

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ  
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ  
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

**Редакционная коллегия**

**Главный редактор** *В.П. Акопян*

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

Ответственный секретарь *Э.А. Оганян*

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

**Редакционный совет**

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



## **Editorial Board**

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

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

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

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

## **Editorial Advisory Council**

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



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.3.618.119

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Н.Б.Шахвердян, Г.А.Бегларян, В.Г.Фролов

*/Университетский Центр планирования семьи и сексуального здоровья/  
375025 Ереван, ул. Абовяна, 54*

*Ключевые слова:* преждевременные роды, невынашивание беременности, токолиз,  $\beta$ -миметики, партусистен

На современном этапе развития медицины преждевременные роды продолжают оставаться одной из основных проблем акушерства [39]. По данным Е.А.Чернухи [11], частота невынашивания беременности (преждевременных родов) составляет 5–12% и не имеет тенденции к снижению.

За последние 30 лет во Франции преждевременные роды составляют 5,9%, несмотря на разработанные новые методы профилактики и лечения угрозы прерывания беременности [35].

Приведенные данные подчеркивают актуальность поиска эффективных и безопасных токолитических препаратов, уточнения методик, концентраций и сочетаний используемых средств при угрозе прерывания беременности [14,34].

Некоторые авторы, рассматривая вопрос целесообразности внутривенной токолитической терапии при угрозе прерывания беременности [37], считают, что назначаемая инфузионная терапия является симптоматическим лечением, не затрагивающим этиопатогенетические звенья патологического процесса. Целесообразным, с точки зрения исследователя, считается использование аппликаций  $\beta$ -миметиков на участки, являющиеся пейсмекерами [38].

Schneider Н. и соавт. [36] основными причинами преждевременных родов считают: разрыв плодного пузыря (32,4%), гипертония как фактор, обуславливающий прерывание беременности (15,6%), многоплодная беременность (14,4%), пороки развития плода (9,8%) и кровотечения из половых путей в третьем триместре беременности (6,4%). Исходя из того, что основными патогенетическими факторами при этом авторы считают инфекцию, патологическую плацентацию, патологию плода и матки, при лечении угрозы прерывания беременности они предлагают ис-



пользовать медикаментозный комплекс, состоящий из токолитиков, стероидов и антибиотиков.

Установлено, что активация  $\alpha$ -адренорецепторов и блокада  $\beta$ -адренорецепторов приводят к усилению, а блокада  $\alpha$ -адренорецепторов или стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов — к торможению сократительной функции матки. Поэтому при угрозе преждевременных родов целесообразно применение различных лекарственных средств нейротропного и миотропного действия. В результате многочисленных исследований в качестве токолитиков был предложен целый ряд препаратов, оказавшихся неэффективными [6].

В последние годы в акушерской практике широкое применение при угрозе преждевременных родов получили  $\beta$ -адреностимуляторы [19]. В настоящее время  $\beta_2$ -миметические препараты считаются наиболее эффективным средством для лечения и профилактики угрозы прерывания беременности. Механизм действия последних обусловлен стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов, что ведет к повышению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ путем активации фермента аденилатциклазы. Повышение уровня цАМФ индуцирует обратный ток ионов кальция в депо, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры матки [3].

Наиболее широкое клиническое применение нашли такие  $\beta_2$ -миметики, как партусистен, бриканил, сальбутамол, гинипрал, эффективность которых достигает 86%. Противопоказаниями к их применению являются: порок сердца, нарушение сердечного ритма, тиреотоксикоз, глаукома [3].

Ivanov S., используя для сохранения беременности внутривенное введение партусистена, сообщает о следующих результатах: при исходной частоте маточных сокращений 3 и более за 10 мин в первые 120 мин от начала терапии в 50% наблюдений схватки не регистрировались, а в дальнейшем эффективность достигала 82,61%. Причем, одним из основных критериев эффективности терапии автор считает своевременность ее начала [27].

В то же время, несмотря на то, что  $\beta$ -миметики используются в акушерской практике на протяжении последних 20 лет, многие вопросы, касающиеся методики их применения, влияния на организм матери и плода, остаются дискуссионными [28].

Так, в США наибольшую популярность приобрел препарат из группы  $\beta$ -миметиков — тербуталин. Однако по настоящее время нет однозначного мнения о целесообразности его применения при проведении токолитической терапии. Ряд авторов считают его использование безопасным и эффективным и рекомендуют повсеместное и широкое его использование [28]. Elliott J.P. и соавт. также считают тербуталин безопасным и эффективным средством для проведения токолиза у возрастных первородящих и при наличии многоплодной беременности [16].

В то же время противоположной точки зрения в плане эффективности тербуталина как токолитика придерживаются Guinn D.A. и соавт.



[22]. Известно, что  $\beta$ -миметики могут вызывать такие побочные эффекты как тахикардия, тремор рук, мышечная слабость, снижение артериального давления, тошнота, рвота. Данные осложнения обусловлены тем, что  $\beta$ -адреномиметики неспецифичны только для  $\beta$ -рецепторов матки, а действуют одновременно на  $\beta$ -рецепторы других органов. Отмечено, что побочные явления уменьшаются под влиянием изоптина (верапамил) — 30 мг внутривенно [5].

В условиях эксперимента партусистен может оказывать эмбриотоксическое действие. Leduc D. и соавт. сообщают о развитии легочного отека при проведении токолитической терапии с использованием фенотерола [29]. Fontaine P. и соавт. описывают случай заболевания беременной женщины гепатитом, развившимся после введения высокой дозы фенотерола в третьем триместре беременности [20]. Имеются сообщения о развитии токсического эпидермального некролиза у женщины, которой проводилась сохраняющая терапия с использованием ритодрина, индометацина и бетаметазона [13].

Von Mandach U. и соавт., изучая особенности фармакокинетики фенотерола у беременных женщин, не обнаружили значительной разницы концентраций в течение 24 ч токолиза препарата у пациенток и волонтеров мужского пола. Определяющими факторами при этом авторы считают вес и гестационный срок [41].

Исключительный интерес в связи с широким применением  $\beta$ -адреномиметиков приобретают исследования, посвященные изучению состояния сердечно-сосудистой системы у беременных [1]. Так, если при токолизе партусистеном отмечены нарушения сердечного ритма плода и беременной, то, по данным А.Н. Стрижакова и соавт., с этих позиций предпочтительно использование гинипрала. Причем, уменьшение частоты сердечных сокращений плода и повышение вариабельности базального ритма, по мнению авторов, в данном случае является вторичным по отношению к снижению периферической сосудистой резистентности. Гинипрал — препарат, который избирательно действует на  $\beta$ -адренорецепторы миометрия и лишь в незначительной степени оказывает влияние на  $\beta$ -рецепторы миокарда беременной [9].

$\beta$ -адреномиметики имеют определенное влияние на углеводный обмен. Благодаря своим гликолитическим свойствам они быстро оказывают выраженное влияние на содержание сахара в крови, усиливая склонность к кетоацидозу и резистентность к инсулину. Повышение уровня сахара в крови является постоянной реакцией у беременных, которым внутривенно вводятся  $\beta$ -адреномиметики, поэтому рекомендуется до начала терапии и в динамике определять уровень сахара в крови или плазме [4].

Gunter H.H. и соавт. [1] при проведении токолитической терапии путем перорального введения фенотерола выявили раннее повышение уровня ин-



сулина, незначительное повышение концентрации С-пептидов с сопутствующим снижением показателя С-пептиды/инсулин [23].

Учитывая, что калий, будучи основным катионом внутриклеточного пространства, играет важную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, почек, поляризации клеточной мембраны, в последние годы большое значение придавалось изучению водно-электролитного равновесия при использовании  $\beta$ -адреномиметиков [1].

Adam K. и соавт. [12] при инфузии  $\beta$ -миметиков, в частности тербуталина, который ведет к снижению калия ионизированного и общего калия в плазме, рекомендуют при применении  $\beta$ -адреномиметиков вести постоянное наблюдение за водно-электролитным состоянием.

В то же время Hildebrandt R. и соавт. [25], определяя уровень калия в крови в зависимости от длительности токолиза и доз фенотерола, пришли к иному выводу. Изучая уровень калия в крови, который в среднем составил  $2,88 \text{ mmol/L}$  до начала терапии, авторы не выявили патологических изменений как через 2 ч токолиза при концентрации фенотерола от 320 до  $1164 \text{ ng/L}$ , так и через 24 ч при концентрации препарата от 200 до  $2504 \text{ ng/L}$ . Исследователи допускают, что снижение уровня калия могло продолжаться в течение первых 24 ч, однако считая при этом, что, возможно, развивающаяся гипокалиемия при лечении преждевременных родов не является причиной сопутствующих осложнений. Определяющим фактором при этом является не доза введенного токолитика, а исходный уровень калия [25]. Абрамченко В.В. [1] считает нецелесообразным при введении  $\beta$ -адреномиметиков одновременное назначение калия. Е.А.Чернуха [11] считает указанные метаболические изменения не обязательными, но возможными.

Изучение влияния непрерывного внутривенного токолиза с использованием  $\beta_2$ -миметиков на эритропоэз показало, что в течение 48 ч от начала терапии у женщин наблюдалось снижение гематокрита на 14%, повышение уровня эритропоэтина — на 88.7%. Повышение эритропоэза отражено в увеличении количества ретикулоцитов. Следует отметить, что была выявлена существенная корреляция между введенной дозой препарата и возрастанием уровня эритропоэтина [26].

Gleiter С.Н. и соавт. [21], изучая влияние внутривенного введения фенотерола на концентрацию эритропоэтина, установили, что при скорости введения препарата  $2 \text{ мкг/мин}$  концентрация эритропоэтина удвоилась через 24 ч. Указанная тенденция наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения (48 ч). Авторы отмечают значительное снижение уровня калия уже в первые часы терапии, в то время как возрастания концентраций плацентарного лактогена выявлено не было.

Данные литературы о влиянии  $\beta_2$ -адреномиметиков на общую гемодинамику беременных и маточно-плацентарный кровоток также неоднозначны. Некоторые авторы считают, что  $\beta_2$ -адреномиметики улучшают маточно-плацентарное кровообращение как за счет расслабления миометрия, так и благодаря расширению артериол и увеличению кровотока. Однако в



литературе имеются сообщения о том, что такие  $\beta_2$ -миметики, как партусистен и бриканил, могут вызывать тяжелые фетальные осложнения — тахикардию, нарушение сердечного ритма, развитие сердечной недостаточности вследствие их непосредственного воздействия на адренорецепторы сердца плода [9].

Имеются также данные, свидетельствующие, что  $\beta_2$ -миметики улучшают маточно-плацентарное кровообращение, ускоряют кровоток в межворсинчатом пространстве и нормализуют состояние плода. При этом отмечено возрастание в крови уровня плацентарных гормонов [5,8].

А.Н.Стрижаков и соавт. [9] считают, что полученные ими данные убедительно свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния  $\beta_2$ -миметиков, а именно гинипрала, на состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Было выявлено достоверное снижение периферической резистентности в плодовой части плаценты. Однако механизм изменения кровотока в артерии пуповины при введении  $\beta$ -миметиков остался недостаточно ясным [9].

А.А.Агаджанова и соавт. [3] рекомендуют назначать препараты группы  $\beta$ -миметиков, в частности вентокол и савентол, при лечении плацентарной недостаточности.

Н.В.Стрижова и соавт. [10], используя гинипрал при дискоординации родовой деятельности и начальных признаках гипоксии плода, корректировали патологическую сократительную деятельность матки — признаки гипоксии плода при этом исчезали.

Таким образом, до сегодняшнего дня нет однозначного мнения об эффективности  $\beta$ -миметиков, методик их применения, влияния на организм матери и плода.

Поиск новых эффективных и безопасных токолитических препаратов, а также методик их применения при угрозе прерывания беременности остается нерешенной проблемой современного акушерства. Научные и практические изыскания в указанных направлениях продолжаются [6,14,34].

Необходимо подчеркнуть, что оптимизация фармакотерапии достигается не только путем создания и внедрения в клиническую практику новых, но и рационализацией применения уже существующих лекарственных препаратов [2]. Имеются сообщения о безуспешных попытках использования в качестве токолитиков таких препаратов, как антагонисты ионов кальция — нифедипин и дилтиазем [17]. На сегодняшний день при угрозе прерывания беременности широкое клиническое применение получил сульфат магния [31].

Levan A.L. и соавт. [30] считают длительное применение при токолитической терапии сульфата магния сопутствующим фактором в плане развития у больных остеопороза и рекомендуют при длительном постельном режиме и использовании при сохранении беременности указанного препарата параллельное назначение кальция.



Масонес G.A. и соавт. [33], проведя сравнительный анализ токолитической терапии с использованием сульфата магния и  $\beta$ -миметиков, отметили существенное различие между ними по наличию побочных эффектов. Но в то же время авторы считают, что имеющиеся данные на сегодняшний день недостаточны для рационального выбора между этими средствами.

Herzog S. и соавт. с целью определения наиболее эффективного метода проведения токолиза с наименьшим числом побочных эффектов сравнили три вариации: непрерывное внутривенное введение фенотерола с параллельным пероральным назначением сульфата магния; сочетанное внутривенное введение партусистена и сульфата магния и пульсирующее внутривенное введение  $\beta$ -миметика и перорально сульфата магния. Используя в качестве критерия определение систолического и диастолического давления, уровня калия, водного баланса, авторы пришли к выводу, что наиболее эффективным и безопасным является использование пульсирующего введения фенотерола с пероральным назначением сульфата магния [24].

Имеются сообщения о достаточной эффективности в эксперименте антагониста окситоцина — атозибана (atosiban) [42].

Ряд авторов при проведении токолитической терапии пытались использовать нитроглицерин. Однако, как показал ряд исследований, эффективность внутривенного введения нитроглицерина была недостаточной и несопоставимой с эффективностью при традиционном использовании сульфата магния. В то же время гемодинамические сдвиги, проявляющиеся в виде гипотонии, у пациенток, получивших нитроглицерин, были отмечены в 25% наблюдений [17].

Имеются сообщения об успешном использовании трансдермальных аппликаций нитроглицерина при проведении сохраняющей терапии [15].

Масонес G.A. [32] и соавт., не оспаривая возможности возрастания риска развития у новорожденных внутрижелудочкового кровотечения и некротического энтероколита при использовании в качестве токолитического агента индометацина, считают целесообразным его использование на сроках гестации 32 недели и менее. Авторами в 1000 наблюдений указанных осложнений отмечено не было.

Vermillion S.T. и соавт. [40] считают, что при проведении токолитической терапии с использованием индометацина необходимо еженедельное эхокардиографическое исследование плода независимо от гестационного возраста, ввиду возможного индометацин-индуцированного дуктального сужения. В зависимости от полученных данных авторы рекомендуют решать вопрос о дальнейшей целесообразности и продолжительности проводимой терапии.

Таким образом, как видно из вышеприведенных данных, на современном этапе развития акушерства, многие вопросы выбора оптимальных токолитиков, их сочетаний, методик использования, влияния на организм матери и плода продолжают оставаться дискуссионными и требуют их разрешения.

*Поступила 15.09.99*



Ն.Բ.Շահվերդյան, Գ.Ա.Բեգլարյան, Վ.Գ.Ֆրոլով

Բժշկագիտության զարգացման արդի փուլում հղիության կրեախախտը շարունակում է մնալ մանկաբարձության հիմնախնդիրներից մեկը:

Հղիությունը պահպանող բուժման տակտիկային վերաբերող մի շարք հարցեր մնում են փնտռելի: Արգանդի կծկողական գործունեությունն ընկճելու նպատակով կիրառվում են մեյրոտորայ և միոտորայ ազդեցության տարբեր դեղամիջոցներ: Ժամանակակից մանկաբարձության մեջ լայն տարածում են ստացել  $\beta_2$ -ադրենա-միմետիկները:

Վերոհիշյալ դեղամիջոցների կիրառմանը, հնարավոր կողմնակի էֆեկտներին և բարդություններին վերաբերող մի շարք հարցեր առ այսօր մնում են փնտախարույց:

Պարտուսիստենը կարող է առաջացնել հաճախասրտություն, ձեռքերի դող, սրտխառնոց, մկանային թուլություն, զարկերակային ճնշման անկում, փսխում, հիպերգլիկեմիա, հիպոկալիեմիա:

Գրականության մեջ նկարագրված են թոքերի այտուցի, հեպատիտի, տոքսիկ էպիլեքմալ մեկրոլիզի զարգացման դեպքեր այն հղիների մոտ, որոնց հղիությունը պահպանելու նպատակով նշանակվել են  $\beta_2$ -միմետիկներ:

Փորձի պայմաններում պարտուսիստենը կարող է ունենալ էմբրիոտոքսիկ ազդեցություն: Տարբեր տոկոլիտիկների արդյունավետության վերաբերյալ առ այսօր հայտնի տվյալները անբավարար են այդ դեղամիջոցների ռացիոնալ ընտրության համար:

Այսպիսով, արդի մանկաբարձության չլուծված խնդիրը ոչ միայն արդյունավետ և անվտանգ տոկոլիտիկների որոնումն է, այլ և արդեն հայտնի դեղամիջոցների կիրառման մեթոդների, խտությունների և զուգակցումների ճշգրտումը:

## SOME ASPECTS OF TOCOLYTIC THERAPY IN MODERN OBSTETRICS

N.B.Shahverdian, G.A.Beglarian, V.G.Frolov

At the present stage of development of medicine premature delivery continues to remain one of the basic problems of obstetrics. A number of questions concerning tactics of realization of keeping those remains disputable.

For reduction of contractile activity of uterus there are applied various medical means of neurothrope and myothrope actions. In modern obstetrics for this purpose  $\beta_2$ -adrenostimulators are still used. Some questions of possible side effects and complications of application of  $\beta_2$ -mimetics remain disputable till present.

Partusysten can cause tachycardia, trembling of hands, muscular weakness, decrease of blood pressure, nausea, vomiting. There are cases of development of pulmonary edema, hepatitis in pregnant women, development of toxic epidermal necrolysis at application of  $\beta_2$ -mimetics. In conditions of experiment partusysten can render embryotoxic action.

The data available nowadays on efficiency of such  $\beta_2$ -mimetics as tocolytics are insufficient for rational choice of preparation.

Thus, as unsolved task of modern obstetrics remains the problem of search of effective and safe tocolytic preparations, and specification of techniques, their concentration and combinations at treatment of the threat of interruption of pregnancy.



# ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Перинатальная фармакология. СПб, 1994.
2. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. СПб, 1996.
3. *Агаджанова А.А., Стадник И.А.* Акуш. и гинек., 1996, 4, с. 47.
4. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска. М., 1989.
5. *Кудрина Е.А.* Дис. канд. М., 1978.
6. *Кулаков В.И., Голубев В.А.* Акуш. и гинек., 1995, 2, с.3.
7. *Савельева Г.М., Федорова М.В.* Плацентарная недостаточность. М., 1991.
8. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. М., 1997.
9. *Стрижаков А.Н., Медведев М.В., Ковалева Л.Г.* Акуш. и гинек., 1993, 2, с.24.
10. *Стрижова Н.В., Саид Хамдан, Туминова С.Н., Комарова Е.Е.* Акуш. и гинек., 1993, 2, с. 30.
11. *Чернуха Е.А.* Родовой блок. М., 1999.
12. *Adam K., Ou C.N., Cotton D.B.* Fetal. Diagn. Ther., 1993, 8, 3, p.187.
13. *Claessens N., Delbeke L., Lambert J. et al.* Dermatology, 1998, 196, 4, p. 461.
14. *Crowther C.A. Baillieres.* Clin. Obstet. Gynaecol., 1998, 12, 1, p. 67.
15. *David M., Gungor L., Lichtenegger W.* Zentralbl. Gynakol., 1998, 120, 3, p. 126.
16. *Elliott J.P., Flynn M.J., Kaemmerer E.L., Radin T.G.* J.Reprod.Med., 1997, 42, 11, p. 687.
17. *El-Sayed Y.Y., Holbrook R.H.Jr., Gibson R. et al.* J. Matern. Fetal. Med., 1998, 7, 5, p. 217.
18. *El-Sayed Y.Y., Riley E.T., Holbrook R.H.Jr. et al.* Obstet. Gynecol., 1999, 93, 1, p. 79.
19. *Engelhardt S., Zieger W., Kassubek J. et al.* J.Clin. Endocrin. Metab., 1997, 82, 4, p. 1235.
20. *Fontaine P., Gehenot M., Goffin P. et al.* Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 174, 5, p. 1647.
21. *Gleiter C.H., Schreeb K.H., Goldbach S., et al.* Br.J.Clin. Pharmacol., 1998, 45, 2, p. 157.
22. *Guinn D.A., Goepfert A.R., Owen J. et al.* Am.J.Obstet. Gynecol., 1998, 179, 4, p. 874.
23. *Gunter H.H., Nitschmann A., Balks H.J. et al.* Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch., 1995, 35, 4, p.215.
24. *Herzog S., Cunze T., Osmers R., Kuhn W.* Gynakol. Geburt. Rundsch., 1995, 35, 1, p. 73.
25. *Hildebrandt R., Weitzel H.K., Gundert-Remy U.* J.Perinat.Med., 1997, 25, 2, p. 173.
26. *Huttner C., Breyman C., Huch R., Huch A.* Z.Geburtshilfe. Neonatol., 1998, 202, 5, p. 192.
27. *Ivanov S.* Akush.Ginek. (Sofia), 1997, 36, 2, p. 9.
28. *Lam F., Elliott J., Jones J.S. et al.* Obstet.Gynecol. Surv., 1998, 53, 1, p. 85.
29. *Leduc D., Naeije R., Leeman M. et al.* Intensive Care. Med., 1996, 22, 11, p. 1280.
30. *Levan A.L., Chan L., Wapner R.J.* Am.J. Perinatol., 1998, 1, p. 43.
31. *Lewis D.F., Bergstedt S., Edwards M.S. et al.* Am.J.Obstet. Gynecol., 1997, 77, 4, p. 742.
32. *Macones G.A., Robinson C.A.* Am.J.Obstet.Gynecol., 1997, 177, 4, p. 819.
33. *Macones G.A., Sehdev H.M., Berlin M. et al.* Obstet.Gynecol. Surv., 1997, 52, 10, p. 652.
34. *Palta M., Sadek M., Lim T.S. et al.* Am.J.Perinatol., 1998, 15, 2, p. 87.
35. *Rozenberg P.* Bull. Acad. Natl. Med., 1998, 182, 7, p. 1455.
36. *Schneider H., Naiem A., Malek A., Hanggi W.* Geburtshilfe. Frauenheilkd., 1994, 54, 1, p. 12.
37. *Spatling L. Z.* Geburtshilfe. Neonatol., 1997, 201, 5, p. 182.
38. *Spatling L. Z.* Geburtshilfe. Neonatol., 1997, 201, 1, p. 25.
39. *Strobel E.* Fortschr. Med., 1997, 115, 19, p. 28.
40. *Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G., Wiles H.B.* Am.J. Obstet.Gynecol., 1997, 177, 2, p.256.
41. *von Mandach U., Boni R., Danko J. et al.* Arzneimittelforschung., 1995, 45, 2, p. 186.
42. *Williams P.D., Bock M.G., Evans B.E. et al.* Adv.Exp.Med.Biol., 1998, 449, p. 473.



## РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ, ИММУННОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ

А.В.Акопян, Р.К.Маллина

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

**Ключевые слова:** мелатонин, нейроэндокринная регуляция, иммуноцитокнины, половые гормоны

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в современной эндокринологии, биологическая значимость и механизм действия многих гормонов изучены недостаточно. Деятельность ряда желез внутренней секреции подвержена циркадианной и сезонной ритмичности. В указанном плане в поддержании многих интегративных функций организма, также подверженных циклическому течению, немаловажная роль отводится мелатонину. Как известно, основным источником синтеза мелатонина являются эпифиз и зрительный аппарат [34,60]. Иннервация эпифиза осуществляется симпатической нервной системой [8,48,49], хотя в последнее время появились данные о парасимпатической его иннервации [12]. Так, парасимпатическая система осуществляет свое ингибиторное действие на синтез мелатонина посредством глутаминовой кислоты [7,12], в то время как активация симпатической нервной системы приводит к усиленной выработке мелатонина.

Известно, что мелатонин продуцируется из серотонина по типу "импульсной секреции", где серотонин-N-ацетилтрансфераза является разрешающим ферментом, контролирующим скорость этого процесса. Активность указанного фермента значительно возрастает ночью [59] (схема 1).

Весьма парадоксальным представляется тот факт, что на фоне активации парасимпатической нервной системы в ночное время происходит синтез мелатонина, в выработке которого заинтересованы механизмы, стимулирующие деятельность симпатической нервной системы. В данном конкретном случае не исключено, что в реализации действия данного фермента заинтересованы циклические временные процессы, в основе которых лежит "асинхронная", но биологически целесообразная координация деятельности обеих систем.



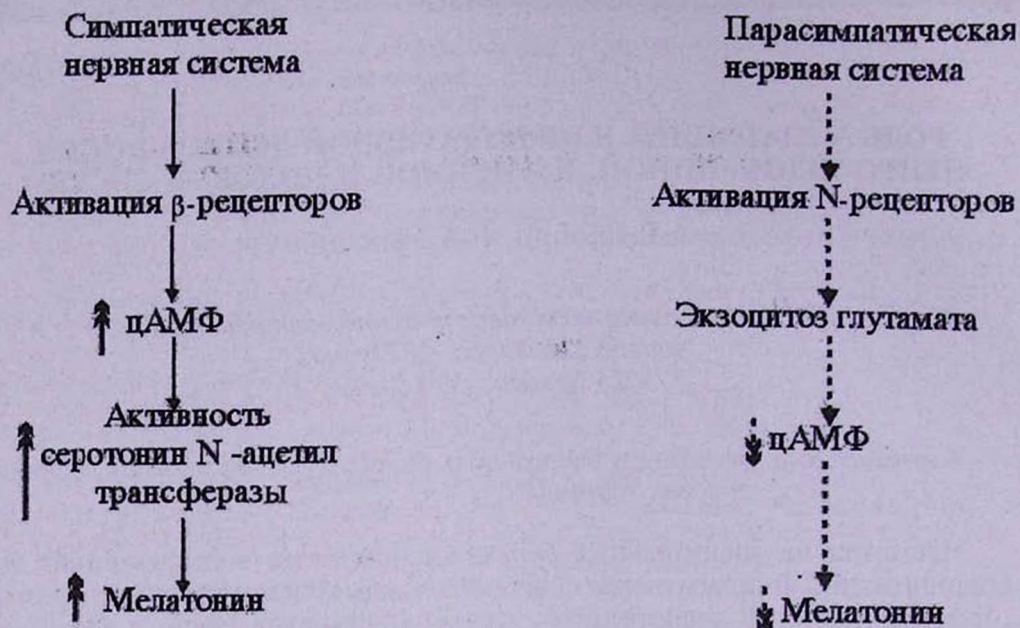


Схема 1

Методами иммунофлюоресценции с использованием меченых специфических антисывороток [8] удалось показать, что эпифиз наряду с симпатическими и парасимпатическими волокнами содержит также вазопрессинные, кальцитонин-ген-регулирующие, нейропептид-Y и вазоинтестинальнопептидные волокна.

Центральные и периферические эффекты мелатонина реализуются путем формирования тесной функциональной связи на уровне нервной, эндокринной и иммунной систем. Тем самым допускается существование автономной нейро-иммуно-эндокринной петли. Образующийся мелатонин циркулирует в крови и в основном оказывает ингибирующее действие на периферические железы непосредственно или через рилизинг-факторы [6,33,35,39,50,51].

Имеются данные, согласно которым мелатонин оказывает ингибирующее влияние на функцию периферических желез внутренней секреции: надпочечников (кортизол), щитовидной железы (тироксин), половых желез (эстрогены, прогестерон). Указанный ингибирующий эффект реализуется двумя механизмами: посредством подавления выработки рилизинг-факторов в гипоталамусе и путем прямого действия мелатонина на органы-мишени [14,16,35,37,42,50]. Прямое действие мелатонина происходит благодаря существованию на органах-мишенях специфических рецепторов. Так, обнаружены два типа рецепторов мелатонина на цитоплазматических мембранах ряда внутренних органов: ML-1 и ML-2 [41,43]. Эти рецепторы характеризуются в основном различными аф-



финными свойствами в отношении ряда фармакологических препаратов, производных серотонина (предшественников).

Рецептор ML-1 выявляется в основном в мозговой ткани и связан с G-белком гианлатциклазной системы; ML-2 обнаружен на поверхности лимфоцитов тимуса, лимфоцитарных клеток селезенки, секреторного аппарата ряда половых желез. ML-2-рецептор связан с фосфоинозитной системой [43].

В последнее время учеными многих стран уделяется большое внимание изучению функциональной связи мелатонина с иммунной, половой и опиатной системами [4,6,15,16,20,33,36,38,50]. Полученные авторами данные мы считаем целесообразным представить в виде схемы (схема 2).

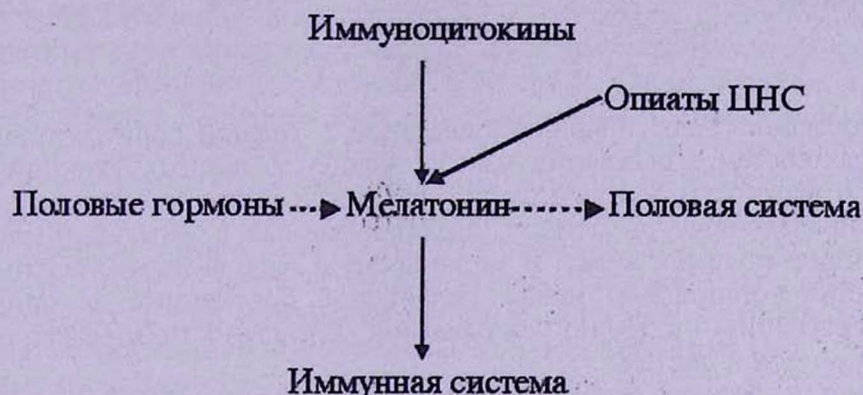


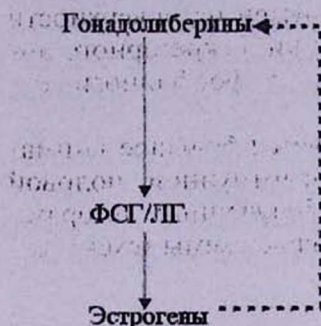
Схема 2

Как известно, принцип обратной связи лежит в основе выработки или ингибиции ряда пептидных и стероидных гормонов. Так, в условиях гиперпродукции периферическими железами внутренней секреции конкретных гормонов ингибируется стимулирующее влияние центральных нейромедиаторов, функционирующих в гипоталамусе и гипофизе (рилизинг- и гормонстимулирующие факторы).

Таким образом, деятельность эндокринной системы на всех уровнях ее структурной организации находится в динамическом равновесии, обеспечивая тем самым гормональный гомеостаз организма. Именно поэтому поиск новых функциональных петель, обеспечивающих интегративную деятельность желез внутренней секреции, представляется весьма актуальным в современной медицине. В этой связи заслуживают внимания сведения, касающиеся роли мелатонина в регуляции гонадотропных гормонов [2,4,6,14,20,50], которые, как было ранее установлено, регулируются лишь по классическому типу, т. е. по принципу обратной связи (схема 3).



### Классический путь



### Новая функциональная петля



Схема 3

В последние годы появились сведения о важной роли цитокинов и опиатных систем в регуляции многих жизненно важных функций организма. В частности, широко дискутируются аспекты, связанные с влиянием определенных цитокинов, вырабатываемых в иммунной системе, на функцию половых желез. В то же время в ряде фундаментальных исследований установлены новые механизмы, основанные на принципе взаиморегуляции в условиях "синхронной" деятельности эпифиза, опиатной и иммунной систем.

Имеются данные, согласно которым мелатонин способен усиливать выработку цитокинов [16,52,53], которые играют огромную роль в деятельности половой системы [4,20,57,58]. Опиаты, вырабатываемые в структурах головного мозга, способны повышать выделение пролактина и блокировать секрецию ЛГ и ФСГ. Опиатные пептиды способны также регулировать синтез мелатонина. Так, обнаружены рецепторы для опиатов на пинялоцитах [54–56]. Те же авторы установили, что при взаимодействии опиатов с этими рецепторами возрастает экспрессия фермента N-ацетилтрансферазы, ответственного за синтез мелатонина из серотонина.

Анализ представленных литературных данных открывает широкие перспективы в плане дальнейшего изучения функции эпифиза в интегративной деятельности новых жизненно важных функций организма. Весьма информативные сведения в плане модуляторного действия мелатонина на половые железы допускают, на наш взгляд, существование новой автономной функциональной петли, в деятельность которой включается также иммунная система. Так, мелатонин подавляет гонадотропный рилизинг-фактор, тормозит выработку половых гормонов, в то время как эстрогены по принципу обратной связи ингибируют синтез мелатонина пинялоцитами. Учитывая то обстоятельство, что многие



биологически активные факторы центрального генеза, в том числе и опиатные пептиды, оказывают стимулирующее действие на секреторные клетки эпифиза, весьма важной нам представляется роль периферических половых гормонов, которые по принципу обратной связи опосредованно через мелатонин участвуют в выработке гипоталамусом гонадотропных рилизинг-гормонов. Наличие подобного механизма тем более биологически целесообразно, поскольку в организме по-видимому задействован другой механизм, аналогичный действию опиатных пептидов, который в конечном итоге приводит к подавлению выработки ЛГ в гипофизе. Этот эффект, действующий на уровне гипофиза, тормозящий ЛГ, а возможно, и ФСГ, на наш взгляд, реализуется поэтапно следующим образом. Избыточное поступление мелатонина в кровь сопровождается синтезом цитокинов IL-3, -4, -6, -10, которые в данном конкретном случае опосредованно ингибируют ЛГ в гипофизе. С другой стороны, конкретные цитокины (IL-2 и колониестимулирующий фактор-CSF) стимулируют функцию мелатонина в эпифизе. Таким образом, в данном случае создается порочный круг, опосредованный периферическими цитокинами, в котором мелатонин играет важную роль в ингибции ФСГ и ЛГ и тем самым половых гормонов. Именно поэтому обнаруженные данные, свидетельствующие в пользу ингибиторного влияния эстрогенов на мелатонин, трудно переоценить. Считаем также целесообразным отметить еще одно немаловажное обстоятельство, связанное с однонаправленностью действия иммуноцитокинов и опиатных пептидов на секреторные клетки эндокринной системы, вырабатывающие ФСГ, ЛГ и эстрогены. Не исключено, что в реализации этого эффекта важную роль играют опиаты, вырабатываемые на периферии, поскольку факт выработки клетками лимфоидного ряда (тимоциты, лимфоцитарные популяции селезенки и лимфоузлы) опиатных пептидов считается установленным.

Мелатонин способен регулировать не только синтез или секрецию гонадотропных гормонов, но и других гормонов периферического генеза. Давно известно о взаимоотношениях между мелатонином, кортизолом и тироксином [33,35,37,51].

Имеются единичные сведения о стимулирующем влиянии вазопрессина на нейроэндокринную функцию эпифиза. Так, обнаружены рецепторы вазопрессина на мембранах пинялоцитов. При введении агонистов вазопрессина увеличивалось содержание мелатонина в крови. Кроме того, в сосудах обнаружены рецепторы к мелатонину [5] и вазопрессину. Согласно данным литературы, мелатонин оказывает прямое модулирующее действие на сосудистую систему путем регуляции тонуса сосудов. Следовательно, не исключается наличие взаимосвязи между мелатонином и сосудистой стенкой, опосредованной вазопрессином; нельзя исключить также синхронную деятельность обоих гормонов. Не исключено, что мелатонин опосредует многие эффекты, связанные с пролактином, поскольку эпифизарный гормон по структуре весьма схож с соматотропным гормоном. Нельзя исключить также стимулирующее



влияние мелатонина на гормональную функцию молочной железы, связанное с выработкой пролактина. Возможная функциональная связь опосредуется через медиаторную функцию иммунной системы. К сожалению, сведений о прямом влиянии мелатонина на секреторный процесс молочной железы в доступной нам литературе мы не обнаружили. В то же время мы располагаем конкретными данными, которые свидетельствуют в пользу существования подобной функциональной взаимосвязи. Так, известно, что мелатонин на периферии стимулирует выработку IL-2, -4, -6, -10 и  $\gamma$ -TNF [9,53,62]. В то же время IL-2, -4 выступают в качестве модуляторов, обеспечивающих синтез пролактина, при этом и мелатонин, и пролактин активно участвуют в процессах активации и синтеза тимulina [36]. Известно также, что, помимо тимulina, пролиферация и дифференциация Т-лимфоцитов может осуществляться и благодаря мелатонину. Не исключено, что в процессе дифференциации Т-лимфоцитов, сопровождающемся синтезом IL-2 и CSF, происходит стимуляция пиниалоцитов, тем более что IL-2, CSF способны проникать из периферии через ГЭБ и оказывать стимулирующее влияние на процессы секреции мелатонина.

Считаем целесообразным обсудить еще один возможный механизм модулирующего влияния мелатонина на иммунокомпетентные клетки. Имеются весьма информативные данные, согласно которым многие эффекты тимulina реализуются только при оптимальной концентрации цинка в организме. С другой стороны, есть сведения, свидетельствующие, что мелатонин принимает активное участие в метаболизме цинка в организме млекопитающих, причем эффект мелатонина реализуется опосредованно через кортизол [44]. По мнению указанных авторов, кортизол стимулирует процессы метаболизма цинка, вследствие чего содержание цинка в крови заметно понижается, и соответственно понижается активность тимulina. Поскольку мелатонин избирательно ингибирует продукцию стероидов в надпочечниках, в том числе и секрецию кортизола, в крови при известных обстоятельствах поддерживается относительно высокий уровень цинка, обеспечивающий различные биологические эффекты тимulina на клетки иммунной системы. Не исключена также возможность автономной реализации процессов всасывания цинка в желудочно-кишечном тракте, опосредованных синтезом мелатонина *insitu* (схема 4).

Существует мнение, согласно которому мелатонин активно участвует также в поддержании кальциевого гомеостаза, поскольку, как нами было отмечено выше, эпифиз обладает также нейросекреторными волокнами, концевые отделы которых вырабатывают медиатор, ответственный за синтез кальцитонина, реализуемый на генетическом уровне. Имеются сведения [47, 63], согласно которым процессы остеопороза при ряде заболеваний связываются дисфункцией эпифиза. Не исключено, что мелатонин опосредованно участвует в регуляции кальциевого обмена путем "избирательной" стимуляции иммуноцитов, поскольку мы располагаем



конкретными фактами, свидетельствующими о синтезе паратиреоидного гормона моноцитами [71] и тимоцитами [70].

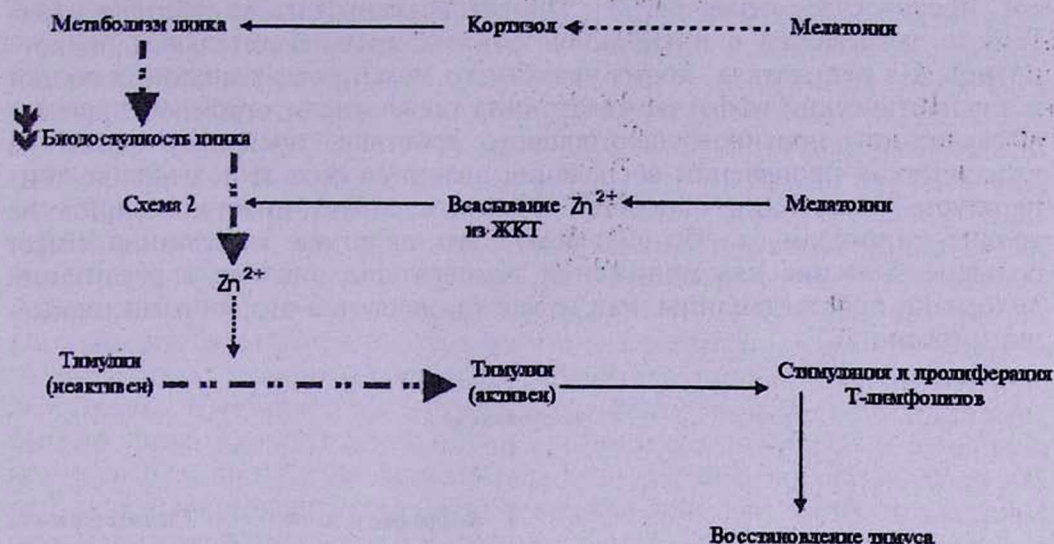


Схема 4

В последние годы предметом особой дискуссии служили аспекты, связанные с участием эпифиза в развитии иммунопатологических расстройств. Установлена роль мелатонина в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе системного склероза (склеродермия), ревматоидного артрита [32,44]. Несмотря на то, что мелатонин оказывает прямое стимулирующее действие на иммунocyты, рецепторы к нему удалось обнаружить лишь на мембранах Т-хелперов второго типа [41].

Не исключено, что модулирующий эффект мелатонина в отношении конкретных лимфоцитарных популяций реализуется также через надпочечники, поскольку установлено его ингибирующее влияние на процессы синтеза глюкокортикоидов [37]. О существовании подобной функциональной петли свидетельствуют исследования [42], в которых показано, что введение мелатонина лицам обоего пола старческого возраста сопровождается частичным восстановлением структуры и функции вилочковой железы при одновременной ингибиции функции надпочечников. По-видимому, в данном случае подавляется не только глюкокортикоидная функция надпочечников. В этом плане предметом особого изучения должны служить исследования, направленные на изучение роли мелатонина в процессах синтеза сетчатой зоной андрогенных гормонов. Таким образом, открытым остается вопрос, оказывает мелатонин прямое ингибирующее действие на тестостерон, или этот эффект опосредован подавлением функции адренокортикоцитов сетчатой зоны.



Следует отметить, что, помимо вышеописанных эффектов, мелатонину приписываются также многочисленные разнонаправленные функции: жаропонижающая [40], противовоспалительная [23], анальгетическая [55, 56], противосудорожная [26,27]. Противовоспалительное действие мелатонина связывается с ингибированием синтеза провоспалительных лейкотриенов. На наш взгляд, кроме указанного механизма, жаропонижающий и анальгетический эффекты мелатонина также имеют огромное значение в реализации противовоспалительного действия, поскольку одним из классических проявлений воспаления являются боль и повышение температуры. Мелатонин способен подавлять синтез простагландинов на уровне гипоталамуса. По-видимому, это действие мелатонина имеет большое значение для понижения температуры, так как в реализации лихорадки простагландин, как известно, является вторичными пирогенами (схема 5).



Схема 5

Указанная схема убедительно показывает, что мелатонин может действовать либо на уровне фосфолипазы A<sub>2</sub>, либо на уровне циклооксигеназы. Но поскольку мелатонин подавляет функцию кортизола, обладающего противовоспалительным действием через ингибирование ФЛА<sub>2</sub>, и имеет сходную структуру с ингибитором циклооксигеназы индометацином, мы считаем целесообразным предположить, что ингибирование синтеза простагландинов осуществляется через ингибирование циклооксигеназы. В осуществлении антипирогенного действия мелатонина не исключено также межгормональное взаимодействие. Известно, что мелатонин способен понижать уровень тироксина, а тироксин регулирует скорость основного обмена. На наш взгляд, понижение концентрации TNF



мелатонином также имеет определенное значение в развитии антипролиферативного действия.

