. Миланов Н.О., Шибаев Е.Ю., Чичкин В.Г. и др. Реплантация крупных сегментов конечностей. М., 1994.
9. Шибаев Е.Ю., Миланов Н.О., Чичкин В.Г. Хирургия, 1997, 2, с.56.
10. Matsuda M., Kato N., Hosoi M. J. Trauma, 1981, 21, p. 403.
11. McNeill I.F., Wilson J.S. Brit. J. Surg., 1970, 57, p.365.
12. Smith A.R., Van Alphen B., Faithfull N.S. et al. Plast. Reconstr. Surg., 1985, 75, p.227.
13. Wang S.H., Young K.F., Wei J.N. J. Hand Surg., 1981, 6, p.311.

АКТИНОМИКОЗ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**М.Е.Миракян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра дерматовенерологии/
375108 Ереван, ул. Фучика, 32*

Ключевые слова: актиномикоз, гнойно-свищевой процесс, челюстно-лицевая область

Среди дерматологических больных с поражением области лица значительный удельный вес составляют больные с гнойно-инфильтративными процессами различной этиологии: пиококковой, клещевой, туберкулезной, а также актиномикотической природы. Клиника актиномикоза челюстно-лицевой области имеет значительное сходство с клиникой хронических гнойных процессов, и дифференциальная диагностика подчас затруднительна. Актиномикоз — хроническое гнойно-инфильтративное заболевание. Возбудителями являются различные представители рода актиномицетов — лучистых грибов, в настоящее время причисляемых к псевдомицетам. Эти микроорганизмы выделяются из почвы, стеблей и листьев злаковых и других растений. Они являются сапрофитами человека и животных. Актиномицеты обнаруживаются в слюне, зубном налете, полости кариозных зубов, зубных камнях, а также слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых органов. Патогенными свойствами обладают как аэробные, так и анаэробные актиномицеты, однако наиболее часто встречаются *Actinomyces israeli* и *Ac. bovis*. Многочисленные исследования показали, что нарушение соотношения актиномицетов с другой микрофлорой, а также иммунобиологическое состояние организма обуславливают переход сапрофитных форм актиномицетов в патогенные. Травмы слизистой оболочки кожи способствуют проникновению актиномицетов в глубь тканей и развитию патологического процесса. В большинстве случаев имеет место эндогенное аутоинфицирование. Актиномикотическим процессом практически могут поражаться все органы и ткани человека. Различают челюстно-лицевую, торакальную, абдоминальную и кожную актиномикоз. Среди гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области актиномикоз составляет от 6 до 20 %.

Применение комплекса клинического, бактериологического и иммунологического обследования больных с гнойно-воспалительными процессами челюстно-лицевой области позволило выявить актиномикоз у 80 % больных.

Обследовано 80 больных. Больные поступили с диагнозом: инфильтративно-нагноительная трихофития, конглобатные угри, хроническая пиодермия, сикоз, фурункул, абсцесс. Некоторые обратились после хирургического рассечения абсцесса, одонтогенной грануломы. Лишь единичные больные были направлены с подозрением на актиномикоз. Вследствие несвоевременной диагностики и нерациональной терапии у ряда больных наблюдались осложнения: абсцедирование, распространение очага, тризм и др.

У 30 больных заболеванию предшествовало удаление зуба. Почти у всех больных были обнаружены кариозные зубы, зубные камни, гингивит. У этих больных имело место эндогенное аутоинфицирование. У 4 больных произошло экзогенное инфицирование (укус комара, осколочное ранение, выдавливание комедонов, ранение слизистой оболочки рта стеблем злакового растения). У ребенка 9 лет актиномикоз околоушно-жевательной области развился на месте околоушной дермоидной кисты. У остальных больных связать заболевание с каким-либо предшествующим фактором не удалось.

Актиномикотические очаги локализовались в области угла и ветви нижней челюсти, околоушно-жевательной, подчелюстной, подбородочной, щек и шеи. Наблюдались следующие клинические формы заболевания: кожная, подкожная и мышечная, однако в большинстве случаев наблюдалось сочетание этих форм.

Кожная узловатая форма актиномикоза, как первичное заболевание, встречается редко. У одной больной на лице, щеках, подбородке, на лбу и шее появились воспалительные узелки, местами сливающиеся и образующие конгломераты темно-фиолетового цвета, в центре которых были заметны точечные свищевые отверстия, из которых при надавливании выделялось незначительное количество гноя. До установления актиномикотической природы заболевания больная длительно и безуспешно лечилась с диагнозом конглобатные угри. У двух больных малоподвижные инфильтраты размером от вишневой косточки до орешка локализовались на боковой и задней поверхности шеи, имели плотную, но не деревянистую консистенцию. В центре узлов были заметны точечные свищевые отверстия.

Подкожная и мышечная формы челюстно-лицевого актиномикоза и их сочетание было установлено у 77 больных. В подкожной клетчатке определялся бугристый плотный почти безболезненный, неподвижный инфильтрат с четкими границами, абсцедирующий, пронизанный свищевыми ходами, из которых при надавливании выделялся гной с примесью крови без запаха. Кожа над инфильтратом, вторично вовлеченная в воспалительный процесс, имела розово-цианотическую окраску. Ин-

фильтрат, выдаваясь над уровнем кожи, придавал лицу асимметричность. У 25 больных с начальным процессом очаг был закрытым: не было абсцедирования и свищей. При вовлечении в патологический процесс жевательных мышц у 30 больных наблюдался выраженный тризм: затруднение и ограничение открывания рта (рис. 1, 2).



Рис. 1. Челюстно-лицевой актиномикоз



Рис. 2. Та же больная после лечения

Давность заболевания у наблюдаемых больных до установления диагноза актиномикоза составляла от месяца до пяти лет. При исследовании нативного гноя были обнаружены актиномикотические друзы, при окрашке мазков гноя по Граму — актиномикотические мицелии. При посеве гноя на питательные среды в преобладающем большинстве были выявлены анаэробные актиномицеты.