Клиническими исследованиями ряда авторов [5,7,9,13] констатирован определенный положительный эффект мелатонина при онкологических заболеваниях. Особенно эффективным оказалось применение мелатонина при лечении рака половых органов. Одним из возможных механизмов положительного эффекта при лечении эстрогензависимых опухолей является, как было указано нами ранее, ингибирующее действие мелатонина в отношении эстрогенных гормонов. В то же время не исключено, что онкостатический эффект реализуется также через цитокины, которые, как известно, и в условиях стимуляции мелатонином вырабатывают IL-2 путем ингибции инсулиноподобного фактора роста [1]. Несколько парадоксальным, на первый взгляд, представляется тот факт, что при ряде онкологических заболеваний мелатонин тормозит секрецию ФНО, в то время как указанный цитокин обладает мощным антиопухолевым действием. Интерпретация указанного факта весьма затруднительна. Можно лишь предположить, что понижение уровня ФНО в организме является благоприятным фактом только в условиях введения мелатонина, поскольку нивелируется цитопатическое действие обоих цитокинов в отношении здоровых тканей и клеток.

Выдвинутое нами предположение подтверждается исследованиями ряда авторов, в которых процесс ингибирования ФНО рассматривается в качестве важного факта, предотвращающего появление раковой кахексии [1,67]. Более того, мелатонин весьма эффективно предотвращает возможность появления раковых метастазов [19]. Особого внимания заслуживает тот факт, что у больных с опухолями молочной железы и простаты на фоне низкого уровня мелатонина в сыворотке крови его концентрация в тканях, подвергшихся опухолевому перерождению, в три раза превышает его уровень в крови здоровых лиц [1]. Не исключено, что понижение концентрации мелатонина в сыворотке крови является результатом гиперпродукции половых гормонов опухолевыми клетками. Процесс же кумуляции мелатонина в опухолевых клетках можно рассматривать с позиций становления ранее неизвестных механизмов адаптации, поскольку цитостатический эффект мелатонина в отношении половых клеток считается установленным. Учитывая ранее описанный нами механизм отрицательной функциональной связи эстрогены-мелатонин, а также факты обнаружения мелатонина в опухолевых клетках, не исключается возможность синтеза мелатонина *insitu*.

Существуют единичные, но весьма ценные, на наш взгляд, сведения в пользу существования автономной петли "мелатонин-резидентные микробные ассоциации". Речь идет, в первую очередь, о влиянии мелатонина на процессы синтеза и секреции грамотрицательными бактериями эндотоксина. Как известно, деятельность микробных ассоциаций обусловлена, в частности, периодическим поступлением в жидкие среды организма (кровь, лимфа, межтканевая жидкость) определенных концен-



траций эндотоксинов, функциональная значимость которых выходит далеко за рамки их токсического влияния на органы и ткани [70]. Разнонаправленные многочисленные исследования, наряду с имеющимися литературными сведениями [70,74], свидетельствуют в пользу регулирующей роли ЛПС на всех уровнях интеграции организма.

В то же время нарушение динамического равновесия в конкретных микробных ассоциациях в результате заметной активации резидентных грамотрицательных микроорганизмов сопровождается тяжелыми расстройствами в ЦНС и на периферии, коррелирующими с уровнем токсинемии.

Мелатонин предотвращает развитие интоксикации, обусловленной поступлением в кровь и лимфу высоких концентраций эндотоксина (ЛПС). Так, показано, что введение подопытным животным мелатонина предотвращает развитие симптомокомплекса токсических расстройств в легких, почках и печени подопытных животных при эндотоксемии, вызванной ЛПС *E. Coli* [68,72]. Одновременно в крови заметно понижался уровень аспартат-, аланин- и  $\gamma$ -глутамил-, алкалинотрансфераз, креатинина. Возможным механизмом "защитного" действия мелатонина является его способность блокировать NO-синтазу, поскольку токсические эффекты эндотоксина обусловлены процессами активации свободных радикалов.

Полученные авторами данные представляют, на наш взгляд, немаловажный научно-практический интерес, поскольку позволяют с качественно новых позиций подойти к проблеме гормональной регуляции антибактериального иммунитета на уровне ЦНС в результате хронологически обусловленного синтеза мелатонина.

Одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе появления катаракт, является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Так, при экспериментальных исследованиях мелатонин значительно уменьшал интенсивность ПОЛ в хрусталике крыс [64]. По нашему мнению, в данном случае проявление антиоксидантного свойства мелатонина имеет двойное значение. Мелатонин, являясь мощным антиоксидантом, может сам ингибировать процессы ПОЛ. С другой стороны, мелатонин способен стимулировать глутатионпероксидазу, являющуюся естественным антиоксидантом [18,45]. Антиоксидантное свойство мелатонина коррелирует с его липофильностью [65]. Будучи липофильным, он способен проникать в любую клетку организма и вызывать антиоксидантное действие.

Общеизвестно наличие корреляции между реперфузионным синдромом и инфарктом миокарда. В основе реперфузионного синдрома лежат процессы активации ПОЛ вследствие реоксигенации после устранения спазма сосудов. Исследования на крысах показали, что мелатонин значительно ослабляет течение реперфузионного синдрома. Многие авторы связывают антиоксидантное свойство мелатонина с его противостарческим действием. Указанная корреляция имеет большое значение, поскольку с возрастом, как известно, активируются процессы ПОЛ.



В механизме развития синдрома аффективного расстройства (САР) также важное место отводится мелатонину, синтез и действие которого резко потенцируется в результате низкой естественной и искусственной освещенности. Именно поэтому данный синдром наиболее часто встречается у лиц, проживающих в северных регионах земного шара.

Патогенетические аспекты САР детально изложены в нашем предыдущем сообщении [69]. Не исключается роль мелатонина и в неврологической практике. Появились единичные сведения о противосудорожном эффекте мелатонина. Это действие, по-видимому, осуществляется благодаря его взаимодействию с ГАМК-ергической системой. Доказано вовлечение ГАМК в ингибицию секреции мелатонина в дневные часы. Кроме того, имеются данные, согласно которым мелатонин потенцирует ГАМК-опосредованный ток на рецепторном уровне ГАМК-ергической системы. Последнее, видимо, лежит в основе проявления противосудорожного эффекта мелатонина. Согласно некоторым авторам, мелатонин благодаря его антиоксидантному свойству ингибирует глутаматергические рецепторы, тем самым, на наш взгляд, понижается судорожная готовность организма.

Согласно литературным данным, мелатонин превосходит эффект бензодиазепинов в лечении бессонницы: в отличие от бензодиазепинов мелатонин является естественным продуктом и не вызывает никаких побочных эффектов.

Мелатонин способен также оказывать антидофаминергический эффект. На наш взгляд, этот эффект имеет огромное значение в лечении заболеваний типа болезни Паркинсона, которые в своей патогенетической основе имеют повышение активности дофаминергических систем. В литературе появились единичные сведения об устранении депрессии при использовании мелатонина.

В заключение считаем необходимым затронуть еще один вопрос, касающийся биологической роли мелатонина в структурно-функциональной деятельности опорно-двигательного аппарата. Данные литературы свидетельствуют о терапевтическом эффекте мелатонина при ревматоидном артрите [32,44]. Так, внутрисуставное введение оптимальных доз мелатонина оказывало существенное положительное влияние на течение гиперпластических синовитов в крупных и мелких суставах. Изучение аспектов влияния мелатонина на течение полиартритического синдрома представляется нам весьма актуальным и перспективным направлением в современной медицине, в частности в артрологии. Определяющим в патогенезе ревматоидного артрита являются клеточные реакции иммунной системы, сопровождающиеся выработкой провоспалительных цитокинов [2]. В пользу выдвинутого нами предположения свидетельствуют и имеющиеся единичные литературные сведения. Так, в сообщении [21] анализируется проблема дисрегуляции синтеза цитокинов при ревматоидном артрите (РА). Показано, что при данной патологии происходит усиление синтеза таких цитокинов, как IL-1, ФНО $\alpha$ , IL-6. С другой сто-



роны, у больных РА наблюдается снижение синтетической активности IL-2,  $\gamma$ -интерферона и IL-4. В моноклеарной синовиальной оболочке и синовиальной жидкости не обнаружено IL-1 [62]. В то же время типичный представитель монокинов IL-1 $\alpha$  влияет на синтетические процессы коллагенообразования в клетках фибробластического ряда синовиальной оболочки; причем ингибция синтеза коллагена I типа обусловлена простагландинами группы E<sub>2</sub> [66]. Показано также, что стимулированные лимфокинами некоторые Т-клеточные гибридомы секретируют хондроитин-сульфат-протеогликаны — структурный материал построения основного вещества и межтерриториального "замаскированного" волокнистого матрикса хрящевой ткани. Заслуживает внимания и то обстоятельство, что хрящевые клетки в условиях их стимуляции IL-1 продуцируют IL-6, что, по-видимому, свидетельствует об ауторегуляции процессов структурной организации и метаболизма хрящевой ткани к патологическому процессу в суставах при системных заболеваниях соединительной ткани (коллагеновые болезни). Об этом в определенной степени свидетельствуют и экспериментальные данные, согласно которым интраартикулярное введение лимфокинов вызывает в коленных суставах кроликов развитие воспалительного процесса. Более того, установлено, что среди цитокинов, вырабатываемых лимфоцитами и макрофагами, существует фактор, который оказывает аналогичное паратормону резорбционное действие на твердые ткани суставов [70,71].

О важной роли иммуноцитокинов и мелатонина в поддержании регионального гомеостаза в суставах свидетельствует также и то обстоятельство, что мелатонин прямо или косвенно предотвращает развитие остеопороза в крупных и мелких трубчатых костях при ряде воспалительных и деструктивных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

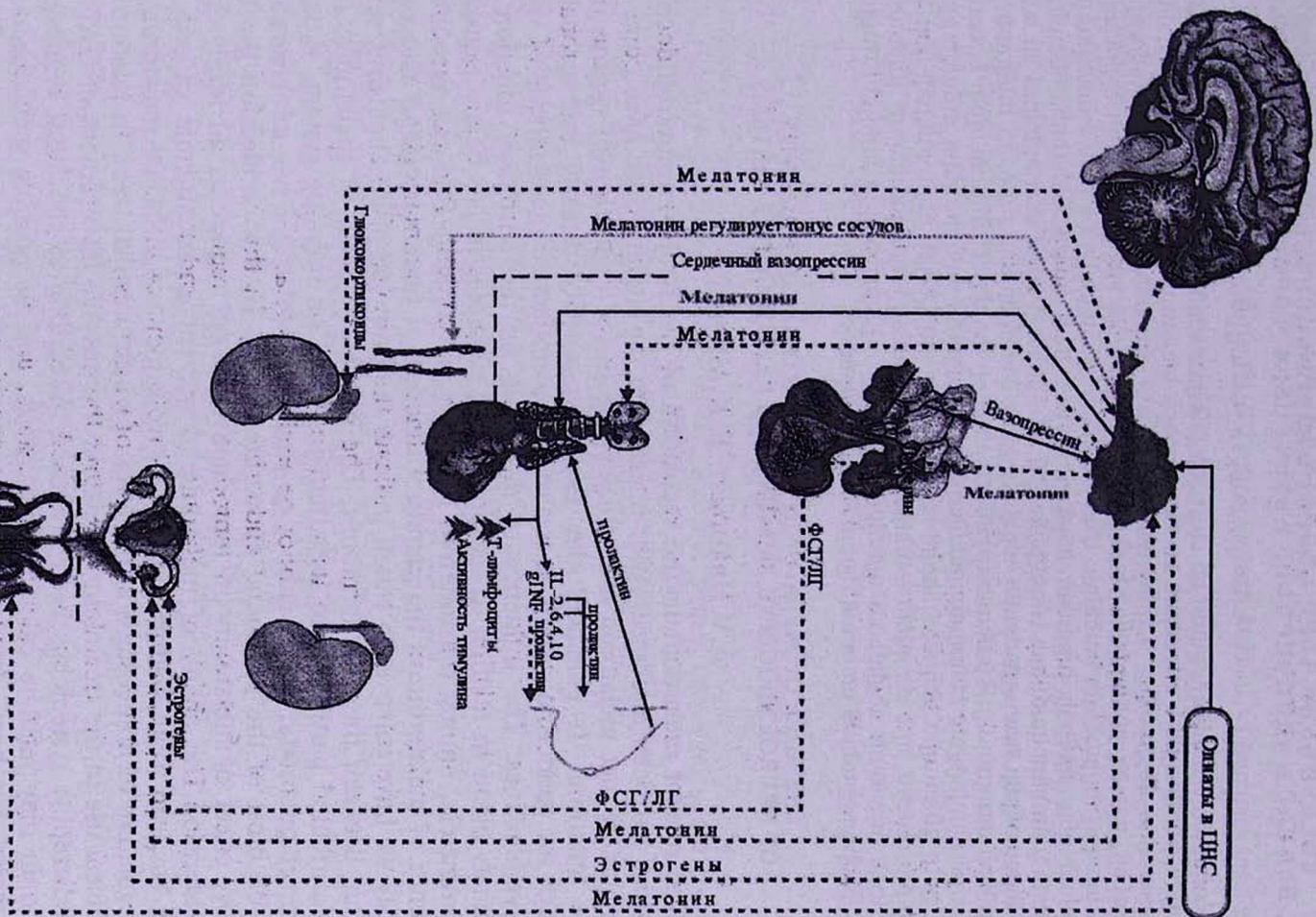
В целом роль цитокинов в патогенезе РА является определяющей, что позволяет рассматривать указанное заболевание с качественно новых позиций, обозначая его термином "цитокиногенный артрит" [70]. Учитывая многогранное влияние мелатонина в плане ингибции широкого спектра провоспалительных иммуноцитокинов, играющих важную роль в патогенезе РА и САР, нами планируется проведение специальных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований в НИЦ ЕрГМУ, посвященных изучению указанных проблем.

В заключение считаем необходимым привести обобщенную схему, в которой отражена роль мелатонина в интегративной деятельности нейроэндокринной, иммунной и половой систем (схема 6).

*Поступила 12.12.99*



Схема 6





Ա.Վ.Հակոբյան, Ռ.Կ.Մալլինա

Հոդվածում ներկայացված են տվյալներ մելատոնինի դերի մասին նեյրոէնդոկրինային, իմունային և սեռական համակարգերի կարգավորման մեջ: Այսպես, մասնավորապես վերլուծվել և ընդհանրացվել են ժամանակակից գրականության տվյալներ, որտեղ քննարկվում է մելատոնինի խթանիչ դերը որոշակի Տ-լիմֆոցիտար պոպուլյացիաների հանդեպ: Մանրակրկիտ քննարկվել են նաև տեսակետներ կապված մելատոնինի խթանող ներգործության հետ կաթնագեղձերի, սեռական գեղձերի և մակերիկամների էնդոկրինային ֆունկցիայի վրա: Զննարկվում են հարցեր մելատոնինի ուռուցքական և ազդեցության վերաբերյալ, տարբեր ծագման ուռուցքների ժամանակ: Գրականության տվյալները կապված մելատոնինի *E. coli* - ով պայմանավորված էնդոտոքսինեմիայի զարգացումն արգելակելու ունակության հետ, թույլ են տալիս հեղինակներին եզրակացնել աղիքային մելատոնինի նոր ֆունկցիայի մասին, որն ուղղված է տեղային իմունոստատ Կախպանելում՝ աղեստամոքսային տրակտի ռեգիդեմո գրամբացասական միկրոֆլորայի ուղղակի խթանման (ֆիզիոլոգիական սահմաններում) ճանապարհով:

THE ROLE OF MELATONIN IN THE INTEGRATIVE ACTIVITY  
OF NEUROENDOCRINE, IMMUNE AND REPRODUCTIVE SYSTEMS

A.V.Hakopian, R.K.Mallina

The role of melatonin in the regulation of the neuro-immuno-endocrine functions has been discussed. After referring to the literature we have come to a conclusion that melatonin has a major role in the regulation of various immune functions. It enhances the T-cellular activity directly and probably through the endocrine system. It is also able to influence the synthesis of various lymphokines. The influence of melatonin on the hormonal function of mammary gland in relation to the production of prolactin has been discussed. Unfortunately, among the referred literature we couldn't find out the direct influence of melatonin on the secretory function of mammary gland. Simultaneously we have some facts which indicate the presence of an analogous relationship between the two hormones. The oncostatic effect of melatonin, has been attributed partly due to its stimulatory role on immune system, though the direct oncostatic action cannot be excluded. Melatonin has inhibitory effects on most of the peripheral endocrine organs. In this connection the inhibitory effect of melatonin on reproductive system represents an ideal topic for discussion. The ability of melatonin to prevent endotoxemia caused by *E.coli* has lead to an assumption of the involvement of intestinal melatonin in the regulation of homeostasis at the level of gastrointestinal tract. In relation to its clinical use in the treatment of seizures the possible involvement of GABA-benzodiazepine system has been proposed. According to the latest references melatonin may regulate calcium homeostasis, and its possible mechanism in this regard has been discussed. Lastly considering melatonin's anti-inflammatory role and its effectiveness in the treatment of connective tissue disorders, we have decided to perform investigations related to the role of melatonin in the pathogenesis and prognosis of rheumatoid arthritis.



1. *Млисхева О.А., Shisnicki Oktani V.C., Hayashi K.* International J. of Immunorehabilitation, 1998, 9, p. 80
2. *Гоэн С., Йошида Т. В. кн.: Механизмы иммунопатологии. Пер. с англ. М., 1983, с. 62.*
3. *Cos S., Fernandez R., Cruzes A. et al.* Cancer Res., 1998, 58 (19), p. 4383.
4. *McCann S. Sm., Kimura M., Wakzewka A., Karanth S.* Domestic Animal Endocrinology, 1998, 15 (5), p. 333.
5. *Buberik G.A., Blask D.E., Brown G.M. et al.* Signals Receipt, 1998, 7 (4), p. 195.
6. *Yanecek T. et al.* Release Rev. Reprod., 1999, 4 (7), p. 67.
7. *Yamad H., Ogura A., Koizumi S., Yamaguchi A.* J. Neuroscience, 1998, 18 (13), p. 4946.
8. *Rekasi Z., Sule N., Csernus V., Mess B.* Pineal Gland Endocrin., 1998, 9 (1), p. 89.
9. *Conti A., Maestroni G.J.* J. Pineal Research, 1999, 19 (3), p. 103.
10. *Miguez J.M., Simmonmeaix V.* J. Neuroendocrinology, 1995, 7 (12), p. 949.
11. *Acuna Castroviejo O., Escamer A., Macias M.* J. Pineal Research, 1995, 19 (2), p. 57.
12. *Laitinen J. T., Kokkola K.S.* J. Cell. Mol. Neurobiology., 1995, 15 (2), p. 177.
13. *Cutando A., Silvestre F.J.* Bull. Group. Int. Res. Sci. Stomatol.-odontol., 1995, 38 (3-4), p. 81.
14. *Singh K., Krishna A.* J. Pineal Research, 1995, 19 (3), p. 127.
15. *Zylinska K., Komorowski J., Robak T.* J. Neuroimmunology, 1995, 56 (2), p. 187.
16. *Maestroni G.J.* J. Pineal Research, 1995, 18 (2), p. 84.
17. *Reiter R.J.* Aging, Milano, 1995, 7 (5), p. 340.
18. *Pablos M.J., Chuang J., Reiter R.J., Ortiz A.A.* Biol. Signals, 1995, 4 (6), p. 325.
19. *Ubeda A., Tsillo M.A., House D.E., Blackman C.F.* Cancer Lett., 1995, 91 (2), p. 241.
20. *Aurich C., Lange J., Hoppen H.O. et al.* J. Endocrinology, 1997, 154, p. 241.
21. *Sany J.* Rev. Rhum. et malad. osteoartic., 1990, 3 bis, p. 275.
22. *Kvetnoy I.M.* Histochem. J., 1999, 31 (1), p. 1.
23. *Leach C.M., Thorburn G.D.* Prostaglandins, 1988, (20) 1, p. 51.
24. *Kalsbeek A. et al.* J. Neuroscience, 1999, 91 (2), p. 453.
25. *Ja Liffa Co. et al.* J. Neuroscience, 1999, 72 (5)
26. *Wuf. S. et al.* Neuroscience Lett., 1999, 260 (3), p. 177.
27. *Muroz-Hoyas A. et al.* J. Child Neurology, 1998, 13 (10), p. 501.
28. *Wagner J. et al.* Ann. Pharmacotherapy, 1998, 32 (6), p. 680.
29. *Jenn C.C. et al.* Neuropharmacology, 1997, 36 (11-12), p. 1659.
30. *Sach R.L. et al.* Review Sleep, 1997, 20 (10), p. 908.
31. *Wahlurd. B.* Biol. Signals Recept, 1999, 8 (1-2), p. 120.
32. *Cutolo M. et al.* Ann. NY Acad. Sci., 1999, 876, p. 246.
33. *Kanakchieva R., Mitev Y., Almedia O.F.* Biol. Cell., 1997, 89 (9), p. 587.
34. *Fujieda H., Hamadanizadeh S.A.* J. Neuroscience, 1999, 93 (2), p. 793.
35. *Saniz R.M. et al.* FASEB J., 1999, 13 (12), p. 1547.
36. *Chikanze I.C.* Ann. NY Acad. Sci., 1999, 876, p. 119.
37. *Nelson R.J., Drazon D.L.* Reprod. Nutr. Dev., 1999, 39 (3), p. 383.
38. *Morales P. et al.* Cell. Growth Differ., 1999, 10 (8), p. 583.
39. *Weimann E. et al.* Leuk. Res., 1999, 23 (9), p. 751
40. *McLellan T.M. et al.* J. Appl. Physiol., 1999, 87 (1), p. 308.
41. *Petit L. et al.* Biochem. Pharmacol., 1999, 15, 58 (4), p. 633.
42. *Mocchegiani et al.* Int. J. Immunopharmacology, 1999, 21 (1), p. 27
43. *Singchen D., Yeh L.K., The M.T.* Reprod. Nutr. Dev., 1999, 33 (3), p. 335.
44. *Musera R.A. et al.* Ann. NY Acad. Sci., 1999, 22, 876, p. 88.
45. *Benot S. et al.* J. Pineal Research, 1999, 27 (1), p. 59.
46. *Matsumubo M.* Psychiatry Clinic. Neurosci., 1999, 53 (2), p. 243.
47. *Zhang Q.Z. et al.* Chung Kuo Vao Li Hsuch Pao 1999, 20 (3), p. 206.
48. *Montelone P. et al.* J. Pharmacol. Biochem. Behav., 1995, 50 (2), p. 241.
49. *Kennedy S.M. et al.* J. Psychiatry Neurosci., 1999, 20 (4), p. 297.



50. *Tamura H. et al. J. Pineal Research*, 1999, 23 (3), p. 135.
51. *Williams, Warwick et al. Gray's Anatomy*, 37/e, p. 1269.
52. *Conti A. et al. J. Libbey camp.*, 1994, Ltd. 83.
53. *Del Gobbo V. et al. Int. J. Immunopharmacology*, 1989, p. 11: 567.
54. *Esposito D. et al. J. Endocrinology Invest.*, 1986, p. 11:103.
55. *Chetsawang B. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 7, 262 (3), p. 775.
56. *Ebadi M. et al. J. Pineal Research*, 1998, 24 (4), p. 193.
57. *Бабичев В.Н. Проблемы эндокринологии*, 1998, 14, с. 3.
58. *Kinashita F. et al. Life science*, 1980, 27, p. 843.
59. *Miguez J.M. J. Pineal Research*, 1995, 19 (3), p. 139.
60. *Shedpure M. et al. J. Exp. Biol.*, 1995, 33 (99), p. 625.
61. *Barjigin J. et al. Nature*, 1995, 378 (6559), p. 783.
62. *Bhardwey N. et al. Cell. Immunol.*, 1988, 2, p. 405.
63. *Sandy K. et al. Int. J. Neuroscience*, 1992, p. 67 :100.
64. *Abe M. et al. J. Pineal Research*, 1994, p. 17: 94.
65. *Costa E.J. et al. J. Pineal Research*, 1995, 19 (3), p. 123.
66. *Mauviel A. et al. Biochem. J.*, 1988, 9, p. 147.
67. *Lissoni P. et al. European J. Cancers*, 1996, 32 A, p. 1340.
68. *Crespo E. et al. FASEB J.*, 1999, 13(12), p. 1537.
69. *Акопян А.В. Медицинская наука Армении НАН РА, Ереван*, 1997, т.1-2, с. 150.
70. *Зильфян А.В. Цитокины и ревматоидный артрит, Ереван*, 1994, 74 с.
71. *Sebatini M., Bocce B. Proc.Nat.Acad.Sci.*, 1988, 14, p. 5235.
72. *Raghavendra V. et al. Essent. Fatty Acids*, 1999, 60(4), p. 249.



**ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВОГО  
ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПОЛИПЕПТИДА ПРИ МАКРОФАГ-  
АССОЦИИРОВАННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ****В.С.Априкян, А.А.Галоян***/Институт биохимии им.Г.Х.Бунятына НАН РА/  
375014 Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

**Ключевые слова:** гипоталамические полипептиды, бактерии, дисфункции макрофагов, иммунокоррекция

Вопросы проявления дисфункций макрофагов (МФ) и их иммунокоррекция остаются наиболее значимыми как для фундаментальной, так и прикладной иммунологии [7,12]. Известно, что дисфункции МФ, помимо системных расстройств, могут приводить как к непрямым тканевым повреждениям через резистентность к инфекционным и неинфекционным агентам окружающей среды, так и через прямые тканевые повреждения самими МФ и их клеточными продуктами [1]. МФ обладают рядом уникальных особенностей: они вырабатывают множество различных биоактивных веществ, в том числе большую часть цитокинов; они филогенетически и функционально являются первыми клетками в системе защиты организма от нарушений баланса жизнедеятельности, постоянства внутренней среды; МФ являются той клеткой, где концентрируются основные события и решения, приводящие к указанию, по какому пути будет происходить иммунный ответ, форма иммунного реагирования [5,7]. В этой связи чрезвычайно важным представляется поиск средств, направленно воздействующих на МФ и регулирующих их активность. В настоящее время известен ряд иммуномодуляторов: костномозговые цитокины [11], факторы тимуса [8], интерлейкины [19] интерфероны [24] и многие другие [18]. Однако они не в полной мере удовлетворяют требования современной медицины [18]. В последние годы важное значение приобретают пептидные гормоны и гормоноподобные вещества ЦНС как регуляторы активности иммунной системы [10]. К их числу относят соматостатин [6], тиреотропин [22], адренокортикотропин [26], аргинин-вазопрессин [28], окситоцин [14], нейротензин



[21], опиоидные пептиды [25] и другие. К ним принадлежит и обнаруженный А.А.Галояном новый класс нейропептидов гипоталамуса с выраженным кардиоактивным действием [9]. Установлено их иммуномодулирующее действие на гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ [1,4,6], активность МФ [13], секрецию цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [2,3,6]. Важным представлялось исследование влияния гипоталамических полипептидов (ГП) на иммунные реакции МФ при бактериальных дисфункциях.

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунокорригирующих свойств вновь открытого пролин-обогащенного полипептида (PRP) гипоталамуса [13] при дисфункциях МФ, вызванных бактериальными патогенами.

### Материал и методы

В экспериментах использовали 6–8-недельных самок беспатогенных мышей-гибридов первого поколения (СВАхС57BL/6J) $F_1$  из питомника "Столбовая" РАМН, предварительно проверенных на специфическое бактерионосительство. С этой целью делали мазки-отпечатки из органов выборочно умерщвленных мышей на дифференциальные питательные среды Плоскирева и Эндо. Для моделирования бактериальной патологии мышей инфицировали 18 ч культурой микроорганизмов *Salmonella typhimurium* в логарифмической фазе роста, культивированных в стандартных условиях. Штамм бактерий был высоковирулентен, типичен по культуральным, морфологическим и ферментативным свойствам. Летальные дозы инъецированных бактериальных взвесей определяли стандартным способом [20]. ГП получали из фракций низкомолекулярных белков и пептидов гипоталамуса крупного рогатого скота [9,10]. Этиотропное действие ГП оценивали как непосредственное их влияние на рост бактерий в культуре *in vitro*. МФ получали методом перитонеального лаважа [5]. МФ извлекали на льду в 5,0 мл раствора холодной питательной среды RPMI 1640 (ICN, США) в силиконизированные пробирки, центрифугировали 4 мин при 4°C и 110 g, суспензировали в 48 луночных микропланшетах Linbro (ICN, США). Идентификацию МФ проводили цитохимически по активности  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы [27] и морфологически [32].

Влияние ГП на синтез ИЛ-1 МФ у инфицированных мышей определяли использованием клеточной линии Т-хелперных лимфоцитов D 10.G.4.1. [33] в нашей модификации. Через 1 ч после внутрибрюшинной (в/б) инъекции ГП мышей заражали сублетальной дозой *S.typhimurium* тем же способом. Спустя 1 ч МФ, полученные от каждой мыши, фиксировали в 0,5 мл 0,5% параформальдегида в растворе фосфатного буфера (РФБ) 15 мин при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением 3,0 мл 0,2 М глицина в РФБ в течение 10 мин. Клетки дважды промывали в 0,5 мл РФБ центрифугированием 10 мин при 800 g и добав-



ляли к  $5 \times 10^5$  МФ в 1,0 мл RPMI 1640-Д 10 клеток. По 100 мкл фиксированных МФ вносили в три отдельные лунки микротитрационных планшетов и проводили серию двукратных разведений в 6 лунках. Затем в каждую лунку вносили по  $2 \times 10^4$  Д 10.G.4.1. клеток в 100 мкл RPMI 1640-Д 10, содержащей 5,0 мкл/мл конканавалина А. Клеточные культуры инкубировали 48 ч при 37° С в 5% атмосфере CO<sub>2</sub>. Затем культуры метили добавлением по 1,0 мкКи [<sup>3</sup>H] тимидина в течение 18 ч и харвестировали на стекловолокнистых фильтрах с использованием PhD Cell Harvester (СТ, Cambridge, MA, США). Радиоактивность измеряли на бета-сцинтилляционном счетчике и выражали в имп/мин. За 1 ЕД активности ИЛ-1 принимали его количество, необходимое для индукции 50,0% от максимальной стимуляции пролиферации клеток Д 10. Для нейтрализации активности ИЛ-1 использовали кроличью антимышиную ИЛ-1α и ИЛ-1β антисыворотку (ICN, США).

Влияние ГП на антиген-представляющую функцию МФ исследовали с использованием сальмонелла-иммунных Т-клеток [17]. Мышей инфицировали в/б сублетальной дозой живых сальмонелл за 4 дня до инъекции ГП тем же способом. Сальмонелла-иммунные Т-клетки получали из клеток перитонеального экссудата мышей с помощью двойного пассажа через волокнистые нейлоновые фильтры (ICN, США). Различные количества МФ в 0,2 мл RPMI 1640, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки (ICN, США) и  $5 \times 10^{-5}$  2 МЕ (ICN, США), инкубировали в микротитрационных планшетах (Falcon, США) 2 ч при 37° С и удаляли неадгерентные клетки интенсивным промыванием RPMI 1640. Инактивированные нагреванием сальмонеллы ( $1 \times 10^6$ ) и сальмонелла-иммунные Т-клетки ( $2 \times 10^4$ ) добавляли в объеме 0,2 мл к культурам МФ. Затем культуры инкубировали 4 дня при 37°С в 5% атмосфере CO<sub>2</sub>. По 20,0 мкл среды, содержащей 10,0 мкКи/мл [<sup>3</sup>H] тимидина, вносили в каждую пробу за 18 ч до харвестирования клеток и измерения включения радиоактивной метки в ДНК на сцинтилляционном счетчике, указанном выше. Результаты выражали в имп/мин  $\times 10^3$ .

Влияние ГП на аккумуляцию МФ в брюшной полости инфицированных *S.typhimurium* мышей исследовали по их способности количественного пополнения в опытных и контрольных (без ГП) группах. Влияние ГП на жизнеспособность МФ у инфицированных мышей оценивали с помощью трипанового синего [32]. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Известно, что в период ранней стадии воспалительного ответа, индуцированного бактериальными антигенами (АГ), МФ секретируют различные полипептиды, ответственные за воспаление [29]. Центральным из них является провоспалительный цитокин ИЛ-1 [15]. В предыдущих исследованиях нами было показано, что одна из фракций ГП потенци-



рует раннюю стадию активации МФ, приводящую к повышению продукции ИЛ-1 [3]. ИЛ-1 является регуляторным агентом в генерации ряда кульминационных действий в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа. Разностороннее биологическое действие ИЛ-1 включает стимуляцию различных процессов: Т-клеточный рост и пролиферацию через способность секреции ИЛ-2 и экспрессии рецепторов ИЛ-2 Т-клетками; В-клеточную пролиферацию, дифференцировку и продукцию АТ; хемотаксис и дегрануляцию нейтрофилов; воспаление; мышечный протеолиз; продукцию коллагеназы и простагландина класса  $E_2$  хондроцитами; синтез сывороточного амилоидного белка класса А гепатоцитами; продукцию прокоагулянтной активности эндотелиальными клетками; пролиферацию фибробластов; гломерулярных мезангиальных и астроглиальных клеток; активатора плазминогена; синтез цитокинов; активацию Т-клеток в период представления АГ МФ; ингибцию опухолевых клеток и др. [15,18]. Очевидно, что недостаток выработки ИЛ-1 МФ при их дисфункции способен приводить к непредсказуемым последствиям на уровне целого организма.

Проведенное нами исследование выявило наличие блокады МФ на уровне секреции ими ИЛ-1 и способность ГП устранять данную бактерия-индуцированную дисфункцию. Так, бактерии, введенные мышам в сублетальных дозах, блокировали синтез ИЛ-1 МФ в 2,64 ( $p < 0,001$ ) раза (табл.1). ГП, инъецированные в дозе  $10^{-8}$  г/мышь, не только повышали синтез ИЛ-1 в 3,6 ( $p < 0,001$ ) раза, но и стимулировали в 1,36 ( $p < 0,001$ ) раза его выработку относительно первоначального уровня. Данный факт свидетельствует о выраженной иммунокорректирующей активности ГП, способности проявлять наилучший эффект при дефиците иммунной функции. В нашем исследовании среди общего ИЛ-1 77,3–79,6% составляла популяция ИЛ-1 $\alpha$  и соответственно 20,4–22,7% популяция ИЛ-1 $\beta$ . Необходимо отметить, что специфичность полученных эффектов подтверждалась в присутствии анти-ИЛ-1 антисывороток. Так, применение анти-ИЛ-1  $\alpha$  и анти-ИЛ-1 $\beta$  антисывороток полностью отменяло наличие ИЛ-1 в данной тест-системе.

Таблица 1

Влияние ГП на синтез ИЛ-1 перитонеальными МФ мышей, инфицированных *S.typhimurium* в сублетальной дозе

| Стимуляторы                         | Синтез ИЛ-1, ЕД   |                     |                                             |
|-------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------------------|
|                                     | без антисыворотки | + анти-ИЛ-1 $\beta$ | + анти-ИЛ-1 $\alpha$<br>+ анти-ИЛ-1 $\beta$ |
| Контроль<br>(инактивиров. бактерий) | 40,1 $\pm$ 3,6    | 8,2 $\pm$ 0,6       | 0,6 $\pm$ 0,08                              |
| Контроль (без ГП)                   | 15,2 $\pm$ 1,2    | 3,4 $\pm$ 0,3       | 0,4 $\pm$ 0,05                              |
| ГП ( $10^{-8}$ г/мышь)              | 54,7 $\pm$ 6,3    | 12,4 $\pm$ 1,1      | 0,9 $\pm$ 0,1                               |



Известно, что МФ играют ключевую роль в инициации и развитии иммунного ответа [30]. Для реализации этой роли, как известно, МФ после фагоцитоза и переваривания АГ необходимо передать “информацию” о нем Т-клеткам, т.е. осуществить АГ-представляющую функцию. Дефект на уровне данной функции приводит к “сбою” во всей цепи и иммунодефициту. В нашем исследовании методом МФ-зависимой пролиферации сальмонелла-иммунных Т-клеток было установлено, что инфицирование мышей бактериями в сублетальных дозах приводило к недостаточности АГ-представляющей функции МФ (табл. 2). Так, бактерии в  $1,38-2,2$  ( $p < 0,001$ ) раза, в зависимости от количества МФ в пробе, угнетали проявление данной их функции. Однако применение ГП в дозе  $10^{-8}$  г/мышь способствовало не только устранению данного дефекта — активность функции повышалась в  $1,8-4,2$  ( $p < 0,001$ ) раза, но и стимулировало проявление АГ-представляющей функции МФ относительно первоначального уровня в  $1,32-1,9$  ( $p < 0,001$ ) раза. Интересно отметить, что обнаруженный эффект ГП имел место независимо от концентрации МФ в пробах, что указывает на выраженную корригирующую их способность.

Таблица 2

Влияние ГП на антиген-представляющую функцию перитонеальных МФ, инфицированных *S.typhimurium* в сублетальной дозе

| Стимуляторы                         | Количество МФ в пробе                  |                 |                |                 |
|-------------------------------------|----------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                                     | $10^3$                                 | $5 \times 10^3$ | $10^4$         | $5 \times 10^4$ |
|                                     | Число импульсов в минуту $\times 10^3$ |                 |                |                 |
| Контроль<br>(инактивиров. бактерий) | $15,1 \pm 0,7$                         | $25,6 \pm 1,6$  | $41,7 \pm 2,8$ | $51,7 \pm 3,3$  |
| Контроль (без ГП)                   | $6,8 \pm 0,6$                          | $12,2 \pm 0,8$  | $25,3 \pm 1,8$ | $37,3 \pm 2,4$  |
| ГП ( $10^{-8}$ г/мышь)              | $28,5 \pm 2,1$                         | $41,6 \pm 3,2$  | $58,8 \pm 4,1$ | $68,3 \pm 4,8$  |

Известно, что исследованные нами обе функции МФ: АГ-представляющая и ИЛ-1 секретирующая, взаимодополняют друг друга в передаче информации Т-лимфоцитам и их активации в иммунном ответе [31]. В частности, Т-клеткам после получения и распознавания АГ структур, переданных МФ на своей плазматической мембране, необходима дополнительная стимуляция для их дальнейшего функционирования. Роль такого стимула выполняет ИЛ-1, вырабатываемый опять же МФ [34]. Таким образом, выявление способности ГП корригировать дефекты данных иммунологических функций МФ представляется в значительной мере важной и практически значимой.

Известно, что бактериальные патологии сопровождаются локальным притоком и аккумуляцией МФ [23]. В этой связи представлялось инте-



ресным исследовать процесс аккумуляции МФ под действием ГП. Исследование проводилось в экспериментальной модели на брюшной полости мышей как интактных, так и инфицированных различными сублетальными дозами бактерий (табл. 3). Было выявлено, что ГП, инъецированные животным в дозе  $10^{-8}$  г/мышь, повышают аккумуляцию воспалительных сальмонелла-индуцированных, но не резидентных (предварительно не культивированных и не стимулированных или инфицированных) МФ. При этом величина силы эффекта ГП находилась в прямой зависимости от количества примененных бактерий. Так, при инфицирующих дозах 10 и  $10^2$  бактерий в мл, ГП стимулировали аккумуляцию МФ соответственно в 1,82 и в 2,3 ( $p < 0,001$ ) раза.

Таблица 3

Влияние ГП на аккумуляцию перитонеальных МФ в брюшной полости мышей, инфицированных *S.typhimurium* в сублетальных дозах

| Стимуляторы            | Количество МФ в мл ( $\times 10^2$ ) |                       |                            |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                        | резидентные                          | бактерии в дозе 10/мл | бактерии в дозе $10^2$ /мл |
| Контроль (без ГП)      | 2,3 $\pm$ 0,1                        | 5,6 $\pm$ 0,3         | 9,3 $\pm$ 0,6              |
| ГП ( $10^{-8}$ г/мышь) | 3,1 $\pm$ 0,2                        | 10,2 $\pm$ 0,4        | 21,3 $\pm$ 1,3             |

Таблица 4

Влияние ГП на жизнеспособность МФ мышей, инфицированных *S.typhimurium* в сублетальных дозах

| Стимуляторы            | Количество жизнеспособных МФ (%) |                       |                            |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                        | резидентные                      | бактерии в дозе 10/мл | бактерии в дозе $10^2$ /мл |
| Контроль (без ГП)      | 72,6 $\pm$ 1,3                   | 51,4 $\pm$ 0,6        | 38,2 $\pm$ 0,3             |
| ГП ( $10^{-8}$ г/мышь) | 90,5 $\pm$ 1,2                   | 91,2 $\pm$ 1,4        | 92,8 $\pm$ 1,4             |

ГП повышали также и жизнеспособность МФ, но в большей степени у инфицированных мышей, т.е. при непосредственной необходимости (табл. 4). Так, ГП стимулировали жизнеспособность резидентных МФ в 1,25 ( $p < 0,001$ ) раза. Эффект повышения жизнеспособности МФ, обработанных бактериями, как и в предыдущем тесте, находился в прямой зависимости от инфицирующей дозы бактерий. Так, при дозах 10 и  $10^2$  бактерий в мл жизнеспособность МФ под действием ГП повышалась соответственно в 1,77 и в 2,42 ( $p < 0,001$ ) раза.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что ГП обладают выраженной иммунокорректирующей активностью при МФ-ассоцииро-



ванных бактериальных дисфункциях. ГП при сальмонелла-индуцированной недостаточности МФ повышают синтез ИЛ-1, АГ-представляющую функцию, аккумуляцию МФ в очаге воспаления и их жизнеспособность. В настоящее время при наличии синдрома дисфункции фагоцитоза МФ в клинике (а это, к сожалению, единственный существующий тест) применяют левамизол, диуцифон, нуклеинат натрия, пиримидиновые производные: пентоксил, метилурацил, бактериальные липополисахариды, а также бестатин, зиксорин, тафтсин, катерген и др. [5]. Однако остается очевидным факт отсутствия или малочисленности реально применяемых МФ-модулирующих средств, отвечающих современным иммунофармакологическим требованиям. Часть из упомянутых препаратов устарела, другие малоэффективны, третьи — производятся в недостаточных количествах или обладают побочными эффектами. В этой связи можно предположить, что ГП имеют реальные перспективы быть использованными в качестве иммунокорректирующих средств при МФ-ассоциированных бактериальных дисфункциях в практической медицине.

Поступила 14.01.99

**ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԱՅԻՆ ՆՈՐ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԴԻ ԻՍՈՒՆԱԿԱՐԳԱՎՈՐԻՉ ՀԱՏԿՈՒԹՈՒՆՆԵՐԸ ՄԱԿՐՈՖԱԳ-ՁՈՒԳՈՐԴՎԱԾ ԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԴԻՍԿՈՒՆԿՏԻԱՆԵՐԻ ԴԵՊՔՈՒՄ**

Վ.Ս.Ապրիկյան, Ա.Ա.Գալոյան

Ուսումնասիրվել են հիպոթալամուսային նոր պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդի (ՀՊ) իմունակարգավորիչ հատկությունները մակրոֆագ (ՄՖ)-զուգորդված դիսֆունկցիաների ժամանակ *S.typhimurium* միկրոօրգանիզմներով վարակված մկների մոտ:

Հայտնաբերել ենք, որ ՀՊ ունեն ցայտուն արտահայտված իմունակարգավորիչ հատկություն: ՀՊ վերացնում են ՄՖ իմունային ֆունկցիաների պաշարումը, արագացված բակտերիաների ախտաբանությունից: ՀՊ խթանում են ինտերլեյկին-1 սինթեզը ՄՖ ու նրանց հակազեն-ներկայացնող ֆունկցիան, ուժեղացնում են ՄՖ կուտակումը բորբոքային օջախում ու բարձրացնում ՄՖ կենսունակությունը:

**IMMUNOCORRECTING PROPERTIES OF A NOVEL HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE AT MACROPHAGES-ASSOCIATED BACTERIAL DYSFUNCTIONS**

V.S.Aprikyan, A.A.Galoyan

The immunocorrecting activity of the novel hypothalamic proline-rich polypeptide (HP) at macrophages (MF) dysfunctions caused by *Salmonella typhimurium* infection in mice was studied.

It was established that HP possesses a pronounced correcting effect. Thus, HP abolishes the blockade of MF immunogenic functions and enhances the interleukin-1 synthesis, their antigen-presenting function, increases MF accumulation in peritoneal cavity and their viability.



1. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1992, 11, 2, с. 212.
2. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1992, 11, 3-4, с. 27.
3. Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А. Нейрохимия, 1992, 11, 3-4, с. 34.
4. Априкян В.С., Галоян К.А. Нейрохимия, 1995, 12, 3, с. 14.
5. Априкян В.С. Дис.докт., М., 1996.
6. Априкян В.С., Галоян К.А., Галоян А.А. Нейрохимия, 1998, 15, 2, с. 189.
7. Априкян В.С., Петров Р.В. Доклады РАН, 1997, 357, 4, с. 564.
8. Арион В.Я. Итоги науки и техники. Сер. Иммунология, 1981, 9, с. 10.
9. Галоян А.А. Медицинская наука Армении, 1996, XXXV, 1-2, с. 130.
10. Захарова Л.А. Дис.докт. М., 1987.
11. Петров Р.В., Априкян В.С., Сергеев Ю.О. и др. Ж.микробиол., 1988, 5, с. 62.
12. Adams D.O., Hamilton T.A. Annu.Rev.Immunol., 1984, 2, p. 283.
13. Aprikyan V.S., Galoyan K.A., Galoyan A.A. Neurochem.(RAS and NAS RA), 1998, 15, 1, p. 80.
14. Blalock J.E. Physiol.Rev., 1989, 69, 1, p. 1.
15. Dinarello C.A. Adv.Immunol., 1989, 44, p. 153.
16. Fais S., Annibale B., Boirivant M. et al. J.Neuroimmunol., 1991, 31, p. 211.
17. Farr A.G., Kiely J.M., Unanue E.R. J.Immunol., 1979, 122, p. 2395.
18. Georgiev V. TIPS, 1990, 11, p. 373.
19. Henderson B., Blake S. TIPS, 1992, 152, 13, 4, p. 145.
20. Kerber G. Arch.Exp.Path.Pharmakol., 1931, Bd., 162, p. 480.
21. Koff W.C., Dunegan M.A. J.Immunol., 1985, 135, p. 150.
22. Kruger T.K., Blalock J.E. Biochem.Biophys.Res.Comm., 1986, 137, p. 197.
23. Kurlander R.J., Hoffman M., Kratz S.S., Gates J. Cell.Immunol., 1989, 123, p. 9.
24. Muller U., Steinhoff U., Reis F.L. et al. Science, 1994, 264, p. 1918.
25. Nordlind K., Mutt V. Int.Arch.Allergy Appl.Immunol., 1985, 81, p. 368.
26. Pawlikowsky M., Zelazowsky P., Stepien H. et al. Peptides, 1987, 8, p. 951.
27. Sonne O., Pedersen K., Kudahl K. et al. Scand.J.Immunol., 1991, 33, 2, p. 231.
28. Torres B.A., Johnson H.M. J.Neuroimmunol., 1987, 17, 1, p. 85.
29. Unanue E.R., Calderon J. Fed.Proc., 1975, 34, 8, p. 1737.
30. Unanue E.R. Immunol.Rev., 1978, 40, p. 227.
31. Unanue E.R. Ann.Rev.Immunol., 1984, 2, p. 395.
32. Van Furth R., Diesselhoff-den Dulk M.M.C. Scand.J.Immunol., 1980, 12, p. 265.
33. Virgin H.W., Kurt-Jones E.A., Wittenberg G.F., Unanue E.R. J.Immunol., 1985, 135, p. 3744.
34. Yoshikai Y., Ohga S., Takeda Y., Nomoto K. Immunobiology, 1990, 180, p. 124.



## СИНТЕЗ БЕЛКА В УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТАХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Г.Ф.Хачатрян, А.Г.Геворкян, Д.Л.Барсегян, Г.А.Геворкян

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

**Ключевые слова:** синдром длительного раздавливания, синтез белка, печень, почки, эндоплазматический ретикулум, митохондрии, цитозоль

Синдром длительного раздавливания (СДР) сопровождается серьезными сдвигами в составе электролитов, выбросом в кровь токсических метаболитов, изменением pH спинномозговой жидкости. Данные литературы свидетельствуют, что при СДР повышается содержание миоглобина и уровня креатинкиназы (выше нормы на 10000 ед/л) [9]. Для спасения жизни таких больных необходимы мероприятия по очистке крови, способствующие снижению активности ферментов и миоглобина. В связи с этим нами была поставлена задача исследовать синтез белка в субклеточных структурах печени, селезенки и легких методом включения радиоактивного предшественника  $^{14}\text{C}$ -лейцина.

Известно, что восстановление кислотности спинномозговой жидкости стимулирует регенерацию поврежденных аксонов у крыс [4]. На культуре астроцитов показано, что кислотный pH инициирует резкое увеличение их иммунореактивности [6] путем активного захвата ионов  $\text{Ca}$  и калпаина I [3]. Проведение гемодиализа больным после СДР дает положительные результаты лишь при длительном применении (более чем 2 месяца). Было показано, что один из изоферментов NO синтазы индуцируется ферментами цикла мочевины и что наибольшая индукция отмечена в почках, легких, печени и селезенке [5]. В свою очередь, NO индуцирует вазодилатацию капилляров, провоцирующую гиперперфузию мышц, которая отягощается гиповолемическим шоком [2].

Цель данного исследования заключается в изучении распределения синтеза белка между субклеточными образованиями — эндоплазматическим ретикулумом (ЭР), митохондриями (МХ) и цитозолем клеток печени и почек методом включения радиоактивного предшественника  $^{14}\text{C}$ -лейцина.



## Материал и методы

Эксперименты проводились на 72 беспородных крысах-самцах массой 160–200 г. СДР вызывали путем раздавливания мягких тканей бедра на специальном прессе с силой 100 кг на 1 кг массы животного с продолжительностью 2 и 5 ч. Животные были разделены на группы: интактная, контрольная (через 2 и 5 ч раздавливания) и опытная — через 2, 4, 24 и 48 ч после раздавливания. За 60 мин до декапитации животным вводили  $^{14}\text{C}$ -лейцин с удельной радиоактивностью  $240 \text{ мКю} \cdot \text{ммоль}^{-1}$  в количестве  $50 \text{ мКю} \cdot 100 \text{ г веса}^{-1}$ . После декапитации исследуемые органы перфузировали в растворе  $0,15 \text{ M KCl}$ , гомогенизировали в  $0,44 \text{ M}$  сахарозы +  $1 \text{ mM}$  ЭДТА и методом дифференциального центрифугирования получали внутриклеточные фракции. Чистоту полученных фракций проверяли электронно-микроскопически и энзиматически. Уровень включения радиоактивного предшественника в мембранные белки МХ и ЭР определяли после растворения в  $0,5 \text{ N}$  растворе гуанидина (NEN, USA) очищенных фракций мембран с последующим просчитыванием на сцинтилляционном спектрометре SL-4221 (Roshe Bioelectronique Kontron, France) с применением жидкого сцинтиллятора на основе диоксана. Эффективность счета по  $^{14}\text{C}$  составляла 95%. Данные выражали в распад  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$ . Абсолютную радиоактивность просчитывали методом внешней стандартизации. Белок определяли по Лорури с применением тест-наборов фирмы «Sigma» (USA). Статистическую достоверность вычисляли при помощи t-теста Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Изучение белоксинтезирующей активности в клетках печени при СДР показало, что при 2 ч СДР на 54,3% снижается скорость синтеза белков растворимой фракции. Период 2 ч декомпрессии характеризуется продолжением снижения синтеза до 37,5% от интактной величины с последующей активацией с 4 до 48 ч декомпрессии (табл. 1). Наивысшая белоксинтезирующая активность зафиксирована в отношении мембранных белков ЭР клеток печени. При СДР эта активность снижается на 40,1%, продолжает снижаться через 2 ч декомпрессии (20% от интактного уровня), незначительно выравнивается через 4 ч и повышается через 24 и 48 ч декомпрессии, оставаясь ниже интактной величины.

Распределение синтеза белка мембранных белков МХ протекает подобно фракции ЭР. В этой фракции общий уровень синтеза в норме значительно ниже, однако при СДР и во все изученные периоды декомпрессии идентичны с ЭР.

В течение 5 ч СДР синтез белков цитозоля клеток печени нарушается не столь существенно, как при 2 ч СДР, составляя 40,7%. Однако посткомпрессионный период начинается более интенсивным подавлением синтеза, которое доходит до 78% (табл. 2), хотя дальнейшие сроки декомпрессии (4–48 ч) отличаются интенсификацией синтеза белка, достигающей интактных величин, а при 24 ч даже превышающий этот уровень на 52%.



Таблица 1

Скорость синтеза белка в субфракциях клеток печени при 2 ч СДР  
и в разные сроки декомпрессии

| Субфракция                   | Интактная группа | Контрольная группа            | Опытная группа (декомпрессия)                 |                                                |                                               |                                               |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                              |                  |                               | 2 ч                                           | 4 ч                                            | 24 ч                                          | 48 ч                                          |
| Цитозоль                     | 29968 ± 413      | 13709 ± 572<br>$P_1 < 0,001$  | 11254 ± 445<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,025$ | 20302 ± 1139<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,005$ | 19312 ± 1422<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,01$ | 20047 ± 796<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |
| Эндоплазматический ретикулум | 51462 ± 1136     | 30802 ± 1595<br>$P_1 < 0,001$ | 10318 ± 303<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 14268 ± 1503<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 34812 ± 1994<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,05$ | 31618 ± 581<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,05$  |
| Митохондрии                  | 37142 ± 1430     | 33519 ± 197<br>$P_1 < 0,05$   | 10891 ± 729<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 14827 ± 1153<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 39807 ± 3481<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 > 0,1$    | 9162 ± 242<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$  |

Здесь и в последующих таблицах:  $n = 6$ ;  $P_1$  — разница между интактными животными и с СДР;  $P_2$  — разница между контролем и декомпрессией  
Данные выражены в распад  $\cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мг белка}^{-1}$

Таблица 2

Скорость синтеза белка в субфракциях клеток печени при 5 ч СДР  
и в разные сроки после декомпрессии

| Субфракция                   | Интактная группа | Контрольная группа            | Опытная группа (декомпрессия)                |                                                |                                                |                                              |
|------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                              |                  |                               | 2 ч                                          | 4 ч                                            | 24 ч                                           | 48 ч                                         |
| Цитозоль                     | 29968 ± 413      | 17768 ± 1301<br>$P_1 < 0,001$ | 6607 ± 593<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 31212 ± 1471<br>$P_1 > 0,4$<br>$P_2 < 0,001$   | 45577 ± 700<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$  | 31163 ± 1989<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,005$ |
| Эндоплазматический ретикулум | 51462 ± 1136     | 34844 ± 2034<br>$P_1 < 0,001$ | 8548 ± 443<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 57051 ± 1023<br>$P_1 < 0,025$<br>$P_2 < 0,001$ | 43192 ± 1041<br>$P_1 < 0,005$<br>$P_2 < 0,025$ | 30550 ± 240<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,05$ |
| Митохондрии                  | 37142 ± 1430     | 23701 ± 4239<br>$P_1 < 0,025$ | 8893 ± 437<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,05$  | 36257 ± 1378<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$   | 19823 ± 301<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,2$    | 18622 ± 357<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,2$  |

Мембранные белки ЭР при 5 ч СДР снижают активность синтеза до уровня зафиксированной при 2 ч СДР, однако 2-часовая декомпрессия после 5 ч СДР отличается более значительным подавлением белоксинтезирующей активности. В этом случае ингибирование синтеза составляет 83,4% с резким активированием через 4 ч (567% по сравнению с 2-часовой декомпрессией), уровень которого превалирует даже над интактным с дальнейшим линейным снижением.



Синтез белков мембран МХ печени при 5 ч СДР снижается на 26,2%, а после 2 ч декомпрессии снижение составляет 76,1%. Однако уже через 4 ч декомпрессии скорость синтеза белка митохондриальных мембран выравнивается с интактной с последующей инактивацией до 49% от исходной (через 24 и 48 ч декомпрессии).

Результаты, приведенные в табл. 3, показывают, что через 2 ч после СДР скорость синтеза белка в цитозоле почек снижается на 37,8%. Через 2 ч после декомпрессии скорость синтеза активируется на 40,5% по сравнению с контрольной группой (2 ч СДР) и на 24,2% — по сравнению с интактной группой животных, достигая максимальной скорости через 4 ч декомпрессии (соответственно на 54,4 и 37,9%). Через 24 ч после декомпрессии скорость синтеза белка начинает снижаться, однако по-прежнему остается высокой по сравнению с контрольной группой на 67,6% и на 29,1% — по сравнению с интактной группой животных, а через 48 ч достигает интактного уровня.

Таблица 3

Скорость синтеза белка в субфракциях клеток почек при 2 ч СДР и в разные сроки декомпрессии

| Субфракция                   | Интактная группа | Контрольная группа           | Опытная группа (декомпрессия) |               |               |               |
|------------------------------|------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                              |                  |                              | 2 ч                           | 4 ч           | 24 ч          | 48 ч          |
| Цитозоль                     | 24330±1027       | 17987± 649<br>$P_1 < 0,005$  | 30210±2142                    | 39208±930     | 34325±1878    | 25048± 142    |
|                              |                  |                              | $P_1 < 0,05$                  | $P_1 < 0,001$ | $P_1 < 0,005$ | $P_1 > 0,5$   |
|                              |                  |                              | $P_2 < 0,005$                 | $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ | $P_2 < 0,001$ |
| Эндоплазматический ретикулум | 25911±1491       | 17528 ± 234<br>$P_1 < 0,005$ | 10689 ± 238                   | 21948±759     | 20384±1138    | 27553 ±545    |
|                              |                  |                              | $P_1 < 0,001$                 | $P_1 > 0,05$  | $P_1 < 0,05$  | $P_1 > 0,2$   |
|                              |                  |                              | $P_2 < 0,001$                 | $P_2 < 0,005$ | $P_2 < 0,05$  | $P_2 < 0,001$ |
| Митохондрии                  | 22755± 541       | 21759 ± 447<br>$P_1 > 0,2$   | 12042 ± 435                   | 15304± 655    | 21784±2477    | 20583±108     |
|                              |                  |                              | $P_1 < 0,001$                 | $P_1 < 0,001$ | $P_1 > 0,5$   | $P_1 < 0,01$  |
|                              |                  |                              | $P_2 < 0,001$                 | $P_2 < 0,001$ | $P_2 > 0,05$  | $P_2 < 0,05$  |

Скорость синтеза белка мембран ЭР почек при 2 ч СДР снижается на 32,4%, продолжает снижаться в течение 2 ч после декомпрессии (на 58,7%), после чего резко повышается по сравнению с контролем через 4 и 24 ч после декомпрессии (на 20%) и сравнивается с интактным уровнем через 48 ч декомпрессии (табл. 3).

Мембранные белки МХ почек дольше сохраняют повреждающее действие СДР. Так, если при 2 ч СДР они практически не претерпевают изменений, то через 2 и 4 ч после декомпрессии эта величина снижается соответственно на 47 и 32,7%, а через 24 ч сравнивается с интактным уровнем скорости синтеза белка и продолжает оставаться нормальной через 48 ч.



Через 5 ч раздавливания наблюдается следующая закономерность синтеза белка в почках: резко усиливается скорость включения радиоактивного предшественника в белки цитозоля (на 37,8%), которая падает на 40,7% (по сравнению с контролем) и на 17,3% (по сравнению с интактными) через 2 ч декомпрессии, вновь усиливается через 4 ч и продолжает оставаться высокой через 24 и 48 ч декомпрессии (табл. 4).

Таблица 4

Скорость синтеза белка в субфракциях клеток почек при 5 ч СДР  
и в разные сроки декомпрессии

| Субфракция                   | Интактная группа | Контрольная группа          | Опытная группа (декомпрессия)              |                                              |                                             |                                            |
|------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                              |                  |                             | 2 ч                                        | 4 ч                                          | 24 ч                                        | 48 ч                                       |
| Цитозоль                     | 24330±1027       | 33535±1530<br>$P_1 < 0,005$ | 19878±297<br>$P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,001$ | 43931±1712<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,005$ | 39135±138<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,025$ | 35704±1153<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,1$ |
| Эндоплазматический ретикулум | 25911±1491       | 24974±4159<br>$P_1 > 0,5$   | 9867±349<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,05$  | 32672±582<br>$P_1 < 0,01$<br>$P_2 > 0,1$     | 29091±157<br>$P_1 > 0,05$<br>$P_2 > 0,1$    | 17555±232<br>$P_1 < 0,005$<br>$P_2 > 0,1$  |
| Митохондрии                  | 22755±541        | 23013±3271<br>$P_1 > 0,5$   | 7802±225<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,005$ | 28920±745<br>$P_1 < 0,025$<br>$P_2 > 0,1$    | 29356±118<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,1$   | 13791±367<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,05$ |

Мембранные белки ЭР при 5 ч СДР не претерпевают изменений, однако через 2 ч после декомпрессии резко (на 61,9%) снижаются, столь же резко повышаются через 4 и 24 ч и снижаются через 48 ч декомпрессии.

Одинаковая с ЭР закономерность в сдвигах скорости белкового синтеза при СДР наблюдается и в отношении мембран МХ (табл. 4). Однако через 2 ч декомпрессии снижение белоксинтезирующей активности мембран МХ более резко выражено. В этом случае оно составляет лишь 34,3% от интактного уровня. В дальнейшем идет нарастание активности, которая незначительно превалирует над интактным уровнем и снижается на 39,4% через 48 ч декомпрессии.

Обобщая изложенный материал, можно заключить о разнонаправленном повреждающем действии СДР на белоксинтезирующий аппарат клеток. Так, 2- и 5-часовое СДР проявляют порой диаметрально противоположное воздействие.

Действие СДР (2 и 5 ч) на клетки печени проявляется в подавлении тотального синтеза белка на 65,8%. При отсутствии изменений в уровне синтеза мембранных белков ЭР и МХ это снижение обусловлено распадом белков цитоплазмы. Через 2 ч декомпрессии тотальный белок снижается в 2,4 раза за счет снижения втрое синтеза белков ЭР и МХ. Если



учесть тот факт, что 90% белков МХ и все белки ЭР синтезируются в цитозоле, можно утверждать о резком подавлении цитоплазматического синтеза белка, который значительно активизируется через 4 ч, почти удваивается через 24 ч и начинает подавляться через 48 ч декомпрессии. По всей вероятности, при СДР и в начальные сроки декомпрессии включаются мощные компенсаторные механизмы, которые к концу вторых суток истощаются, чем и обусловлено снижение скорости синтеза белка. Почти идентично протекает синтез белка при 5-часовом СДР с более заметной активацией через 4 ч декомпрессии.

В отношении почек прослеживается следующая закономерность: через 2 ч СДР происходит подавление синтеза белка в цитозоле и ЭР, которое усиливается при 5 ч СДР. Синтез мембранных белков МХ почек при 2 ч СДР не изменяется. Снижение скорости включения радиоактивного предшественника в мембранные белки ЭР и МХ почек через 2 ч после декомпрессии и резкое усиление синтеза белка в цитозоле указывают на факт нарушения процессинга встраивания мембранных белков в МХ и ЭР. Именно этот период декомпрессии характеризуется резким выбросом в кровяное русло токсических продуктов, которые образуются в почках. Об этом свидетельствуют также описанные клинические наблюдения после землетрясений, а именно интоксикация организма после первых часов декомпрессии является причиной высокой смертности.

Безусловно, что столь резкие изменения метаболизма нельзя рассматривать без включения адаптационных защитных механизмов, заложенных в организме. Нельзя исключить также роль иммунной системы в поддержании высокого уровня синтеза белка, однако она не может поддерживать высокую активность продолжительно в связи с инактивацией в результате образования токсинов в посткомпрессионном периоде.

*Поступила 08.08.99*

# **ՍՊԻՏԱԿՈՒՅՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԼՅԱՐՆԻ ԵՎ ԵՐԻԿԱՄԵՐԻ ԵՆԹԱԶՁԱՅԻՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԵՐԿԱՐԱՏԵՎ ՃՁՄՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Հ.Ֆ.Խաչատրյան, Ա.Գ.Գևորգյան, Ջ.Լ.Բարսեղյան, Գ.Ա.Գևորգյան**

Երկարատև ճգնման համախտանիշը (ԵՃՀ) ուղեկցվում է էլեկտրոլիտների բաղադրության կտրուկ փոփոխություններով, արյան մեջ թունավոր մետաբոլիտների թափանցմամբ, ողնուղեղային հեղուկի pH-ի փոփոխմամբ, ինչպես նաև բազմաթիվ այլ փոփոխություններով և բնորոշվում է բարձր մահացությամբ: Ուսումնասիրվել է սպիտակուցների սինթեզը լյարդի եւ երիկամների ենթաբջջային կառուցվածքներում էնդոպլազմատիկ ցանցում, միտոքոնդրիումներում և ցիտոզոլում:

Փորձերի արդյունքները վկայում են, որ ԵՃՀ-ի կործանարար ազդեցությունը բջջերի սպիտակուց սինթեզող ապարատի վրա միանշանակ է: ԵՃՀ-ի (2 և 5 ժ) ազդեցությունը լյարդի բջջերի վրա դրսևորվում է ընդհանուր սպիտակուցի սինթեզի 65,8% անկմամբ: Երկժամյա հետճգնման ժամանակ նկատվել է ընդհանուր սպիտակուցի անկում 2,4 անգամ, իսկ հետագա հետճգնումը (24 ժ) բերում է մոտ կրկնակի ավելացման, ապա կրկին նվազեցման 48 ժ անց: Հինգժամյա ԵՃՀ-ի



ժամանակ սպիտակուցի սինթեզը գրեթե նույն ձևով է ընթանում, միայն այն տարբերությամբ, որ 4ժ հետզմումից հետո ավելի նկատելի ակտիվացում է դիտվում:

Երկկամներում երկժամյա ԵՃՀ-ից հետո տեղի է ունենում սպիտակուցի սինթեզի ընկճում ցիտոզոլում և էնդոպլազմատիկ ցանցում, իսկ միտոքոնդրիումներում այն չի փոխվում:

#### SYNTHESIS OF PROTEINS IN LIVER AND KIDNEYS SUBCELLULAR STRUCTURES AT EXPERIMENTAL PROLONGED CRASH SYNDROME

H.F.Khachatryan, G.A.Kevorkian, G.L.Barseghyan,  
A.G.Guevorkian

Prolonged crash syndrome (PCS) is accompanied by sharp changes in electrolytes contents, penetration of toxic metabolites into blood, pH changes in cerebrospinal fluid, and other numerous changes, which result in high lethality. The synthesis of the proteins in liver and kidneys subcellular structures at endoplasmic reticulum, mitochondria and cytosol was studied. The results of the experiments testify that the destructive effect of PCS on the apparatus for cell protein synthesis is not unanimous. The effect of PCS (for 2h and 5h) on the liver cells is expressed by 65.8% decrease of total protein synthesis. During 2h after pressure it is observed a decrease of total protein synthesis 2.4 fold., while further (24h) pressure promotes two fold increase, and again decrease in 48h after. At the effect of PCS during 5h the synthesis of the protein processes almost in the same way. There is only one difference: in 4h after pressure more noticeable activation is observed. In kidneys after two hours of PCS effect there takes place an inhibition of protein synthesis in cytosol and endoplasmic reticulum, while in mitochondria no changes are observed.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Геворкян Г.А., Хачатрян Г.Ф., Барсегян Д.Л., Геворкян А.Г. Мед. наука Армении НАН, в печати.
2. Adachi J., Morita S., Yasuda H. et al. Clin. Chim. Acta, 1998, 101(6). 1325.
3. Du S., Rubin A., Klepper S., Barrett C. et al. Exp. Neurol., 1999, 157(1), p. 96.
4. Guth E. Exp. Neurol., 1985, 88, p. 44.
5. Mori M., Gotoh T., Nagasaki A. et al. J. Inherit. Metab. Dis., 1998, 21, 1, p. 59.
6. Oh I. Glia, 1995, 13, p. 319.
7. Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R. et al. J. Clin. Invest., 1998, 15, 101(6), p. 1325.
8. Shigemoto T., Rinka H., Matsuo Y. et al. Ren. Fail., 1997, 19(5), p. 711.



## ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ИНДУКЦИЮ СИСТЕМНОЙ СУПРЕССИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ К АНТИГЕНАМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Н.Г.Акопян, К.А.Казарян, М.В.Татьян, К.Г.Карагезян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА/  
375044, Ереван, ул. Асратяна, 7*

**Ключевые слова:** иммунореактивность, ультрафиолетовое облучение, системная супрессия, гиперчувствительность замедленного типа, аллоантиген

Выяснение возможностей регуляции иммунного ответа является одним из важнейших направлений современной иммунологии. Ультрафиолетовое (УФ) облучение животных является новым подходом к изучению активации супрессорных клеточных механизмов регуляции иммуногенеза. Механизмы супрессивного действия УФ-облучения на иммунные функции организма по сей день остаются одной из наиболее злободневных проблем медико-биологического значения [4,5,15]. С использованием УФ-облучения индукция специфической супрессии стала возможной в условиях, обычно вызывающих иммунный ответ [6,10,12].

Изменение иммунной системы путем специфической неответственности имеет потенциальную терапевтическую ценность и может быть применено при трансплантации органов, лечении контактной аллергии и некоторых аутоиммунных заболеваний. Однако, в какой степени приобретенный иммунитет может быть подвергнут влиянию УФ-облучения, а также механизмы, лежащие в его основе, пока не выяснены.

Данная работа посвящена изучению особенностей действия однократного УФ-облучения на иммунные функции к аллогенным трансплантационным антигенам.

### Материал и методы

Исследования проводили на мышах инбредных линий СВА, С57BL/6, BALB/c. УФ-облучение мышей производили с помощью люминесцентной эритемной лампы ЛЭ-30 диапазоном 280–400 нм. Мышей с удаленной на спине шерстью облучали на расстоянии 13 см от лампы в дозах 35000 и 5000 дж/м<sup>2</sup>.



Для определения гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) к аллоантигенам мышей линии СВА подкожно сенсibilизировали в область живота  $1 \times 10^7$  клетками селезенки мышей аллогенной линии С57BL/6 либо BALB/c. Спустя 5 дней животных тестировали подкожным введением  $5 \times 10^6$  соответствующих клеток селезенки (С57BL/6 либо BALB/c) [1].

При определении супрессоров афферентной фазы ГЗТ  $1 \times 10^8$  спленоцитов доноров, тестируемых на супрессорную активность, вводили внутривенно интактным сингенным реципиентам и спустя 1 ч сенсibilизировали для индукции ГЗТ.

Трансплантацию кожи осуществляли путем пересадки кожи хвоста донора на грудную область реципиента [2].

### Результаты и обсуждение

Для определения действия однократного УФ-облучения на ГЗТ к аллоантигенам мышей линии СВА облучали в дозах 35000 и 5000  $\text{дж}/\text{м}^2$ , спустя 5 дней животных сенсibilизировали спленоцитами аллогенной линии С57BL/6.

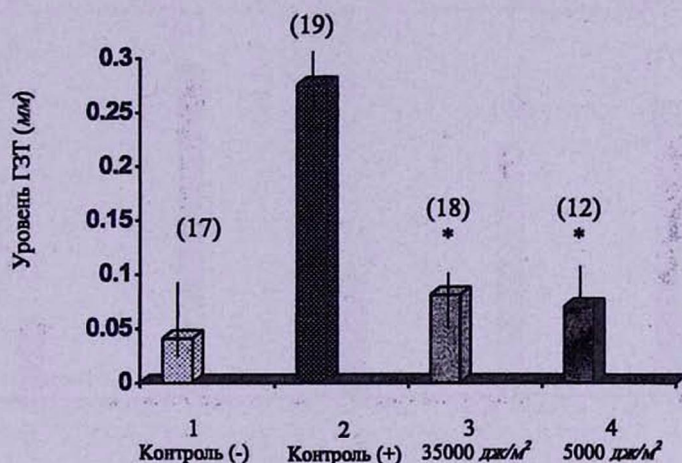


Рис. 1. Влияние УФ-облучения мышей на индукцию ГЗТ к аллогенным антигенам;

1 — мыши СВА, получившие тест-инъекцию антигена, (-) контроль; 2 — мыши СВА, сенсibilизированные спленоцитами мышей, (+) контроль; 3 — мыши СВА, облученные в дозе 35000  $\text{дж}/\text{м}^2$ , через 5 дней сенсibilизированные спленоцитами мышей С57BL/6; 4 — мыши СВА, облученные в дозе 5000  $\text{дж}/\text{м}^2$ , через 5 дней сенсibilизированные спленоцитами мышей С57BL/6.

\*  $P < 0.001$ ; в скобках — число наблюдений в группе.



Исследования показали одинаково сильное угнетение ГЗТ после УФ-облучения мышей высокой и низкой дозами (рис. 1, 3, 4) по сравнению с необлученным положительным контролем (рис. 1, 2). Полученная супрессия носит системный характер, так как ни область сенсibilизации, ни участки тестирования животных не подвергались непосредственному облучению.

Для определения характера иммуносупрессии интактным реципиентам СВА вводили клетки селезенки сингенных доноров, подвергнутых УФ-облучению и сенсibilизации аллоантигенами. Спустя 1 ч у реципиентов индуцировали ГЗТ. Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют, что спленоциты доноров, подвергнутых УФ-облучению и сенсibilизации аллоантигенами, проявляют супрессорную активность, подавляя реакцию ГЗТ у реципиентов (рис. 2, 3) по сравнению со спленоцитами сенсibilизированных, но необлученных доноров (рис. 2, 1). Однако селезеночные клетки облученных, но несенсibilизированных доноров супрессорной активностью не обладают (рис. 2, 2), что указывает на необходимость сенсibilизации облученных животных для индукции супрессии.

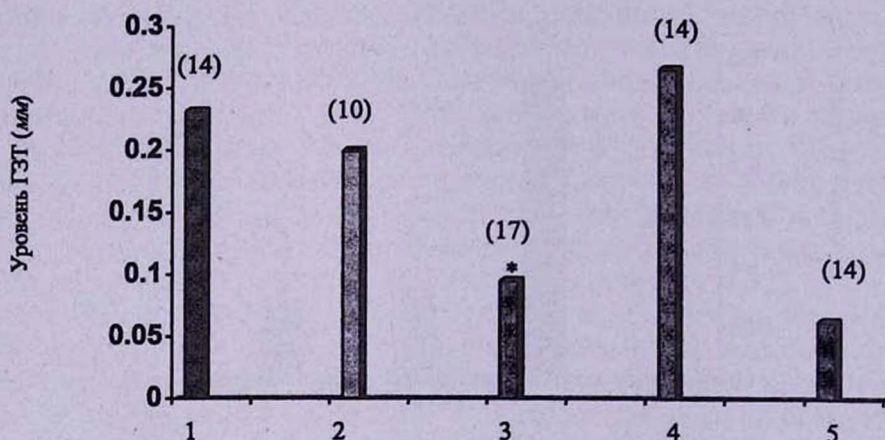


Рис. 2. Супрессорная активность клеток селезенки мышей с подавленной УФ-облучением ГЗТ к аллоантигенам:

1 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, сенсibilизированных аллогенными спленоцитами мышей C57BL/6; 2 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, облученных УФ; 3 — реципиенты СВА, получившие спленоциты сингенных доноров, облученных УФ и сенсibilизированных аллоантигенами (C57BL/6); 4 — мыши СВА, сенсibilизированные аллоантигенами (C57BL/6) (+) контроль; 5 — мыши СВА, получившие тест-инъекцию антигена (C57BL/6) (-) контроль.

\*  $P < 0.02$ ; в скобках — число наблюдений в группе.

В следующей серии опытов была определена антигенная специфичность полученных нами супрессоров. Супрессорные лимфоциты от мышей линии СВА, индуцированных УФ-облучением и сенсibilизацией



аллоантигенами (C57BL/6), переносили интактным сингенным реципиентам, которых через час после этого сенсibilизировали спленоцитами мышей либо линии C57BL/6 (рис. 3, 1), либо — BALB/c (рис. 3, 5) для индукции ГЗТ.

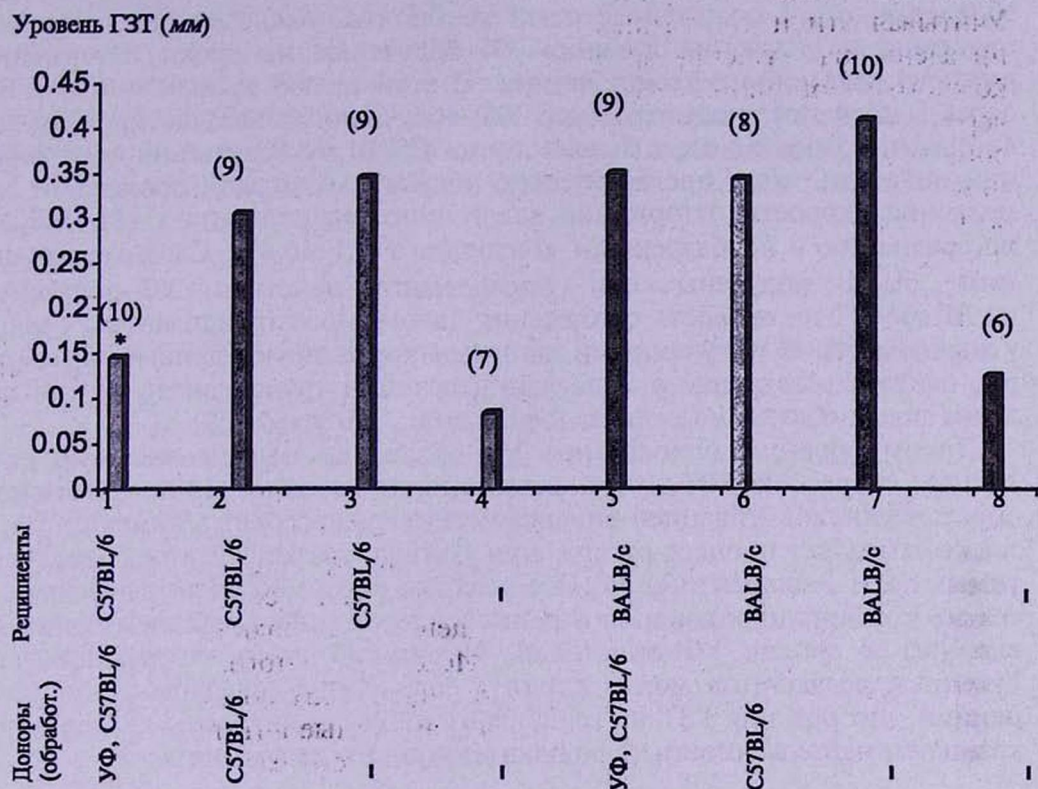


Рис. 3. Антигенная специфичность индуцированных УФ-облучением супрессорных лимфоцитов мышей линии СВА: доноры и реципиенты — мыши линии СВА;

\*  $P < 0.02$ ; в скобках — число наблюдений в группе.

Результаты, представленные на рис. 3, показали, что супрессорные лимфоциты подавляли реакцию ГЗТ у реципиентов, сенсibilизированных клетками селезенки мышей C57BL/6 (рис. 3, 1, 2) и не оказывали супрессирующего действия на реакцию ГЗТ к спленоцитам BALB/c (рис. 3, 6). Это свидетельствует о том, что исследуемые супрессоры проявляют специфичность к антигену, использованному для сенсibilизации облученных животных. Перенос клеток от необлученных доноров, сенсibilизированных спленоцитами мышей C57BL/6, не оказывает угнетающего действия у реципиентов на реакцию ГЗТ к спленоцитам мышей C57BL/6 (гр. 2, 3), что исключает предположение о возможной ин-



дукции, супрессорных клеток предварительной инъекцией антигена, которое описано в других системах [7,11,13].

Согласно данным некоторых авторов, отторжение аллогенных кожных трансплантатов и определенных типов опухолей в основном происходит при участии иммунных клеток, сходных с эффекторами ГЗТ [3,8]. Учитывая эти и полученные нами результаты, исследования были направлены на изучение влияния УФ-облучения на сроки отторжения кожного аллогенного трансплантата. С этой целью мышам линии СВА через 5 дней после однократного УФ-облучения трансплантировали аллогенный кожный лоскут мышей линии С57BL/6. Результаты исследований показали, что у предварительно облученных мышей происходит замедление скорости отторжения аллогенного трансплантата ( $14,18 \pm 0,26$ ) по сравнению с необлученным контролем ( $12,17 \pm 0,41$ ). Сходные результаты были получены при определении действия УФ-облучения ( $4 \times 10^4$  Дж/м<sup>2</sup>) на скорость отторжения аллогенного трансплантата сердца у мышей [14]. С полученными данными коррелируют данные литературы, свидетельствующие о подавлении реакции трансплантат против хозяина после облучения реципиентов в дозе  $2 \times 10^4$  Дж/м<sup>2</sup> [9].

Таким образом, однократное УФ-облучение мышей вызывает системную супрессию ГЗТ к трансплантационным аллогенным антигенам, обусловленную активацией специфических супрессорных лимфоцитов, а также замедляет процесс отторжения кожных трансплантатов, несовместимых по H-2 аллоантигенам. Обе реакции были исследованы в одних и тех же комбинациях доноров и реципиентов с использованием одинаковых доз и сроков УФ-облучения. Исходя из этого, корреляция полученных результатов может служить еще одним доказательством концепции, что реакция ГЗТ на трансплантационные антигены является показателем напряженности трансплантационного иммунитета.

Поступила 15.11.99

**ՈՒՆԻՎԵՐՍԻՏԵՏԱԿԱՆ ԲԱՌԱՊԱՅԹԱՀԱՐՄԱՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ  
ԱՌԱՐՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀԻՍՏՈՀԱՍՏԵՂԵԼԻՈՒԹՅԱՆ  
ՀԱՎԱԳԵՆԵՐԻ ՀԱՆՂԵՊ ԻՍՈՒՆԱՌԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՎԱՐԱԳԱՅԻՆ  
ՍՈՒՊՐԵՍՈՐՆԵՐ ՀԱՐՈՒՑՄԱՆ ՎԵՐ**

**Ն.Գ.Հակոբյան, Կ.Ա.Ղազարյան, Ս.Վ.Թաթյան, Կ.Գ.Ղարազյոզյան**

Սկսնդի միանվագ ուտրամանուշակագույն (ՈւՄ) ճառագայթահարումը հարուցում է դանդաղեցած տիպի գերզգայունության (ԴՏԳ) համակարգային սուպրեսիա տրանսպլանտացիոն պոհակազենների հանդեպ: Սահմանված է, որ ԴՏԳ-ի ռեակցիայի ընկճումը պայմանավորված է սուպրեսորային սպլենոցիտներով, որոնք սպլենոֆիկություն են ցուցաբերում ճառագայթված կենդանիների սենսիբիլիզացիայի համար օգտագործված հակազենի հանդեպ:

Սկսնդի միանվագ ՈւՄ-ճառագայթահարումը հարուցում է H-2 հակազեններով անհամատեղելի մաշկային պատվաստուկների անջատման արագության դանդաղեցում:



THE PECULIARITIES OF ULTRAVIOLET IRRADIATION EFFECT ON INDUCTION  
OF SYSTEMIC SUPPRESSION OF IMMUNOREACTIVITY TO ALLOGENIC  
HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS

N.G.Hakopian, K.A.Kazarian, M.V.Tatyan, K.G.Karageuzyan

A single dose of ultraviolet (UV) irradiation (280–400 nm) to mice induced systemic suppression of delayed type of hypersensitivity (DTH) to transplantation alloantigens. It was established that the inhibition of reaction of DTH depends on suppressor splenocytes, which have been used for sensitization of irradiated mice revealing the specificity to antigen. The single dose of UV-radiation induced delay of rapid rejection of mice skin transplants, incompatible to H-2 antigens.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черняховская И.Ю., Лядова И.В., Фонталин Л.Н. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1984, 6, с.706.
2. Billingham R.E., Medawar P.G.F. J. Exp. Biol., 1951, 28, p. 385.
3. Greenberg P.D., Cheever M.A., Fefer A. J. Exp. Biol., 1981, 154, p.952.
4. Kripke M.L. Immunology. Rev., 1984, 80, p.87.
5. Kurimoto I., Arana M., Streilein J.W. J. Immunol., 1994, 7, p. 3317.
6. Letvin N.L., Fox I.J., Green M.I., Benacerraf R.M. J. Immunol., 1980, 125, p. 1402.
7. Liew F.Y. J. Immunol., 1977, 11, p.255.
8. Loveland B.E., McKenzie I.F.C. J. Immunol., 1982, 46, p. 313.
9. Morison W.I., Pike R.A. J. Invest. Dermatol., 1985, 84, p. 483.
10. Spellman C.W., Daynes R.A. Cell. Immunol., 1978, 2, 36, p. 383.
11. Sy M.S., Miller S.D., Clamin H.N. Immunol., 1977, 119, p.240.
12. Ullrich S.E. Immunol., 1987, 60, p. 353.
13. Ullrich S.E., Azizi E., Kripke M.L. Photochem. Photobiol., 1986, 6, 43, p. 633.
14. Ullrich S.E. Transplant. Proc., 1988, 1, 20, p. 302.
15. Ullrich S.E. Immunol., 1994, 7, 152, p. 3410.



## РОЛЬ ИОНОВ НАТРИЯ В ГИСТАМИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА

К.В.Казарян, В.Ц.Ванцян, А.С.Тиранян, Р.Р.Акопян

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

**Ключевые слова:** гистамин, мочеточник, спонтанная активность, потенциал действия, фаза плато, медленноволновая активность

Данные литературы [4,8,13] свидетельствуют о наличии в гладкомышечных клетках мочеточника электрогенного  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменного механизма, принимающего непосредственное участие как в создании пейсмейкерной активности в целом, так и формировании отдельных компонентов обоих типов спонтанного ритмогенеза (медленноволновые колебания, быстрая спайковая активность в виде потенциала действия). Вместе с тем для клеток мочеточника показано участие  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -антипорта также и в обеспечении клеточного кальциевого гомеостаза [7,12]. Нагружение мышц ионами кальция позволяет выявить условия, при которых наиболее выражена роль обменного механизма в генезе натрийчувствительных фаз пейсмейкерной активности (первая фаза медленных волн и фаза плато потенциала действия).