Иммунологическое исследование является ценным дополнительным методом, расширяющим возможности диагностики при закрытых очагах, когда исследование гноя невозможно. Иммунологическое исследование включало кожно-аллергическую пробу и серологическую реакцию связывания комплемента с актинолизатом. Эти реакции, обладающие высокой специфичностью, оказались положительными у 88 % больных. Однако надо учитывать возможность неспецифической положительной реакции, а в случаях анергического состояния больного — отрицательных реакций при наличии актиномикоза.

Больным челюстно-лицевым и шейным актиномикозом было проведено 2–5 курсов комплексной терапии актинолизатом в сочетании с антибиотиками или сульфаниламидными препаратами и стимулирующей терапией. У 20 больных, помимо консервативной терапии, было проведено хирургическое лечение: вскрытие абсцесса, выскабливание грану-

ляции и пр. У всех больных наступило клиническое выздоровление. Рецидивов при длительном наблюдении не отмечалось.

Таким образом, проведение комплексного клинического, бактериологического, иммунологического обследований и адекватной терапии актинолизатом в сочетании с антибиотиками при хронических гнойно-свищевых процессах челюстно-лицевой и шейной области дает стойкий терапевтический эффект.

Поступила 15.03.99

ԴԻՄԱԾՆՈՏԱՅԻՆ ԱԿՏԻՆՈՄԻԿՈԶ

Մ.Ե.Միրաքյան

Հոդվածում ներկայացված են դիմաձնոտային ակտինոմիկոզով տառապող հիվանդների (80) կլինիկական առանձնահատկությունները: Ակտինոմիկոզը ախտորոշվել է դիմաձնոտային շրջանի բորբոքային քաբախային-ներսինաճարային պրոցեսներով հիվանդների մանրակրկիտ կլինիկական, սնկաբանական, իմունաբանական համալիր հետազոտությունների օգնությամբ:

Բուժական լավ արդյունք է ստացվել 2-5 կուրս ակտինոլիզատով իմունաբերապիայի և հակաբիոտիկների, կամ սուլֆանիլամիդային դեղամիջոցների զուգորդումից: Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է եղել նաև վիրաբուժական միջամտություն: Երկարատև հսկողության ընթացքում հիվանդության կրկնումներ չեն դիտվել:

MANDIBULOFACIAL ACTINOMYCOSIS

M.Ye.Mirakian

The article reflects the clinical peculiarities in patients (80) with mandibulofacial actinomycosis. The diagnosis of the latter was based on detailed clinical, mycological, immunological complex analyses performed in inflammatory purulent — infiltrative processes of the mandibulofacial region.

A good curative result was achieved upon administration of 2-5 courses of immunotherapy with actinolysat and antibiotics or sulfonamides.

**ԳՐԻԳՈՐ ՏԱՔԵՎԱՅՈՒ ՆԵՐԴՐՈՒՄԸ
ՀԱՅ ՄԻՋՆԱԳԱՐՅԱՆ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՄՏՔԻ ՉԵՎԱՎՈՐՄԱՆ
ԳՈՐԾԸՆԹԱՅՈՒՄ**

Գ. Ա. Նավասարդյան

*/Մ. Հերացու անվան ԵՊԸ՝ ախրաֆիզիոլոգիայի ամբիոն/
375020 Երևան, Կոյունի, 2*

Բանալի բառեր. Գրիգոր Տաթևացի, միջնադարյան բժշկագիտություն, առողջություն, հիվանդություն, պատճառագիտություն, հարմարողականություն, փաստարկում

Բժշկականսարանական դիտարկումների իմացական տրամաբանության պարզաբանումը ծառայել է որպես միջոց, օգնելով հայ միջնադարյան փիլիսոփաներին մշակելու ճանաչողության տեսության հիմքերը և այն բարձրացնելու նոր, իրենց ժամանակի համար առաջադիմական աստիճանի: Միաժամանակ այն նպաստել է Հայաստանում բժշկագիտական մտքի զարգացմանը, գործնական բժշկության տեսական հիմնավորմանը [1-6]: Այդ առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում XIII-XIV դարերի հայ ականավոր փիլիսոփա Գրիգոր Տաթևացու աշխատությունների ուսումնասիրությունը: Հարկ է նշել, որ Տաթևացու երկասիրություններում տեղ գտած բժշկագիտական նյութերը և փաստարկման, և բժշկագիտության տեսության զարգացման մեջ ունեցած դերի առումով ուշադրության գրեթե չեն արժանացել: Նրա աշխատություններում մի շարք հեղինակների կողմից վերոհիշյալ նյութերը արժեքավորվել են հիմնականում միջնադարյան Հայաստանում մեթոդաբանության, կենսաբանության և բժշկության զարգացման պատմության տեսանկյունից և վերաբերում են մարդակազմության, կենսաբանության, հոգեբանության, սաղմնաբանության խնդիրներին [7,15]: Մինչդեռ, մեր կարծիքով, Տաթևացին հայ մշակույթի այն հսկաներից է, որի ժառանգությանը յուրաքանչյուր անդրադարձ նոր նյութ ու բովանդակություն է տալիս միջնադարյան հայ փիլիսոփայական հայացքներին, դրանով իսկ հստակեցնում Հայաստանում XIII-XIV դարերի գիտական մտքի զարգացման մակարդակի մասին մեր պատկերացումները:

Գրիգոր Տաթևացու փիլիսոփայական, ճանաչողական հայացքները, դրանց հիմնավորման նպատակով հաճախ և փաստարկման ձևով բերված բժշկականսարանական նյութերը արտացոլված են նրա հիմնական երկասիրություններում՝ «Գիրք հարցման», «Ամառան հատոր», «Ձմեռան հատոր» ձեռագրերում:

Ակադեմիկոս Սեն Արևշատյանի խոսքերով՝ «Տաթևացու փիլիսոփայության մեջ աստվածաբանական կեղևի տակ զգացվում է անտիկ փիլիսոփայական մտքի շունչը, իսկ էմպիրիկ-սենսուալիստական և մատերիալիստական տենդենցները

վկայում են նրա՝ միջնադարյան սխոլաստիկայի քարացած շրջանակներից դուրս գալու մասին»:

Սա ասվել է տարիներ առաջ, երբ մեզանում հայ փիլիսոփայության պատմությունը դիտարկվում էր մեթոդաբանական որոշակի կադապարների շրջանակներում: Այսօր Տաթևացու (և ոչ միայն նրա) փիլիսոփայական-տեսական հայացքների գնահատումը մեթոդաբանական նոր, ժամանակակից սկզբունքների և կողմնորոշիչների րեկմամբ վերանայման կարիքն ունի, քանզի Հայաստանում անկախ պետականության կերտման գործընթացը ինքնին առաջ է քաշում հայոց մշակույթի, նրա անխախտելի մասի՝ գիտության պատմության նորովի իմաստավորման խնդիրները:

Մի կողմ թողնելով Տաթևացու փիլիսոփայական հայացքների վերագնահատման հարցը, ներկայացվող հոդվածում փորձ է արվել դրանցում վերհանել հեղինակի կողմից, որպես հիմնավորման միջոց արծարծած բժշկականաբանական նյութերը, նրանց կապը ախտաբանության տեսության կազմավորման հետ: Այդ նյութերի վերլուծությունը կօգնի մեզ արժեքավորել միջնադարյան Հայաստանում (մասնավորապես XIII-XIV դարերում) նոգոլոգիայի հիմնադրույթների զարգացման, բժշկա-բնագիտական մտածողության մակարդակը: Կողք-կողքի դնելով Տաթևացու չափորոշիչները, երևույթների գնահատման նրա բանալիները, պարզորոշ է դառնում հեղինակի նշանակալի ներդրումը ոչ միայն փիլիսոփայության, այլև բժշկագիտության հիմնախնդիրների մշակման գործընթացում: Նրա սահմանումները, գիտական ընդհանրացումները որոշակի ազդեցություն ունեցան բժշկության տեսական մտքի հետագա զարգացման վրա և այսօր էլ չեն կորցրել իրենց արժեքը: Մանրամասները մեր քննախոսությունը՝ գնահատելով հեղինակի ուսումնասիրությունները ընդհանուր ախտաբանության հիմնահարցերի շրջանակում:

Ինչպես հայտնի է, բժշկության տեսական խնդիրներից գլխավորը առողջության և հիվանդության սահմանման խնդիրն է: Իր «Գիրք հարցմանց» հայտնի մատյանում, որը մեր կարծիքով, իր կառուցվածքով փաստարկման մեթոդաբանական մի յուրօրինակ արտահայտություն է, նա այսպես է սահմանում «հիվանդություն» հասկացությունը՝ «...Եվ կա չար, որը բարեխառն է և էությունից է գոյանում, ինչպես հիվանդությունը առողջությունից, ապականությունը՝ մարմնից: Չի առողջության նվազումից հիվանդությունն է երևում, և մարմնի տկարությունից ապականությունն է պատահում»: Այս ավելացնում է՝ «...Եվ գիտցիր այս, որքան նվազի առողջությունը, կհավելվի հիվանդությունը, և որքան մարմինը նվազի, կհավելվի ապականությունը: Իսկ երբ ամենևին նվազի առողջությունը և հիվանդությունը կկորչի: Այսպես և ապականությունը»: Հեղինակի կարծիքով՝ «...Չի նրանց գոյության էությունը հակադրության մեջ է...»:

Եթե չանդրադառնանք Տաթևացու ձեռագիր փաստական հարուստ նյութերում տեղ գտած բժշկագիտական այլ արժեքներին, հիշյալ մեջբերման վերլուծությունն իսկ բավարար է՝ արձանագրելու միջնադարյան հայ բժշկագիտական մտածողության որոշակի բարձր մակարդակը, նրա յուրատիպությունը:

Համադրությամբ առումով ի սկզբանե ճիշտ է հեղինակի մոտեցումը այդ երկու «հակադիր» հասկացություններին. հիվանդությունը համարելով «բարեխառն», նա մատնանշում է հիվանդության և առողջության ամբողջականությունը («էությունից է»), որից հասկանալի է դառնում, որ հիվանդությունը գուտ «չարից» չի կազմվում, այն «բարեխառն» է, այսինքն իր մեջ կրում է նաև առողջածանական բաղադրյալներ

(մեխանիզմներ): Եթե ասվածը մտովի համեմատենք հիվանդության ժամանակակից բնորոշումների հետ, ապա ակնբախ կդառնա մոտեցման ընդհանրությունը այսօր էլ հիվանդությունը դիտվում է որպես ախտաբանականի և ֆիզիոլոգիականի փոխհարաբերության քանակական և որակական նոր դրսևորում: Կարևոր է նաև այն, որ ըստ Տաթևացու դիտողության, հիվանդության զարգացումը, ինչպես նաև մարմնի վնասումը («ապականություն») կախված են երկու հակադիր կողմերի հարաբերակցությունից, օրգանիզմի վիճակից (այսօրվա եզրաբանությամբ՝ ռեակտիվականությունից):

Գրիգոր Տաթևացու երկերում տեղ գտած բժշկակենսաբանական հայացքները որոշակի աղերսներ են դրսևորում նոգալուգիայի այլ հիմնադրությունների հետ:

Հիվանդության մասին ուսմունքը սկիզբ է առնում դարերի խորքից: Յուրաքանչյուր քաղաքակրթություն իր ժամանակի գիտության զարգացման մակարդակի համեմատ ստեղծել է ուսմունք հիվանդության և առողջության մասին: Այսօր էլ ախտաբանության տեսության հիմնադրությունների հանդեպ տարբեր մոտեցումներ են դրսևորվում, շատ հարցեր էլ վիճաբանական են: Մշտական քննության առարկա են բժշկության մեջ պատճառագիտության, ախտածնության, հիվանդության և հարմարվողական շարժընթացների հարաբերակցության, վնասման և օրգանիզմի ռեակտիվականության դերի, առողջության և հիվանդության կապի հարցերը [10-19]: Ինչպիսի՞ն են Տաթևացու մոտեցումներն այս հիմնախնդիրներին:

Գրիգոր Տաթևացու երկերում վերագտնված են անտիկ գիտության ավանդները: Ինչպես ճշգրտորեն նկատել է Մ.Վարդանյանը, Տաթևացու երկերում կենսաբանական և բժշկագիտության հարցերին վերաբերող մտքերը «շարադրված են հին և միջնադարյան հեղինակների ոգով»: Այո, ոգին կարծես մույնն է՝ հիվանդությունը դիտվում է որպես չորս նյութերի (հեղուկների) խաթարման, նրանց համամասնության խանգարման հետևանք, սակայն հեղինակի դիտողությունները բժշկագիտական տեսական հարցերի շուրջ՝ նաև նորովի են, եղած պատկերացումներից զանազանվող մտքեր են պարունակում:

Տաթևացին, ելնելով փիլիսոփայական այն դրույթից, որ «բնության մեջ ամենայն ինչ, որ ելությունից է, սկիզբ ունի ու պատճառ», համոզմունք է հայտնում, որ շատ երևույթներ հակակշռված են: Ըստ նրա «հակադրությունները չորսն են՝ առնչական, ինչպես մեծը և փոքրը, պակասական, ինչպես ունակությունը և պակասությունը, ներհակական, ինչպես ջերմն ու ցուրտը, հակասական, ինչպես հաստատումն ու քացատումը»: Հեղինակի սահմանումը ցույց է տալիս, որ հիվանդությունը նա դիտարկում է երկրորդ տիպի հակադրության շրջանակում: Մեր ուսումնասիրությունների արդյունքները վկայում են նաև այն մասին, որ Տաթևացին արծարծել է տեսական բժշկության մի շատ կարևոր, սակայն դեռևս զգալիորեն կնճռոտ հարցը՝ պատճառականության հիմնախնդիրը: Ուշագրավ է, որ պատճառականության հարցը քննարկելիս, հեղինակը չի առանձնացնում առողջության և հիվանդության հասկացությունները, այլ դրանք քննում է միաժամանակ, մի ամբողջության մեջ: Նշենք, որ բժիշկ տեսաբանների, փիլիսոփաների կողմից այսօր էլ այդ երկու հասկացությունները չեն տարանջատվում, դիտվում են մի հարթության վրա, քանզի ակնհայտ է, որ հիվանդության մասին որևէ ուսմունքի մշակումն անհնար է առանց մարդու առողջության մասին ամբողջական և հստակ սահմանում ունենալու:

Մեր հեղինակը գտնում է, որ «մարդ կենդանի և գոյ է», որի և ամոռությունը, և հիվանդությունը ունեն իրենց պատճառները: Հիվանդության և ամոռջ վիճակի պատճառները Տաթևացին համարում է «չորս տարրերի չարախառն կամ քարեխառն գոյությունը»: Նկատենք, որ վերջին արտահայտությունում մա մեկ այլ տեսանկյունից է անդրադարձել հիվանդության և ամոռջության բնորոշմանը: Ըստ նրա՝ ամոռջությունը «չորս տարրերի բարեխառն վիճակն է», այսինքն՝ համալշոված, համամասնական հարաբերակցությունը: Եթե հեղինակի այս սահմանումը համեմատենք Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության բնորոշման հետ՝ «Առողջությունը մարդու ֆիզիկական, հոգևոր, սոցիալական բարվոք վիճակն է (բարօրությունը)», ապա ակնհայտ է դառնում, որ դեռևս XIII դարում մեր ականավոր մտածողը ամոռջությունը բարեխառն վիճակ համարելով, օրգանիզմի բարվոքությունն է ընդգծել (նույնիսկ եզրույթները ընդհանրություն են պարունակում): Հիվանդությունն էլ «չարախառն վիճակ» համարելով, հեղինակը ընդգծում է նրա ժամանակ օրգանիզմում հավասարակշռության խաթարման, վնասումների ի հայտ գալու դերը:

Փաստորեն միջնադարյան մեր երևելի գիտնականը հիվանդության ախտածնությանը վերաբերող տեսական հայացքներում ներկայումս այնքան կարևորվող սանոգեմետիկ (ամոռջածնական) մեխանիզմների դերը ևս արծարծել է, տալով հիվանդության յուրատիպ սահմանում «Հիվանդությունը ողջությունից է գոյանում, այն երևան է գալիս ամոռջության նվազումից, որքան նվազի ամոռջությունը, կհավելվի հիվանդությունը»: Այս միտքը փաստում է նոզոլոգիայի ևս մի կարևոր դրույթի առկայությունը Տաթևացու մտածողությունում. ամոռջությունը և հիվանդությունը կյանքի («ողջության») երկու կողմերն են, մեկի պակասը մյուսի հավելմանն է բերում: Իրեն հետաքրքրող հարցերի քննության ընթացքում Տաթևացին, «որպես իր ժամանակի խոշորագույն բնագետ և նոմինալիստ փիլիսոփա», առաջ է քաշել մեկ բուսական և կենդանական աշխարհի, ինչպես մեկ մարդու սաղմի աստիճանական զարգացման տեսակետը: Եթե նկատի ունենանք, որ ընդհանուր նոզոլոգիայի հիմնախնդիրներից է համեմատական-էվոյուցիոն ասպեկտը, ըստ որի կենդանի էակների կազմակերպման բարդացմանը զուգընթաց՝ բարդանում, բազմակերպ են դառնում ախտաբանական շարժընթացների արտահայտություններն ու մեխանիզմները, մեր ձեռքի տակ եղած նյութի հիման վրա հնարավոր է ենթադրել, որ Տաթևացու բնագիտա-բժշկաբանական վաստակում տեղ է գտել մեկ, ճիշտ է՝ անուղղակիորեն, բժշկագիտական վերոհիշյալ տեսական թեզը: Նա գրում է. «Եվ այս կազմողական գորութեանն է, որ մախ պատրաստ է զնիթ առ կեանքն և ապա, իզգայութիւնն, և ապա ի բնատրութիւնն: ...Եվ մանավանդ զի բնութիւնն յանկարծակի ոչ կարէ ներգործել, այլ սակավ հետևելով, յան կատարէն ելանէ ի կատարեալն»:

Հիվանդության մասին ուսմունքի քննարկման առարկա հանդիսացող դրույթներից է մեկ ախտաբանական գործընթացի և օրգանիզմի հարմարողականության հարաբերակցության հարցը: Անտիկ փիլիսոփաների օրինակով Տաթևացին ևս անդրադարձել է հարմարողա-կանության գաղափարին և նրա կարևորագույն արտահայտությանը՝ օրգանիզմների կառուցվածքի և ֆունկցիաների նպատակահարմարությանը: Այս հարցում նույնպես հեղինակի պատկերացումը իր էական մասով համընկնում է արդիական ըմբռնումներին: Նա գտնում էր, որ մարդը, իր բանականության (գլխուղեղի և նրա «սպասավորները» հանդիսացող հինգ

զգայարանների միջոցով) շնորհիվ կարողանում է ընկալել և ճանաչել իրեն շրջապատող աշխարհը, կողմնորոշվել իր գործողություններում: Նա համոզված է, որ մարդը կենդանական աշխարհի իշխանն է, իսկ նրա կառուցվածքը նպաստում է մտածողությանը և աշխատանքին: Տաթևացին այսպես է ներկայացնում իր դրույթը. «Մարդը բոլոր կենդանիների տերն է և իշխանը, զի կենդանիները ունեն վարկակ գլուխներ, ինչպես ծառաներն ու ճորտերը, իսկ մարդու մոտ այն վեր է բարձրանում, ինչպես քաղաքի ու իշխանի մոտ: Գլուխը բարձր է, որպեսզի լեզուն ու ձեռքերը ծառայեն մտածողությանը և աշխատանքին»:

Ամփոփելով կարելի է եզրակացնել, որ Գրիգոր Տաթևացու բժշկականա-բանական հայացքները (մեծամասամբ փաստարկների ձևով) կարևոր ներդրում հանդիսացան ժամանակի ինչպես փիլիսոփայական, այնպես էլ բժշկագիտական տեսական մտքի զարգացման մեջ և շատ կողմերով կամրջվում են նոգոլոգիայի հիմնադրույթների ժամանակակից պատկերացումների հետ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. *Գրիգորիս Բնությունը բնութեան, մարդոյ և նորին ցառոց*: Երևան, 1962:
2. Գրիգոր Լուսավորչի հաճախապատում ճառք լուսավորք, Վաղարշապատ: 1894-96:
3. *Գրիգոր Տաթևացի* Գիրք հարցմանց: 1389:
4. *Դավիթ Անհաղթ* Երկասիրտիքի և փիլիսոփայական: Երևան, 1980.
5. *Եզնկայ Կողբացի* Եղծ աղանդոց: Վենետիկ, 1832:
6. *Կծոյան Ա Ս. Բժշկագիտությունը Հայաստանում*: Երևան, 1968:
7. *Տեր-Պողոսյան Այվ. Բնութագրական մտքի զարգացումը Հայաստանում*: Երևան, 1960:
8. *Վարդանյան Ս. Բժշկությունը հիմն և միջնադարյան Հայաստանում*: Երևան, 1982:
9. *Адо А. Д. Вопросы общей нозологии*. Москва, 1985.
10. *Аспекты адаптации*. Сб. трудов Горьк. мед. инст., 1977.
11. *Бауэр Э. С. Теоретическая биология*. М.-Л., 1935.
12. *Давыдовский И. В. Философские основы патологии*. Арх. патологии, 1969, 6, с. 3.
13. *Лисицин Ю. П. Здоровье населения и современные теории медицины*. М., 1982.
14. *Оганесян Л. А. История медицины в Армении*. т. 1-4, Ереван, 1946-48.
15. *Петленко В. П. Философские вопросы теории патологии*. М., Медицина, т. 1, 1968.
16. *Сиротинин Н. Н. О понятии "болезнь"*. Некот. философск. вопросы мед. и естествознания. Киев, 1957, с. 63.
17. *Lee Goldman Количественные аспекты клинического мышления в кн.: Harrison's Principles of Internal Medicine*. М., 1993.
18. *Riese W. The conception of the disease - its history, its versions and its nature*. New York, 1953.
19. *Sodeman's Pathologic physiology*. New York, 1985.

**ВИКТОР ВАРФОЛОМЕЕВИЧ
ФАНАРДЖЯН****(к 70-летию со дня рождения)**

Исполняется 70 лет со дня рождения крупного ученого, ведущего нейрофизиолога, академика НАН Армении, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки Грузии, доктора медицинских наук, профессора, директора и заведующего лабораторией центральной нервной системы Института физиологии им. Л.А.Орбели НАН Армении Виктора Варфоломеевича Фанарджяна.

В.В.Фанарджян родился 30 марта 1929 г. в Тбилиси. Будучи студентом Ереванского медицинского института, он уже проявлял стремление к исследовательской работе. Увлечшись физиологией, он проходит курс аспирантской учебы в Ленинграде в Институте экспериментальной медицины АМН СССР у высококвалифицированных ученых, создавших свои концепции, школы и направления физиологической науки. Свои диссертации — кандидатскую (под руководством академика АМН СССР Д.А.Бирюкова в лаборатории, возглавляемой чл.-корр. АН СССР А.И.Карамяном) и докторскую Фанарджян защитил в Ленинграде. В 1955 г. после защиты кандидатской диссертации он возвращается в Ереван, и с тех пор по настоящее время работает в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН Армении. С 1962 г., когда В.В.Фанарджян возглавил лабораторию центральной нервной системы, ярко выявилась его многогранная научная мысль, бескомпромиссная преданность науке, требовательность к себе и ученикам. Наряду с исследовательской и экспериментальной работой и активной деятельностью научного руководителя, В.В.Фанарджян ведет большую работу по организации науки. С 1965 по 1974 г. он был заместителем директора по науке Института физиологии им. Л.А.Орбели, с 1974 по 1978 г. и с 1983 г. по настоящее время является директором института, в период с 1978 по 1990 г. он находился на посту вице-президента АН АрмССР.