Ранее было показано [5,18], что регуляция гистамином спонтанного ритмогенеза мочеточника осуществляется при модуляции отмеченных компонентов активности. Данный факт, естественно, может послужить основой для предположения о контроле гистаминными рецепторами  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменной системы.

Целью настоящей работы является изучение регуляции гистаминными рецепторами отдельных компонентов спонтанной активности мочеточника морской свинки и кошки в условиях повышенного содержания ионов  $\text{Ca}^{++}$  в клетке.

### Материал и методы

В условиях *in situ* работа выполнена на кошках массой 3–4 кг, наркотизированных нембуталом (55–60 мг/кг). Путем перерезки корешков чревного и тазового нервов мочеточник денервировали. Внутриаортальную перфузию почек проводили внедрением стеклянных канюль в почечную артерию и почечную вену соответственно для подачи и оттока



растворов. Скорость перфузируемых растворов была постоянной и равнялась 20–25 мл/мин. Температуру растворов поддерживали около 36–37°C.

Активность пейсмекерной области мочеточника регистрировали с помощью монополярного шарикового серебряного электрода, погруженного в участок пиелоуретерального соустья. Распространяющиеся спайковые разряды отводили биполярными электродами из средних отделов мочеточника. Исследование потенциалов действия мочеточников морской свинки проводили на изолированных препаратах, выделенных из животных массой 350–400 г. После изоляции препараты выдерживали в растворе Кребса при температуре 36–37°C в течение одного часа, а затем переносили в соответствующие камеры «сахарозного мостика». Через все камеры с постоянной скоростью протекали растворы при температуре 36°C. Потенциалы регистрировали каломельными электродами.

Нормальный раствор Кребса имел следующий состав (ммоль/л): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; NaHCO<sub>3</sub> – 15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; глюкоза – 11,5. Раствор сахарозы, приготовленный на тридистиллированной воде, а также раствор хлористого калия были изотоничны нормальному раствору Кребса. В безнатриевом растворе NaCl замещали осмотически эквивалентным количеством сахарозы. Гистамин вводили непосредственно в раствор Кребса в концентрации 10<sup>-5</sup> моль/л.

Приведенные записи отдельных экспериментов представляют собой данные регистрации на 8–10 животных.

### Результаты и обсуждение

Известно, что гладкомышечная ткань мочеточника морской свинки способна генерировать спайковую активность в безнатриевой среде, обеспечивая при этом вход ионов кальция в клетку [2,6]. В период генерации спайков наблюдается 8–10-кратное увеличение внутриклеточной концентрации кальция и уменьшение концентрации ионов натрия в клетке [12].

Согласно проведенным ранее экспериментам, влияние гистамина (10<sup>-5</sup> моль/л) на сложный потенциал действия мочеточника морской свинки выражается не только удлинением натриевой фазы плато, но и увеличением числа кальциевых осцилляций, наложенных на них [5], что может косвенно указывать на гистаминную регуляцию кальциевых систем переноса. На рис. 1 представлено модулирующее действие гистамина на форму спайков, генерируемых в безнатриевом растворе. Добавление гистамина в эту среду сразу же изменяло картину активности (рис. 1, 3). Амплитуда спайков, как правило, имела тенденцию к небольшому увеличению (на 12±0,3%), и каждый потенциал действия представлял собой вспышки пиков, которые быстро изменяли конфигурацию и исчезали со временем (рис. 1, 3–5). Результаты настоящих экспериментов показали, что введение гистамина в среду заметно укорачивает интервал времени, в



течение которого наблюдается генерация спайков до 5–7 мин. Согласно приведенным ранее данным [12], в безгистаминном растворе Кребса данный промежуток времени соответствовал 10–15 мин. Таким образом, отмечается определенная регуляция гистамином кальциевых систем проводимости.

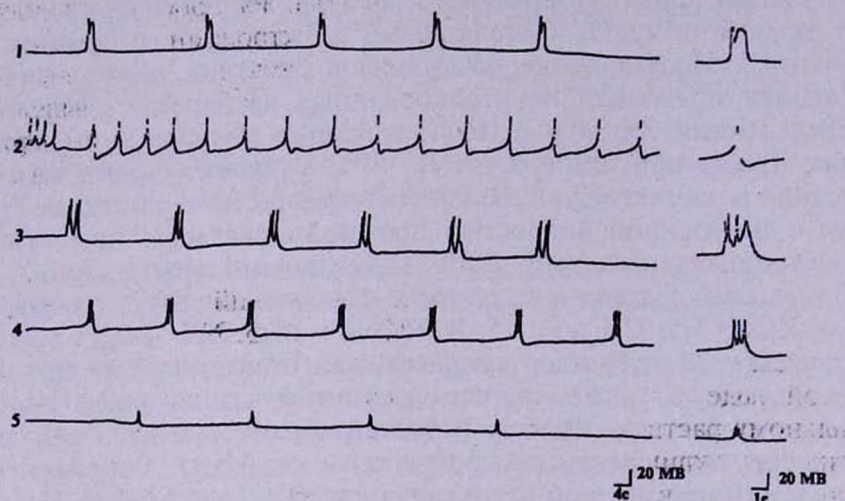


Рис. 1. Спонтанная активность мочеточника морской свинки в безнатриевом растворе в присутствии гистамина ( $10^{-5}$  моль/л):

1 — спонтанная активность в нормальном растворе Кребса; 2 — начало действия безнатриевого раствора; 3 — добавление гистамина в безнатриевый раствор; 4, 5 — через 3 и 5 мин соответственно. Калибровка: 4 сек, 20 мВ и 1 сек, 20 мВ

Ранее было показано, что последующее введение в наружную среду ионов  $\text{Na}^+$  восстанавливает генерацию спайков. Действительно, ионы  $\text{Na}^+$  позволяют включить натриевые системы транспорта этих ионов ( $\text{Na}^+$ -каналы проводимости,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -насос, а также  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменный механизм в режиме противогradientного выведения ионов  $\text{Ca}^{++}$  из клеток), обеспечивающие ритмогенез [13]. Амплитуда восстановленных потенциалов действия и их ритмика при этом несколько уменьшались по сравнению с таковыми в норме [2].

Добавление гистамина в натриевую среду (20 ммоль/л ионов  $\text{Na}^+$ ) позволило показать значительное влияние данного физиологически активного соединения на картину восстановленного ритмогенеза по сравнению с вышеописанными данными для безгистаминной среды [2]. Как видно на рис. 2, 1 и 2, 4, амплитуды потенциалов действия несколько возрастали (на  $6 \pm 0,6\%$ ), частота их генерации также имела небольшую тенденцию к увеличению ( $1,2 \pm 0,2$  раза). Модулирующая роль гистамина выражалась и в изменении формы восстановленных спайков: отмечалось



возникновение пиков на вершине потенциалов действия (рис. 2, 4), а вновь образованная фаза плато имеет длительность, подобную таковой для потенциалов действия в растворе Кребса. Проведенные ранее исследования [4] показали, что потенциал действия мочеточника морской свинки с фазой плато подобной длительности обычно наблюдается при концентрациях натрия в наружной среде 60–80 ммоль/л. Описанные изменения конфигурации потенциала действия регистрировались, как правило, в течение первых 6–8 мин, а в последующем рассматриваемые показатели активности заметно ухудшались: уменьшались амплитуда и длительность потенциалов действия, а также число осцилляций и становился реже ритм (рис. 2, 5).

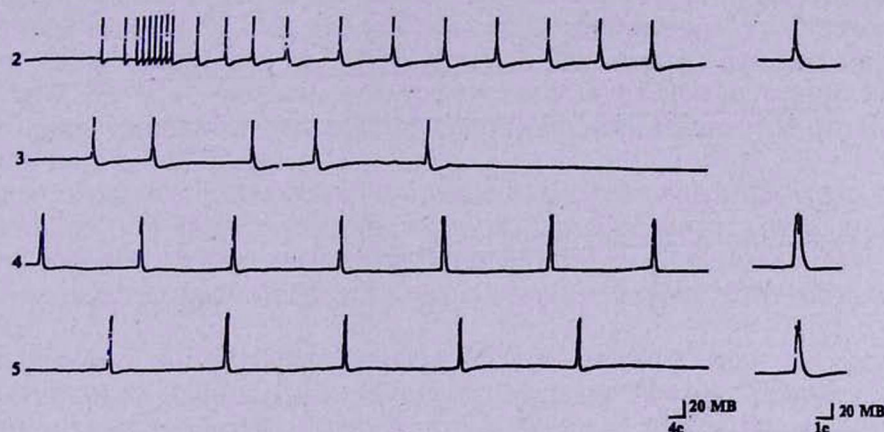


Рис. 2. Восстановление активности мочеточника морской свинки в натриевой среде в присутствии гистамина ( $10^{-5}$  моль/л):

1 – спонтанная активность в нормальном растворе Кребса; 2 – начало действия безнатриевого раствора; 3 – ингибирование активности в безнатриевом растворе; 4 – восстановление активности при добавлении 20 ммоль/л ионов  $\text{Na}^+$  в безнатриевый раствор в присутствии гистамина; 5 – через 6 мин. Калибровка: 4 сек, 20 мВ и 1 сек, 20 мВ

Исходя из данных о регуляции гистамином натриевых механизмов медленноволновой активности [5,14], в настоящей работе нами была проведена специальная серия экспериментов, подобная вышеописанным на мочеточнике кошки. На рис. 3 представлена типичная картина локальной пейсмейкерной активности из пиелоуретерального соустья мочеточника кошки (рис. 3, 1 – верхняя кривая) и проходящих спайков, регистрируемых из более дистальных – средней и околопузырной областей (рис. 3, 1 – средняя и нижняя кривые). При удалении ионов натрия из внешней среды (рис. 3,3) отмечались, с одной стороны, изменения двухфазной формы колебаний, наблюдаемой при перфузии раствором Кребса (рис. 3,2), а с другой, – учащение ритмогенеза. Так, сравнитель-



но с активностью, зарегистрированной при нормальном кровотоке, частота урежалась в  $2,7 \pm 0,3$  раза, а по сравнению с картиной при перфузии раствором Кребса — в  $1,4 \pm 0,2$  раза. Согласно приведенным ранее результатам [3], при этих условиях фактически регистрировалась лишь вторая фаза волны с небольшим изменением амплитуды волн. Однако со временем подобная активность исчезала в течение 13–15 мин.

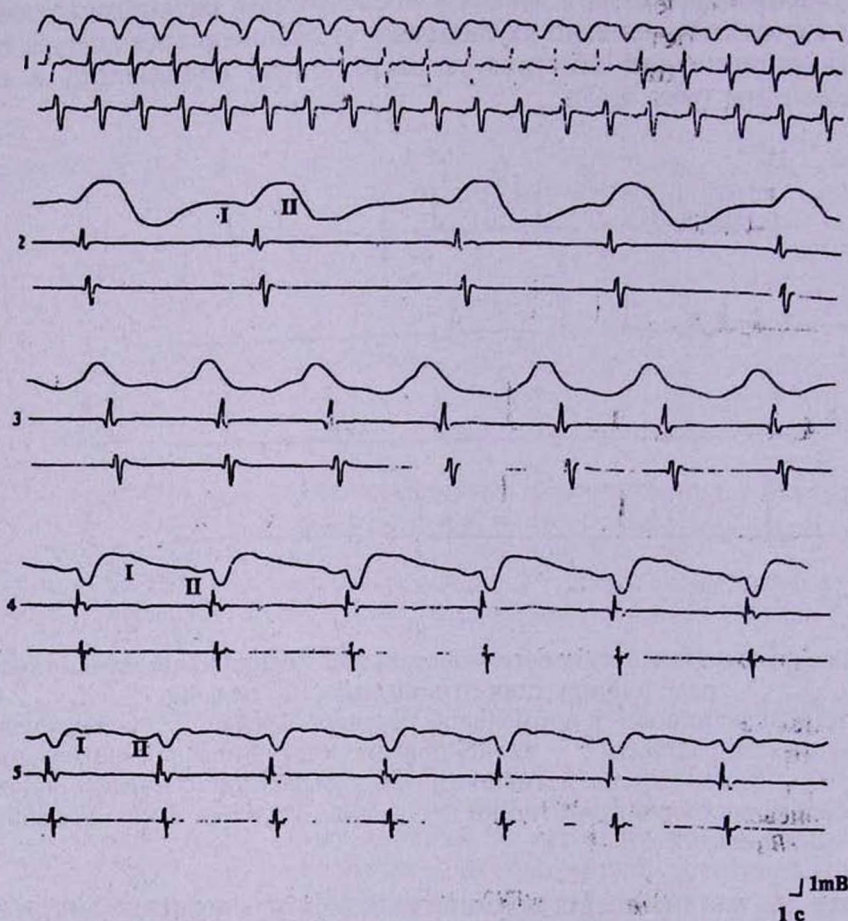


Рис. 3. Восстановление медленноволновой активности мочеточника кошки в натриевой среде в присутствии гистамина ( $10^{-5}$  моль/л): верхняя кривая — пейсмекерная, средняя и нижняя кривые — соответственно средняя и околопузырная области мочеточника; 1 — спонтанная активность при кровотоке; 2 — перфузия раствором Кребса; 3 — безнатриевый раствор; 4 — восстановление ингибированной в безнатриевой среде активности в растворе Кребса в присутствии гистамина; 5 — через 8 мин; I и II соответственно первая и вторая фазы волны. Калибровка: 1 сек, 1 мВ



Отдельной серией экспериментов исследовалась также регуляция описанной выше активности при введении гистамина в безнатриевый раствор. Отмечались учащение ритмики сравнительно с безгистаминной безнатриевой средой и, как правило, некоторое улучшение показателей проходящих спайков. Период времени, в течение которого регистрировалась активность, сравнительно с безгистаминной натриевой средой также значительно укорачивался (до 7–8 мин).

Аналогично проведенным выше экспериментам далее исследовалась конфигурация восстановленной активности при последующей смене безнатриевого раствора на раствор Кребса с гистамином (рис. 3,4). В течение 3–5 мин возникала медленноволновая активность с проходящими спайковыми разрядами. Выявлялась заметно выпуклая удлиненная первая фаза волны, которая в течение 8–10 мин постепенно уменьшалась в амплитуде (рис. 3,5), и в дальнейшем регистрировались типичные колебания, характерные для раствора Кребса. Возможно, именно активация работы  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменного механизма при введении ионов  $\text{Na}^+$  в среду в присутствии гистамина и обеспечивает возникновение столь выраженной натриевой фазы.

Таким образом, результаты приведенных исследований позволяют сделать вывод, что хеморегуляция гистаминными рецепторами как спонтанно генерируемых потенциалов действия, так и медленноволновых колебаний осуществляется посредством их влияния на  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменный механизм.

Как описано выше, пейсмекерная область мочеточника продолжает свою активность в безнатриевой среде, которая все же прекращается через некоторое время. Отмечалось, что в условиях вышеописанных экспериментов происходит увеличение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{++}$  [12]. Известно также, что миогенная активность мочеточника является результатом взаимодействия нескольких электрогенных транспортных систем, обеспечивающих перемещение в основном ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  и  $\text{K}^+$  через мембрану гладкомышечных клеток [1,10,13]. В таком случае удаление ионов  $\text{Na}^+$  из наружной среды и увеличение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{++}$  могут привести к инактивности потенциалуправляемых  $\text{Ca}^{++}$ -каналов и прекращению генерации потенциалов действия [2, 15,20].

Показано, что стимуляция гистамином  $\text{H}_1$ -рецепторов, в свою очередь, также способствует значительному обогащению внутриклеточного содержимого ионами  $\text{Ca}^{++}$  [11, 16], и, как следствие, возможно ускорение процесса ингибирования спонтанного ритмогенеза. Тогда последующее введение ионов  $\text{Na}^+$  в среду, естественно, создает условия для усиления входящих натриевых токов, генерируемых  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменной системой в режиме противогradientного выведения ионов кальция из клетки [3, 14, 17]. Наблюдаемые в работе выраженные натриевые компоненты (фаза плато потенциала действия, рис. 2,4; первая фаза медленной волны, рис. 3,4), изменяющиеся во времени, по-видимому, связаны с вышеописанными экспериментальными условиями.



В гладкомышечной ткани мочеточника, подобно мышцам сосудов [9, 19], возможно, происходит саморегуляция  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -обменного механизма таким образом, что очень низкие значения концентрации  $\text{Ca}^{++}$  в клетке могут привести к уменьшению частоты оборотов переносчика и всей активности в целом, и наоборот, процесс выведения ионов  $\text{Ca}^{++}$  из клетки будет стимулироваться увеличением внутриклеточного содержания  $\text{Ca}^{++}$ . И таким путем, на наш взгляд, может протекать регуляция гистаминными рецепторами процессов на мембране гладкомышечной ткани мочеточника, обеспечиваемых  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$ -системой.

Поступила 23.04.99

# **ՆԱՏՐՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ԳԵՐԸ ՄԻԶԱՇՈՐԱՆԻ ԻՆՔՆԱՐՈՒՄ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԻՍՏԱՄԻՆԱՅԻՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ԳՈՐԾՈՒՄ**

Կ.Վ.Ղազարյան, Վ.Յ.Վանցյան, Ա.Ս.Տիրայան, Ռ.Ռ.Հակոբյան

Աշխատանքում ուսումնասիրվել է ներքջային բարձր խտություն ունեցող կալցիումի իոնների ազդեցությունը կալիի և ծովախոզուկի միզաձորանների ինքնաբերական ակտիվության հիստամինային կարգավորման վրա: Ցույց է տրված, որ հիստամինի ( $10^{-5}$  մոլ/լ) ներարկումը ոչ նատրումական արտաքին միջավայր բերում է մի կողմից գործողության պոտենցիալի վերևում օսցիլյացիաների թվի ավելացման, մյուս կողմից, նկատելիորեն կրճատվում է երկու տիպի պոտենցիալների գեներացիայի ժամանակ: Նատրումական լուծույթում ( $20$  մմոլ/լ) ակտիվության վերականգնումը հիստամինի առկայության դեպքում փոխում է ակտիվության կոնֆիգուրացիան: Ռիթմոգենեզի ցուցանիշների (հաճախականացում, ամպլիտուդի մեծացում) նկատելի բարելավման հետ միասին նկատվում է ինչպես գործողության պոտենցիալի պլատոֆազայի, այնպես էլ դանդաղ ալիքի վրա նատրումական առաջին փուլի երկարում:

Ուսումնասիրություններից կարելի է եզրակացնել, որ միզաձորանի ինքնաբերական ակտիվության առանձին կոմպոնենտների առաջացումը և ձևավորումը կարգավորվում են  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  փոխանակման մեխանիզմների հիստամինային ռեցեպտորներով:

## **THE ROLE OF SODIUM IONS IN HISTAMINE REGULATION OF URETER SPONTANEOUS ACTIVITY**

K. V. Kazarian, V. Ts. Vantsyan, A. S. Tirayan, R. R. Hakobian

The influence of the higher intracellular concentration of  $\text{Ca}^{++}$  ions upon the histamine regulation of the spontaneous activity of the guinea-pig and cat ureter. The addition of histamine in sodium free Krebs solution shortens the time during which the activity is generated. The histamine changes also the configuration of the restored activity in the sodium solution. Under these conditions the lengthening of both plato-phase of the action potential and sodium-phase of the slow wave activity is observed. It is supposed that histamine regulation of ureter spontaneous activity is realized by  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{++}$  exchange mechanisms of histamine receptors.



# ЛИТЕРАТУРА

1. Казарян К.В., Тиранян А.С., Ванцян В.Ц., Мартиросов С.М. Физиол. журн. СССР, 1987, 73(6), с. 738.
2. Казарян К.В., Оганесян А.С., Тиранян А.С. и др. Физиол. журн. СССР, 1989, 75(6), с. 845.
3. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Мартиросов С.М. Физиол. журн. СССР, 1989, 75(3), с. 391.
4. Казарян К.В., Оганесян А.С., Акопян Р.Р. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1993, 79(1), с. 105.
5. Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тиранян А.С., Акопян Р.Р. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова, 1997, 83(8), с. 121.
6. Шуба М.Ф. Физиол. журн. АН УССР, 1981, 27(6), с. 533.
7. Aronson P.J., Benham C.D. J. Physiol., 1989, 416, p. 1.
8. Aickin C.C., Brading A., Burdya V.T. J. Physiol., 1984, 347, p. 411.
9. Ashida T., Blaustein M. J. Physiol. (L.), 1987, 392, p. 617.
10. Bury V.A., Shuba M.F. Physiology Smooth muscle. N.Y, Raven Press, 1976.
11. Chambers P., Neal D.E., Gillespie J.I. Exp. Physiol., 1996, 81 (4), p.553.
12. Kazarian K.V., Hovannisian H.S., Gevorkian G.A. and Martirosov S.M. Biophysics, 1991, 10, p. 163.
13. Kazarian K.V., Martirosov S.M., Markevish N.I. BEBO, 1989, 22, p. 175.
14. Kirkpatrick C.T. J. Physiol., 1975, 244, p. 263.
15. Mangel A., Connor J., Prosser C. Am. J. Physiol., 1982, 243, p. 7.
16. Noah T.L., Paradiso A.M., Madden M.C. et al. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1991, 5(5), p.484.
17. Shuba M.F. J. Physiol., 1977, 264 (3), p.837.
18. Shuba M.F. J. Physiol., 1977, 264 (3), p. 853.
19. Smith J.B., Smith L.J. Biologikal Chemistry., 1987, 262 (36), p. 17455.
20. Tomita T., Watanabe H. Phil. Trans. R.Soc.L. Sob., 1973, 265, p. 73.



## АНТИМИТОТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОГО КЕЙЛОНА

К.А.Алексян

*/Онкологический научный центр МЗ РА/  
375052 Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

**Ключевые слова:** кейлон,  $\beta$ -адренорецепторы, перекисное окисление липидов, злокачественные новообразования

Рак поджелудочной железы является одним из достаточно редких, труднодиагностируемых и в то же время быстро прогрессирующих злокачественных новообразований, составляющих около 3% всех опухолей человека. Лечение его основано на радикальном удалении опухоли, а также радио- и химиотерапии. Однако лечение в поздних стадиях заболевания (а именно в этих стадиях чаще всего диагностируется эта патология) оказывается малоэффективным. Поэтому особенно важен поиск новых, патогенетически целесообразных средств терапии, одним из которых может явиться поджелудочный кейлон — естественный тканеспецифический ингибитор митотического деления клеток панкреаса.

### Материал и методы

Исследования проводились на белых беспородных крысах и кроликах, подвергшихся частичной (2/3) панкреатэктомии, на клеточной линии эмбриональных клеток и культуре клеток рака поджелудочной железы СаРа. Определение включения меченого  $^3\text{H}$ - тимидина в ДНК осуществлялось согласно методике Ж. Симоне [5]. Об активности свободнорадикальных процессов судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в ферментативной и неферментативной системах перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Кейлон выделялся согласно методике Verly [11] в модификации Л.Н.Мкртчяна [3].

### Результаты и обсуждение

На панкреатэктомизированных крысах была изучена антимитотическая активность поджелудочного кейлона, выделенного из поджелудочной железы крупного рогатого скота. В опыте были использованы 50 белых беспородных крыс-самцов средней массой 130–140 мг. В результате внутрибрюшинного введения панкреатического кейлона (100 мг/кг



массы) была выявлена его способность тормозить митотическое деление клеток поджелудочной железы, выражающееся не только в существенном снижении митотического индекса (МИ), но и в снижении коэффициента фаз из-за значительно большего угнетения ранних фаз по сравнению с поздними (табл. 1).

Таблица 1

Антимитотическая активность поджелудочного кейлона в панкреасе крыс при частичной панкреатэктомии

| Показатель   | Опыт, n=25           | Торможение (%) | Контроль, n=23 |
|--------------|----------------------|----------------|----------------|
| МИ (%)       | 4.97±0.39<br>p<0.001 | 48.9           | 9.72±0.82      |
| Ранние фазы  | 4.55±0.32<br>p<0.001 | 48.6           | 8.85±0.77      |
| Поздние фазы | 0.48±0.96<br>p<0.001 | 46.06          | 0.89±0.22      |
| Козфф. фаз   | 9.48                 |                | 9.94           |

Радиоизотопное исследование, проведенное на 14 панкреатэктомизированных кроликах, установило значительное угнетение синтеза ДНК после внутримышечного введения поджелудочного кейлона в дозе 100 мг/кг (табл. 2).

Таблица 2

Угнетение синтеза ДНК в клетках панкреаса кроликов под влиянием кейлона

| Группа        | Специф. радиоакт.<br>(имп/мин/мг ткани) | Торможение (%) |
|---------------|-----------------------------------------|----------------|
| Контроль, n=8 | 5487316.5 ± 151131.2                    | —              |
| Опыт, n=6     | 145242.2 ± 11264.5<br>p<0.001           | 72.2           |

Проведение этого исследования на панкреатэктомизированных крысах подтвердило наличие этого эффекта поджелудочного кейлона (% торможения — 73.5, p<0.001), а также его невидоспецифичность.

Активность поджелудочного кейлона была исследована также в опытах *in vitro* на культивируемых клетках нормальной поджелудочной железы. Уже с первых часов после введения поджелудочного кейлона происходило подавление способности клеток к делению. Через 24 часа число делящихся клеток составляло 30–40% от контрольного уровня. Антимитотическая активность поджелудочного кейлона в культурах нормальных и опухолевых клеток поджелудочной железы отражена в табл. 3.



Таблица 3

## Митотическая активность клеток поджелудочной железы при введении кейлона

| Клеточная линия                        | МИ (%)              |                        | Торможение (%) |
|----------------------------------------|---------------------|------------------------|----------------|
|                                        | до введения кейлона | после введения кейлона |                |
| Нормальные клетки в первичной культуре | 9.6±0.7             | 5.4±0.2<br>p<0.001     | 43.75          |
| Клеточная линия рака человека СаРа     | 24.2±0.5            | 12.3±0.3<br>p<0.001    | 49.2           |

Как видно из таблицы, поджелудочный кейлон обладает достаточно высокой антимитотической и противоопухолевой активностью. Резко менялась и форма клеток. Наблюдалось расслоение монослоя, имели место кариопикноз и кариорексис.

На культивируемых клетках нормальной поджелудочной железы, клетках рака поджелудочной железы, первичных культурах печени и лимфатических узлов эмбрионов крыс была установлена также и тканеспецифичность кейлонного препарата. Введение в культуральную среду панкреатического кейлона оказалось эффективным фактором, ингибирующим деление клеток лишь в панкреасе и СаРа, и не отразилось на росте печеночной и лимфатической клеточных культур. При изучении включения <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК ряда тканей кроликов, перенесших панкреатэктомию, также установлено, что снижение радиоактивности при введении панкреатического кейлона имело место лишь в поджелудочной железе, не затрагивая другие органы и системы (табл.4).

Таблица 4

Включение <sup>3</sup>H-тимидина в ДНК органов кроликов при введении поджелудочного кейлона

| Вид ткани | <sup>3</sup> H-тимидин (имп/мин) |                                | Торможение (%) |
|-----------|----------------------------------|--------------------------------|----------------|
|           | контроль, n=8                    | опыт, n=6                      |                |
| Печень    | 5741160.8 ± 250060.1             | 5502455.0 ± 346548.65          |                |
| Панкреас  | 5487316.5 ± 151131.23            | 1456242.2 ± 11264.5<br>p<0.001 | 79.5           |
| Почки     | 32883177 ± 346104.55             | 3132980.5 ± 299482.8           |                |
| Мышцы     | 2903.3 ± 513.7                   | 2602.25 ± 257.9                |                |

Результаты изучения механизмов тормозящего влияния кейлонов на деление клеток довольно противоречивы. Однако большинство исследователей придерживается рецепторного механизма действия кейлонов [7,10]. Нами была показана связь доза-эффект в процессе воздействия поджелудочного кейлона [1]. Последнее свидетельствует о наличии на по-



верхности клеток специфических рецепторов. Представлялось важным выявить конкретные рецепторы, через которые осуществляется кейлонная регуляция клеточного деления и дифференцировки. То обстоятельство, что цАМФ значительно потенцирует действие кейлонов [8,9], свидетельствует о непосредственном участии последнего в реализации кейлонной активности и в определенной степени обозначает  $\beta$ -адренорецепторы в качестве возможных мишеней кейлонов. Поэтому возникла необходимость изучения действия кейлонов в условиях модулирования состояния  $\beta$ -адренорецепторов посредством введения  $\beta$ -адренергических средств. В качестве  $\beta$ -адреномиметика был использован изадрин (Sigma, USA), а в качестве  $\beta$ -адреноблокатора — пропранолол (Sigma, USA). Полученные данные свидетельствуют о потенцировании эффекта кейлона изадрином (табл.5).

Таблица 5

Влияние изадрина, пропранолола, поджелудочного кейлона и их сочетаний на митотическую активность и ферментативное ПОЛ в культуре СаРа

| Группа (n=5)         | МИ (%)                | МДА (нм/мг) |
|----------------------|-----------------------|-------------|
| Контроль             | 25.4 ± 0.8            | 1.7 ± 0.17  |
| Кейлон               | 14.3 ± 0.4<br>p<0.001 | 2.05 ± 0.15 |
| Изадрин              | 16.2 ± 0.4<br>p<0.001 | 2.5 ± 0.35  |
| Кейлон и изадрин     | 11.2±0.8<br>p<0.001   | 2.7±0.26    |
| Пропранолол          | 25.2±0.4<br>p<0.05    | 1.32±0.025  |
| Пропранолол и кейлон | 14.2±0.6<br>p<0.001   | 1.42±0.256  |

Проведенные нами ранее исследования [4] механизмов запуска ПОЛ в гепатоцитах *in vitro* показали, что повышенные концентрации свободных катехоламинов, ведущие к  $\beta$ -адренергической индукции цАМФ-зависимого фосфорилирования различных печеночных белков (в том числе и цитохрома Р-450), приводят также к усилению липидной пероксидации. Эта связь процессов ПОЛ с уровнем цАМФ, показанная нами введением дибутирил цАМФ, наводит на мысль о важности изучения этих процессов и в условиях воздействия кейлона. Как видно из данных табл. 5, существует определенная взаимосвязь процессов ферментативного липоперекисления и уровня митотической активности. Изолированное действие поджелудочного кейлона повысило содержание конечного продукта ПОЛ — МДА в культуре СаРа, а в сочетании с изадрином активация ПОЛ была выражена сильнее. Последнее обстоятельство косвенно указывает на участие  $\beta$ -адренорецепторов в реализации активности поджелудочного кейлона.



Таким образом, полученные данные свидетельствуют о  $\beta$ -адрено-миметическом характере кейлонной активности. Избирательно действуя на ткани-мишени, кейлон влияет на регуляцию продукции цАМФ, а через него и на белки хроматина и процессы ПОЛ. Можно полагать, что оба эти фактора участвуют в реализации противоопухолевой активности.

Поступила 02.11.99

# ԵՆԹԱՍՏԱՆՈՒԹՅԱՅԻՆ ԳԵՂՉԻ ՔԵՏԼՈՆԻ ՀԱԿԱՄԻՏՈՏԻԿ ԵՎ ՀԱԿԱՆՈՒՌՈՒՅՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Զ.Ա.Ալեքսանյան

Ենթաստամոքսային գեղձի քեյլոնի հակառուտացրային և հակամիտոտիկ ակտիվությունը ուսումնասիրվել է պանկրեատեկտոմիայի ենթարկված առնետների, ճագարների, ինչպես նաև այդ օրգանի նորմալ և քաղցկեղային բջիջների վրա: Գրանցվել է 73-74% միտոզների բլի նվազում կենդանիների մոտ և 46-48% քաղցկեղային բջիջներում: Հյուսվածքաբանորեն հայտնաբերված են կարիոպիկնոզ և կարիորեքսիս: Հետազոտությունները ապացուցել են, որ ենթաստամոքսային քեյլոնի ազդեցությունը իրազորվում է  $\beta$ -ադրենալինեպատրոնների միջոցով: Ցույց է տրված քեյլոնի հյուսվածքային սպեցիֆիկությունը:

## ANTIMITOTIC AND ANTICANCER ACTIVITY OF PANCREATIC CHALONE

K.A.Alexanian

Anticancer and antimitotic activity of pancreatic chalone was studied in experiments carried out on pancreatectomized rats, rabbits, cancerous and normal pancreatic cell cultures. About 73-74% inhibition of cell division in pancreas of partially pancreatectomized animals and 46-48% inhibition with karyopyknosis and karyorhexis in cell cultures were registered. It was shown that pancreatic chalone activity is due to its action as  $\beta$ -adrenomimetic agent. Tissue specificity, absence of species specificity were demonstrated during the investigation of mitotic activity and DNA synthesis as incorporation of [ $^3$ H] thimidine.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян К.А. Вопр. теор. и клин. мед., 1999, 2, 4(11), с. 14.
2. Гембитский Д.С., Антохин А.И., Романов Ю.А. Бюлл.эксп.биол. и мед., 1992,114,12, с. 651.
3. Мкртчян Л.Н., Шукурян С.Г. Патогенетические подходы к профилактике и терапии опухолей. Ереван, 1988.
4. Мкртчян С.Л., Алексанян К.А., Арапатьян Э.А., Мхитарян В.Г. Ж. эксп. и клин. мед. АН АрмССР, 1987, 27, 5, с. 425.
5. Симоне Ж., Пелерена Б. Сцинтилляционный метод определения радиоактивности в биологических образцах. Франция, 1976.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с.66.
7. Attallah A.M., Houck J.C. Brit. J. Cancer, 1975, 32, p. 693.
8. Elgio K., Clausen O.P. Virchows Arch.Abt.A., 1983, 42, 2, p. 143.
9. Nakamura T., Yoshimoto K., Nakayama Y. et al. Proc.Natl.Acad. Sci. USA, 1983, 80, p.7229.
10. Rytömaa T. Boll.Ist.Steroter., 1975, 54, p. 195.
11. Verly W.G. In: The control of liver growth. New York, 1976, p. 401.



UDK 616. 473+612.014.24+612.82

**CHANGES IN PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CHROMATIN  
IN WHITE RAT BRAIN AT UNILATERAL GANGLIOSYMPATHECTOMY**

G.A.Hoveyan

*/Yerevan State Medical University after M. Heratsi,  
Department of General & Bioorganic Chemistry/  
2 Koryun st., Yerevan 375025, Republic of Armenia*

**Key words:** gangliosympathectomy, fluorescence, quenching of fluorescence, infrared spectra

Discovery of molecular mechanisms of adaptational trophic effect of CNS, especially of SNS, on brain, particularly on genetic apparatus of nerve cells, is of biological and neurochemical importance.

Based on the data obtained at unilateral gangliosympathectomy of ganglion (removal of the upper cervical sympathetic ganglion) for studying the qualitative and quantitative changes of the content of nucleic acids, histone and non-histone proteins of brain cells genetic apparatus we have investigated the changes in physico-chemical properties, such as fluorescent characteristics (proper fluorescence, quenching of fluorescence) and infrared spectra of chromatin.

**Material and Methods**

The experiments were carried out on mongrel male and female white rats weighing 180-200 g with general feeding ration. The right upper sympathetic ganglion was removed under slight ether anesthesia with K.Bernard-Horner syndrome statement on the ectomized hemisphere. The animals were decapitated 7 days later (it is a period of more accomplished changes of chromatin) under slight ether anesthesia. The nuclei of brain tissue were obtained by Dingman and Sporn method [5], of chromatin by Shaw and Huang method [12], protein concentration was determined by Lowry et al. method [8] as well as spectrophotometrically [7]. Chromatin fluorescence was studied in 0.001 M Tris-HCl buffer, pH 8.0 in concentrations 25 and 50  $\mu\text{g/ml}$  in right-angle quartz cuvettes 1x1 cm at room temperature on fluorescent spectrophotometer MP-2A (Hitachi, Japan) at maximal sensitivity of the apparatus, and the length of monochromator holes was 6-10 mm.



Determination of quantum yield of fluorescence was realized using the relative method [9], the registration of shifts of fluorescence maximums was made by two-waves method [14]. The fluorescence of tryptophanils in chromatin proteins was studied by excitation at wave length 292 nm, chromatin complexes formation was studied by fluorescence of cation stain acridine-orange (AO) adsorbed on it; the quenching of fluorescence of tryptophanils of chromatin proteins by use of  $\text{CaCl}_2$  solvents in final concentration  $3 \times 10^{-2}$  M; chromatin fluorescence dissociated in 2 M NaCl prepared in 0.01 M Tris-HCl buffer (pH 8.0), infrared spectra of disoriented films of chromatin were studied using KRS glasses on spectrophotometer Specord-75IR (Germany) by Tsuboi method [13]. The isolated chromatin had the following spectral characteristics:

$$A_{230-260} = 1.21; A_{280-260} = 0.75; A_{320-260} = 0.29.$$

### Results and Discussion

The results obtained have demonstrated relative increase of chromatin fluorescence intensity in both hemispheres of gangliosympathectomized brain (Fig.1), accompanied by inhibition of quantum yield and some shift of excitation spectrum (287 nm and 288 nm in the right ectomized and left intact hemispheres, respectively, against 292 nm in control) and emission (325 nm and 328 nm in the right and left hemispheres against 330 nm in control) into a short wave region.

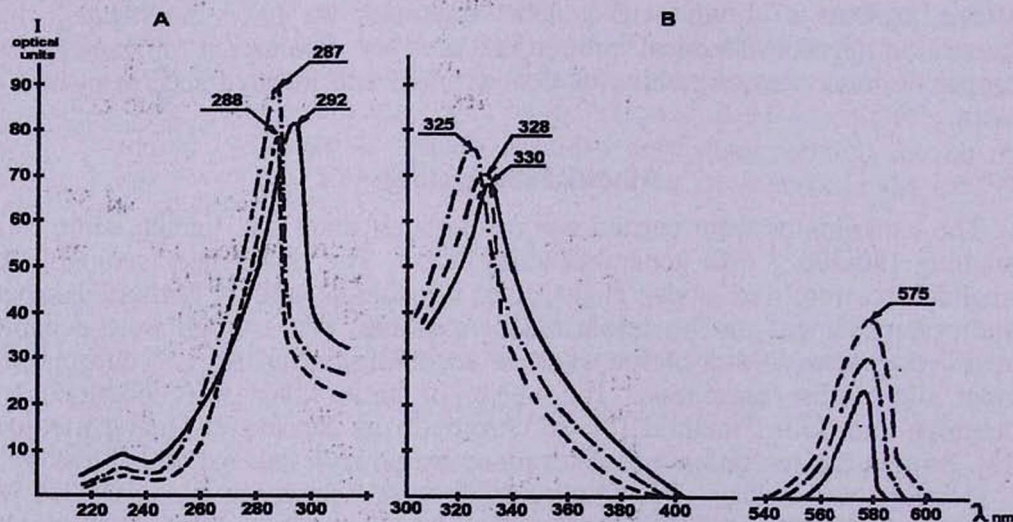


Fig. 1 The excitation (A) and emission (B) spectra of chromatin obtained from control (—), intact (----) and ectomized (-.-) rat brain hemispheres at EmW-330nm and ExW-292nm



Dissociation of chromatin by 2 M of NaCl has caused a relative increase of the intensity of control fluorescence in comparison with the chromatin of ectomized and intact hemispheres to the increase of quantum yield as well as to the shift of irradiation and emission spectra to the short wave region (289 nm against 292 nm, and 325 nm against 330 nm, respectively), but without overstepping the limits characteristic to tryptophanil residues [4]. On the ectomized hemisphere we have stated a shift of chromatin emission spectrum to the long wave region (328 nm against 325 nm) which testifies to the change of microenvironment polarity around the tryptophanils of chromatine proteins [3]. It is noticeable that the existence of positive charge causes a transformation of radiation spectrum into short wave region. So, the changes in chromatin are not of a simple character, and in connection with this the fluorescence of AO cation stain adsorbed on chromatin has been studied.

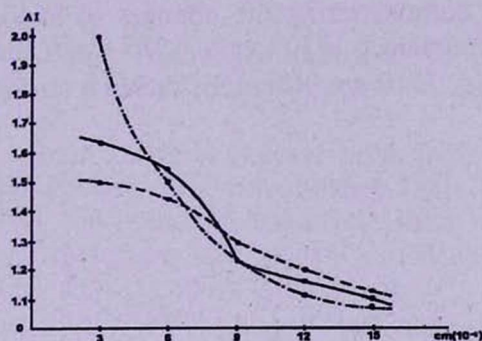


Fig. 2. The relationship between calcium chloride concentration and relative intensity of fluorescence ( $\Delta I$ ) of chromatin obtained from rat brain (control (—), intact (---) and ectomized (-.-.-) hemispheres

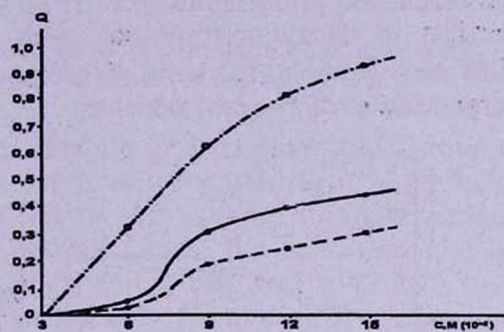


Fig. 3. The relationship between calcium chloride concentration and efficiency of fluorescence extinction of chromatin obtained from rat brain (control (—), intact (---) and ectomized (-.-.-) hemispheres in Stern-Folmer coordinates

For the complexes AO + chromatin there are peculiar slight short wave shifts to fluorescence spectrum, increase of intensity of stain fluorescence with more expressed manifestation in brain tissue chromatin of the intact hemisphere, as well as in both hemispheres of control animals. These data testify to the accessibility of the smaller part of DNA of the ectomized hemisphere chromatin to interrelation with stain [1]. The mentioned changes are combined with some shifts in the image of  $\text{Ca}^{2+}$  interrelations with chromatin existing in norm. Addition of  $\text{CaCl}_2$  in the final concentration  $3 \times 10^{-2}$  M is accompanied by a sharp increase of the intensity at light-diffusion fluorescence, which is a phenomenon of diffusion of Ray and Tindal excitation light of the second order [15]. The data studied are well expressed in the chromatin of gangliectomized hemisphere. The further addition of  $\text{CaCl}_2$  is characterized by devel-



opment of the effect of fluorescence quenching. At increasing  $\text{Ca}^{2+}$  concentration (Fig. 2) there take place intermittent changes of fluorescence parameters which reflect the structural state of protein chromatin from brain tissue of control animals and at some extent of the intact hemisphere of the desympathized animals.

These changes testify to the cooperativity of shifts in proteins, demonstrating rather high degree of sensibility to conformational state of protein macromolecule [3]. The same cannot be said about brain tissue chromatin of the gangliosympathectomized hemisphere, which strongly differs by its quenching effectivity in Stern-Folmer coordinates [2] from the brain chromatin of control animals and chromatin of intact hemisphere on the background of unilateral gangliosympathectomy (Fig. 3).

The changes in physico-chemical properties of chromatin are also testified by the results of infrared spectra of disorientated films of native chromatin from the ectomized brain hemisphere (Fig. 4), demonstrating the changes of bands peculiar to deoxynucleoproteids with frequencies  $1710\text{ cm}^{-1}$ ,  $1225\text{ cm}^{-1}$  and  $1084\text{ cm}^{-1}$ . Namely, the band with frequency  $1710\text{ cm}^{-1}$  (demonstrating a strong perpendicular dichroism) perishes.

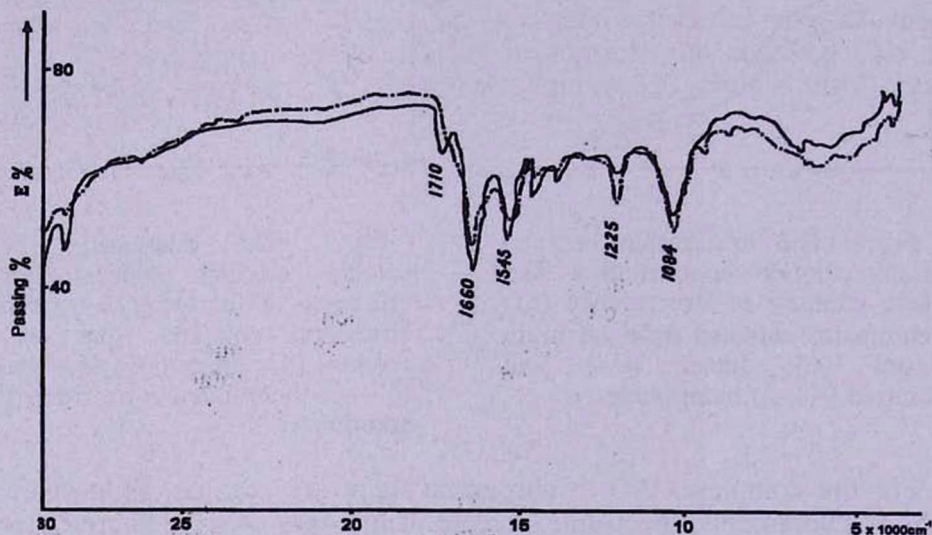


Fig. 4. The infrared spectra of disorientated films of chromatin obtained from control (—), ectomized (---) rat brain hemispheres ( $5-30 \times 10^3\text{ cm}^{-1}$ )



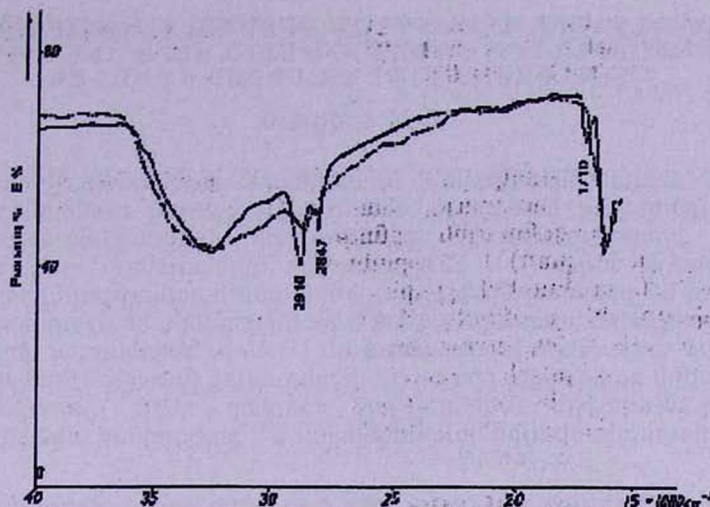


Fig. 5. The infrared spectra of disorientated films of chromatin obtained from control (—), ectomized (---) rat brain hemispheres ( $15-40 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ )

Such an effect is observed at drying or treating of deoxyribonucleo-proteids (DNP) with deoxyribonuclease [13]. The bands with frequencies  $1225 \text{ cm}^{-1}$  and  $1084 \text{ cm}^{-1}$  become intensive, which testifies to the changes in hydrogenium bonds of phosphate groups [13,16]. On the other hand the bands amide-1 at  $1660 \text{ cm}^{-1}$  (valency variation of C=O groups), and amide-2 at  $1545 \text{ cm}^{-1}$  (deformational variations of N-H groups) become less intensive, testifying to the change of DNA-protein interrelation [6]. There are definite changes in the intensity of bands  $2910 \text{ cm}^{-1}$  and  $2847 \text{ cm}^{-1}$  (Fig. 5), which are like the perished bands with frequency  $1710 \text{ cm}^{-1}$ , prompting about the changes in DNA-lipid interrelations [6,10,11]. Chromatin of the brain intact hemisphere does not undergo such notable changes.

The results obtained allow to conclude that at unilateral gangliosympathectomy there are developed principally new disorders (by the degree of their expression) of physico-chemical properties of chromatin, DNA-protein, DNA-lipid interrelations, more seldom manifested in the ectomized hemisphere, and testifying to the desarrangement of the structural organization, e.g. of functional activity of brain chromatin.

Поступила 23.07.99



**ՄՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՆՏՆԵՐԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԶՐՈՄԱՏՆԵՐ ԶԻԶԻԿԱՔԻՄԻԱԿԱՆ  
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՄԻԱԿՈՂՄԱՆ  
ԳԱՆԳԼԻՈՍԻՄՊԱԹԵԿՏՈՄԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Գ.Ա.Հովեյան**

Ցույց են տրված միակողմանի զանգվածային փոփոխության պայմաններում (աջ վերին սիմպարիկ հանգույցի հեռացում) սպիտակ առնետների զխտությունը, քրոմատինի ֆլուորեսցենտային բնութագրերի (սեփական ֆլուորեսցենցիա, ֆլուորեսցենցիայի մարում) և ինֆրակարմիր սպեկտրների փոփոխությունները, որոնք վկայում են քրոմատինի ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, ինչպես նաև նրա կառուցվածքային կազմակերպման և ֆունկցիոնալ տեղաշարժերի մասին:

Ստացված տվյալները հաստատում են ՄՆՄ-ի, հատկապես վերին պարանոցային սիմպարիկ հանգույցի, որպես ծայրամասային նյարդա-էնդոկրին կենտրոնի, հարմարողական-որոշիկ ազդեցության կարևոր դերը զխտության բջիջների քրոմատինի կառուցվածքային կազմակերպման և ֆունկցիոնալ ակտիվության մեջ:

**ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХРОМАТИНА ГОЛОВНОГО  
МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ ГАНГЛИОСИМПАТЭКТОМИИ**

**Г.А.Овеян**

Показаны изменения флуоресцентных характеристик (собственная флуоресценция, тушение флуоресценции), инфракрасных спектров хроматина головного мозга белых крыс при односторонней ганглиосимпатэктомии (удаление правого верхнего шейного симпатического ганглия), что свидетельствует об изменении физико-химических свойств, а также структурной организации и функциональной активности хроматина.

Полученные результаты подтверждают важную роль адаптационно-трофического действия СНС, в частности верхнего шейного симпатического ганглия, как периферического нейроэндокринного центра на субклеточные структуры клеток головного мозга.

**REFERENCES**

1. Borisova O.F., Surovaja A.N. Molecular Biology (VINITI), 1973, 1, p. 141.
2. Burstein E.A. Biophysics. Summary of Science and Technics. Moscow, 1977, 7, p. 120.
3. Chernitskii E.A. J. Nauka i Technika, Minsk, 1972, p. 177.
4. Davtian M.A., Kazarian R.R., Dyomin Yu.M. Biol. J. Armenii, 1979, 32, 1, p. 5.
5. Dingman C.W., Sporn M.B. J. Biol. Chem., 1964, 239, p. 3483.
6. Jhijhina G.P., Oleinick E.F. Uspekhi Khimii, 1972, 41, 3, p. 474.
7. Kochetov G.A. Practical Handbook on Enzymology. Moscow, Viss'haja Shkola, 1980.
8. Lowry O.H., Rosenbrough N.G., Farr A.R., Randall R.G. J. Biol. Chem., 1951, 193, p. 265.
9. Parker S.A. Photoluminescence of the Solvents. Moscow, 1972.
10. Schabarchina L.I., Sukhorukov B.I., Kuvichkin V.V. Biophysika, 1979, 24, 6, p. 990.
11. Schabarchina L.I., Sukhorukov B.I. Stud. Biophys., 1980, 79, p. 33.
12. Shaw L.M.G., Huang R.C.C. Biochemistry, 1970, 9, p. 4530.
13. Tsuboi M. Application of infrared spectroscopy to structure studies of nucleic acids. Applied Spectroscopy Reviews, 1969, 3, 1, p. 45.
14. Turoverov K.K., Shchelchikov B.V. Biophysika, 1970, 14, 6, p. 965.
15. Udenfrend S. Fluorescence Analysis in Biology and Medicine. Moscow, Mir, 1965.
16. Verbovolovich V.P. Infrared Spectroscopy of Biological Membranes. Alma-Ata, Nauka, 1977.



УДК 576+612-112+51672-002-576+615-835.3

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДУКЦИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СВЕТЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО И РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

А.В.Азнаурян, К.Т.Саакян, Г.Л.Мелитонян

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

**Ключевые слова:** гипербарический синдром, гипофизарно-надпочечниковая система, микроциркуляция, акцидентальная инволюция тимуса

Известно, что пребывание человека в условиях искусственной среды сопряжено с влиянием на организм широкого спектра разнонаправленных экстремальных факторов. Однако в изучении указанной проблемы отсутствует четкий системный подход при определении функционального состояния многих интегративных систем организма.

Изучение патогенетических звеньев в инициации стресс-синдрома и становлении адаптивных влияний в условиях экспериментальной гипербарии имеет немаловажное прикладное значение, т.к. оно направлено на определение оптимальных сроков пребывания человека, животных в чужеродной среде, на изыскание средств коррекции нарушенных расстройств, поскольку профилактика стрессорных повреждений является определяющим этапом в решении ключевой проблемы современной медицины — повышения резистентности здорового организма, находящегося в экстремальных условиях.

## Материал и методы

Опыты проводились на 240 белых крысах-самцах и 60 крысах-самцах породы Вистар массой 160–180 г. Животных помещали в стерильную барокамеру с последующей герметизацией и компрессией. Продолжительность компрессии и декомпрессии составляла 15 мин, экспозиция в барокамере — 1 и 2 часа при 6 кгс/см<sup>2</sup>. Парциальное давление кислорода на протяжении всей экспозиции поддерживалось в пределах 1,25 кгс/см<sup>2</sup>, относительная влажность — на уровне 65–70%, температура — 18°C.

Взятие материала осуществлялось сразу же после 1- и 2-часовой компрессии. Морфологическому анализу подвергались тимус, брыжейка, надпочечники и печень. Параметры определялись следующим образом:



активность кислой фосфатазы в свежемороженых срезах тимуса — методом количественного анализа; содержание гистамина — количественного флюоресцентно-микроскопического анализа; сосудистая проницаемость — методом "меченых микрососудов"; содержание антителообразующих клеток (АТОК) в селезенке — по общепринятой схеме; содержание кортикостерона — методом флюороспектрометрии; содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона и инсулина в крови — радиоиммунологическим методом с использованием КИТ-наборов Sorin (Италия) и Oris (Франция).

### Результаты и обсуждение

У животных, подвергнутых влиянию повышенного атмосферного давления, через 2 ч в отдельных зонах коры надпочечников наблюдалось заметное сужение клубочковой зоны, в которой четко прослеживались признаки дисконфлексии и дистрофии адренокортикоцитов. В отличие от клубочковой пучковая зона выглядела расширенной и была представлена как светлыми, так и темными секреторными клетками. По сравнению с одночасовой экспозицией более четко прослеживались явления дисконфлексии эпителиальных тяжей, а также кумуляции в адренокортикоцитах и перикапиллярных участках суданофильного материала (рис. 1).

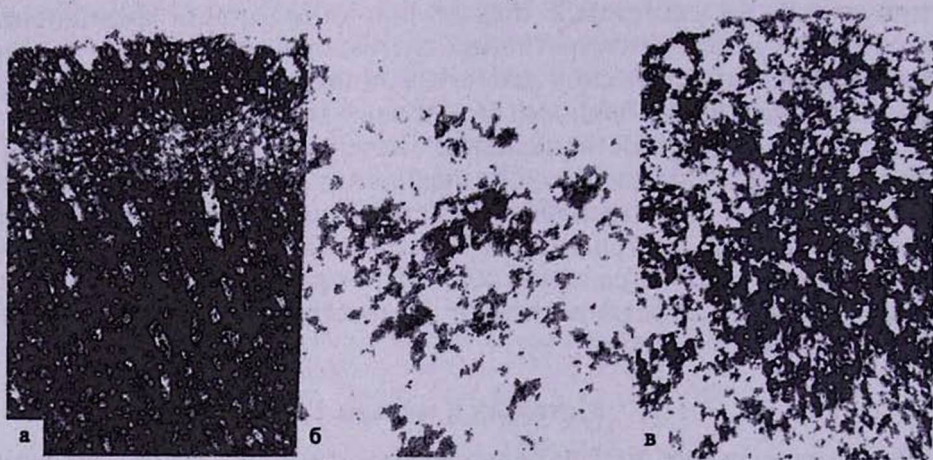


Рис. 1. Содержание липидов в корковом слое надпочечников крыс, подвергнутых гипербарии.

- а. Контроль. Характерная топическая локализация липидов с наличием суданобной зоны. Об. 20, ок. 10;
- б. Резкое обеднение липидами адренокортикоцитов пучковой зоны (часовая экспозиция). Об. 40, ок. 10;
- в. Перераспределение липидов с преимущественным накоплением суданофильного материала в пучковой зоне (двухчасовая экспозиция). Об. 10, ок. 10.  
Окраска суданом черным.



Результаты радиоиммунологического анализа показали, что структурно-метаболическая перестройка обеих зон коры надпочечников, ответственных за выработку глюко- и минералокортикоидов, сопровождалась понижением в крови уровня АКТГ ( $57.6 \pm 6.2$  против  $168.1 \pm 28.4$   $pg/ml$  в контроле). Показатели альдостерона в обеих опытных группах практически не отличались от контрольных. Заслуживает внимания тот факт, что несмотря на низкий уровень содержания АКТГ, уровень кортикостерона продолжал оставаться на высоких цифрах ( $33.2 \pm 1.6$  против  $17.2 \pm 0.6$   $mg\%$  в контроле).

Функциональное напряжение органа через 2 ч после пребывания животных в барокамере приводило к существенной структурно-метаболической перестройке коры надпочечников, сопровождающейся развитием дисгармонального состояния в организме животных, о чем свидетельствовали также разнонаправленные сдвиги в содержании АКТГ и кортикостерона в крови животных данной группы.

Высокий уровень кортикостерона может рассматриваться в качестве стресс-провоцирующего фактора, вызывающего глубокие сдвиги в органах иммуногенеза. В вилочковой железе четко прослеживалась динамика морфогистохимических сдвигов, свидетельствующих в пользу возникновения акцидентальной инволюции — одного из кардинальных признаков острого стресса. Через 2 ч после пребывания животных в барокамере происходило дальнейшее сужение коркового вещества, площадный показатель которого почти в 3 раза превышал контрольный уровень ( $30.0 \pm 2.5$  против  $82.8 \pm 2.9$  в контроле). Заметно снижался и относительный вес вилочковой железы ( $1.06 \pm 0.04$  против  $1.55 \pm 0.06$  в контроле).

Как правило, процесс акцидентальной инволюции сопровождался резким опустошением коркового вещества лимфоидными элементами, дистрофией и деструкцией лимфоцитов, эпителиоцитов, эндотелия синусов и межлобулярных микрососудов (рис. 2). При количественном гистохимическом анализе в корковом веществе резко повышалась активность кислой фосфатазы, которая определялась преимущественно в очагах дистрофией лимфоцитов ( $56.4 \pm 4.5$  против  $18.0 \pm 1.3$  УЕ в контроле). На этом фоне резко снижалась (более чем в 3 раза) активность сукцинатдегидрогеназы ( $21.0 \pm 2.5$  против  $65.0 \pm 2.8$  в контроле). Установлено также угнетение функции антителообразования, что выражалось ингибированием процессов накопления АТОК при иммунизации стандартным антигеном ( $211.0 \pm 19.21$  против  $38.0 \pm 23.7$  в контроле, индекс супрессии — 2.267).

В патогенезе развития акцидентальной инволюции и подавления процессов антителообразования, возникших в условиях гипербарии, немаловажная роль уделяется эндокринным расстройствам в системе ГНС, проявляющимся усиленным поступлением в кровь кортикостерона, цитопатическое действие которого на отдельные популяции лимфоцитов тимуса и лимфатических узлов неоспоримо.



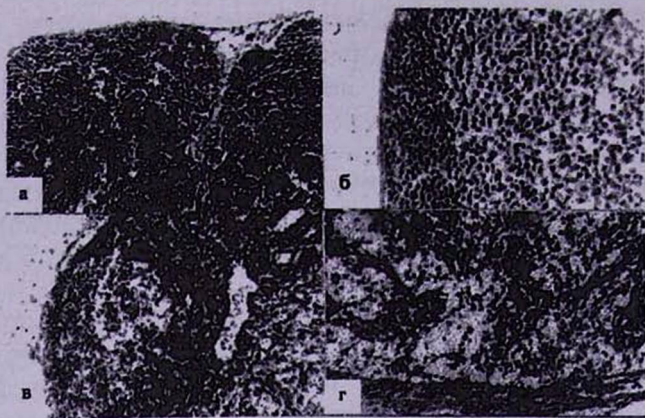


Рис. 2. Структурные сдвиги в тимусе крыс, подвергнутых гипербарии.  
Гематоксилин-эозин.

- а. Контроль. Тимус интактной крысы;
- б. Признаки частичного опустошения коркового слоя лимфоидными клетками (часовая экспозиция). Об. 20, ок. 10;
- в, г. Наличие обширных оптически светлых очагов, признаки отека и дистрофии в лимфоцитах коркового слоя (двухчасовая экспозиция). Об. 20, ок. 10.

В брыжейке крыс при одно- и двухчасовой экспозиции в целом наблюдалась картина, которая проявлялась признаками констрикции микрососудов, артериолярного звена (венулы, посткапилляры), сладжа эритроцитов, дистрофией эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, плазморрагией (рис. 3).

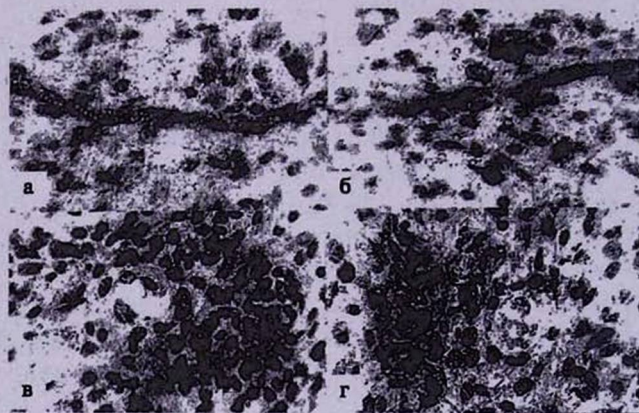


Рис. 3. Микрогемодициркуляторные нарушения в брыжейке крыс, подвергнутых гипербарии (двухчасовая экспозиция). Азур-П-эозин, об. 40, ок. 10.

- а. Резко выраженное набухание эндотелиоцитов, признаки адгезии эритроцитов, периваскулярный отек;
- б. Периваскулярный отек, явления эритродиapedеза;
- в. Периваскулярная лимфогистоцитарная инфильтрация;
- г. Дистрофические изменения в клетках фибробластического ряда и периваскулярного инфильтрата.



Одночасовое пребывание животных в условиях повышенного атмосферного давления сопровождалось в брыжейке процессами дегрануляции и выброса в перикапиллярное пространство гистамина, вазодилатационный эффект которого на составные компоненты микрогемодикуляторного русла известен [2] (рис. 4).

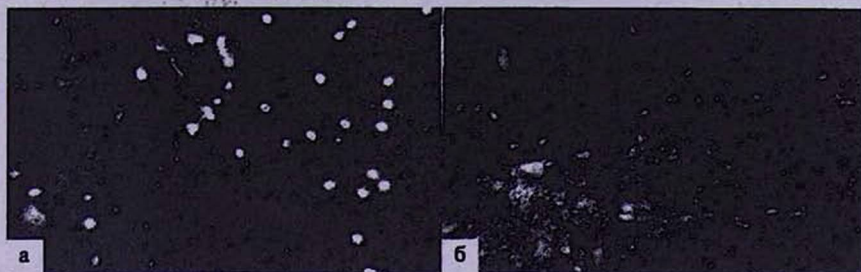


Рис. 4. Гистамин в тучных клетках брыжейки крыс, подвергнутых гипербарии. Люминисцентная микроскопия. Обработка ортофталевым альдегидом. Об. 20, ок. 7.

а. Контроль. Периваскулярно расположенные базофилы характеризуются высоким содержанием гистамина;

б. Дегрануляция тканевых базофилов сопровождается выбросом в периваскулярное пространство гистаминсодержащих гранул. Низкий уровень гистамина в "сохранившихся" базофилах (двухчасовая экспозиция).

Известно, что нарушение микроциркуляторного русла при стрессе носит однотипный характер [3]. Поскольку обнаруженные нами при одночасовой гипербарии изменения в системе микрогемодикуляции были идентичны таковым при остром стрессе [3], их нельзя считать специфическими.

Предметом специального изучения явилась также и печень, поскольку последняя рассматривается в качестве органа-мишени при различных стрессорных ситуациях [5,6]. Нашими исследованиями установлено, что одночасовое пребывание животных в барокамере сопровождалось выраженными сдвигами цитоархитектоники печени. Так, в печени доминировали катаболические процессы — дисконкомплексация печеночных балок, белково-липидная дистрофия, повышение почти в 2 раза активности кислой фосфатазы (рис. 5). На этом фоне происходила значительная кумуляция гликогена, который обнаруживается в виде PAS-позитивного материала как в цитоплазме гепатоцитов, так и экстрацеллюлярно — в очагах дистрофии и распада паренхимы.

Выявленный в печени морфологический симптомокомплекс свидетельствует о том, что гипербария в течение 1 ч должна рассматриваться в качестве острой стрессорной ситуации. Объективными предпосылками для подобного заключения служит избыточное накопление гликогена в печени, что свидетельствует в пользу процесса глюконеогенеза, который, как известно, обеспечивает легкодоступный источник энергии при стрессе. Подтверждением данного обстоятельства является факт активности ключевых ферментов глюконеогенеза и одновременное понижение активности ключевых ферментов гликолиза.



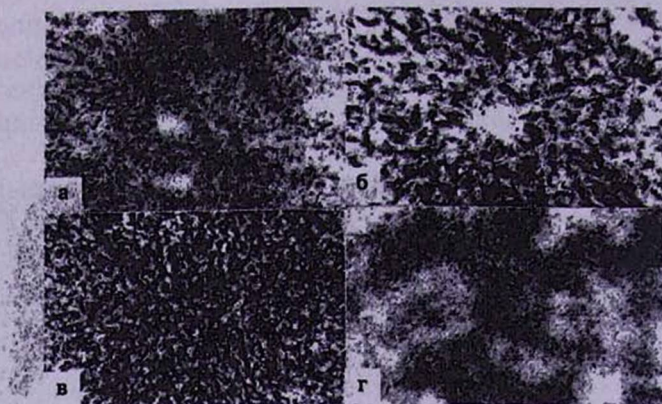


Рис. 5. Гистоэнзиматические сдвиги в печени крыс, подвергнутых гипербарии. Определение активности кислой фосфатазы методом азосочетания. Об. 20, ок. 10 (часовая гипербария).

- а. Контроль. Умеренная активность кислой фосфатазы в гепатоцитах дольки; б. Повышение активности фермента в гепатоцитах; в. Выраженная активность кислой фосфатазы в участках дискомплексации печеночных балок; г. Низкая активность фермента в участках дистрофии и распада гепатоцитов.

Таким образом, в условиях гипербарии так же, как и при остром стрессе, двукратное повышение уровня кортикостерона в крови сопровождается кумуляцией гликогена в печени. В то же время известно, что глюкокортикоиды, увеличивая глюконеогенез в печени, одновременно ингибируют периферическую утилизацию глюкозы [9]. В этой связи определенный интерес представляют полученные нами данные, касающиеся содержания инсулина в крови крыс, подвергнутых повышенному атмосферному давлению. Не исключено, что низкий уровень инсулина в крови крыс при гипербарии ( $2.41 \pm 1.9$  против  $40.5 \pm 4.5$  мк ЕД/мл в контроле) является результатом ингибирования ее секреции глюкокортикоидами, тем более, что в исследованиях Barseghian J. et al. [8] показано, что блокирующий эффект глюкокортикоидов на секрецию инсулина реализуется через  $\alpha$ -адренорецепторы  $\beta$ -клеток островков Лангерганса.

В пользу выдвинутого нами предположения, согласно которому однок часовую гипербария следует рассматривать как стресс-синдром, свидетельствуют также и полученные нами результаты количественного гистохимического анализа по определению активности кислой фосфатазы печеночной ткани, поскольку активация лизосомальных ферментов, в том числе и кислой фосфатазы печени, является как постоянным спутником острого стресса, так и одним из признаков изучаемого нами гипербарического синдрома.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, согласно которому однок часовое пребывание организма в условиях повышенного атмосферного давления должно сопровождаться обязательным осуществлением ряда мероприятий корригирующей и профилактической направленности.



1. Необходимо применять средства, корригирующие секрецию стероидов в надпочечниках, поскольку одной из причин возникающих иммунных расстройств является высокий уровень кортикостерона, оказывающий цитопатический эффект на отдельные популяции тимоцитов.

2. Необходима также своевременная коррекция возникших при гипербарии иммунологических расстройств путем изыскания и внедрения в подводную медицину препаратов, индуцирующих и стимулирующих процессы антителообразования.

3. Для предотвращения микроциркуляторных расстройств рекомендуется водолазам до погружения применение антигистаминных препаратов, поскольку возникающая в условиях гипербарии повышенная сосудистая проницаемость является результатом непосредственного влияния гистамина на стенки микрососудов.

4. С целью нормализации углеводного и белкового обмена в водолазной медицине необходимо широко использовать препараты, направленные на восстановление функции печени.

Поступила 27.04.99

**ՀԻՊԵՐԲԱՐԻԿ ՀԱՍՏԱՆՍԱՆԻՇԻ ԻՆԴՈՒԿՑԻԱՅԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ  
ԱՍԴԵԿՏՆԵՐԸ ԻՍՈՒՆԱՀԻՍՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ԵՎ ՌԱԴԻՈԻՄՄՈՆԱԲԱՐԱՆԱԿԱՆ  
ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ ԼՈՒՍԱՐԱՆՈՒԹՅԱՐ**

**Ա.Վ.Ազնաուրյան, Կ.Տ.Սահակյան, Գ.Լ.Մելիտոնյան**

Ճնշախցիկում գտնվող առնետների մոտ հայտնաբերվել է թիմուսի և մակերիկամների կառուցվածքա-ֆունկցիոնալական վերակառուցում, իսկ որոշակի փուլում նաև աններդաշնակության վիճակ: Առնետների ճնշախցիկում գտնվելը գուցորվում է միկրոշրջանառության խանգարմամբ, լյարդում կառավարվող փոփոխություններով, ինչպես նաև հիպոֆիզար-մակերիկամային համակարգի գերլարվածությամբ:

**THE PATHOGENIC ASPECTS OF HYPERBARIC SYNDROME INDUCTION IN VIEW  
OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND RADIOIMMUNE ANALYSIS**

**A.V.Aznauryan, K.T.Sahakyan, G.L.Melityan**

It is established that structural-metabolic changes in thymus and adrenal glands as well as a disharmony development are revealed in rats under conditions of hyperbaric chamber. We can also state a disturbance in microcirculatory system, some changes in liver as well as overexertion of hypophyseal-adrenal system.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александров Н. П. В кн.: Патогенез мембранной проницаемости. М., 1975, с. 111.
2. Александров Н. П., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. В кн.: Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. М., 1976, с. 236.
3. Горизонтова М. П., Алексеев О. В., Чернух А. М. Бюлл. экпер. биол., 1975, 7, 3, с. 23.
4. Горизонтова М. П. Патол. физ. и экпер. терапия, 1966, 3, с. 79.
5. Кириллов О. И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. М., 1977.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
7. Miles S. Подводная медицина (перевод с англ.), М., 1971.
8. Barsheghian G., Levine R. Endocrinology, 1980, 106, p. 547.
9. Munck A., Foley K. Nature, 1979, 5706, p. 752.



## ВЛИЯНИЕ КСИЛОКАИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

О.В. Саруханян, А.С. Канаян, А.С. Варданян

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

**Ключевые слова:** острый панкреатит, экспериментальное исследование, ксилокаин

Острый панкреатит (ОП) продолжает оставаться трудной и все еще неполностью решенной проблемой неотложной хирургии органов брюшной полости. Ежегодно растет число больных, общая летальность (7–12%) имеет слабую тенденцию к снижению, а при деструктивных формах остается такой же, как и 20–30 лет назад, составляя от 30 до 85% [1,4].

Существующие в настоящее время традиционные средства этиопатогенетической терапии ОП не позволяют в достаточной степени купировать развившийся деструктивно-воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ). Так, ингибиторы протеаз (гордокс, контрикал и др.), не оказывая влияния на патологический процесс в ПЖ, способны лишь снижать уровень панкреатических ферментов в циркулирующей крови [3,6]. Препараты же, угнетающие синтез этих ферментов (различные цитостатики), оказывают в используемых оптимальных терапевтических концентрациях общетоксическое действие на жизненно важные органы и системы [4,5]. Вышеизложенное диктует необходимость изыскания более совершенных методов и средств лечения ОП. Они должны прежде всего оказывать влияние на основные патогенетические звенья ОП, предупреждать или тормозить процессы самоактивации панкреатических ферментов и аутолиза тканей ПЖ.

Целью данного исследования явилось изучение влияния ксилокаина (лидокаина гидрохлорид) на морфофункциональное состояние ПЖ крыс при остром экспериментальном панкреатите (ОЭП) (авторское свидетельство N 4Ф-1196).

Идея применения ксилокаина в качестве средства патогенетической терапии ОП основана на данных зарубежных авторов [7] о том, что в условиях *in vitro* он резко подавляет фосфолипазную активность крови.



## Материал и методы

В эксперименте использованы 60 беспородных белых крыс-самцов массой тела 180–200 г, подразделенные на 3 группы: I – интактные животные ( $n=10$ ), II – животные с ОЭП ( $n=25$ ), III – животные с ОЭП, получавшие ксилокаин ( $n=25$ ). Модель ОЭП воспроизводилась путем заморозки селезеночного сегмента ПЖ (2/3 органа) хлорэтилом по П.С. Симаворяну. Экспериментальная терапия ОП ксилокаином проводилась с момента повреждения до 7 суток. Препарат вводили ежедневно внутривентриально. В течение первых 3 суток эксперимента ксилокаин вводили из расчета 4 мг/кг, а в последующие сроки эксперимента – 2 мг/кг массы тела. В течение первого дня эксперимента препарат вводился дробно: сразу после повреждения ПЖ и спустя 2 часа по 2 мг/кг массы тела.

Забой крыс производили путем декапитации спустя 1, 3, 24 ч, на 3-и и 7-е сутки после повреждения ПЖ. В крови животных всех групп определяли содержание альфа-амилазы и молекул средних масс (МСМ) (В.А.Владыка, Н.В.Лихачева). Определяли также объем и характер перитонеального экссудата. ПЖ фиксировали в 10% забуференном, по Лилли, формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Грам-Вейгерту, по Паппенгейму, по методу Пикро-Маллори.

## Результаты и обсуждение

Проведенное экспериментальное исследование показало, что в III группе наблюдалась 100% выживаемость животных, в то время как во II группе, то есть у крыс с ОП без лечения ксилокаином, падеж животных составил 12%.

В брюшной полости животных II группы, забитых через 1 ч после повреждения ПЖ, содержалось  $2,3 \pm 0,14$  мл геморрагической жидкости. В дальнейшем, через 3 ч по мере развития патологического процесса в ПЖ количество выпота достигало  $4,93 \pm 0,12$  мл и имело характер густой геморрагической жидкости вишневого цвета. Постепенно, начиная с 1-х суток и до 3-х включительно ( $3,1 \pm 0,21$  мл и  $1,98 \pm 0,3$  мл соответственно), объем перитонеального выпота уменьшался и приобретал серозно-геморрагический характер. На 7-е сутки перитонеальный выпот в брюшной полости крыс с ОЭП обнаружен не был (рис.1).

Под влиянием проводимого лечения в III группе животных изменялся как объем, так и характер перитонеальной жидкости. При этом выпот во всех сериях имел характер серозного с незначительным геморрагическим оттенком. Объем перитонеального выпота спустя 1 ч под влиянием ксилокаина составлял  $1,9 \pm 0,21$ , спустя 3 ч –  $4,2 \pm 0,62$ , а через 24 ч –  $0,85 \pm 0,21$  мл. На 3-и и 7-е сутки проводимой терапии жидкость в брюшной полости животных не обнаруживалась (рис.1).



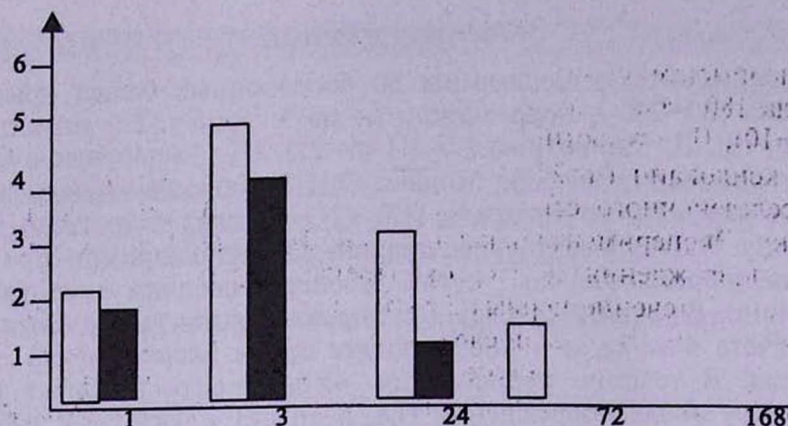


Рис.1. Влияние ксилокаина на количество перитонеального экссудата в динамике ОП. По оси абсцисс — сроки эксперимента в часах; по оси ординат — объем перитонеального выпота в мл.

□ крысы с ОЭП,

■ крысы с ОЭП, леченные ксилокаином

Наиболее выраженные макроскопические изменения ПЖ у крыс II группы наблюдались через 3 и 24 ч после ее повреждения. Если через 1 ч после заморозки железа представлялась отечной с единичными мелко-точечными кровоизлияниями, то через 3 ч отек и гиперемия резко возрастали (ПЖ "плавает в воде"), а геморрагические участки увеличивались как в размерах, так и в количестве, и в результате этого селезеночный сегмент ПЖ выглядел резко набухшим и пропитанным кровью (темно-вишневый цвет железы). В эти же сроки наблюдалось умеренное полнокровие брюшины и единичные рассеянные очаги стеатонекроза. Через 24 ч железа приобретала коричневатую-бурую окраску с мелко-точечными геморрагиями по периметру, наблюдалось некоторое уменьшение отека поврежденного сегмента и его наличие в пограничной зоне. Однако отечность брюшины, брыжейки кишечника и забрюшинной клетчатки была наиболее выраженной именно в этом сроке эксперимента. Очаги стеатонекроза увеличивались в размерах и имели распространенный характер. К 3-м суткам эксперимента еще сохранялись единичные очаги стеатонекроза, а железа представлялась в виде сероватой массы, рыхло спаянной с соседними органами. На 7-е сутки эксперимента в ПЖ формировалась тонкостенная псевдокиста с кашецеобразным содержимым, наблюдалась выраженная коллагенизация и уплотнение ее стенки с грубым спаечным процессом в брюшной полости.

Под влиянием ксилокаина, начиная с 3 ч эксперимента, наблюдались положительные сдвиги в макроскопической картине ПЖ и брюшной полости в целом. Панкреас при этом представлялся умеренно отечным с единичными крупными геморрагическими очагами, которые к 24 ч резко



уменьшались в размерах. Особенно следует отметить отсутствие спаечного процесса в брюшной полости животных на 3-и и 7-е сутки проводимой терапии и обнаружение лишь единичных очагов стеатонекроза через 24 ч после повреждения ПЖ.

Результаты биохимического исследования крови крыс с нелеченым ОП (II группа) показали значительное повышение содержания сывороточной амилазы в ней, особенно к 3 ч после повреждения ПЖ. В последующем, через 1 сутки, уровень  $\alpha$ -амилазы держался примерно на тех же цифрах. Однако, начиная с 3-х суток содержание фермента в крови уменьшалось, не возвращаясь к контрольным величинам и на 7-е сутки. Результаты же спектрофотометрического определения МСМ в плазме крови подопытных животных показали резкое повышение их содержания у нелеченных крыс во все сроки эксперимента. Причем полученные данные значительно превышали контрольные, а пик содержания МСМ приходился на 1–3 сутки (табл.).

Таблица

Динамика содержания  $\alpha$ -амилазы (мк.кат/л) и МСМ (у.е.) в крови подопытных крыс

| Сроки эксп. | Группа животных | $\alpha$ -амилаза |        |                | МСМ              |        |                |
|-------------|-----------------|-------------------|--------|----------------|------------------|--------|----------------|
|             |                 | M $\pm$ m         | P      | P <sub>1</sub> | M $\pm$ m        | P      | P <sub>1</sub> |
|             | Интakтные       | 17.2 $\pm$ 1.1    | --     | --             | 0.18 $\pm$ 0.05  | --     | --             |
| 1 ч         | ЭОП             | 33.1 $\pm$ 1.2    | <0.001 | --             | 0.85 $\pm$ 0.02  | <0.001 | --             |
|             | ЭОП+ксилокаин   | 24.9 $\pm$ 1.2    | <0.01  | <0.001         | 0.24 $\pm$ 0.02  | >0.2   | <0.001         |
| 3 ч         | ЭОП             | 58.3 $\pm$ 1.4    | <0.001 | --             | 0.93 $\pm$ 0.03  | <0.001 | ---            |
|             | ЭОП+ксилокаин   | 31.4 $\pm$ 1.3    | <0.001 | <0.001         | 0.46 $\pm$ 0.03  | <0.001 | <0.001         |
| 24 ч        | ЭОП             | 52.2 $\pm$ 1.1    | <0.001 | --             | 1.72 $\pm$ 0.015 | <0.001 | ---            |
|             | ЭОП+ксилокаин   | 25.6 $\pm$ 1.9    | <0.01  | <0.001         | 0.62 $\pm$ 0.02  | <0.001 | <0.001         |
| 3 сут.      | ЭОП             | 37.4 $\pm$ 1.2    | <0.001 | --             | 1.23 $\pm$ 0.01  | <0.001 | ---            |
|             | ЭОП+ксилокаин   | 20.4 $\pm$ 1.1    | <0.05  | <0.001         | 0.41 $\pm$ 0.03  | <0.01  | <0.001         |
| 7 сут.      | ЭОП             | 26.2 $\pm$ 1.2    | <0.001 | --             | 1.1 $\pm$ 0.015  | <0.001 | ---            |
|             | ЭОП+ксилокаин   | 18.4 $\pm$ 0.9    | >0.5   | <0.001         | 0.39 $\pm$ 0.03  | <0.01  | <0.001         |

Примечание. P – статистическая достоверность по отношению к интактным крысам; P<sub>1</sub> – по отношению к крысам с ЭОП.

Под влиянием ксилокаина содержание как сывороточной амилазы, так и МСМ в крови хотя и превышало контрольный уровень, но было значительно ниже, чем во II группе. При этом пик подъема  $\alpha$ -амилазы в сыворотке крови также наблюдался спустя 3 ч, однако был почти в 1.5–2



раза ниже соответствующего показателя II группы. К концу эксперимента (7 сут.) уровень  $\alpha$ -амилазы в III группе возвращался к контрольным величинам. Изучение же динамики содержания МСМ в плазме крови крыс III группы показало ее повышение спустя 3 ч с последующим снижением через 24 ч после повреждения ПЖ (табл.).

Микроскопическое исследование ПЖ крыс с ОЭП, не получавших лечения, выявило характерные морфологические изменения различных отделов железы (эпицентр, пограничная и интактная зоны) на разных стадиях развития деструктивно-воспалительного процесса в ней [2].

При гистологическом исследовании ПЖ крыс III группы через 1 ч после терапии ксилокаином микроскопическая картина мало отличалась от таковой у крыс II группы. Также выявлялся выраженный отек междольковой и межацинарной стромы с отложением в ней фибрина. Обнаруживались крупно- и мелкоочаговые кровоизлияния в строму железы. Редко встречались интраацинарные кровоизлияния, которые во II группе имели массивный и распространенный характер. В капиллярах выявлялся стаз, в венулах — сладжирование эритроцитов. Определялись массивные зоны некробиоза экзокринных панкреоцитов (ЭП), причем большая часть их находилась в состоянии эозинофильной дегенерации. В то же время в поврежденной зоне уже в этом сроке выявлялись мелкоочаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и гранулоцитов. Обращало на себя внимание также краевое стояние лейкоцитов и наличие лейкоцитарных стазов в венулах и мелких венах. Ацинусы неповрежденной зоны характеризовались высоким содержанием гранул зимогена (ГЗ), в строме же этой зоны отмечался слабо выраженный отек. Сосуды сальника представлялись расширенными и полнокровными.

Через 3 ч после проводимой терапии отек междольковой и межацинарной стромы ПЖ все еще сохранялся. В отечной строме увеличивалось содержание фибрина. При этом микроциркуляторные расстройства, резко нарастающие в это время у крыс II группы, здесь сохраняли стабильность и даже несколько регрессировали. Замечались редкие крупно- и мелкоочаговые кровоизлияния в строму ПЖ. В зоне некробиоза преобладала эозинофильная дегенерация ЭП, цитоплазма которых была полностью лишена ГЗ. Нарастала лейкоцитарная инфильтрация паренхимы ПЖ в зоне некробиоза. В пограничной зоне выявлялись весьма полиморфные по содержанию ГЗ ацинусы. Отек стромы был слабо выражен. В интактном сегменте железы сохранялось деление цитоплазмы ЭП на базальный и апикальный отделы. ГЗ обнаруживались в умеренном количестве исключительно в апикальных отделах железы. В сальнике выявлялись единичные очаги стеатонекроза с полнокровием и расширением его сосудов.

Через 24 ч после применения ксилокаина некроз поврежденного сегмента практически завершался, причем он протекал по типу коагуляционного. Обнаруживался хорошо выраженный демаркационный вал, состоящий из нейтрофилов, в то время как у крыс II группы через 24 ч по-



сле повреждения ПЖ наблюдалась слабо выраженная демаркация. В глубине зоны некроза выявлялись множественные крупно- и мелкоочаговые лейкоцитарные инфильтраты. В этой же зоне встречались очажки лизиса некротизированной ткани, расположенные вокруг лейкоцитов. На отдельных участках зоны некроза обнаруживались сосуды разного калибра с неповрежденной стенкой и сохранным кровотоком, встречались также затромбированные сосуды. Ацинарная структура пограничной зоны хорошо сохранялась. Выявлялись ацинусы, полиморфные по количеству и локализации ГЗ. Междольковая строма описываемой зоны была умеренно отеочной, инфильтрированной нейтрофилами. В интактном сегменте отек стромы не обнаруживался. Гистоструктура ЭП сохранялась. В этом сроке не наблюдалось и характерной для нелеченных крыс диссеминации стеатонекрозов.