В.В.Фанарджян — один из ведущих высококвалифицированных нейрофизиологов, признанный специалист в области интегративной деятельности центральной нервной системы, в частности мозжечка и структур ствола мозга. По разделу “Структурная и функциональная организация мозжечка и структур ствола мозга”, входящего во Всесоюзную программу АН СССР “Мозг”, Институт физиологии им. Л.А.Орбели АН Армении являлся ведущим учреждением в СССР вплоть до его



распада, а В.В.Фанарджян — руководителем этого раздела. В.В. Фанарджян был инициатором и организатором периодически созываемых симпозиумов по проблеме “Структурная и функциональная организация мозжечка”, в которых активное участие принимали ученые из зарубежных стран. Наряду с этим он был руководителем группы экспертов Проблемной комиссии “Интермозг” по теме “Физиология спинного мозга, ствола мозга и мозжечка”, членом Проблемной комиссии многостороннего научного сотрудничества Академий наук социалистических стран “Нейрофизиология и высшая нервная деятельность”, членом секции по общей физиологии нервной системы Научного совета АН по комплексным проблемам физиологии человека и животных, членом постоянного оргбюро нейрофизиологических конференций, Президиума Центрального совета Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова, а также редколлегии и редакционных советов ряда зарубежных профильных научных журналов. Широкая эрудиция и блестящие способности экспериментатора за годы целенаправленной и продуктивной научной деятельности позволили В.В.Фанарджяну поставить и разрешить на современном методологическом уровне ряд важнейших вопросов нейрофизиологии. Научная продукция В.В.Фанарджяна отличается глубиной поставленных задач, логической последовательностью развития исследовательской мысли и исключительной строгостью в оценке фактического материала и выводов.

Много работ В.В.Фанарджяна посвящено изучению сложной проблемы поведения, в частности становлению двигательного акта, центральным механизмам двигательного акта в аспекте условно-рефлекторной деятельности и нейронной и синаптической организации моторных центров на различных уровнях мозга.

Относясь к числу ученых, которым присуще чувство нового, им были выполнены работы, имеющие фундаментальное значение. При исследовании восходящих влияний мозжечка на кору мозга было показано, что наряду с известными двумя путями — через понто-медуллярную ретикулярную формацию и специфические ядра зрительного бугра, существует принципиально новый церебеллофугальный путь, вовлекающий неспецифическую таламокортикальную проекционную систему. Данная серия работ В.В.Фанарджяна получила широкое признание и являлась стимулом для дальнейших исследований.

Большую работу Виктор Варфоломеевич провел по внедрению экспериментальной внутриклеточной техники исследования, отдавая много сил и энергии подготовке целой плеяды высококвалифицированных специалистов. Это позволило проводить изучение деятельности отдельных идентифицированных нервных клеток, что дало возможность углубиться в интимные механизмы деятельности нервной системы.

Обширный раздел представлен работами по изучению организации афферентных систем мозжечка, его кортикоядерных связей. Эти исследования позволили рассматривать подкорковые ядра как образования, обладающие собственными интегративными механизмами и значительно более сложной функциональной организацией, чем это представлялось раньше. Объектом большой серии работ стало изучение интегративной деятельности красного ядра. Выявленный системный принцип организации эфферентных посылок красного ядра и синаптические механизмы его интегративной деятельности имеют важное значение при осуществлении моторных реакций. В сложной проблеме формирования двигательных реакций ценные данные получены по электрофизиологическому изучению различных типов эфферентных нейронов ассоциативной теменной коры. Показано, что выявленное коллатеральное ветвление аксонов указанных нейронов в двигательные структуры

ствола мозга и моторную кору способствует процессу интеграции двигательного акта. Было также выявлено, что предмозжечковые структуры соматомоторной информации, поступающей в спинной мозг, передают в мозжечок и двигательные области коры мозга сигналы, корректируя двигательный акт.

Серия работ В.В.Фанарджяна посвящена регуляции активности мотонейронов ядра лицевого нерва. Результаты этих исследований выявили, что особенности мотонейронов ядра лицевого нерва и свойства афферентных входов обеспечивают условия для широкого участия ядра в различных рефлекторных реакциях организма. Объектом другой серии работ становится исследование нейронной организации латерального вестибулярного ядра Дейтерса, что позволило выявить некоторые механизмы в координации активности, направленной на согласование движений конечностей. При электрофизиологическом исследовании организации вестибулярного комплекса лягушки выявлены особенности соотношения вестибулярного входа с вестибулоспинальной системой, соматотопическая организация которой представляет наиболее ранний этап становления этого ключевого механизма деятельности мозга.

В интереснейшей проблеме физиологических механизмов пластических свойств нервной системы В.В.Фанарджяном получены данные о возможностях переключения деятельности руброспинальной системы на кортикоспинальную в определенных условиях функционирования и предложены пути осуществления этого переключения.

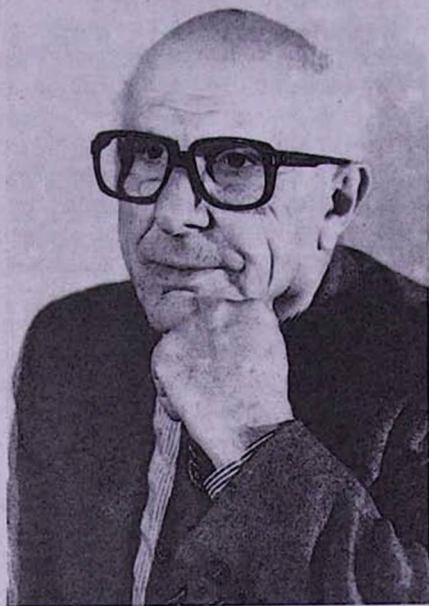
В.В.Фанарджян является автором более 380 научных работ, в их числе 4 монографии, 2 учебника, разделы в 4 руководствах по физиологии; многие его работы напечатаны в международных специализированных журналах. Обширны его связи с учеными разных стран. Ряд работ им выполнен совместно с учеными России, Венгрии, Германии, Японии и Грузии.

Особое внимание Виктор Варфоломеевич уделяет подготовке кадров высокой квалификации. Его отличают требовательность, принципиальность, многогранность таланта, умение выделить наиболее актуальные направления научного поиска, блестящие способности экспериментатора.