Спустя 3-е суток от начала терапии некроз поврежденного отдела ПЖ полностью завершался. При этом некротическая зона была на значительном протяжении инфильтрирована гранулоцитами. В пограничной зоне определялись мелкие ацинусы без просвета. Наблюдалась умеренно выраженная трансформация ацинусов в трубчато-эпителиальные структуры. В строме пограничной зоны наблюдалась резко выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ). Отмечалась также выраженная активация фибробластов. ГЗ в цитоплазме трубчатых структур выявлялись в отдельных ЭП. В интактном сегменте цитоплазма ЭП имела широкий базофильный базальный отдел и узкий апикальный со строго апикальной ориентацией ГЗ. В строме и сосудах неповрежденных участков железы патологические изменения не обнаруживались. В сальнике очаги некроза не выявлялись, ткань сальника была диффузно инфильтрирована ПЯЛ.

На 7-е сутки проводимой терапии в ПЖ выявлялась капсула псевдокисты, образованная фиброзной тканью с диффузно-очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Содержимым капсулы являлись некротизированные ткани, инфильтрированные нейтрофилами. В толще капсулы определялись единичные ацинусы, часто богатые содержанием ГЗ. Неповрежденные ацинусы выглядели полиморфными по содержанию ГЗ. Со стороны стромы и сосудов патологические изменения не обнаруживались. В сальнике воспалительная инфильтрация приобретала очаговый характер.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что ксилокаин способствует пространственному и временному ограничению некробиотических и некротических процессов в ПЖ, в результате чего существенно снижается уровень амилаземии. По всей вероятности, это происходит в результате снижения активности фосфолипазы А<sub>2</sub>, что и предотвращает повреждение клеточных мембран как в самой железе, так и в других органах [7]. Об этом же может свидетельствовать предотвращение диссеминации стеатонекрозов. Кроме того, под влиянием ксилокаина рано формируется и приобретает диффузный характер воспалительная инфильтрация, клетки



которой (лимфоциты, лейкоциты, макрофаги) активно внедряются в зону некроза, способствуя расплавлению и элиминации некротических масс. Препарат способствует также развитию защитной реконструкции ацинусов пограничной зоны в индифферентные трубчато-эпителиальные структуры и образованию в умеренном количестве изолированных ЭП. Применение ксилокаина при ОЭП не нарушает процесса выведения секрета из ЭП, а также предупреждает развитие межацинарного и внутриклеточного отека в неповрежденном сегменте железы.

Таким образом, ОЭП характеризуется тяжелой эндогенной интоксикацией, о чем говорят достоверно высокие цифры МСМ и  $\alpha$ -амилазы в крови. Именно это и лежит в основе низкой выживаемости подопытных животных с нелеченым ОЭП. Использование же ксилокаина в качестве средства экспериментальной терапии ОП приводит к уменьшению уровня этих показателей в крови крыс во все сроки, а также способствует их быстрой нормализации. Эндогенная интоксикация у крыс с ОЭП при лечении ксилокаином существенно ослаблена, о чем свидетельствует содержание МСМ, в связи с чем тяжелые метаболические нарушения в организме животных не возникают. Препарат снижает степень сосудистой проницаемости, благодаря чему резко уменьшается объем перитонеального экссудата, меняется его характер. Ксилокаин способствует сохранности дуоденального (неповрежденного) сегмента ПЖ, а также интенсивной лейкоцитарной инфильтрации некротизированных тканей, что ведет к их ускоренной элиминации.

Поступила 27.07.99

**ՔՍԻԼՈԿԱԻՆԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԵՆԹԱՏԱՄՈՔՍԱՅԻՆ  
ԳԵՂՉԻ ՄՈՌՖՈՅՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՎԻՃԱԿԻ ՎՐԱ ՓՈՐՉԱՐԱՐԱԿԱՆ  
ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵԱՏԻՏԻ ԺԱՍՆԱԿ**

Հ.Վ.Սարուխանյան, Ա.Ս.Կանայան, Ա.Ս.Վարդանյան

Փորձարարական սուր պանկրեատիտը (ՓՄՊ) բնորոշվում է ծանր էնդոգեն ինտոքսիկացիայով, որի մասին վկայում են արյան մեջ միջին զանգվածի մոլեկուլների և  $\alpha$ -ամիլազի հավաստի բարձր ցուցանիշները: Հատկապես դա է ենթափորձային կենդանիների ցածր կենսունակության պատճառը չբուժված ՓՄՊ-ի դեպքում: Զսիդկահինի կիրառումը որպես սուր պանկրեատիտի է փորձարարական բուժման միջոց, բերում է առնետների արյան մեջ վերոհիշյալ ցուցանիշների նվազեցմանը բոլոր կենդանիների արյան մեջ, ինչպես նաև օժանդակում է դրանց արագ կարգավորմանը: Էնդոգեն բուժավորումը ՓՄՊ-ով առնետների մոտ, որոնք ստանում էին քսիդկահին, քիչ արտահայտված է, որի հետևանքով ծանր մետաբոլիկ փոփոխություններ օրգանիզմում չեն զարգանում: Տվյալ դեղամիջոցը եսպես ցածրացնում է ամոքային թափանցելիությունը, որի հետևանքով նվազում է պերիտոնեալ էքսուդատի քանակը: Բազի դրանից, քսիդկահինը զգալի փոխում է ՓՄՊ-ի մորֆոգենեզը:



# THE INFLUENCE OF XYLOCAINE ON RATS PANCREAS MORPHOFUNCTIONAL STATE IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

H.V.Sarukhanian, A.S.Kanayan, A.S.Vardanian

Acute experimental pancreatitis is characterised by endogen intoxication with high level of middle weight molecules (MWM) and  $\alpha$ -amylase content in blood. This is the real cause of rats increased lethality in acute pancreatitis. The analysis of the results of acute pancreatitis treatment with xylocaine showed, that this preparation decreases the level of MWM and  $\alpha$ -amylase content during the whole experiment. Besides, it prevents metabolic disorders in the animal's organism, protects vessels of pancreas and changes the morphogenesis of acute pancreatitis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Веронский Г.И., Вискунов В.Г. Вестн.хир., 1995, т.194, 2, с.20.
2. Канаян А.С. Патологическая анатомия и патогенез острого панкреатита. Автореф. дис. д.м.н. М., 1985.
3. Крючок А.Г. Значение метаболических изменений в патогенезе и лечении острого панкреатита. Автореф. дис. д.м.н. М., 1988.
4. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. СПб., 1994.
5. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Ничитайло М.Е. Острый панкреатит и его осложнения. Киев, 1990.
6. Шугаев А.И., Зиневич В.П. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите. Вестн.хир., 1989, 3, с.126.
7. Schroder T., Kinnunen P., Hempinen M. Xylocaine treatment in experimental pancreatitis in pigs. Scand.J.Gastroenterol., 1978, 7, p. 863.



612.005.3-616.12-008.46

**VARIATIONS OF TRANSCRIPTION AND TRANSLATION  
OF MYOCARDIAL CELL IN CARDIAC INSUFFICIENCY DEVELOPMENT****M.A.Varosian, K.G.Adamian***/Research Institute of Cardiology/  
5, P.Sevak str., Yerevan, Republic of Armenia*

**Key words:** ribonucleic acids, myocardial cell, cardiac failure, transcription, translation, resistance load

The relationship of genetic apparatus with physiological function of a cell is known to be indirect, through the RNA, provision of protein synthesis. One-third of these proteins form part and parcel of the cell physiological function [4,9,19].

After the appearance of hyperfunction the intensification of protein synthesis leading to the myocardial hypertrophy should be considered as a result of DNA activity. This activity is expressed by an increased synthesis of specific messenger RNA (mRNA) molecules which makes their way to myocardial cell polysomes, where they act as a matrix on which the synthesis of specialized proteins of activated amino acids supplied by transport RNA (tRNA) takes place.

Thus, the increase in physiological function causes a compensatory growth of the heart, owing to the increase of quantity in proteins forming it, the correlation between separate cell structures and proteins may change.

The regulation of these processes is possible on different molecular levels, such as the transcription level, i.e. the rate of RNA molecules synthesis; on the translation level, i.e. the rate of formation of protein molecules; and at last, on the replication level, where in conditions of intensive hyperfunction the power of genetic apparatus in myocardial cell is found to be insufficient.

However, it is known that in cardiomyocytes DNA replication doesn't take place [6,7], and in this paper only the problems of transcription and translation will be discussed.

The question of the signal nature, directly converting the mechanical overloading of myocardium into biochemical response to hypertrophic growth of a cell seems to be rather complicated and important in the problem of long-term heart adaptation.



The purpose of the present investigation is to study the content, biosynthesis and decay of messenger, transport, ribosomal (rRNA) and chromosomal-nucleous RNA (c-NRRA) in the process of compensatory hyperfunction of the heart, during three years starting with the breakdown stage, developing immediately after the restraining of hyperfunction, when the heart realizes a compensatory growth and the final stage of the wear and development of cardiac insufficiency, caused by resistance load.

### Materials and Methods

The experimental investigations were carried out on 250 rabbits.

The isometrical hyperfunction was induced by coarctation of the ascending aorta by 70%. The animals with aortic stenosis were taken for acute experiments after 2, 7, 30 days, 3, 6, 9 months and 1, 1.5, 2, 2.5 and 3 years after creating the experimental model.

In all cases the tissue of the left and right ventricles of the heart was the object of the study.

The content and biosynthesis of rRNA and tRNA were investigated accordingly [2,8,10,23].

The synthesis and decay rates of all types of RNA were estimated by insertion of radioisotopes of sodium phosphate  $^{32}\text{P}$ ,  $(^{14}\text{C})$ -orotic acid or  $(^{14}\text{C})$ -uracil. The radioactivity was determined with the help of scintillation counter. The results were statistically analysed by a computer.

### Results and Discussion

At first a sharp increase (2.2 times) in mRNA synthesis and its concentration was observed in the process of heart hyperfunction and hypertrophy development in conditions of long-term resistance load.

Figure 1 shows the kinetics of concentration and incorporation of radioactive precursors into mRNA of the left myocardial ventricle. These data show that mRNA synthesis and concentration reach their maximum after 30 days.

Exactly the same dynamics of changes was observed in concentration and biosynthesis of HNA in chromosomal nucleous apparatus (Fig. 2). The curves in figure 3 and 4 characterize the dynamics of changes in the rRNA and tRNA biosynthesis after the coarctation of the ascending aorta. These curves show in the breakdown stage of hyperfunction a sharp acceleration of biosynthesis of all types of RNA, however the mRNA reacts to hyperfunction earlier than rRNA and tRNA.

The data obtained indicate that the genetic apparatus reaction to the cell function increase is not limited to the quantitative increase of transcription, translation and does not lead to synthesis of RNA new for the cell. However, by the genetic apparatus activation, the synthesis of all types of RNA is activated in a different way. Vice versa, mRNA synthesis is faster than that of rRNA and tRNA. The existence of such a heterochronology is conditioned by the fact that in conditions of relatively physiological rest there exist not only



polysomes synthesizing the proteins, but also ribosomes which are not connected with mRNA and don't synthesize proteins. The process of hyperfunction is accompanied by monosomes and lisosomes forming polysomes capable of providing the activation of protein synthesis. It is obvious that the occurring in that case prevalence of polysomes over free ribosomes can be provided only in case of temporary prevalence of mRNA synthesis over the rRNA and tRNA synthesis.

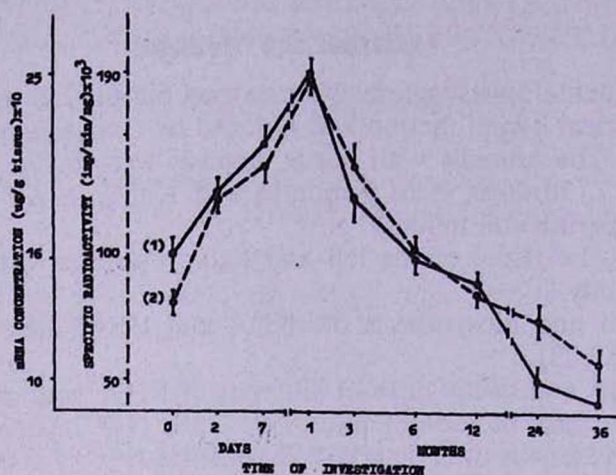


Fig. 1. The concentration (1) and specific radioactivity (2) of the left ventricular myocardium messenger RNA before and after coarctation of the ascending aorta.  
C — initial level.

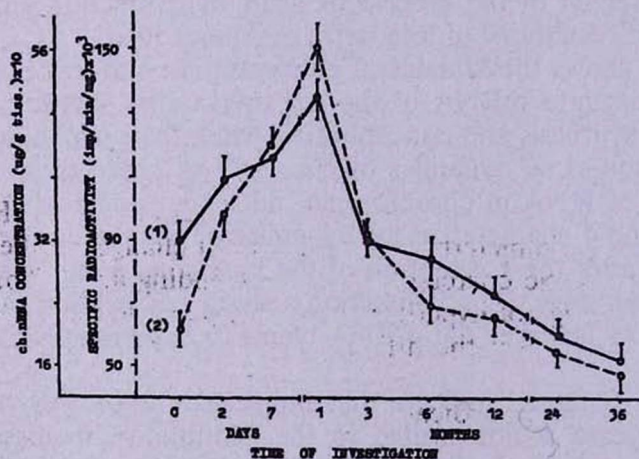


Fig. 2. The concentration (1) and specific radioactivity (2) of the chromosomal-nucleous apparatus RNA before and after narrowing of the ascending aorta.  
C — initial level.



The evaluation of the ratio of rRNA and tRNA radioactivity by the compensatory growth of heart revealed that the rate of accumulation of mRNA molecules in cytoplasm increases to a greater level than that of rRNA, and this coincides with the revealed fact of increase in relative amount of polysomes in myocardium in the total population of ribosomes in myocardial cell.

At the stage of the compensatory growth the process of myocardial mRNA decay increases and its half-life reduces. The average lifetime of the bulk of mRNA molecules is normally 4 hours. In the breakdown stage of heart compensatory hyperfunction (HCH) the rate of mRNA molecules decay increases and their lifetime reduces half as long.

The data about the lifetime of rRNA indicate that by the appearance of hyperfunction and hypertrophy the decay rate increases, its life period reduces.

In the early stage of HCH the amount of ribosomes in myocardial cell increases and this change is conditioned by the acceleration of their synthesis, and the rate of ribosomes decay is also increased. On the whole the observed changes characterize a renewal of ribosomes. The study of tRNA decay processes revealed an increase of its decay after the hyperfunction appeared, that is in the period of the maximal increase in tRNA concentration. The results of investigations obviously show that tRNA increase the rate of polypeptide chains' elongation and accelerate the translation processes in the hypertrophic heart.

Thus, the obtained data suggest that the increase in the content of all the types of RNA (mRNA, c-nRNA, rRNA, tRNA) in myocardium during the period of compensatory growth is caused exclusively by the acceleration of their synthesis.

As a result of a three-year HCH a complex of changes is being developed in myocardium resulting in a wear of myocardium and the development of cardiac failure.

As appears from figures 1 and 2 that three months after the coarctation of ascending aorta, the concentration and synthesis of mRNA and c-nRNA gradually decrease. This decrease forestalls in time and clearness the analogous one occurring in the cytoplasm. The fact obtained shows that the rate of synthesis and concentration of rRNA begin to decrease after a months (Fig. 3).

The results of described experiments show a slow-down of synthesis and decay rates of all types of RNA in the late stage of hyperfunction and a simultaneous decrease in RNA concentration in myocardium.

At this stage a sharp increase in the stabilization of heart RNA molecules is observed. This process partially compensates the delayed rate of its forming. Probably, the breakdown in myocardial cell occurs not in the system of ribosomes, but most likely in the process of transferring the information from DNA to protein or by direct decrease in genetic apparatus activity. According to the literature data [1,3,13] in the late stage of hyperfunction the relative content of polyribosomes in the total population of ribosomes in the hypertrophic heart reduces insignificantly and the decrease of protein synthesis rate depends neither on ribosomes quantity nor on the change in their ability of protein synthesis [12,14].



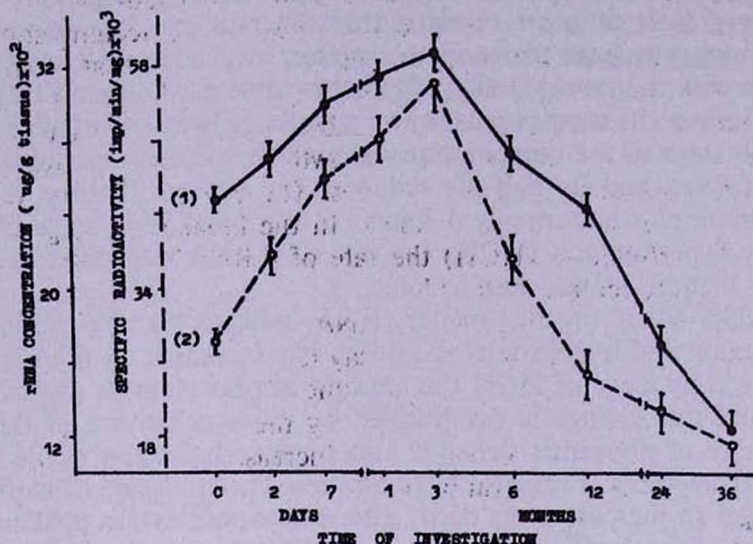


Fig 3. The concentration (1) and specific radioactivity (2) of the ribosome RNA before and after narrowing of the ascending aorta.  
C — initial level.

The tRNA is a significant component of protein synthesizing system determining the translation rate, and in the final stage of wear and development of cardiac failure the decrease in synthesis and concentration of tRNA sharply reduces the rate of translation in myocardium (Fig. 4).

Thus, the results of the investigation show that tRNA in the hypertrophic heart realizing the prolonged hyperfunction increase the rate of polypeptide chains elongation. But in the stage of wear and cardiac failure a general shortage of tRNA or some of its isoacceptor forms is observed, which results in a decrease in translation rate.

The investigations of myocardium RNA metabolism in the compensatory growth period, the wear stage and the stage of development of cardiac failure allowed us to substantiate some theses.

As it turned out the RNA synthesis rate and its concentration increase in the hypertrophic heart. The rate of synthesis and the accumulation of mRNA, c-nRNA and rRNA in cytoplasm increases, the mRNA and c-nRNA secretion rate into cytoplasm being higher than that of rRNA [18,21,24].

Our data about the appearance of mRNA molecules in myocardium with a decay rate different from that in norm, in fact, indirectly indicate that the variety of newly synthesized matrix changes in the heart. We cannot exclude also the idea of existence of mRNA with too large sizes for coding of one protein [11,16], and the data permit the suggestion that there is a possibility of mRNA molecules synthesis coding simultaneously several proteins in the process of compensatory heart growth. And this apparently is the reason for the cells not



to use the precedent ribosomes, but to prefer producing new ones. Probably to accelerate the protein synthesis in heart a new class of specialized ribosomes is needed. It must be noted that this process can also be connected with the decrease in stability of low-molecular RNA initiating the translation [15,17,20].

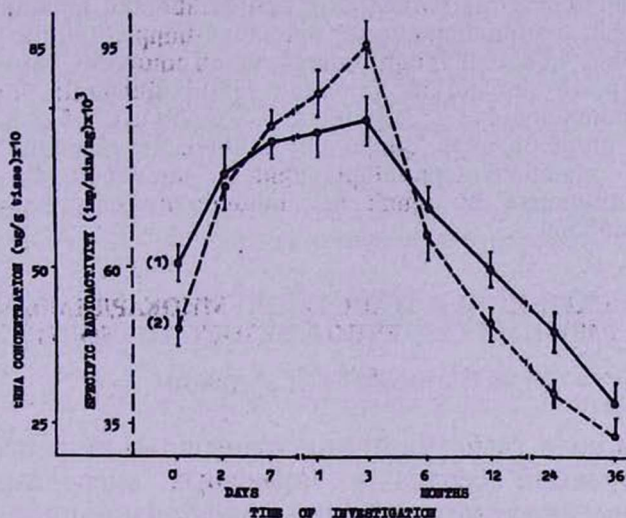


Fig. 4. The concentration (1) and specific radioactivity (2) of the transport RNA before and after narrowing of the ascending aorta.  
C — initial level.

Our study allows us to control the course of events developing in myocardium during the heart failure after the long-term resistance overload.

Under the influence of hyperfunction the transcription of genome segments in the heart intensifies activating the mRNA and c-nRNA synthesis. The rate of synthesis of these RNA increases earlier and to a greater degree than that of rRNA. The amount of RNA in myocardial cells increases as a result of transcription acceleration. The proteins present in abundance in cytoplasm at the stage of a relative compensation can bind with RNA molecules [22,24,25]. Such a mechanism obviously will prevent the proteins from penetrating into the nucleus and will stabilize the transcription.

Later on, the rate of synthesis and accumulation of mRNA and c-nRNA in cytoplasm decreases. This decrease is incomparably more expressed than that of rRNA. And, finally, a decrease in tRNA or its separate isoacceptor types limiting the rate of translation is observed.

On the whole we can conclude that in the isometric hyperfunction in hypertrophic heart some changes are observed connected with the decrease in the transcription and translation ability of myocardial cell, which plays a decisive role in the formation of cardiac failure.

Посылана 20.09.99



Մ.Հ.Վարդյան, Կ.Գ.Ադամյան

Մրտամկանի բջջային տրանսկրիպցիայի և տրանսլացիայի դերի գնահատման համար սրտի կոմպենսատոր գերֆունկցիայի պայմաններում կատարվել է ինֆորմացիոն, ռիբոսոմային, տրանսպորտային, քրոմոսոմ-կորիզակային և կորիզային, ռիբոնուկլեյնաթթուների կենսասինթեզի, տեսակարար պարունակության ու տրոհման ուսումնասիրություն մոդելային փորձերի պայմաններում: Պարզվել է, որ աորտայի լուսանցքի նեղացումից 2, 7, 30 օր, 3, 6, 9 ամիս և 1, 1.5, 2.5, 3 տարի անց նկատվում են այս ցուցանիշների փոփոխություններ: Իզոմետրիկ հիպերֆունկցիայի առավել ուշ շրջանում տրանսկրիպցիոն և տրանսլացիոն պրոցեսների խանգարումները համարվում են սրտի անբավարարության զարգացման ձևավորման հիմնական գործոն:

### ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ ПРИ РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.А.Варосян, К.Г.Адамян

Для выявления роли транскрипции и трансляции в процессе компенсаторной гиперфункции сердца в модельных экспериментах было изучено содержание биосинтеза и распада информационной, транспортной, рибосомной, хромосомно-ядрышковой и ядерной РНК в миокардиальной ткани, при изометрической гиперфункции, достигаемой путем сужения восходящей аорты спустя 2,7,30 суток, 3,6,9 месяцев и 1, 1.5, 2, 2.5, 3 года. Проведенные исследования дают основание заключить, что при изометрической гиперфункции в гипертрофированном сердце наблюдаются изменения, свидетельствующие о снижении транскрипционных и трансляционных возможностей миокардиальной клетки, что играет решающую роль в формировании сердечной недостаточности.

### REFERENCES

1. Boheler K.R. Mormon A.F. Molecular aspects of myocardial differentiation. Eur. Heart J., 1995, Dec., Suppl. N, 3-7.
2. Calderone A., Takahashi N. et al. Pressure and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNA. Circulation, 1995, Nov. 1;92(9): 2385-90.
3. Connor M.K., Takahashi M., Hood D.A. Tissue-specific stability of nuclear and mitochondrially encoded mRNA. Arch. Biochem. Biophys., 1996, Sep. 1, 333(1):103-8.
4. Fattal O., Van-Dop C., Chang J.T. et al. Steady-state mRNA levels of G-protein subunits in developing rabbit myocardium. Biochem. Mol. Med., 1995, Dec; 56(2): 108-14.
5. Flumpton C., Ashby M.J., Kuc R.E. et al. Expression of endothelin peptides and mRNA in the human heart. Clin. Sci. Colch., 1996, Jan. 70(1): 37-46.
6. Fung V.W., Liew C.C. Identification of genes associated with myocardial development. J.Mol. Cell Cardiol., 1996, June, 28(6): 1241-7.



7. Fung V.W., Wang R., Liew C.C Characterization of a human cardiac gene which encodes for a LIM domain protein and is developmentally expressed in myocardial development. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1996, June 28(6): 1203-10.
8. Gerbens F., Rettenberger G., Lenstra I.A. et al. Characterization chromosomal localization, and genetic variation of the porcine heart fatty acid-binding protein gene. *Mamm. genome.*, 1997, May 8(5): 328-32.
9. Hunraker P., Bertel O. Heart failure in elderly patients. *Schweiz. Rundsch. Med. Prak.*, 1995, Oct. 31, 84(44): 1272-6.
10. Ihi-Vahl R., Eschenhagen T., Kublei W. et al. Differential regulation of mRNA specific for  $\beta_1$ -1 and  $\beta_1$ -2 adrenergic receptors in human failing hearts. Evaluation of the absolute cardiac mRNA levels by two independent methods. *J. Mol. Cardiol.*, 1996, Jan. 28(1): 1-10.
11. Jiangami H., Masuzaki H., Matsuoka N. et al. Decreased expression of the very low density lipoprotein receptor mRNA in the cardiac ventricle of spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, Dec. 22 Suppl. 1: S246-8.
12. Lipke D.W., Newman P.S., Tofts S. et al. Multiple polyamine regulatory path ways control compensatory cardiovascular hypertrophy in coarctation hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 1997, Apr.: 19(3): 269-95.
13. Luther H.P., Morawinski R., Wallukat G. et al. Expression of sense and naturally occurring antisense mRNA of miosin heavy chain in rat heart tissue and cultivated cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1997, Jan. 29(1): 27-35.
14. Nakamura K., Ohyanagi M., Iwasaki T. Dissociation of beta adrenoreceptor numbers from mRNA levels during acute ischemia in rat myocardium. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1997, Jan., 73(1): 23-8.
15. Neyes L., Pelzer T. Molecular adaptation of the heart to hypertension. *Z. Kardiol.*, 1995, 84 Suppl. 4: 71-6.
16. Oddis C.V., Simmons R.L., Hatter B.G., Finkel M.S. AMPH enhances inducible nitric oxide synthesis mRNA in cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.*, 1995, Dec. 269 (6Pt2): H2044-50.
17. Ohta K., Kim S., Hamaguchi A. et al. Expression of sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  - ATPase mRNA in the hypertrophied heart of young spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, Dec.: 22 Suppl. 1: S 228-9.
18. Ozawa T. Mitochondrial DNA mutations in myocardial diseases. *Eur. Heart. J.*, 1995, Dec. Suppl. 0: 10-4.
19. Takewaki S., Kuro O., Hizoi et al. Activation of  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  antiporter gene expression during growth, hypertrophy and proliferation of the rabbit. *Cardiovasc. J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1995, Jan. 27(1): 729-42.
20. Tokora T., Ito H., Maenishi et al. Mitochondrial abnormalities in hypertrophied myocardium of the stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1995, Dec: 22 Suppl. 1: S 268-9.
21. Tonnessen T., Christensen G., Oie E. et al. Increased cardiac expression of endothelin-1 mRNA in ischemic heart failure in rats.
22. Van-Jen-Hoff M.J., Deprez R.H., Monteiro M. et al. Developmental changes in rat cardiac DNA, RNA and protein tissues base: implications for the interpretation of changes in gene expression. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1997, Feb. 29(2), 629-39.
23. Varosyan M. Mechanisms of heart failure development. New York, 1992.
24. Wilsner R.J., Ehmke H., Faulhaber J. et al. Dissociation of left ventricular hypertrophy beta-myosin chain gene expression, and myosin isoform switch in rats after ascending aortic stenosis. *Circulation*, 1997, Mar. 4; 75(5): 1253-7.



## ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Э.Е.Назаретян, А.Ю.Гаспарян

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

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, амилоидоз внутренних органов, стресс, колхицин

Наиболее частым тяжелым осложнением периодической болезни (ПБ) является системный амилоидоз с преимущественным поражением почек (25%), приводящий к ранней инвалидизации больных и летальному исходу в трудоспособном возрасте [6,7].

В настоящее время установлено, что в патогенезе ПБ при осложнении ее амилоидозом ключевую роль играют генетически детерминированные аутоиммунные сдвиги [1], развивающиеся вследствие расстройства интегративной функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной систем, и в целом — дисбаланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами организма [6]. С этих позиций весьма оправданным представляется включение в комплексную профилактику и терапию ПБ и амилоидоза иммуномодулирующих средств, среди которых на сегодняшний день наиболее эффективен препарат колхицин [1].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что колхицин, оказывая иммуномодулирующий, противовоспалительный, противоаллергический эффекты и корректируя функции мезодиэнцефальных структур, приводит к значительному снижению частоты и интенсивности приступов ПБ, а также замедляет прогрессирование амилоидоза [6,9,11]. Установлена высокая эффективность длительного назначения колхицина в дозе 1,2–1,8 мг/сут с ранних стадий развития ПБ [14]. Имеются данные, хотя и единичные, об успешном использовании в течение 6–13 лет в целях профилактики амилоидоза у детей моложе 16 лет колхицина в дозе 1–2 мг/сут, которая не оказывала влияния на рост и половое развитие детей [16]. По некоторым данным, колхицин может использоваться больными также во время беременности [8]. Однако, учитывая возможность отрицательного воздействия колхицина в любых дозах на фертилизацию, имплантируемую в слизистую оболочку матки оплодотворенную



яйцеклетку, а также на течение беременности, R.S.Peters и соавторы [14] рекомендуют за 3 месяца до планируемого зачатия прекратить прием препарата.

При развитии амилоидоза дозы колхицина выше 1,5 мг/сут эффективны в том случае, если концентрация креатинина сыворотки крови невысокая (ниже 1,5 мг/дцл). В случае же назначения препарата в меньших дозах и при высокой концентрации креатинина в сыворотке эффективность лечения амилоидоза значительно снижается [13].

Основными побочными эффектами колхицина, длительно назначаемого при ПБ в дозах выше 1,8 мг/сут, являются мальабсорбция жира, D-ксилозы, витамина В<sub>12</sub> и ингибция кишечных ферментов (лактоза и др.), боли в животе и диарея [10,14]. В более высоких дозах колхицин может оказывать токсическое действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, костный мозг, почки, легкие и сердечно-сосудистую систему.

Многие вопросы, связанные с назначением колхицина в сочетании с другими препаратами, возможностью развития различных побочных эффектов, длительностью колхицинотерапии при ПБ и амилоидозе, до сих пор не разрешены. В этой связи представляет интерес приведенное наблюдение.

*Больной С.Л., 23 лет, армянин, житель г. Еревана, инвалид II группы, история болезни N2157-202, находился на стационарном обследовании и лечении в ревматологическом отделении Университетской клиники г. Еревана в октябре 1997 г. с диагнозом "Периодическая болезнь, смешанная форма (абдоминально-торакальная), осложненная амилоидозом внутренних органов АА типа с преимущественным поражением щитовидной железы, кишечника, почек (протеинурическая стадия), сердца (метаболическая кардиопатия), надпочечников; артропатия; эрозивный эзофагит, хронический поверхностный гастрит, бульбит".*

При изучении анамнеза больного выяснилось, что после рождения он перенес стафилококковый сепсис, в двухмесячном возрасте — сальмонеллезный энтероколит с рецидивами. Наследственность по ПБ отягощена (болеет двоюродная сестра). Приступы ПБ впервые появились в пятилетнем возрасте в виде абдоминальных и торакальных в течение 3–4 дней, сопровождавшихся повышением температуры до 39,5°C в течение суток. В начале заболевания отмечались частые приступы (до 3 раз в месяц) с явлениями выраженной артропатии. С 1985 г. больной постоянно получал колхицин, вначале по 1 табл. (0,6 мг) 2 раза в день, а с 1989 г. после диагностирования амилоидоза — по 1 табл. 3–4 раза в день. Амилоидоз подтвержден биопсией щитовидной железы и слизистой прямой кишки при окраске конго красным и тиофлавином. При этом обнаружено отложение амилоидного вещества в стенках сосудов. В сентябре-декабре 1988 г. у больного отмечались эпизоды макрогематурии, а с мая 1988 г. — переходящая протеинурия (до 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>), гепатолиенальный синдром, значительное увеличение размеров щитовидной железы и прогрессирующий множественный кариес зубов.



При объективном обследовании — положение в постели активное, конституция нормостеническая, кожа и видимые слизистые бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, значительно увеличены размеры щитовидной железы (III–IV степень), выраженный экзофтальм, блеск глаз, глазные симптомы Грефе и Мебиуса слабopоложительные. В легких — ясный легочный звук, ограничение подвижности нижних краев, везикулярное дыхание с жестковатым оттенком. Перкуторно — левая граница сердца на 1 см левее среднеключичной линии. Работа сердца ритмичная, тоны приглушены, систолический шум на верхушке и в точке Боткина-Эрба. Пульс — 76 уд/мин, артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Со стороны пищеварительной системы — обложенность языка серовато-белым налетом, сухость губ и полости рта, тусклость, помутнение и сероватый оттенок эмали всех зубов, наличие множественных пломб в зубах, наличие пигментаций эмали черного цвета, атрофия десневых краев; живот мягкий, безболезненный, пальпируются края печени и селезенки, стул — раз в 2–3 дня, иногда поносы. Мочеиспускание свободное, безболезненное; поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Больной раздражителен, быстро утомляется, сон поверхностный. Со стороны костно-мышечной системы видимой патологии не выявлено. Пальпаторно выявлена болезненность в области височно-нижнечелюстных и голеностопных суставов и окружающих тканей.

Общий анализ мочи: относительная плотность — 1013–1020, pH 5,2, следы белка, 4–5 лейкоцита и 1–2 измененных эритроцита в поле зрения. Проба Реберга: клубочковая фильтрация 54 мл/мин. Анализы крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты 4,2 млн, лейкоциты 5,2 тыс., сегментоядерные 70%, эозинофилы 1%, лимфоциты 25%, моноциты 4%, СОЭ 11 мм/час, общий белок 69,4 г/л, альбумины 36 г/л, глобулины 33,4 г/л, альфа-1-глобулины 2,8%, альфа-2-глобулины 4,3%, бета-глобулины 7,2%, гамма-глобулины 19,1%, альбумин-глобулиновый коэффициент 1,07, общий билирубин 17,78 мг/%, прямой билирубин 2,73 мг/%, непрямой билирубин 15,05 мг/%, мочеви́на 3,6 ммоль/л, креатинин 66,5 мкмоль/л, холестерин 4,7 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л, бета-липопротеиды 3,5 г/л, аспаратаминотрансфераза 21,7 МЕд/л, аланинаминотрансфераза 28,8 МЕд/л, тимоловая проба 3,8 Ед, сулемовая проба 1,9 мл, фибриноген 375 г/%, глюкоза 3,5 ммоль/л. Исследование функции внешнего дыхания выявило нарушение вентиляционной функции легких I степени по рестриктивному типу. На рентгенограмме органов грудной клетки легкие нормальной прозрачности, инфильтративно-очаговых изменений нет, корни без особенностей, размеры сердца увеличены за счет левых отделов. ЭКГ: ритм синусовый, 75 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо, выраженные изменения миокарда левого желудочка в передне-перегородочной и задне-боковой области, признаки гипертрофии левого желудочка. ФКГ: на верхушке через 0,16 сек после II тона регистрируется III тон; II тон увеличен по амплитуде на легочной артерии; на



всех точках регистрируется низкоамплитудный слабый систолический шум неправильной формы, максимально выраженный на легочной артерии. При сцинтиграфии сердца выявлена диффузно повышенная интенсивность включения радиофармпрепарата. Эхокардиография: гипертрофия левого желудочка по концентрическому типу, утолщение миокарда правого и левого желудочков (толщина задней стенки левого желудочка 1,3 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,4 см), дилатации полостей нет (конечный диастолический размер левого желудочка 5 см, правого желудочка — 2,2 см), аорта уплотнена, створки аортального и митрального клапанов уплотнены, пролапс передней створки митрального клапана в полость левого предсердия I степени, уплотнение перикарда без признаков адгезивного перикардита, диффузная гиперэхогенность структуры миокарда, общая сократимость миокарда не снижена, фракция выброса левого желудочка — 60%, зон асинергии нет, признаков рестриктивной кардиомиопатии нет, митральная регургитация I–II степени. При сцинтиграфии щитовидной железы выявлено диффузное увеличение обеих долей IV степени, больше правой, утолщение перешейка, диффузное неравномерное распределение радиофармпрепарата в обеих долях. Сонография внутренних органов: структура паренхимы щитовидной железы диффузно изменена, ячеистая (мелкозернистая) с чередованием участков с различной плотностью, контуры железы неровные, размеры правой доли — 57×47×36 мм, левой доли — 48×40×32 мм; печень диффузно однородно изменена, очаговых изменений нет; края селезенки закруглены, диффузная гиперэхогенность паренхимы, длина 14,3 см; паренхима почек диффузно изменена, полости не расширены. Фиброэзофагогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходим, слизистая розовая, кардиальный жом смыкается полностью, над кардиальным жомом имеются эрозии, складки желудка обычной формы, эластичные, слизистая очагово гиперемирована, привратник округлой формы, слизистая луковицы двенадцатиперстной кишки также очагово гиперемирована. Компьютерная томография внутренних органов: печень обычных размеров, ткань несколько уплотнена, паренхима почек несколько уплотнена и утолщена, селезенка размерами больше обычного, асцита нет, поджелудочная железа без особенностей, лимфатические узлы без особенностей, щитовидная железа резко увеличена в размерах, паренхима неоднородна, гидрофильна, остальные органы без особенностей.

Больной неоднократно обследовался и лечился в Университетской клинике г. Еревана, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Кроме постоянного приема колхицина, с 1985 г., больной получал также витаминно- (витамины группы Б, С, Е) и диетотерапию, гепатопротекторы (сирепар, эссенциале) и симптоматическую терапию. Несмотря на наличие генерализованного амилоидоза и длительный прием колхицина в физическом и половом развитии больного существенных отклонений не отмечалось.



Данное наблюдение свидетельствует о неоправданном скептическом отношении к колхицинотерапии вторичного амилоидоза типа АА у больных ПБ со стороны ученых, которые считают, что из-за отсутствия специфических средств терапии развитие амилоидоза обязательно должно привести к терминальной стадии хронической почечной недостаточности в течение 2–13 лет [15]. Приведенное же наблюдение убедительно демонстрирует необходимость раннего назначения колхицинотерапии при ПБ с ее стабилизирующим воздействием на функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной, сердечнососудистой, эндокринной и других систем, вовлеченных в стресс-реакцию при этом заболевании. В данном случае колхицин можно рассматривать как стресс-лимитирующее средство, которое в течение 12-летнего постоянного приема больным в дозе 1,8–2,4 мг/сутки в комплексе с антиоксидантными и адаптогенными средствами не оказало выраженных побочных эффектов и, фактически, приостановило прогрессирование амилоидоза почек и развитие хронической почечной недостаточности (у больного в настоящее время отмечается преходящая протеинурия). Единственным побочным эффектом колхицинотерапии явилось развитие функциональных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта и поносов, которые, однако, отчасти связаны и с амилоидным поражением тракта, приводящим к дисбактериозу [2]. Возможно, что отсутствие выраженных побочных эффектов колхицинотерапии в данном случае в определенной степени связано с длительным комплексным использованием антиоксидантов и гепатопротекторов, эффективность которых при осложнении ПБ амилоидозом показана в наших предыдущих исследованиях [4,6].

Случай примечателен также тем, что у данного больного имелось амилоидное поражение щитовидной железы с развитием диффузного токсического зоба, значительным увеличением размеров железы и ее плотности. В литературе описаны лишь единичные случаи амилоидного поражения щитовидной железы при ПБ, сопровождающегося увеличением размеров железы и нарушением гормонопродуцирующей функции [12]. Основываясь на результатах собственных исследований [3], можно предположить, что у обследованного больного тяжесть поражения щитовидной железы была обусловлена как отложением в ней амилоидного вещества, так и аутоиммунными сдвигами с синтезом аутоантител к тиреоглобулину, а также характерной для амилоидоза при ПБ неконтролируемой продукцией аденогипофизом тиреотропного гормона, истощающего адаптационные возможности щитовидной железы. Кроме того, несомненно, существенное значение имеет установленное нами при амилоидозе у больных ПБ [5] сопутствующее значительной активации тиреотропной функции аденогипофиза истощение выработки адренокортикотропного гормона, а следовательно, и глюкокортикоидов, что обуславливает недостаточность перmissiveй функции последних в отношении гормонов щитовидной железы и медиаторов стресс-реакции.

*Поступила 02.10.99*



Հոդվածում ներկայացված է պարբերական հիվանդությանը և ամփոփողով տառապող հիվանդի նկարագիրը: Համալիր հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ամփոփողով ախտահարված են եղել վահանաձև գեղձը, ստիկները, լյարդը, սիրտը և երիկամները: Հիվանդի մոտ ամփոփողի ախտորոշումից անմիջապես հետո՝ տասներկու տարի ամառ նշանակվել է կոլխիցինաբուծում՝ հակաօքսիդիչների և ախտանիշային միջոցների հետ համակցված: Երկարատև բուժման արդյունքում հիվանդի վիճակը կայունացել է և լուրջ բարդություններ չեն առաջացել: Եզրակացություն է արվել, որ կիրառված համալիր բուժումը դրական է սթրես սահմանափակող ազդեցություն:

# LONG-TERM COLCHICINE USE IN COMBINED TREATMENT OF AMYLOIDOSIS AT PERIODIC DISEASE

E.Ye.Nazaretyan, A.Yu.Gasparyan

A 25-year old patient with periodic disease complicated with renal (transient proteinuria), thyroidal, bowel, hepatic, cardiac (metabolic cardiopathy) amyloidosis and receiving a continuous prophylactic colchicine therapy combined with antioxidants and symptomatic therapy, has been observed for 12 years. Investigations carried out have revealed a stabilizing effect of colchicine on generalized amyloidosis and particularly on renal amyloid impairment course due to its stress limiting action. Besides diarrhea no other significant side effects have been observed.

## ЛИТЕРАТУРА

25. Акопян А.В. Мед. наука Армении, 1996, 36, 3-4, с. 145.
26. Арутюнян В.М., Еганян Г.А. Гастроэнтерологические аспекты периодической болезни. Ереван, 1994.
27. Захарян А.К., Абрамян М.К. В сб.: Тезисы 68-й отчетной научной сессии ЕрМИ. Ереван, 1989, с. 53.
28. Мамиконян Р.С., Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. В сб.: Первый научно-практический съезд медиков Армении. Ереван, 1991, с. 146.
29. Мартиросян В.А., Овсепян Л.А., Захарян А.К. и др. В сб.: Материалы 70-й научной конф. ЕрГМУ им. М.Герацци. Ереван, 1997, с. 44.
30. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
31. Торосян Е.Х., Аствацатурян В.А., Саркисян Т.Ф. и др. Биол. ж. Армении, 1989, 42, 2, с. 102.
32. Ben-Chetrit E., Levy M. Semin. Arthritis Rheum., 1991, 20, 4, p. 241.
33. Ben-Chetrit E., Scherrmann J.M., Zylber-Katz E. et al. J. Rheumatol., 1994, 21, 4, p. 710.
34. Fradkin A., Yahav J., Zemer D., Jonas A. Isr. J. Med. Sci., 1995, 31, 10, p. 616.
35. Hojberg A.S., Mertz H. Ugeskr. Laeger., 1995, 157, 28, p. 4035.
36. Kavukcu S., Turkmen M., Eroglu Y. et al. Pediatr. Nephrol., 1997, 11, 2, p. 210.
37. Livneh A., Zemer D., Langevitz P. et al. Arthritis Rheum., 1994, 37, 12, p. 1804.
38. Peters R.S., Lehman T.J.A., Schwabe A.D. West. J. Med., 1983, 138, 1, p. 43.
39. Tinaztepe K. Turk. J. Pediatr., 1995, 37, 4, p. 357.
40. Zemer D., Livneh A., Danon Y.L. et al. Arthritis Rheum., 1991, 34, 8, p. 973.



**ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ  
МОНОАМИНОВ У ЖЕНЩИН  
С БОЛЕЗНЬЮ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ  
И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

**Р.П. Мириманова, Ю.М. Демин, Е.А. Торосян**

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

**Ключевые слова:** поликистоз яичников, гиперпролактинемия, моноамины

Достижения в области эндокринной репродуктологии позволили обнаружить высокий удельный вес гинекологических эндокринопатий. Поликистоз яичников является одной из наиболее распространенных форм нарушения репродуктивной функции у женщин молодого возраста (1.5–11%), которая в 94 % сопровождается бесплодием [1,3,5].

В патогенезе данной нозологии значительная роль отводится сдвигам в уровне пролактина [2,10]. Однако вопрос о роли гиперпролактинемии в развитии сдвигов гормонального профиля у больных с болезнью поликистозных яичников (БПКЯ) до настоящего времени окончательно не решен.

Целью настоящего исследования явилось изучение сдвигов в содержании биогенных моноаминов в суточной моче и периферической крови у женщин с БПКЯ и функциональной гиперпролактинемией.

**Материал и методы**

Обследовано 67 женщин детородного возраста (17–28 лет), из них 49 с БПКЯ и пролактинемией и 18 практически здоровых женщин (контрольная группа).

На основании клинического диагноза и данных клинико-лабораторных показателей были выделены 3 группы: I группа – 17 женщин с БПКЯ на фоне гиперпролактинемии; II группа – 18 женщин с БПКЯ без пролактинемии; III группа – 14 женщин с функциональной гиперпролактинемией без морфологических изменений ткани яичников.

Критерием для установления диагноза гиперпролактинемии служило повышение фонового уровня пролактина выше 500 мМЕ/л при отсутствии рентгенологических или компьютерно-томографических подтвер-



ждений органических изменений гипофиза. При необходимости характер гиперпролактинемии устанавливался по данным функциональных нагрузочных проб с метоклопрамидом и тиромберинном.

Параллельно с общеклиническими и специальными методами исследования в суточной моче и плазме крови определяли содержание катехоламинов (КА) по методу Э.Ш.Матлиной [7] с использованием флуоресцентных спектрофотометров MPF-2A фирмы "Hitachi" (Япония) и Mark-1 фирмы "Farrand Optic. Corp." (США).

Гормональные исследования белковых и стероидных гормонов в крови проводили радиоиммунными методами с высокоспециализированной сывороткой (тест-наборы «Sandos» и «Hoechst»).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием t-критерия по Стьюденту.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали сложность взаимоотношений как между трофотропной (гистамин, серотонин) и эрготропными системами (катехоламины) нейрогуморальной регуляции, так и в самих системах и в первую очередь в симпатoadреналовой системе (САС).

Результаты исследования экскреции катехоламинов с мочой (табл. 1) у больных I группы (БПКЯ с сопутствующей гиперпролактинемией) свидетельствовали об активации САС, которая происходила в основном за счет повышения функции гормонального звена САС: экскреция адреналина (А) с мочой по сравнению с нормой была повышена на 82,6% ( $P<0,01$ ), а норадреналина (НА) понижена на 33,0% ( $P<0,02$ ). В результате разнонаправленности векторов в сдвигах содержания А и НА в суточной моче их соотношение с  $0,18\pm0,01$  (норма) было повышено в среднем до  $0,49\pm0,05$ , что на 172,2 % было выше нормы. Экскреция дофамина (ДА) по сравнению с нормой была снижена на 29 % ( $P<0,05$ ) и ДОФА — на 30,5 % ( $P<0,05$ ). Необходимо отметить, что эти сдвиги в содержании КА и их предшественников происходили без изменения скоростей основных синтетических процессов в обмене КА. Так, интенсивность синтеза ДА из ДОФА, НА из ДА, всех КА из ДА и ДОФА не отличалась от показателей здоровых женщин. Снижение уровня ДА не было связано с угнетением его синтеза (из ДОФА) или усилением образования НА из ДА. Индексы синтеза ДОФА/ДА, ДА/НА, а также ДОФА/А+НА+ДА практически не отличались от нормы. Только в последнем звене цепи обмена КА у больных I группы отмечалось повышение интенсивности синтеза А из НА, накопление которого приводило к повышению соотношения А/НА.

У больных с БПКЯ без гиперпролактинемии (II группа) активация САС происходила за счет гормонального звена без изменения активности медиаторного звена. Суммарное содержание А+НА было выше нор-



мы на 15,3 % ( $P < 0,10$ ), а А+НА+ДА — в пределах нормы, тогда как у больных I группы эти величины были ниже нормы соответственно на 15,5 % ( $P > 0,5$ ) и на 27,9 % ( $P < 0,05$ ).

Экскреция А с мочой у больных этой группы была выше нормы в среднем на 131,1 % ( $P < 0,001$ ), что превышало уровень экскреции у больных I группы на 26,5 % ( $P < 0,05$ ). Содержание же НА в суточной моче составило  $129,7 \pm 13,5$  нмоль/сутки, что практически не отличалось от нормы ( $131,1 \pm 14,2$ ,  $P > 0,5$ ).

Соотношение А/НА, как и у больных I группы, было значительно повышено — на 138,9% ( $P < 0,001$ ). У женщин II группы основным отличием от больных I группы являлась нормальная экскреция ДА. Интенсивность синтеза и включения ДА в дальнейшие обменные процессы не отличались от нормы.

Несмотря на менее выраженное снижение концентрации ДОФА в суточной моче у больных этой группы по сравнению с больными I группы, вовлечение предшественника КА в синтетические реакции было более интенсивным, о чем свидетельствовало снижение индексов ДОФА/ДА — на 18,0% ( $P > 0,10$ ), ДОФА/НА — на 30,9 % ( $P < 0,05$ ).

У больных с функциональной гиперпролактинемией (III группа) экскреция А, НА и ДОФА с мочой находилась в пределах нормы, соотношение адренергических и норадренергических реакций не претерпевало изменений. Уровень же ДА в суточной моче был снижен по сравнению с нормой в среднем на 36,0 % ( $P < 0,001$ ), что, по-видимому, связано как с угнетением его синтеза из ДОФА, так и активным включением ДА в синтез НА и А. Свидетельством этого являлось повышение индекса ДОФА/ДА на 75,0 % ( $P < 0,001$ ) и снижение ДА/КА в среднем на 44,0 % ( $P < 0,002$ ).

У больных этой группы отмечалось снижение скорости вовлечения ДОФА в синтез КА; по сравнению с нормой был повышен индекс ДОФА/ДА (на 75,0%).

Известно, что уровень КА в суточной моче в подавляющем большинстве случаев является зеркальным отражением его концентрации в крови [4, 7]. И поэтому заключение о функциональном состоянии САС, сдвигах адрен-, норадрен- и дофаминергических реакций по величине экскреции КА с мочой можно считать в высокой степени достоверным. Учитывая тот факт, что обычными общепринятыми методами в крови определяются лишь свободные КА (70–80% которых находятся в связанном состоянии с плазменными белками крови), истинная картина симпатoadреналовых реакций часто бывает затруднена [6]. Это связано с тем, что возможность высвобождения связанных с белками КА и скорость их включения в нейрогуморальные реакции зависит от многих факторов.



Таблица 1

Экскреция катехоламинов и их предшественников с мочой у больных БПКА на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у больных с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) нмоль/сутки, I, 99%

| Катехоламины          | Норма<br>(n = 18)                 | Клинические группы                           |                                               |                                               |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                       |                                   | I<br>(n = 17)                                | II<br>(n = 18)                                | III<br>(n = 14)                               |
| A                     | 24,6 ± 3,1<br>15,4 ÷ 33,7         | 44,9 ± 5,0<br>30,2 ÷ 59,7<br>P < 0,01        | 56,8 ± 6,2<br>39,2 ÷ 74,5<br>P < 0,001        | 29,4 ± 3,1<br>20,0 ÷ 38,9<br>P = 0,50         |
| HA                    | 137,1 ± 14,2<br>95,8 ÷ 179,6      | 91,8 ± 8,4<br>67,1 ÷ 116,5<br>P < 0,02       | 129,7 ± 13,5<br>97,3 ÷ 167,9<br>P > 0,50      | 156,2 ± 18,9<br>103,6 ÷ 207,8<br>P > 0,10     |
| DA                    | 1765,3 ± 188,2<br>1219,1 ÷ 2311,9 | 1253,4 ± 131,4<br>869,6 ÷ 1637,5<br>P < 0,05 | 1697,7 ± 185,4<br>1173,0 ÷ 2222,4<br>P > 0,50 | 1129,8 ± 106,5<br>809,0 ÷ 1450,4<br>P < 0,001 |
| ДОФА                  | 288,5 ± 31,0<br>198,3 ÷ 378,6     | 200,4 ± 23,4<br>132,0 ÷ 268,3<br>P < 0,05    | 229,3 ± 24,7<br>159,3 ÷ 299,5<br>P > 0,10     | 321,6 ± 30,2<br>230,1 ÷ 413,3<br>P > 0,10     |
| A/HA                  | 0,18 ± 0,01<br>0,14 ÷ 0,23        | 0,49 ± 0,05<br>0,33 ÷ 0,65<br>P < 0,001      | 0,43 ± 0,04<br>0,31 ÷ 0,56<br>P < 0,001       | 0,19 ± 0,02<br>0,12 ÷ 0,27<br>P > 0,50        |
| DA/HA                 | 12,88 ± 1,31<br>9,01 ÷ 16,78      | 13,65 ± 1,42<br>9,46 ÷ 17,88<br>P > 0,50     | 13,09 ± 1,28<br>9,34 ÷ 16,78<br>P > 0,50      | 7,23 ± 0,76<br>4,93 ÷ 9,55<br>P < 0,002       |
| ДОФА/DA               | 0,16 ± 0,02<br>0,09 ÷ 0,24        | 0,16 ± 0,02<br>0,09 ÷ 0,24<br>P > 0,50       | 0,13 ± 0,01<br>0,09 ÷ 0,18<br>P > 0,10        | 0,28 ± 0,03<br>0,16 ÷ 0,39<br>P < 0,001       |
| DA/KA                 | 10,92 ± 1,21<br>9,01 ÷ 16,70      | 9,17 ± 0,86<br>6,32 ÷ 12,08<br>P > 0,50      | 9,10 ± 0,88<br>6,71 ÷ 11,62<br>P > 0,50       | 6,09 ± 0,58<br>4,18 ÷ 8,20<br>P < 0,01        |
| ДОФА/A +<br>+ HA + DA | 0,15 ± 0,01<br>0,11 ÷ 0,18        | 0,14 ± 0,01<br>0,10 ÷ 0,19<br>P > 0,10       | 0,12 ± 0,01<br>0,09 ÷ 0,16<br>P < 0,05        | 0,24 ± 0,02<br>0,18 ÷ 0,31<br>P < 0,002       |

Этот феномен представляет крайне интересную, но мало изученную на сегодняшний день проблему. И тем не менее содержание свободных КА в периферической крови в период исследования считается высокоинформативным критерием оценки функционального состояния САС. Одновременное же изучение содержания КА в крови и суточной моче позволяет более полно оценить функциональное состояние указанной системы.

Как видно из табл. 2, характер и степень выраженности сдвигов в содержании КА в крови у обследованных больных не отличались от таковых в суточной моче.



Содержание катехоламинов и их предшественников в периферической крови у больных БПКА на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у женщин с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) (нмоль/плазмы крови), I<sub>99%</sub>

| Катехоламины | Норма<br>(n=18)         | Клинические группы                |                                   |                                  |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|              |                         | I (n=15)                          | II (n=16)                         | III (n=14)                       |
| КА           | 7,08±1,08<br>3,88÷10,28 | 7,10±0,94<br>4,43÷9,80<br>P<0,01  | 9,67±1,21<br>5,97÷12,96<br>P<0,05 | 8,18±0,93<br>5,17÷11,1<br>P<0,50 |
| А            | 1,71±0,17<br>1,19÷2,25  | 3,04±0,36<br>1,95÷4,13<br>P<0,01  | 3,62±0,43<br>2,34÷4,91<br>P<0,001 | 2,18±0,25<br>1,40÷2,99<br>P>0,10 |
| НА           | 5,36±0,93<br>2,64÷8,1   | 4,05±0,65<br>2,05÷6,03<br>P>0,10  | 6,06±0,88<br>3,43÷8,71<br>P>0,50  | 5,98±0,73<br>3,70÷8,63<br>P>0,50 |
| ДОФА         | 4,39±0,79<br>2,05÷6,72  | 2,13±0,26<br>1,34÷2,13<br>P=0,02  | 3,03±0,35<br>1,95÷4,04<br>P>0,10  | 6,87±0,84<br>4,24÷9,51<br>P<0,05 |
| А/НА         | 0,35±0,04<br>0,22÷0,49  | 0,75±0,06<br>0,54÷0,98<br>P<0,001 | 0,60±0,05<br>0,44÷0,78<br>P<0,002 | 0,36±0,04<br>0,22÷0,49<br>P=0,05 |
| ДОФА/А       | 2,57±0,28<br>1,74÷3,42  | 0,70±0,06<br>0,51÷0,93<br>P<0,001 | 0,83±0,07<br>0,61÷1,06<br>P<0,001 | 3,15±0,28<br>2,28÷4,05<br>P>0,10 |
| ДОФА/НА      | 0,81±0,07<br>0,59÷1,08  | 0,52±0,04<br>0,39÷0,66<br>P=0,01  | 0,50±0,04<br>0,37÷0,65<br>P<0,01  | 1,15±0,17<br>0,61÷1,67<br>P<0,05 |
| ДОФА/КА      | 0,62±0,05<br>0,46÷0,79  | 0,30±0,02<br>0,23÷0,36<br>P<0,001 | 0,31±0,02<br>0,24÷0,39<br>P<0,001 | 0,83±0,06<br>0,63÷1,03<br>P<0,05 |

У больных I группы (БПКА с гиперпролактинемией) содержание А в плазме крови по сравнению с нормой в среднем было повышено на 77,8% (P<0,01), при снижении концентрации НА на 24,4% (P>0,10). Соотношение А/НА повышено на 152,5% (P<0,001). Активация САС проходила при снижении резервных возможностей системы, о чем свидетельствовали низкий уровень как ДОФА на 51,5% (P<0,02), так и индексов: ДОФА/А (72,8%, P<0,01), ДОФА/НА (35,8%, P<0,05) и ДОФА/КА (51,6%).

У больных с БПКА без изменения содержания пролактина в крови обнаружено повышение А в крови (как и в моче) на 111,7% (P<0,001), при неизменном уровне КА. Соотношение А/НА в крови у этих больных было выше нормативов на 71,4% (в 2 раза ниже, чем у больных I группы). Резервные возможности САС также были снижены (31,6%, P<0,05),



но в меньшей степени (на 40%), чем у больных I клинической группы (51,5 %).

В отличие от больных БПКЯ у женщин с функциональной гиперпролактинемией содержание А и НА в крови (как и в моче) не претерпевало статистически достоверных изменений. Соотношение А/НА было также в пределах нормы. Заслуживает внимания тот факт, что снижение дофаминергических реакций у этих больных протекало при повышении уровня ДОФА в крови на 56,5%, ( $P<0,01$ ), а также величин индексов ДОФА/А и ДОФА/КА. Это свидетельствует о том, что снижение дофаминергических реакций у больных этой группы может быть связано не только с угнетением высвобождения ДА, но и с блокированием его синтеза из ДОФА.

Результаты изучения трофотропной системы у больных с БПКЯ (табл. 3) показали, что у больных I группы отмечалось повышение уровня серотонина в крови на 50,0% ( $P<0,05$ ), тогда как у больных II группы — снижение содержания серотонина на 42,9% ( $P<0,05$ ).

Таблица 3

Содержание серотонина и гистамина в периферической крови больных БПКЯ на фоне гиперпролактинемии (I гр.) и без нее (II гр.), а также у женщин с функциональной гиперпролактинемией (III гр.) *нмоль/л* цельной крови,  $I_{99\%}$

| Показатели | Норма<br>(n=16) | Клинические группы        |                          |                         |
|------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
|            |                 | I (n=14)                  | II (n=15)                | III (n=14)              |
| Серотонин  | 795,2±86,5      | 1192,8±134,7              | 454,4±50,6               | 540,8±43,1              |
|            | 561,8÷1027,9    | 1613,8÷711,5<br>$P<0,001$ | 307,7÷601,3<br>$P<0,01$  | 412,3÷668,0<br>$P<0,05$ |
| Гистамин   | 71,76±8,46      | 95,68±10,02               | 47,84±5,42               | 58,87±4,63              |
|            | 46,79÷96,78     | 64,56÷126,84<br>$P<0,05$  | 32,08÷63,59<br>$P<0,01$  | 35,18÷82,03<br>$P<0,05$ |
| ЭрТС/ТрТС  | 8,15±0,63       | 5,50±0,48                 | 19,24±1,76               | 13,63±1,12              |
|            | 6,39÷10,05      | 4,58÷6,11<br>$P<0,05$     | 14,45÷24,23<br>$P<0,001$ | 9,68÷17,40<br>$P<0,05$  |

У больных III группы было отмечено снижение концентрации серотонина по сравнению с нормой в среднем на 32,0% ( $P<0,05$ ).

Характер изменения уровня гистамина в крови у обследованных больных был тождественным: у больных II и III клинических групп содержание гистамина было ниже нормы соответственно на 33,0% ( $P<0,05$ ) и 18,0% ( $P>0,05$ ), а у женщин I группы его уровень превышал нормативы в среднем на 33,3% ( $P<0,05$ ).

Необходимо отметить, что содержание медиаторов трофотропной системы крови у больных с БПКЯ на фоне гиперпролактинемии было более выраженным: серотонина в 2,6 раза ( $P<0,001$ ), гистамина в 2,0 раза ( $P<0,01$ ), чем без гиперпролактинемии.



Изучение уровней трофо- и эрготропных реакций позволяет более объективно характеризовать нейрогормональный статус [4]. Объединение в целостную систему оценок результатов изучения трофотропных и эрготропных реакций, на наш взгляд, облегчает интерпретацию сложнейших взаимоотношений А, НА, ДА, гистамина и серотонина. Как видно из табл. 3, у больных с БПКЯ в обеих клинических группах (I и II) отмечалось повышение эрготропных реакций, а у трофотропных — только у больных с гиперпролактинемией (III гр.). Соотношение ЭрТС и ТрТС у больных I клинической группы было снижено на 32,4% ( $P < 0,05$ ), II — повышено на 137,5% ( $P < 0,01$ ), а у больных III группы превышало норму на 67,4% ( $P < 0,05$ ) при неизменном содержании КА в крови и моче.

На сегодняшний день считается неоспоримым ингибирующее действие ДА на биосинтез и секрецию ПРЛ. В наших исследованиях также выявилась эта отрицательная корреляционная зависимость. Уровень ДА в суточной моче был снижен только у больных с гиперпролактинемией (I и III клинические группы). И степень гиперпролактинемии зависела от выраженности снижения уровня дофаминергических реакций.

У больных с повышенным содержанием ЛГ наблюдалось повышение адренергических реакций, а с пониженной концентрацией (или в норме) в крови ФСГ — норадренергических.

Заслуживает особого внимания наличие параллелизма между сдвигами соотношений ЛГ/ФСГ и А/НА. Так в I и II клинических группах повышение соотношений ЛГ/ФСГ было более выраженным, чем А/НА (в 1,23 и 2,13 раза соответственно). У больных же III группы эти соотношения не отличались от нормы.

При изучении взаимоотношений моноаминов и стероидных гормонов у больных с БПКЯ была выявлена прямая корреляционная связь между содержанием  $E_2$  и уровнем адренергических и трофотропных реакций.

Повышение концентрации Т было констатировано на фоне повышения соотношения эрготропных и трофотропных реакций. Причем наибольший уровень Т совпадал с наиболее выраженным увеличением соотношения ЭрТС/ТрТС (II гр.).

Анализ полученных результатов подтвердил общее положение о том, что полифакторность развития БПКЯ у женщин проявляется и в нарушении сложнейших взаимоотношений всех звеньев нейрогуморально-гормональной системы, в частности моноаминергической.

Анализ результатов исследований спектра биогенных моноаминов в крови и моче у больных БПКЯ с пролактинемией и без нее и только с функциональной пролактинемией позволил выявить сложные взаимоотношения между адрен-, норадрен-, дофаминергическими реакциями САС (эрготропная система), содержанием гистамина и серотонина в крови (трофотропная система регуляции) и выраженностью сдвигов в уровне половых гормонов при указанных патологиях репродуктивной системы у женщин.

*Поступила 15.05.99*



**ԲԻՈԳԵՆ ՄՈՆՈԱՄԻՆՆԵՐԻ ԲԱՂԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ԸՆԴՈՒՄՆԵՐԻ  
ԱՌԱՆՉՆԱԿԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈԶՈՎ ԵՎ  
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԻՊԵՐՊՐՈԼԱԿՏԻՆԵՄԻԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԴ ԿԱՆԱՆՑ ՄՈՏ**

**Բ.Պ.Միրիմանովա, Յու.Մ.Դյոմին, Ե.Ա.Թորոսյան**

Ստացված տվյալների վերլուծությունը հաստատեց ընդհանուր կարծիքն այն մասին, որ կանանց մոտ ձվարանների պոլիկիստոզի (ՉՊ) զարգացման բազմաֆակտորայնությունը արտահայտվում է նաև նեյրոհորմոնալ համակարգի բարդ օղակների համահարաբերակցության խանգարումով:

Չվարանների պոլիկիստոզով և պրոլակտինեմիայով կամ առանց նրա, ինչպես նաև միայն ֆունկցիոնալ պրոլակտինեմիայով հիվանդ կանանց արյան և մեզի բիոգեն ամինների սպեկտրի հետազոտությունը հնարավոր դարձրեց հայտնաբերել բարդ փոխհարաբերություններ, որ առկա են ադրենո-, նորադրենո-դոֆամիներգիկ ՄԱՍ ռեակցիաների, արյան մեջ հիստամինի և սերոտոնինի քանակի (ռեգուլացիայի տրոֆոտրոպ համակարգ) և սեռական հորմոնների մակարդակի շեղումների արտահայտվածության միջև կանանց մոտ նշված ախտաբանությունների ժամանակ:

**PECULIARITIES OF SHIFTS OF BIOGEN AMINES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY DISEASE AND FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA**

**R.P.Mirimanova, Yu M.Dyomin, Ye A.Torosyan**

The analysis of data obtained by investigation of the range of biogen amines contents in blood and urine of patients with polycystic ovary disease with prolactinemia and without it, as well as with functional prolactinemia only, allowed to reveal complex interrelations between adreno-, noradrenodopaminergic reactions of SAS (ergotropic system), the content of histamin and serotonin in the blood (trophotropic system of regulation) and expressiveness of the shifts in the level of sexual hormones in the above mentioned pathologies of reproductive system in women.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алиева Э.А. Синдром поликистозных яичников. Дисс. докт.мед.наук. М., 1991.
2. Атанязова О.В., Сметник В.П. Акуш. и гинекол. 1990, N 9, с.9.
3. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками. Автореф. дисс. докт.мед.наук. М., 1997.
4. Демин Ю.М., Азатян В.Г., Григорян Р.А. В сб.: Современные аспекты реконструктивной хирургии. Ереван, 1994.
5. Кирюшенко А.П., Совичи М.Г. Акуш. и гинекол. 1994, 1, с.11.
6. Матлина Э.Ш. В кн.: Физиология и патология диэнцефальной области головного мозга. М., 1983.
7. Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э. В кн.: Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований (под ред. В.В.Меньшикова), М., 1973. с.135.
8. Corenblum B. In: Hirsutism and virilism: Pathogenesis, diagnosis and management. Boston, 1983, p. 235.
9. Nancy A.F., Maxson W.S. Schomberg D.W. Obstet. Gynecol., 1996, 68, 5, p.638.
10. Luciano A.A., Chapter F.K., Sherman B.M. Fertil. Steril., 1984, 41, 5, p.719.
11. Snedekor G.W. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии (пер. с англ.) М., 1961.



УДК: 616.24-053.2 — 055.5/7+ 618.1

## К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СТРУКТУРЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В АРМЕНИИ

Р.А.Абрамян, Л.В.Геворкова

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,  
кафедра акушерства и гинекологии N2/  
355078 Ереван, ул. Маркаряна, 6/2*

**Ключевые слова:** плод, врожденные пороки развития, частота, структура, перинатальная заболеваемость, перинатальная смертность, генетический мониторинг, профилактика

На современном этапе развития перинатологии проблема врожденных пороков развития (ВПР) продолжает оставаться одной из главных. Интерес к ней вызван относительно высокой частотой данной антенатальной патологии в популяции, увеличением удельного веса в структуре детской заболеваемости и смертности, возможностью использования в качестве генетического мониторинга [4]. Поэтому динамический учет частоты и структуры ВПР в разных странах и в разных регионах одной страны постоянно привлекает внимание исследователей. Врожденные аномалии можно рассматривать не только как причину рождения больного ребенка, но и как индикатор опасности мутагенных и тератогенных воздействий.

Статистические сводки о частоте врожденной наследственной и не-наследственной патологии крайне неутешительны. По данным комитета экспертов ВОЗ, они колеблются в широких пределах, составляя в отдельных странах от 2,7 до 16,3% [2].

Изучение распространенности ВПР у новорожденных в Армении за 1961–1973 гг. показало ее сравнительно большую частоту (5,07). Среди детей, родившихся живыми на 1000 новорожденных отмечалось повышение пороков развития с 3,5 в 1961 до 5,5 в 1973г.

При классификации пороков развития по системам и органам ведущее место заняли пороки сердечно-сосудистой системы (33,3%) и ЦНС (24,3%). С 1979 по 1983 г. процент врожденных аномалий в период новорожденности составил 10,9% и за последние 14 лет не имеет тенденции к снижению [1,5].

В Армении врожденные и генетические нарушения занимают второе место по распространенности среди причин заболеваемости у новорожденных (таблица).



Оценка частоты ВПР у новорожденных проводилась на основании ретроспективного изучения архивного материала родильных домов, детских прозектур (журналы регистрации рождений, истории развития новорожденных, протоколы вскрытий) г. Еревана за 1995–1998 гг., а также данных, предоставленных Информационно-аналитическим центром здравоохранения Армении. В анализ были включены все летальные ВПР, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

### Результаты и обсуждение

Всего изучено 51555 историй родов. Установлено достоверное увеличение частоты случаев врожденных аномалий у новорожденных за последние 4 года. Средняя частота этой патологии составила 12,9 на 1000 рождений.

Между отдельными родильными домами г. Еревана было выявлено значительное расхождение в показателе общей частоты ВПР (от 7,85 до 13,27 на 1000 родившихся новорожденных). Ведущее место среди них занимают костно-мышечные аномалии, пороки лица и ЦНС, реже встречаются врожденные пороки сердца, пороки желудочно-кишечного тракта и хромосомные аномалии. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, несколько отличаются от данных международного регистра [9]. Это неудивительно, т.к. точную информацию о распространенности ВПР среди новорожденных по нозологическим формам получить довольно трудно из-за их широкого многообразия, а также потому, что многие из них, вызывая раннюю смерть, остаются недиагностированными в связи с отсутствием специализированных служб. Была проанализирована перинатальная смертность при ВПР. В настоящее время в Армении врожденные аномалии встречаются у 19,8% перинатально умерших новорожденных. По отдельным годам она представляет следующую картину (рис.).

По данным зарубежных исследователей, частота врожденных аномалий плодов и новорожденных в последние годы колеблется по секционным наблюдениям от 21 до 41%. ВПР в 82,3% случаев являются основным заболеванием в патологоанатомическом диагнозе, в 7,5% входят в состав комбинированного заболевания и в 0,2% случаев являются сопутствующим заболеванием [3].

При изучении секционного материала Республиканского перинатального центра за последние 4 года на 1662 патологических вскрытия новорожденных удельный вес данной патологии составил 11,1%. Анализ этиологической структуры ВПР показал, что наибольший удельный вес (50,8%) имеют ВПР мультифакториального происхождения, затем мономутантные пороки (14,3%), в том числе наследуемые по доминантному (18,4%) и рецессивному типу (5,9%). На изолированные и системные пороки приходилось 74,5% всех врожденных аномалий, на множествен-



ные – 25,5%. Необходимо подчеркнуть превышение почти в 2 раза частоты пороков ЦНС.

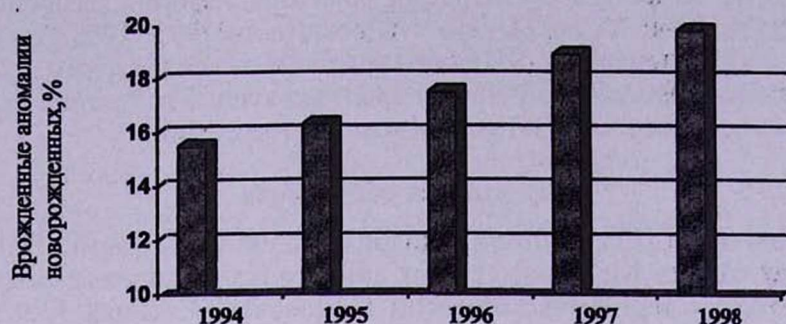


Рис. Процент врожденных аномалий новорожденных в структуре перинатальной смертности

Таблица

Заболееваемость новорожденных во врачебных родовспомогательных учреждениях Армении

| Патология                                  | Число заболевших и родившихся больными на 1000 родившихся доношенными по годам |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                            | 1980                                                                           | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 |
| Общее число                                | 64.7                                                                           | 76.5 | 73.5 | 76.4 | 76.2 | 81.0 | 83.4 | 85.2 | 72.9 | 80.0 | 77.1 | 84.1 | 87.1 | 88.1 | 96.7 |
| Врожденные аномалии                        | 9.0                                                                            | 7.7  | 8.0  | 8.9  | 9.0  | 9.0  | 8.3  | 9.8  | 9.3  | 9.9  | 10.6 | 11.0 | 12.5 | 13.2 | 15.7 |
| Родовые травмы                             | 15.9                                                                           | 5.3  | 6.7  | 6.3  | 8.2  | 9.3  | 7.7  | 7.2  | 4.0  | 3.9  | 9.7  | 8.1  | 11.0 | 10.1 | 6.0  |
| Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах | 21.9                                                                           | 26.0 | 25.0 | 26.4 | 24.6 | 31.4 | 32.0 | 37.5 | 27.0 | 35.8 | 32.4 | 33.4 | 32.7 | 39.4 | 49.2 |
| Пневмония врожденная                       | 4.6                                                                            | 2.1  | 2.2  | 3.2  | 3.0  | 2.1  | 2.1  | 1.7  | 1.9  | 1.3  | 0.9  | 1.1  | 1.4  | 1.6  | 1.5  |
| Септицемия                                 | 0.8                                                                            | 0.1  | 0.2  | 0.3  | 0.2  | 0.1  | 0.1  | 0.03 | 0.03 | 0.08 | -    | 0.09 | 0.02 | 0.15 | 0.05 |
| Гемолитическая болезнь                     | 7.3                                                                            | 4.6  | 5.4  | 5.9  | 5.8  | 4.4  | 4.7  | 5.6  | 3.8  | 4.4  | 3.6  | 4.4  | 4.3  | 4.0  | 4.3  |

В настоящее время при наличии стабильно высокого процента ретроспективного консультирования положительных сдвигов в объеме проспективного медико-генетического консультирования не наблюдается. Это связано не только с техническими возможностями, но также касается вопросов организационного аспекта.



В ходе данного исследования были разработаны анкеты, которые способствуют выявлению семей с высоким риском развития врожденных и наследственных заболеваний, своевременной диспансеризации беременных женщин из групп риска по перинатальной и материнской патологии и проведению генетико-профилактических мероприятий.

Наши исследования свидетельствуют, что подверженные риску супружеские пары не получают достаточной информации, не направляются в службы пренатальной диагностики, в результате чего диагноз ставится слишком поздно, хотя уже в I триместре беременности с помощью ультразвуковых методов исследования можно оценить элементы спинного и головного мозга плода, желудок, ткани печени и селезенки, органы грудной клетки, надпочечники, мочевой пузырь, костно-суставную систему и, следовательно, выявить нарушения в их развитии.

Ультрасонография дает возможность выявлять 70% основных пороков развития посредством обычного сканирования. При наличии подозрения на аномалию плода она должна быть подтверждена специалистом по фетальной медицине во избежание вероятности неправильной интерпретации изображения и неправильной постановке диагноза.

На основе информации о выявленных нами семьях с ВПР была создана компьютеризованная база данных проспективного генетического регистра. Такой современный подход обеспечит объективную оценку динамического уровня врожденной и наследственной патологии в популяциях человека [6].

ВПР является тяжелым бременем не только для семьи, но и для общества в целом. В связи с этим особо актуальны вопросы, связанные с первичной профилактикой данной патологии. Если до 70-х годов подходы к этой проблеме ограничивались семейным анамнезом, физикальным обследованием и традиционными биохимическими пробами, то в связи с созданием новых диагностических систем и технологий появилась возможность проведения профилактики заболеваний врожденного мультифакториального генеза на популяционном уровне [7].

Истинные масштабы проблемы ВПР мы пока не в силах оценить. При проведении ретроспективного исследования 51555 историй родов за период с 1995 по 1998 г. в Ереване мы столкнулись с трудностями, связанными с отсутствием единых методологических и методических принципов выявления, учета и диагностики пороков развития. Кроме того, необходимо учесть, что мы часто не имеем возможности использовать уже разработанные методы оценки нарушений развития плода у всех, кто в этом нуждается. В современных условиях особую актуальность приобретают вопросы создания генетического регистра, содержащего информацию о семьях с ВПР. Наши исследования позволили сделать вывод, что именно компьютеризованная программа регистра обеспечит регистрацию, хранение, поиск и статистический анализ генетической информации.



Повышение частоты ВПР в структуре перинатальной заболеваемости и смертности свидетельствует о неблагоприятной экологической обстановке в республике, в связи с чем нам представляется возможным проведение следующих профилактических мероприятий: расширение разъяснительной работы среди молодого населения; выделение групп высокого риска по рождению детей с ВПР; массовое применение ультразвуковых скрининговых программ.

Проведенное исследование показало, что динамический учет распространённости и структуры ВПР у новорожденных и комплексное выявление беременных, относящихся к группе высокого риска по данной патологии, своевременная первичная профилактика, а также консультирование и скрининг до зачатия открывает реальные возможности для предотвращения рождения детей с наиболее тяжелыми и танатогенно-значимыми пороками.

Поступила 25.09.99

**ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՆԵՐԻ ՏԱՐԱԾՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ  
ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՄԱՀԱՅՈՒԹՅԱՆ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔՈՒՄ**

**Ռ.Ա.Արրահանյան, Լ.Վ.Գևորգյան**

Կատարվել է Հայաստանում նորածնային շրջանում զարգացման բնածին արատների (ԶԲԱ) տարածվածության ուսումնասիրություն: Հաճախականությունը հաշվարկվել է Երևանում 1995-98 թթ. ընթացքում տարբեր ծննդատներում և դիա-հերձարաններում եղած արխիվային նյութերի, ինչպես նաև ՀՀ ԱՆ տեղեկա-տվական-վերլուծական կենտրոնի վիճակագրական տվյալների հիման վրա:

14 տարվա ընթացքում ԶԲԱ-ի միջին հաճախականությունը կազմում է 10,9 1000 նորածնին: Վերջին 4 տարիների ընթացքում նշվում է այս ախտաբանության հստակ ավելացում նորածինների մոտ: Դրանց մեջ գերակշռում են ոսկրամկա-նային անոմալիաները, ԿՆՀ արատները (անէնցեֆալիա, հիդրոցեֆալիա, spina bifida), դեմքի արատներ (նապաստակի շուրթ, գալի երախ), ավելի հազվադեպ՝ ՄՆԱ, ՄԱՏ-ի արատներ, քրոմոսոմային անոմալիաներ:

Առկա տվյալների հետադարձ ուսումնասիրությունը բացահայտել է, որ Հայաս-տանում բնածին արատները պերինատալ շրջանի մահացության պատճառների շարքում իրենց տեսակարար կշռով զբաղեցնում են երկրորդ տեղը:

Հետազոտության ընթացքում եղիների մոտ առանձնացվեցին ԶԲԱ-ի բարձր ռիսկի խմբեր, որոնց մոտ անցկացվեցին համալիր հետազոտություններ՝ կիրառելով պրենատալ ախտորոշման տարբեր ժամանակակից մեթոդներ:

Մտեղծվել են պրոսպեկտիվ գենետիկ ռեգիստրի համակարգչային տվյալներ, որոնք պարունակում են ԶԲԱ-ով հիվանդների մասին տեղեկություններ:

Հորվածում քննարկվում են նաև ԶԲԱ-ն որպես գենետիկ մոնիտորինգ օգտա-գործելու հարցերը, ինչպես նաև ժառանգական և ոչ ժառանգական ախտաբա-նությունների արդյունավետ կանխարգելման հիմնական ուղղությունները:



# TO THE QUESTION OF SPREADING OF THE FETUS DEVELOPMENTAL DISORDERS IN THE STRUCTURE OF PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY IN ARMENIA

R.A.Abrahamyan, L.V.Gevorkova

The rate and the structure of the fetus congenital defects in perinatal period have been studied in Armenia, based on retrospective review of archival materials of maternity hospitals, prosectoriums of the city of Yerevan from 1995 to 1998 and also statistical data of the Republic Information Analytic Center of Public Health Care of Armenia.

The average rate of the fetus developmental disorders in the last 14 years has been 10.9 per 1000 newborns. During the last 4 years a reliable increase of the rate of this pathology among newborns is noticeable. In the leading position among them are the defects of musculoskeletal, central nervous systems (anencephaly, hydrocephaly, spina bifida), cleft lip and palate. Retrospective analysis of medical documents showed that the fetus congenital defects take the second place in mortality causes in perinatal period in Armenia.

During our research patients at risk for the fetus developmental disorders were prospectively evaluated by different invasive and noninvasive procedures of prenatal diagnosis. The computer database of prospectively genetic register containing the information about families with congenital defects was created.

Questions concerning the use of developmental disorders of the fetus as genetic monitoring are discussed. The basic directions of the hereditary and non-hereditary pathology are presented.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Елоян Е.С. В сб.: Актуальные вопросы акушерской и перинатальной патологии в группах высокого риска. М., 1985, с.104.
2. Лазюк Г.И. Тератология человека. М., 1991.
3. Лазюк Г.И., Черствой Е.Д. Архив патологии, 1986, 9, с. 20.
4. Лурье И.В., Николаев Д.Л. Генетика, 1983, 1, с. 165.
5. Окоев Г.Г., Зурабян И.П. и др. Биол. ж. Армении, 1985, 38, 3, с. 260.
6. Хартоник А.М. Здравоохранение Белоруссии, 1985, 6, с. 37.
7. Палладова Л.В. Акуш. и гинекол., 1999, 1, с. 23.
8. Lilford R. Prenatal Diagnosis and Prognosis Butterworth., London, 1990.
9. Plaff M.J. Child health statistics. Review, Arch. Dis. Child., 1998, 79: 6: 523.



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЛЕЙКЕМИЮ, В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ МАТКИ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Э.М.Амбарцумян

*/Госпиталь Антуана-Беклера, Кламар, Париж/*

**Ключевые слова:** фактор, ингибирующий лейкемию; цервикальная слизь матки, эндометрий, неинвазивный метод, бесплодие

Несмотря на значительный прогресс последних лет в лечении бесплодия, успешная беременность после экстракорпорального оплодотворения наступает только в 20–25% случаев. Это обусловлено тем, что многие тонкие молекулярные механизмы, сопровождающие процесс имплантации не выяснены, и надежных методов, обеспечивающих шансы успешной беременности при лечении бесплодия, пока нет.

В последнее время внимание ученых всего мира привлечено к изучению роли цитокинов в репродукции человека. Цитокины — это биологически активные вещества, играющие важную роль в функции клетки и передаче сигналов. Роли этих молекул в процессе имплантации, прогрессирования беременности и родов посвящено множество исследований [1].

Было описано наличие в цервикальной слизи (ЦС) матки таких важных в репродукции человека цитокинов, как Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Interleukin-6 (IL-6), IL-8 [2,4,5].

Были выдвинуты предположения о посреднической роли этих цитокинов в таких важных функциях ЦС, как иммунная и барьерная, при восходящей инфекции матки или малигнизации эпителия шейки матки, депо-транспортная функция сперматозоидов. Показано также, что уровень цитокина IL-6 в ЦС матки у бесплодных женщин ниже по сравнению с фертильной группой [6].

Однако вопрос о том, отражает ли активность цитокинов в ЦС процессы, происходящие в матке, в частности уровень рецептивности матки к беременности, до сих пор в доступной нам литературе не освещен.

С целью исследования этой гипотезы в настоящей работе мы изучили взаимоотношения между уровнем фактора, ингибирующего лейкемию (ФИЛ) в ЦС, и данными влагалищного ультразвукового исследования эндометрия.



Исследования последних лет, включая и наши, показали, что ФИЛ является одним из важнейших цитокинов, вовлеченных в репродуктивный процесс животных и человека [7–11]. Нами было показано, что недостаточная продукция эндометриального ФИЛ является одной из причин женского бесплодия неясной этиологии, а также была выявлена секреция этого цитокина в ЦС матки и тесная взаимосвязь между его уровнем в ЦС и эндометрии [11,12].

### Материал и методы

Уровень рецептивности матки к беременности определялся нами ультразвуковым исследованием роста, развития и зрелости эндометрия.

Исследования проведены у одиннадцати женщин-добровольцев, которые являлись кандидатами для экстракорпорального оплодотворения, из них девять женщин страдали первичным, две — вторичным бесплодием. Возраст женщин составлял 26 — 38 лет ( $35 \pm 1,6$ ), продолжительность бесплодия колебалась от 1 до 9 лет ( $4,4 \pm 0,8$ ). Каких-либо урогенитальных инфекций не отмечалось.

Ввиду того, что биохимические характеристики ЦС, так же как и секреция ФИЛ маткой гормонально зависимы, забор ЦС был произведен на 10-й день цикла. Этот срок был выбран по причине его относительной отдаленности от менструации, с одной стороны, и от преовуляторного пика лютеинизирующего гормона, — с другой. Забор ЦС производился стерильной пипеткой Cornier (CCD Laboratoire, France). Протокол культивирования подробно описан в предыдущих работах [11]. После тщательного визуального исследования ЦС отделялась от примеси крови и тканей.