Под его руководством защищено более 30 докторских и кандидатских диссертаций. Выполняя обязанности директора института, председателя Армянского физиологического общества, председателя Армянской ассоциации Международной организации по исследованию мозга (ИБРО), он остается беспрестанно преданным своему призванию ученого. Ни одна сторона жизни института не остается без внимания В.В.Фанарджяна, четко и организованно управляющего деятельностью сложного организма института. На каком бы поприще не разворачивал свою деятельность В.В.Фанарджян, его отличают незаурядный талант ученого, неутомимая энергия, работоспособность, требовательность к себе и окружающим.

Редкое природное дарование в сочетании с неутомимым творческим поиском и целеустремленной преданностью науке позволили В.В.Фанарджяну войти в плеяду ведущих ученых. Юбилейный год своей жизни он встречает полный творческих идей и исканий.

Президиум НАН РА, сотрудники Института физиологии им. Л.А.Орбели, вся научная общественность и редакция журнала "Медицинская наука Армении" поздравляют уважаемого Виктора Варфоломеевича с 70-летием и желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.

**СААК АЙРИКОВИЧ
ХАЧАТРЯН****(к 70-летию со дня рождения)**

Исполнилось 70 лет со дня рождения и 48 лет научно-педагогической и общественной деятельности заслуженного деятеля науки РА, председателя Армянской научной ассоциации патофизиологов, доктора медицинских наук профессора Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци Саака Айриковича Хачатряна.

Окончив в 1951 г. лечебный факультет Ереванского медицинского института, С.А. Хачатрян работал практическим врачом в селе Маралик Агинского района Арм.ССР. В 1954 г. он стал ассистентом, в 1963 г. — доцентом, в 1969 г. — профессором, а в 1970 г. — заведующим кафедрой патологической

физиологии Ереванского медицинского института. В 1959 г. С.А. Хачатрян защитил кандидатскую, а в 1968 г. — докторскую диссертации. С 1989 по 1994 г. являлся также председателем Ученого медицинского совета, начальником Главного управления науки и членом коллегии Министерства здравоохранения РА.

Профессор С.А. Хачатрян внес ощутимый вклад в развитие отечественной патофизиологии. Он является автором свыше 200 научных работ, 10 авторских свидетельств и рационализаторских предложений. Выдвинутые им концепции по ряду фундаментальных проблем носят глубокий, всесторонний характер, отличаются аналитическим подходом, масштабностью общебиологических обобщений, что позволяет многие его разработки считать приоритетными.

Особое место в творческой деятельности С.А. Хачатряна занимают исследования, посвященные патофизиологии терминальных состояний и оживления организма. С.А. Хачатрян является одним из основоположников реаниматологической науки в СССР. Впервые им были раскрыты весьма важные патохимические механизмы процесса умирания. Особого внимания заслуживает разработанный им новый метод терапии терминальных состояний и постреанимационного периода, заключающийся в применении инсулина с глюкозой в комбинации с витаминами В₁ и В₁₂. Большой научный и практический интерес представляют результаты исследования этиологии и патогенеза стоматитов. В стоматологической практике нашел широкое применение предложенный им высокоэффективный метод терапии стоматитов с применением витамина В₁₂ и минеральной воды "Джермук". Не менее значимыми являются исследования С.А. Хачатряна, связанные с изучением тонких

патофизиологических и патохимических механизмов действия высокого атмосферного давления на организм. На молекулярном, субклеточном, клеточном, органном уровнях был изучен ряд показателей регуляторных систем организма (сердечно-сосудистая, эндокринная, иммунная и др.). Системный анализ при изучении аспектов инициации и течения кессонной болезни в эксперименте послужил реальной предпосылкой для рекомендации качественно новых подходов симптоматической и патогенетической терапии указанного страдания. С.А. Хачатрян активно участвовал в изучении медицинских аспектов последствий Спитакского землетрясения 1988 г. Особый интерес представляют его исследования в отношении психогенного стресса и синдрома длительного сдавления (краш-синдром), в частности их патофизиологические, патоморфологические, иммунологические и гормональные аспекты.

Научная деятельность профессора С.А. Хачатряна признана не только в нашей стране, но и за рубежом. Он неоднократно представлял советскую патофизиологическую науку на Международных форумах, конгрессах, симпозиумах. За достигнутые успехи в науке С.А. Хачатрян награжден международными медалями. В июле 1998 г. на III Международном конгрессе патофизиологов в Финляндии С.А. Хачатрян был избран членом президиума Международной научной ассоциации патофизиологов.

Саак Айрикович Хачатрян — замечательный педагог-воспитатель, прекрасный лектор. В 1990 г. он удостоен почетного звания «Лучший педагог» Министерства высшего и специального образования СССР. Профессор С.А. Хачатрян является научным руководителем студенческого научного общества университета. Под его руководством были защищены 6 докторских и 34 кандидатских диссертаций. С 1969 г. по настоящее время С.А. Хачатрян является председателем учебно-методической комиссии по медико-биологическим дисциплинам.

Профессор С.А. Хачатрян является крупным организатором медицинской науки. Под его руководством в Ереване были организованы и проведены всесоюзные, международные научные совещания, конференции, конгрессы. С 1984 по 1994 г. профессор С.А. Хачатрян был председателем Специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «патологическая физиология» и проблемной комиссии «Общая патология». С.А. Хачатрян является организатором и руководителем факультета повышения квалификации преподавателей Ереванского медицинского университета. Он является членом редакционной коллегии многих научных журналов, в 1997 г. он был избран вице-президентом Академии медицинских наук РА.

Профессор С.А. Хачатрян отличается большим человеколюбием, оптимизмом, доброжелательностью, широкой эрудицией. Сегодня, в канун своего юбилея, профессор С.А. Хачатрян весь свой богатый опыт и энциклопедические знания вкладывает в благородное и важное дело подготовки молодых кадров и развитие медицинской науки Армении.

Министерство здравоохранения РА, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Армянское научное общество патофизиологов, Научная общественность Армении и редакция журнала «Медицинская наука Армении» сердечно поздравляют Саака Айриковича с юбилеем и желают ему новых творческих успехов.

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 (VDK) 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

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Фанарджян В.В.

ВКЛАД МОЗЖЕЧКА В ОБУЧЕНИЕ.....	5
--------------------------------	---

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Амирханян Дж.Д.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ	14
---	----

Априкян В.С., Галоян А.А.

ИММУНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПОЛИПЕПТИДА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ.....	23
--	----

Григорян В.Г., Агабабян А.Р., Аракелян А.Н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОПЕРАТОРСКОЙ РАБОТЫ.....	31
---	----

Варданян А.Р., Геворкян Д.М., Агаджанов М.И., Симонян М.А.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ПРООКСИДАНТНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНЫ КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ.....	38
---	----

Амирян Л.А., Симонян М.А., Овсепян Г.А., Боросян Р.Г.

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В КРОВИ КРЫС И РЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	43
---	----

Матевосян Р.Ш.

НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.....	50
---	----

Тер-Погосян З.Р.

ДЕЙСТВИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА НА КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА.....	57
--	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамян А.С.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЦА, ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА КЛИНИКУ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
--	----

Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Пашиян С.А., Завгородняя А.М.,
Симосян З.М., Атаян Л.Е., Ерицян Н.Б.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ	67
--	----

Арутюнян В.М., Матевосян А.Г., Вахляев В.Д.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ПРИ ИБС ВО ВРЕМЯ ТЕСТА ПРЕДСЕРДНОЙ СТИМУЛЯЦИИ	72
---	----

Мкртчян Л.Н., Тер-Погосян З.Р., Джилалов Г.А.

ПОПЫТКА УСИЛЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЛИЦ ИЗ ГРУПП РИСКА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	78
--	----

Багдасарян Г.Г., Овсепян Г.А., Симосян М.А., Боросян Р.Г.

СЕЗОННЫЕ СДВИГИ УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ В КРОВИ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ СПОРТИВНОЙ НАГРУЗКИ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН	84
---	----

Сисакян А.С., Торгомян Т.Г.

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ	90
---	----

Оганесян А.Р.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПЛАНТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	94
--	----

Миракян М.Е.

АКТИНОМИКОЗ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ	100
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ

Навасардян Г.А.

ВКЛАД ГРИГОРА ТАТЕВАЦИ В СТАНОВЛЕНИЕ ТЕОРИИ МЕДИЦИНЫ В СРЕДНЕВЕКОВОЙ АРМЕНИИ	104
---	-----

ЮБИЛЕИ

ВИКТОР ВАРФОЛОМЕЕВИЧ ФАНАРДЖЯН

(к 70-летию со дня рождения)	109
------------------------------------	-----

СААК АЙРИКОВИЧ ХАЧАТРЯН

(к 70-летию со дня рождения)	112
------------------------------------	-----

CONTENTS

REVIEWS

Fanardjian V.V.

CEREBELLAR CONTRIBUTIONS TO LEARNING	5
--	---

THEORETICAL MEDICINE

Amirkhanian J.D.

FORMULATION OF A PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SYNTHETIC LUNG SURFACTANT WITH PROMISING THERAPEUTIC POTENTIAL IN HUMANS	14
---	----

Aprikyan V.S., Galoyan A.A.

IMMUNOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE IN BACTERIAL PATHOLOGIES	23
---	----

Grigorian V.G., Aghababian H.R., Arakelian A.N.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BRAIN FUNCTIONAL STATE DURING MODELATION OF OPERATOR'S WORK	31
--	----

Vardanian A.R., Gevorgian D.M., Aghajanyan M.I., Simonian M.A.

ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT METALLOPROTEINS IN RATS BLOOD DURING ALLOXANIC DIABETES	38
---	----

Amiryan L.A., Simonyan M.A., Hoveyan G.A., Boroyan R.G.

METALLOPROTEINS CONTENT IN RAT BLOOD AND THE REGULATORY EFFECT OF ADAPTOGEN VITAGEN IN ACUTE ALCOHOLIC INTOXICATION	43
--	----

Matevosian R.Sh.

SOME SHIFTS OF MYOCARDIUM STRUCTURE AND METABOLISM UNDER THE INFLUENCE OF EXPERIMENTAL NECROSIS OF DIFFERENT ORIGIN	50
---	----

Ter-Pogossian Z.R.

THE ACTION OF EMBRYONIC POLYVALENT MODULATOR ON THE CELL IMMUNITY FACTORS	57
--	----

CLINICAL MEDICINE

Abrahamian A.S.

HEART MATHEMATICAL MODEL ORIENTED ON APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS IN CLINIC	61
---	----

*Nazaretyan E.Ye., Hovsepyan L.A., Pashinyan S.A., Zavgorodnyaya A.M.,
Simonyan Z.M., Atayan L.Ye., Yeritsyan N.B.*

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND PREGNANCY	67
--	----

Haroutyunian V.M., Matevossian A.G., Vakhlaev V.D.

CENTRAL HEMODYNAMICS AND CARDIAC CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE UNDER THE ATRIAL STIMULATION TEST	72
--	----

Mkrtchian L.N., Ter-Poghossian Z.R., Jilavian G.A.

THE EXPERIENCE OF INTENSIFICATION OF NONSPECIFIC IMMUNITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS AND RISK GROUP PERSONS	78
---	----

Bagdassarian H.G., Hoveyan G.A., Simonian M.A., Boroyan R.G.

SEASONAL SHIFTS OF METALLOPROTEINS LEVEL IN THE BLOOD OF SPORTSMEN AFTER SPORTIVE LOAD UNDER THE INFLUENCE OF ADAPTOGEN VITAJEN	84
--	----

Sissakyan H.S., Torgomyan T.G.

LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL FUNCTION AT HYPERTHYROIDISM	90
---	----

Hovanissyan A.R.

MODERN REPLANTATION ASPECTS OF LOWER EXTREMITY	94
--	----

Mirakian M.Ye.

MANDIBULOFACIAL ACTINOMYCOSIS	100
-------------------------------------	-----

INFORMATION

Navasardian G.A.

GRIGOR TATEVATSI'S CONTRIBUTION IN PROCESS OF FORMATION OF ARMENIAN MIDDLE AGES MEDICAL THEORETICAL IDEAS	104
--	-----

ANNIVERSARIES

FANARDJIAN V.V. (on the 70th Birthday Anniversary)	109
--	-----

KHACHATRIAN S.A. (on the 70th Birthday Anniversary)	112
---	-----