ЦС (200 мг) культивировалась в 12 мл среды, содержащей RPMI 1640, 10% бычьей плодовой сыворотки и антибиотика при  $t\ 37^{\circ}\text{C}$  и  $\text{CO}_2\ 5\%$ . После 24 ч инкубации произведен забор среды, которая слепо кодировалась перед определением ФИЛ. Определение количества ФИЛ производилось методом ELIZA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), подробно описанным Таурен et al. [13]. Уровень ФИЛ в наших исследованиях выражен в пикограммах (пг) общей продукции цитокина в среде в течение 24 ч инкубации. Порог определения цитокина был ниже 25 нг/мл.

Влагалищное ультразвуковое исследование матки производилось сразу после забора слизи шейки матки. Исследования произведены с использованием сканера, работающего в режиме реального времени (Mitsubishi, Diamond Scan 20M, USA) и экипированного проводником 7 МГц (модель С 9-5). Продольный разрез матки был исследован для определения толщины эндометрия (сумма двух слоев). Консистенция эндометрия оценивалась как благоприятная для беременности (зрелый эндометрий, градация "А") при наличии трех слоев характерной гетерогенности. Неблагоприятный для беременности эндометрий (незрелый



эндометрий градация "В") был определен при экоскопической картине гомозиготно-уплотненной консистенции эндометрия.

Цифровые данные выражены как среднее  $\pm$  SEM. Линейный регрессивный анализ использован для определения корреляции между данными. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Продукция ФИЛ in vitro была выявлена в ЦС матки у 10 из 11 женщин. Последующий статистический анализ произведен только для этих 10 женщин, однако на рис. 1 и 2 представлены данные всех исследований.

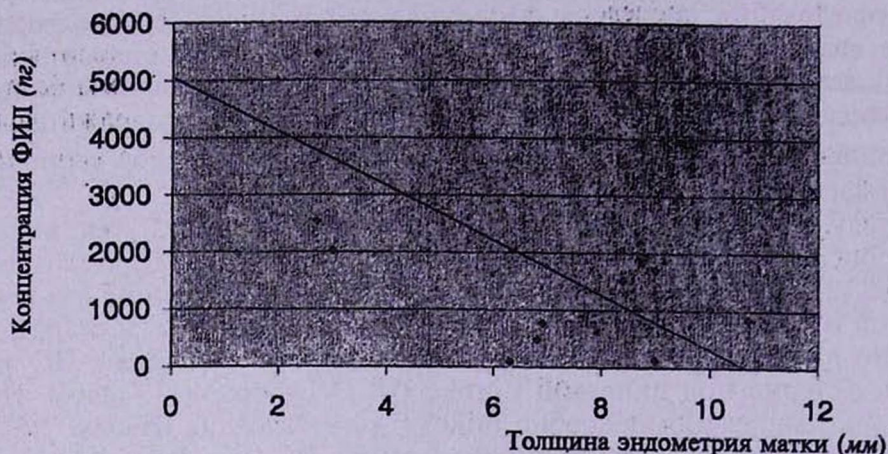


Рис. 1. Зависимость толщины эндометрия от концентрации ФИЛ в ЦС матки

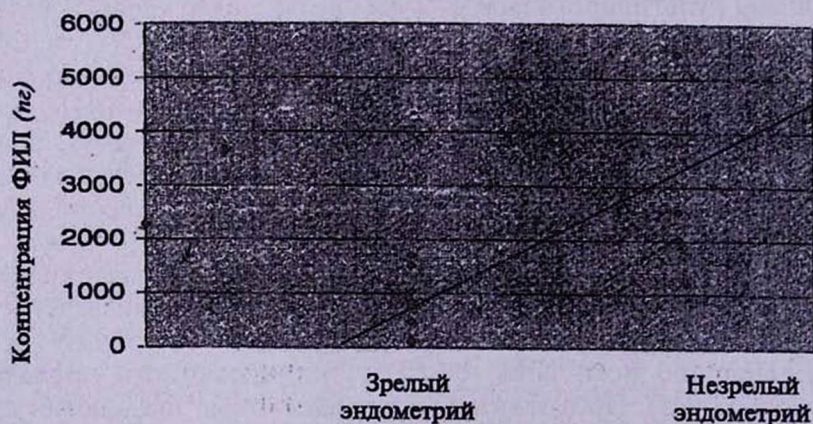


Рис. 2. Соотношение между уровнем ФИЛ в ЦС матки со степенью зрелости эндометрия



Концентрация ФИЛ в среде варьировала от 132 до 5460 пг ( $1671 \pm 478$  пг), толщина эндометрия — от 2,7 до 10,7 мм, в среднем составляя  $6,8 \pm 0,9$  мм. Зрелый эндометрий (градация "А") выявлен у 7, незрелый (градация "В") — у 3 женщин.

Линейный регрессивный анализ выявил выраженную негативную корреляцию между уровнем ФИЛ в ЦС матки и толщиной эндометрия ( $R = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 1). Аналогичная достоверная взаимосвязь обнаружена между уровнем ФИЛ в ЦС и степенью зрелости эндометрия ( $R = -0,72$ ,  $p < 0,05$ ; рис. 2). Уровень ФИЛ в ЦС не коррелировал с возрастом обследованных или продолжительностью бесплодия ( $p > 0,1$ ).

В настоящей работе нами проведена одна из первых попыток диагностировать готовность эндометрия к беременности на основе неинвазивных иммунохимических исследований. Результаты ультразвуковых исследований показали, что уровень цитокина ФИЛ в ЦС матки находится в тесной обратнoзависимой корреляции с такими циклическими параметрами эндометриальной рецептивности, как рост, развитие и зрелость.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в пролиферативной фазе цикла высокий уровень ФИЛ в ЦС матки может сопутствовать нарушениям в росте и рецептивности эндометрия. В предыдущих исследованиях нами показано, что высокая концентрация ФИЛ в пролиферативном эндометрии связана с недостаточным его ростом и развитием [14], что говорит о дисфункции продукции цитокина у женщин, страдающих бесплодием [11].

Результаты этих работ свидетельствуют, что определение уровня ФИЛ в эндометрии может служить потенциально важным критерием степени готовности матки к беременности при лечении бесплодия. Однако определение уровня ФИЛ в эндометрии требует проведения биопсии, что снижает диагностическую ценность метода, так как беременность не может быть рекомендована, а экстракорпоральное оплодотворение не может быть произведено в тот же месяц.

Предложенный в настоящей работе метод определения ФИЛ в ЦС позволяет не только избежать потенциальную опасность, но и получить информацию о готовности эндометрия к беременности в пределах того же цикла.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что определение уровня ФИЛ в ЦС матки является новым неинвазивным диагностическим тестом определения готовности матки к последующей беременности.

*Поступила 15.08.99*



**ԱՐԳԱՆԴԻ ՎՁԻԿԻ ԼՈՐՉՈՒՄ ԼԵՅԿԵՄԻԱՅԻ ԱՐԳԵԼԱԿԻՉ ԳՈՐԾՈՆԻ  
ՈՐՈՇՈՒՄԸ ՈՐՊԵՍ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՒՄԻ ԱՃԻ ԵՎ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ  
ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ՄԵԹՈԴ**

**Է.Մ.Համբարձումյան**

Հետազոտված 11 կանանցից 10-ի արգանդի վզիկի լորձում (ՎԼ) հայտնաբերված է լեյկենիայի արգելակիչ գործոն (ԼԱԳ): ԼԱԳ-ի քանակը միջին հաշվով հավասար է  $1671 \pm 478$  պգ: Գծային ռեգրեսիվ վիճակագրական մշակման եղանակով պարզվում է, որ էնդոմետրիումի հաստության և արգանդի ՎԼ-ի ԼԱԳ-ի մակարդակի միջև գոյություն ունի հակադարձ հարաբերական կապ ( $R = -0,64$ ;  $P < 0,05$ ): Մերա հակադարձ հարաբերություն գոյություն ունի նաև արգանդի ՎԼ-ի ԼԱԳ-ի և էնդոմետրիումի հասունացման աստիճանի միջև ( $R = -0,72$ ;  $P < 0,05$ ): Արգանդի ՎԼ-ի ԼԱԳ-ի և էնդոմետրիումի աճի և զարգացման աստիճանի հարաբերակցությունն այս ձևով արտացոլում է արգանդի հետագա հղիության հուսալիությունը:

Գտնում ենք, որ արգանդի ՎԼ-ի ԼԱԳ-ի որոշումը վերարտադրողական բժշկության մեջ կարող է հանդիսանալ մոր անվնաս ախտորոշիչ եղանակ:

**LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR DETERMINATION IN ENDOMETRIAL CERVICAL  
MUCOSE AS A METHOD FOR DIAGNOS OF DISORDERS  
IN ENDOMETRIA GROWTH AND DEVELOPMENT**

**E.M.Hambartsoumian**

Leukemia inhibitory factor (LIF) was revealed in 10 out of 11 biopstats of endometrial cervical mucose (CM). The average level of LIF was  $1671 \pm 478$  pg. Statistic analysis by the method of linear regression has demonstrated a reliable negative correlation between the endometrial thickness and the LIF level in CM ( $R = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ). A close feedback is revealed between the LIF level in CM and the level of endometrial maturity also. ( $R = -0,72$ ;  $p < 0,05$ ). The LIF level in CM closely correlates with the level of endometrial growth and maturity, reflecting its readiness to pregnancy.

We suppose that LIF determination in CM may become a new noninvasive diagnostic method in reproductive medicine.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Hambartsoumian E., Taylor S., Villes Y. et al. Gynecol. Internationale, 1998, 7-8, p. 278.
2. Naz R.K., Kaplan P. J. Androl., 1994, 15, p. 228.
3. Hill J.A., Haimovichi F., Politch J.A., Anderson D.J. Fertil. Steril., 1987, 47, p. 460.
4. Kutteh W.H., Yetman D.L. Fertil. Steril., 1996 (Suppl.) Abstr. O-132.
5. Naz R.K., Butler A., Witt B.R. et al. J. Reprod. Immunol., 1995, 29, p.105.
6. Naz R.K., Butler A. Am. J. Reprod. Immunol., 1996, 35, p. 534.
7. Stewart C.L., Kapsar P., Brunet L.J. et al. Nature, 1992, 359, p. 76.
8. Arici A., Engin O., Atar E. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, p. 1908.
9. Delage G., Moreau J.F., Taupin J.L. et al. Hum. Reprod., 1995, 10, p. 2483.
10. Kojima K., Kanzaki H., Iwai M. et al. Biol. Reprod., 1994, 50, p. 882.
11. Hambartsoumian E. Am. J. Reprod. Immunol., 1998, 39, p. 137.
12. Hambartsoumian E. Fertil. Steril., 1997a, O-035.
13. Taupin J.L., Acres B., Dott K. et al. Scand. J. Immunol., 1993, 38, p.293.
14. Hambartsoumian E. Am. J. Reprod. Immunol., 1997b, 37, 4, p. 320.



УДК 616.248:616-056.43.-053.22(479.25)

## ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАРТОВЫХ КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В.Б.Акунц

*/Кафедра клинической аллергологии НИЗ МЗ РА/  
375051 Ереван, ул.Комитаса, 49/4*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, атопическая форма, инфекционно-аллергическая форма, наследственность, пол, возраст

В настоящее время заболеваемость бронхиальной астмой повсеместно возросла и приобрела более тяжелое течение, что обусловлено нарушением экологического равновесия в природе [3,4,8,9].

Являясь экологически зависимым заболеванием, астма принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей. Она является одним из самых чувствительных маркеров загрязнения окружающей среды [3,7-9].

Сложность и многообразие причинно-следственных связей между внешней средой и здоровьем детского организма утверждают выраженную гетерогенность этиологии и сложность вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики этого заболевания.

Из данных литературы следует, что в процессе сенсибилизации организма важную роль играет влияние окружающей среды, а также конституциональные и другие особенности организма ребенка [2,3,5,8,9].

Цель данной работы состоит в исследовании некоторых особенностей, характеризующих стартовое состояние детского организма до и в процессе сенсибилизации к какому-либо антигену. Предпосылкой в процессе сенсибилизации могут служить пол, возраст больного, наследственность и прочие конституциональные факторы.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 1192 ребенка с бронхиальной астмой, из них 725 (60,8%) мальчиков и 467 (39,2%) девочек. Инфекционно-аллергическая форма астмы отмечалась у 797 (66,9%), атопическая — у 395 (33,1%). Были проведены клинический анализ крови, мочи, кала, кожные скарификационные и внутрикожные тесты с группами инфекционных и неинфекционных аллергенов. Оценка кожных аллер-



гических проб проводилась предложенной нами унифицированной методикой [1]. Кроме того, были проведены провокационные ингаляционные и назальные пробы, проба выявления степени выраженности бронхоспазма, рентгенологические исследования, изучались иммунологические аспекты.

### Результаты и обсуждение

Вопросы о роли возраста и пола в возникновении и развитии бронхиальной астмы у детей широко освещены в литературе, причем, подавляющее большинство исследователей считает, что бронхиальной астмой чаще страдают мальчики [4,22,25,26].

Распределение детей в зависимости от пола в разных возрастных группах было следующим: мальчики — от 0 до 1 года — 191 (26,34%), 1,1—3 года — 242 (33,37%), 3,1—6 лет — 151 (20,82%), 6,1—9 лет — 82 (11,34%), 9,1—12 лет — 46 (6,34%), 12,1 и старше — 13 (1,79%); девочки — от 0 до 1 года — 89 (19,06%), 1,1—3 года — 168 (35,97%), 3,1—6 лет — 77 (16,49%), 6,1—9 лет — 75 (16,06%), 9,1—12 лет — 44 (9,43%), 12,1 лет и старше — 14 (2,99%) (рис. 1).

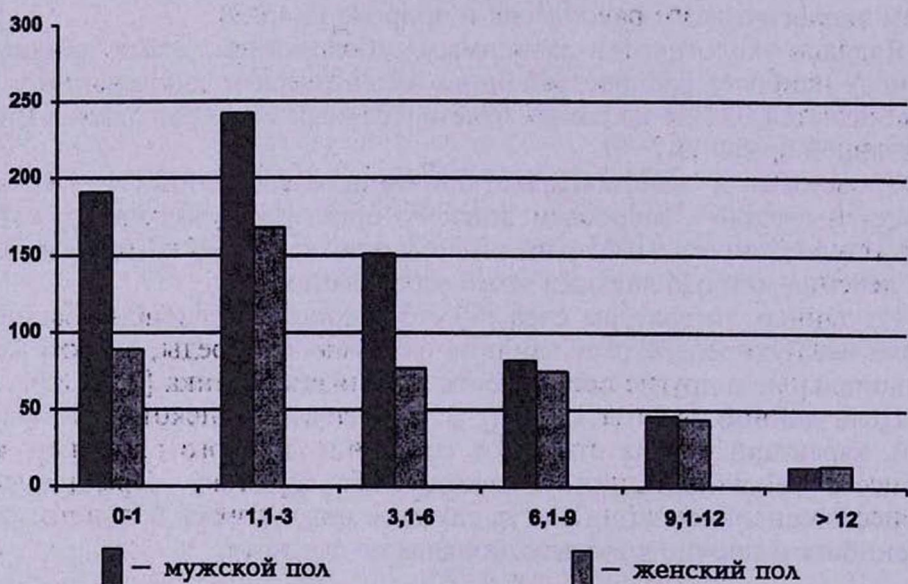


Рис. 1. Распределение больных по полу и возрасту

Как видно из рис.1, заболевание бронхиальной астмой наиболее часто отмечалось у мальчиков в возрасте 1,1—6 лет (393 — 54,15%), после чего происходит снижение частоты заболеваемости, которая становится приблизительно одинаковой у девочек и мальчиков. Более высокая



частота заболеваемости в раннем и дошкольном возрасте у мальчиков, вероятно, обусловлена более узкими дыхательными путями и повышенным тонусом гладкой мускулатуры бронхиального дерева [2, 4, 11].

Зависимость длительности заболевания в разных возрастных группах была следующей: от 0 до 1 года — 456 (38,25%), 1,1–2 года — 246 (20,64%), 2,1–3 года — 127 (10,65%), 3,1–4 года — 84 (7,05%), 4,1–5 лет — 54 (4,5%), 5,1–6 лет — 63 (5,28%), 6,1–7 лет — 43 (3,61%), 7,1–8 лет — 35 (2,94%), 8,1 и старше — 84 (7,05%).

Из приведенных данных следует, что наибольшая длительность заболевания отмечается в возрасте от 1 до 3 лет — 829 (68,5%) с доминированием детей, болеющих в течение сравнительно короткого срока 0–1 год — 456 (38,25%), из них инфекционно-аллергическая форма астмы — 361 (79,2%), атопическая — 95 (20,8%).

Вышеприведенные данные являются свидетельством того, что в организме ребенка во время контакта с аллергеном возникает комплекс сложных иммунных процессов, которые наиболее значительно выражены в возрастной группе от 1 до 3 лет.

Каждая форма бронхиальной астмы — атопическая и инфекционно-аллергическая характеризуется определенным типом иммунных реакций. Если при атопической форме бронхиальной астмы иммунные процессы характеризуются не только прямым взаимодействием антигена с антителом, но и образованием антител второго порядка, то инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы характеризуется сенсибилизацией организма ребенка к бактериальным аллергенам, в первую очередь, микробам дыхательного тракта (патогенным и непатогенным микроорганизмам) [14,16,27].

Выделение двух этиологических форм бронхиальной астмы имеет решающее значение для выбора комплекса лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

В этиологической структуре атопической формы бронхиальной астмы из 395 случаев в 264 (66,8%) была обнаружена моновалентная аллергия: наибольший удельный вес имела аллергия к бытовым аллергенам — 201 (50,9%), к пищевым — 33 (8,4%), к эпидермальным — 12 (3,0%), к вакцинам — 2 (0,5%), к пылевым — 2 (0,5%). Из 776 случаев инфекционно-аллергической формы бронхиальной астмы моновалентная аллергия была обнаружена в 332 (42,76%) случаях. Таким образом, из приведенных данных следует, что моновалентная аллергия встречалась чаще при атопической форме бронхиальной астмы.

Сложилось мнение, что развитие атопии обусловлено наследственной предрасположенностью, хотя до сих пор никакой связи с конкретным антигеном системы HLA не выявлено. Однако в каждой семье с наследственной атопией выявляются определенные гаплотипы HLA. Один из факторов атопии — это повышенная способность синтезировать IgE. С повышением концентрации IgE в сыворотке крови вероятность заболеваемости аллергиями возрастает [12,18]. Несмотря на это, в механизме



наследственной передачи аллергических заболеваний, и в частности бронхиальной астмы, не все ясно, однако многими исследователями-клиницистами выявлен факт отягощенного аллергологического анамнеза у больных с бронхиальной астмой [2,8].

В развитии сенсibilизации у детей играет роль и наследственная отягощенность среди кровных родственников больного. Для определения генетического фактора у наблюдаемых больных при сборе аллергологического анамнеза мы старались выявить наличие того или иного аллергического заболевания в трех поколениях как по восходящей, так и по боковым линиям пробанда [4,5].

Из данных литературы следует, что генетический фактор при atopической форме астмы имеет большое значение, причем наследуется не астма как таковая, а аллергическая конституция, т.е. родственники пробанда могут болеть не только астмой, а любыми аллергическими заболеваниями [3,4,8,9]. Изучение аллергической наследственности по восходящей и боковой линиям показало, что наследственность была отягощена у детей, страдающих atopической бронхиальной астмой в 136 (58,87%) случаях, а инфекционно-аллергической формой — в 286 (42,2%).

Наследственность пробандов была отягощена не только бронхиальной астмой, но и другими аллергическими заболеваниями. Распределение аллергической наследственности происходило следующим образом: из 908 больных у 422 (46,5%) наследственность отягощалась по восходящей линии (мать, отец, дедушка, бабушка); если от матери пробанда наследственность передавалась в 159 случаях, то от кровных родственников — в 121 случае. По отцовской линии наследственность была отягощена в 144 случаях, а непосредственно от отцов пробандов — в 87. Всего наследственность по материнской линии была отягощена в 280 (54,8%), а по отцовской — в 331 (45,2%) случае. Проведенный анализ показал, что аллергическая наследственность была отягощена чаще при atopической форме бронхиальной астмы (58,87%).

По боковым линиям чаще страдали братья больных (73 — 14,3%) по сравнению с сестрами (68 — 13,3%). Частота заболевания племянников по материнской и отцовской линии также преобладала (5 — 0,98% и 8 — 1,6%) в сравнении с племянницами (2 — 0,4% и 4 — 0,8%).

При сборе аллергологического анамнеза у пробандов выявлено, что в 584 случаях наследственность была отягощена, помимо бронхиальной астмы, следующими заболеваниями: экссудативный диатез — 373 (63,9%), крапивница и отек Квинке — 109 (18,7%), аллергический дерматит — 23 (3,9%), экзема — 17 (2,8%), пищевая аллергия — 31 (5,3%), поствакцинальные осложнения — 21 (3,6%), нейродермит — 10 (1,7%). Преобладающими в аллергологическом анамнезе были экссудативный диатез, крапивница и отек Квинке.

Как видно из приведенных данных, аллергическая перестройка организма больных выражалась различными клиническими проявлениями. Процесс алергизации организма протекал значительно активнее при



положительной аллергической наследственности, которая в значительной степени доминировала по материнской линии. При развитии бронхиальной астмы у детей играли роль различные этиологические факторы.

Определенный интерес представляет возраст родителей больных детей в момент зачатия ребенка. В нижеприведенных данных не уточнена информация об отцах 37 больных, поэтому они не включены в общий список наблюдений. Зависимость заболеваемости бронхиальной астмой от возраста матери в момент зачатия: до 20 лет — 197 (16,5%), 20,1 — 25 лет — 422 (35,4%), 25,1 — 33 года — 283 (23,7%), 30,1 — 35 лет — 154 (12,9%), 35,1 — 40 лет — 92 (7,7%), 40,1 — 45 лет — 41 (3,4%), 45,1 и старше — 3 (0,4%); зависимость заболеваемости от возраста отцов в момент зачатия: до 20 лет — 4 (3,4%), 20,1 — 25 лет — 249 (20,9%), 25,1 — 33 года — 389 (32,6%), 30,1 — 35 лет — 280 (23,5%), 35,1 — 40 лет — 149 (12,5%), 40,1 — 45 лет — 75 (6,3%), 45,1 и старше — 9 (0,8%) (рис. 2).

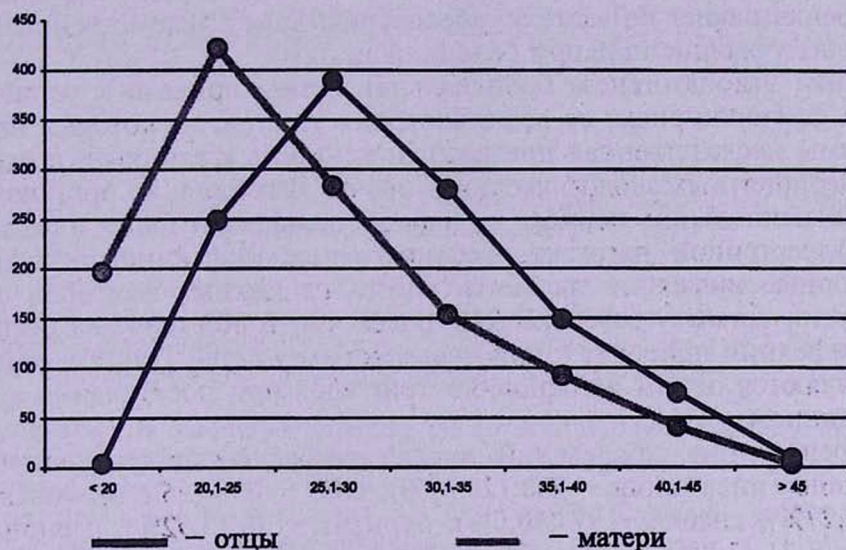


Рис. 2. Возраст родителей в момент зачатия ребенка, больного бронхиальной астмой

Таким образом, из представленных данных следует, что женщины чаще рожали детей с бронхиальной астмой в возрасте от 20 до 30 лет (705 матерей из 1192 — 59,1%), а группа риска у отцов отмечалась в возрасте от 20 до 35 лет (918 — 56,1%). При этом интересно отметить очередность беременностей и родов: от первородящих родилось 389 (40,8%) детей, от повторнородящих — 312 (32,8%), от многократно рожавших — III роды — 171 (18%), IV роды — 69, V роды — 77, VI роды — 6 (0,6%) детей.



По данным литературы [10] у новорожденных детей раннего возраста астма реже развивалась у детей, находившихся на грудном вскармливании (4,4%) и преобладала в группе детей, получавших искусственное (8,5%) и смешанное питание (5,2%;  $P < 0,01$ ). Защитная роль грудного вскармливания при развитии атопии, и в частности бронхиальной астмы, неоднократно отмечалась в мировой литературе [6,13]. Есть мнение [18], что у детей с аллергической предрасположенностью, находящихся на грудном вскармливании более 4 месяцев, наблюдается значительное снижение кумулятивной распространенности аллергии к коровьему молоку в течение первых двух лет жизни. Вероятно, развитие атопических заболеваний зависит не только от генетических факторов, но и от питания в раннем детском возрасте.

Из наблюдаемых нами детей с бронхиальной астмой вскармливание только грудью получали 188 (15,8%), с добавлением прикорма — 615 (51,6%), искусственное питание — 281 (23,6%), смешанное питание — 108 (9,0%) детей. Проведенными исследованиями установлено, что вид питания ребенка влияет на частоту заболевания: дети с искусственным питанием и получающие прикорм болели чаще.

Изучение этиопатогенеза бронхиальной астмы привело к установлению ряда факторов риска ее возникновения у детей, из которых наиболее значимы наследственная предрасположенность к атопии и воздействие неблагоприятных экологических и прочих факторов на организм ребенка в антенатальном периоде — нерациональное питание и высокий уровень аллергенной нагрузки, респираторные инфекции [6,11,12,28]. Респираторные инфекции являются одним из важных факторов риска при развитии астмы у детей [21,24]. Более чем в 80% случаев респираторные инфекции приводят к приступам астмы у детей [19], а в осенний период являются одним из основных триггеров при поступлении астматиков в стационар [15].

Из перенесенных заболеваний, предшествовавших бронхиальной астме, отмечены: пневмония — 280 (28,87%), ОРЗ — 258 (26,6%), тонзиллит — 119 (12,27%), ангина — 97 (10,0%), бронхит — 38 (3,92%), аденоидные вегетации — 31 (3,2%), корь — 24 (2,47%), тонзиллэктомия — 23 (2,37%), коклюш — 22 (2,27%), рахит — 18 (1,86%), ложный круп — 16 (1,65%), дизентерия — 11 (1,13%), фарингит — 11 (1,13%), гайморит — 11 (1,13%), ларинготрахеит — 5 (0,51%), токсические диспепсии — 2 (0,21%), отит — 2 (0,21%), вирусный гепатит — 1 (0,1%), сальмонеллез — 1 (0,1%). Предшествующие заболевания при различных формах бронхиальной астмы являются причиной сенсibilизации организма ребенка, особенно ангины, хронический тонзиллит, пневмония, ОРЗ.

При старте и развитии бронхиальной астмы у детей решающую роль играют не только предшествующие заболевания, но и сопутствующие, которые вызывают сенсibilизацию организма: кариес — 219 (22,2%), гельминтозы — 81 (8,2%), искривление носовой перегородки — 19 (1,9%),



хронический тонзиллит — 349 (35,4%), хронический фарингит — 11 (1,1%), аденоидные вегетации — 124 (12,6%).

Бронхиальная астма у детей наиболее часто сочетается со следующими аллергозами: экссудативный диатез — 133 (15,7%), лекарственная аллергия — 126 (14,88%), аллергический конъюнктивит — 36 (4,25%), крапивница и отек Квинке — 35 (4,13%), аллергический ринит — 340 (40,14%). Высокая частота сочетания ринита с бронхиальной астмой отмечается и в других работах [22].

Таким образом, все перечисленные выше аргументы, являются факторами риска. Наличие у ребенка хотя бы одного из них является показателем вероятности возникновения и развития у него бронхиальной астмы, а наличие нескольких факторов риска существенно увеличивает эту вероятность.

Поступила 15.08.99

**ԲՐՈՆԽԻԱԼ ԱՍԹՄԱԶԻ ՆԱԽԱՍՏԱՐՏԱՅԻՆ ՈՐՈՇ  
ԿԼԻՆԻԿԱ-ԱԼԵՐԳՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԶԱՓԱՆԻՇՆԵՐԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ  
ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՊՈՊՈՒԼՅԱՑԻԱՅԻ ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՄՈՏ**

**Վ.Բ.Ակունց**

Հետազոտված 1.192 բրոնխիալ ասթմայով տառապող հիվանդներից 725 (60,8%) եղել են տղաներ, իսկ 467 (39,2%) աղջիկներ: Ինֆեկցիոն ալերգիկ ձևով տառապել են 797 (66,9%) երեխա, իսկ ատոպիկ ձևով՝ 395 (33,1%):

Տղաների մոտ հիվանդությունը ավելի հաճախ սկիզբ է առել 1 տարեկանից մինչև 6 տարեկան հասակը (393—54,15%): 829 (69,5%) երեխաների մոտ արձանագրված է 0-ից մինչև 3 տարի հիվանդության տևողություն:

Ժառանգական ամամենեզը ատոպիկ ձևի ժամանակ եղել է 58,87% դեպքերում դրական, այն դեպքում երբ ինֆեկցիոն ալերգիկ ձևի ժամանակ եղել է միայն 42,2% դեպքերում:

Հիվանդության ծագման և զարգացման գործում մեծ դեր են կատարել հիվանդների ծնողների տարիքը բեղմնավորման պահին, տարած մանկական և ալերգիկ հիվանդությունները:

Հիվանդամալու վտանգը մեծ է, եթե մույն հիվանդի մոտ առկա են միաժամանակ մի քանի ռիսկի գործոններ:

**THE CHARACTERISTICS OF SOME PRESTARTING CLINICO-ALLERGOLOGIC  
PARAMETERS AT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN OF ARMENIAN POPULATION**

**V.B.Akunts**

A total of 1.192 children with bronchial asthma (60,8% males, 39,2% females) were investigated. Incidence of non-atopic asthma in children was higher (66,9% and 33,1% respectively) than that of atopic one. Incidence of clinical manifestation of asthma was higher in males of 1,1—6 years old (54,15%). A significant higher prevalence of asthma occurred among patients with shorter period of disease (0—3 years). The frequency of positive history of



family atopy was higher in atopic asthmatics (58,87%) in comparison with non-atopic asthmatics (42,2%).

Parents' ages at conception of children, concomitant cold, other atopic diseases, especially their combined action played a significant role in development of childhood asthma.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунц В.Б. Вопросы патологии детского возраста. Тр. Ереванского медицинского ин-та, вып. XVII, книга I. Ереван, 1975, с. 59.
2. Ахунц В.Б. Педиатрия, 1966, 11, с. 41.
3. Балаболкин И.И. Педиатрия, 1998, 4, с. 92.
4. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М., 1985.
5. Вельтищев Ю.Е. Педиатрия, 1978, 11, с. 3.
6. Гмошинская М.В., Фатеева Е.М., Гмошинская И.В. Педиатрия, 1991, 4, с. 10.
7. Дубова Л.А., Мизерницкий Ю.Л. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии, 1995, 1, с. 25.
8. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997.
9. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Тер. архив, 1998, 3, с. 18.
10. Arita M., Mikawa N., Shirataka M. et al. Arerugi, 1997, 46(4), p.354.
11. Arshad S.H., Hide D.W. J. Allergy Clin. Immunol., 1992, 90(2), p.235.
12. Bjerke T., Hedegaard M., Henriksen T.B. et al. Pediatr. Allergy Immunol., 1994, 5(2), p.88.
13. Chandra R.K., Puri S., Suralya C., Cheema P.S. Clin. Allergy, 1989, 16(6), p.563.
14. Chobot R., Uvitsky I.H., Durdy H. J. of Allergy, 1951, 22:1106.
15. Dales R.E., Schweitzer I., Toogood J.H. et al. Eur.Respir.J., 1996, 9(1), p.72.
16. Dolz Romero, Vigaray Martines Molero (peculiaridades) Pathos., 1979, 1:91.
17. Halken S., Host A., Nilson, Tandorf E. Allergy, 1995, 50, p.97.
18. Hathenson S.G. Am. Rev. Immunol., 1986, 4, p.471.
19. Holgate S.T. Allerg.Immunol.Paris, 1997, 29(3), p.75.
20. Horowitz I., Wolach B., Eliakim A. et al. Pediatr. Emerg. Care., 1995, 11(4), p.240.
21. Leson S., Gershwin M.E. Allergol.Immunopathol. Madr., 1995, 23(5), p.235.
22. Leung R., Ho P., Lam C.W., Lai C.K. J. Allergy. Clin. Immunol., 1997, 99(5), p.594.
23. Manning P.J., Curran K., Kirby B. et al. Ir. Med. J., 1997, 90(3), p.110.
24. Monto A.S. Am.J.Respir.Crit.Care.Med., 1995, 151(5), p.1653.
25. Nystad W., Magnus P., Gulsvik A., Skarpaas I. J. Eur. Respir. J., 1997, 10(5), p.1046.
26. Taylor M.R., Holland C.V., O'Lorcain P. Ir. Med. J., 1996, 89(1), p.34.
27. Tuft L., Mueller H.L. Allergy in children. Asthma. Ed.W.B.Saunders Philadelphia, 1970.
28. Zeiger R.S., Heller S. J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 95(6), p.1179.



**СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ЭНДОГЕННЫХ  
ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ  
ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ**

Ю.Г.Зограбян, Р.Р.Бороян, М.А.Симонян, Г.М.Симонян

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

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия простаты, антиоксидантные и прооксидантные металлопротеины

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) — одно из наиболее частых и тяжелых заболеваний. По мнению многих исследователей, ДГП выявляется более чем у 70% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет [7]. Одним из серьезных последствий ДГП является обструкция мочевыводящих путей, в развитии которой определенную роль выполняют динамические и статические факторы [10]. Статическая обструкция рассматривается как результат увеличения размеров железы, тогда как динамическая обструкция — это следствие повышения тонуса гладких мышц простаты [8]. Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития динамической обструкции мочевыводящих путей, привело к разработке совершенно новых подходов при лечении пациентов с ДГП, а именно — к применению при этом заболевании  $\alpha$ -адреноблокаторов [5,10]. Выяснилось, что в регуляцию тонуса и сокращений гладких мышц простаты вовлечены  $\alpha$ -адренорецепторы, блокада которых приводит к расслаблению мышечных структур простаты, а при ДГП — к устранению динамического компонента обструкции мочевыводящих путей [6,10].

В простате выявлено несколько подтипов  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha 1a$ -,  $\alpha 1b$ -,  $\alpha 1c$ -,  $\alpha 1d$ - и др.) и соответственно этому созданы и применяются в клинической практике при ДГП неселективные (doxazosin, alfuzosin, terazosin) и селективные (tamsulosin)  $\alpha$ -адреноблокаторы [6,10]. Имеющиеся к настоящему времени факты свидетельствуют, что эффективность этих лекарств при ДГП во многом зависит от чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц простаты [10]. Вместе с тем имеются сведения, согласно которым чувствительность адренорецепторов вообще понижается при усилении свободнорадикальных процессов.



Учитывая эти данные, нами проведено изучение изменений при ДГП активности антиоксидантных и прооксидантных систем организма с целью выяснения возможной роли этих сдвигов в развитии динамического компонента обструкции.

### Материал и методы

В исследования были добровольно вовлечены 24 пациента в возрасте от 54 до 74 лет с симптоматической ДГП и 10 здоровых мужчин (контроль). Диагноз симптоматической ДГП устанавливался по результатам комплексного клинического обследования, включающего пальцевое исследование простаты, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование, анализ мочи, а для некоторых больных — определение специфического сывороточного простатического антигена (PSA) с целью исключения рака простаты. Количественную оценку симптомов проводили по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score), причем общая сумма баллов у пациентов была в пределах от 21 до 28 (в среднем —  $24,6 \pm 0,5$ ).

Для изучения активности антиоксидантных и прооксидантных систем организма из венозной крови (10 мл) пациентов выделялись и очищались путем ионно-обменной хроматографии металлопротеины антиоксидантные (Cu, Zn — супероксиддисмутаза, каталаза — из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин и трансферрин — из сыворотки крови) и прооксидантные (супрол — из сыворотки крови, цитохром В-5 из растворимой фракции эритроцитов, цитохромы В-558 III, В-558 IV и В'-558 — из мембран эритроцитов) [1–3].

Содержание металлопротеинов определяли на основании максимальных величин их оптических плотностей: для церулоплазмينا — 610 нм, трансферрина — 490 нм, супрола — 430 нм, цитохрома В-5 — 525 нм, цитохромов В-558 I–IV и В'-558 — 530 нм [3].

Каталазную активность фракций определяли перманганометрическим путем по количеству расщепляющейся перекиси водорода (моль) за 1 мин при 20°C в расчете на 1 мл эритроцитов. Активность супероксиддисмутазы определяли нитротетразолиевым синим (НТС) в расчете на 1 мл эритроцитов [11]. Супероксидпродуцирующая активность супрола определялась методом НТС по приросту оптического поглощения образовавшегося формазана в расчете на 1 мл сыворотки [12].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли по методу Стьюдента-Фишера.

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования позволили установить, что в крови больных с симптоматической ДГП по сравнению с контролем происходят достаточно выраженные изменения в содержании как антиоксидантных, так и прооксидантных металлопротеинов (таблица).



Уровень металлопротеинов крови у больных симптоматической ДГП

| Металлопротеины                                   | Содержание металлопротеинов в крови в % |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Цитохром В-5                                      | - 14,2*                                 |
| Цитохром В-558 III                                | + 123,3                                 |
| Цитохром В-558 IV                                 | + 80                                    |
| Цитохром В'-558                                   | + 72,5                                  |
| Супрол                                            | + 206,6                                 |
| O <sub>2</sub> - продуцирующая активность супрола | + 39,9                                  |
| Cu, Zn – супероксиддисмутаза                      | - 6*                                    |
| Каталаза                                          | + 13                                    |
| Церулоплазмин                                     | - 50                                    |
| Трансферрин                                       | - 40                                    |

*Примечание.* Изменения представлены в процентах от контроля. Звездочкой отмечены статистически недостоверные изменения ( $P > 0,05$ ).

Из выявленных при ДГП изменений в содержании в крови металлопротеинов необходимо отметить достаточно выраженное повышение уровня прооксидантных металлопротеинов и наряду с этим снижение уровня некоторых антиоксидантных металлопротеинов. За исключением цитохрома В-5, содержание в крови остальных цитохромов — В-558 IV, В'-558 и особенно В-558 III по сравнению с контролем при ДГП значительно повышается, между тем как их роль в системах продуцирования свободных кислородных радикалов весьма велика [9]. При ДГП значительно повышается и уровень супрола — супероксидпродуцирующего липопротеина сыворотки крови, способного индуцировать липидную перекисидацию образуемыми им свободными кислородными радикалами. При ДГП выявлено более значительное повышение содержания супрола в крови (+206,6%), по сравнению с супероксидпродуцирующей активностью (+39,9%), что, возможно, объясняется частичным снижением его активности антиоксидантными системами организма.

При ДГП одновременно с повышением активности прооксидантных металлопротеинов наблюдается заметное снижение содержания в крови антиоксидантных металлопротеинов (церулоплазмин, трансферрин), а активность Cu-, Zn-супероксиддисмутазы и каталазы при ДГП оказывается, по-видимому, недостаточной для предотвращения или уменьшения в организме свободнорадикальных процессов. Не исключено, что именно эти изменения уровня антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов лежат в основе повышенной при ДГП липидной перекисидации [4], находящей свое отражение в изменении чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов и соответственно — в развитии динамического компонента обструкции.

Поступила 16.12.99



**ԱՐՅԱՆ ՄԵԶ ՀԱԿԱՆ ԵՎ ՊՐՈՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՄԵՏԱՂԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ  
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՇԱԳԱՆԱԿԱԳԵՂՋԻ  
ԲԱՐՈՐԱԿ ԳԵՐԱՃԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Յու.Գ. Չոհրաբյան, Ռ.Ռ. Բորոյան, Մ.Ա. Սիմոնյան, Գ.Մ. Սիմոնյան**

Շագանակագեղձի բարորակ գերաճի ժամանակ հիվանդների արյան մեջ հայտնաբերվել է պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների (սուպրոլ, ցիտոքրոմ, B-558 III, B-558 IV, B'-558) մակարդակի զգալի բարձրացում և միաժամանակ հակաօքսիդանտային մետաղապրոտեինների (Cu, Zn-սուպերօքսիդդիսմուտազ, ցերուլոպլազմին, տրանսֆերին) մակարդակի իջեցում, ինչպես նաև կատալազ ֆերմենտի ակտիվության նվազում: Մետաղապրոտեինների քանակական փոփոխությունները արյան մեջ շագանակագեղձի բարորակ գերաճի ժամանակ կարող են դիտվել որպես կարևորագույն պաթոգենետիկ մեխանիզմներ, որոնք պետք է հաշվի առնվեն այս հիվանդությանը տառապող հիվանդների դեղորայքային և վիրահատական բուժման ժամանակ:

**ENDOGENOUS PRO- AND ANTIOXIDANT METALLOPROTEINS CONTENTS  
IN THE BLOOD AT BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA**

**Yu.G.Zohrabian, R.R.Boroyan, M.A.Simonian, G.M.Simonian<sup>21</sup>**

A significant increase in the amount of prooxidant (suprol, cytochromes B-558 III, B-558 IV, B'-558) and decrease in the amount of antioxidant (Cu-, Zn-superoxide dismutase, ceruloplasmin, transferrin) metalloproteins in the blood were observed in patients with benign prostatic hyperplasia before conduction of the therapy.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симонян Р.М.* Биохимия, 1996, 61, с. 932.
2. *Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В.* Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобр. N 341. Ереван, 1997.
3. *Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М.* Биохимия, 1995, 60, с. 1977.
4. *Эдилян М.М.* Дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1996.
5. *Caine M., Pfau A., Perlberg S.* Br. J. Urol., 1976, 48, p. 255.
6. *Chapple C.R.* Br. J. Urol., 1998, 81, 1, p. 34.
7. *Cuess H.A.* In: Epidemiology of prostatic disease. Berlin, 1995, p. 121.
8. *Gup D.I., Shapiro E., Baumann M., Lepor H.* J. Urol., 1986, 136, p. 1.
9. *Kanegasaki S.* Hum. Cell., 1993, 6, p. 245.
10. *Lepor H.* Br. J. Urol., 1998, 81, 1, p. 29.
11. *Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
12. *Sergent O., Morel I., Chevanne M., Cillard J.* Biochem. Mol. Biol. Int., 1995, 35, p. 575.



## МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Т.Г.Торгомян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,  
кафедра хирургических болезней N1; МЦ Эребуни/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, тиреотоксикоз, анаприлин

Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из частых и основных осложнений при заболеваниях щитовидной железы. В генезе патологии сердца при тиреотоксикозе имеет значение длительная гиперфункция миокарда и непосредственное токсическое воздействие гиперпродукции гормонов щитовидной железы на миокард. Эти патогенетические механизмы играют важную роль в развитии «тиреотоксического сердца» [1–3,8]. В свою очередь нарушения миокардиальной функции и внутрисердечной гемодинамики во многом определяют клиническую симптоматику тиреотоксикоза. Состояние сердечно-сосудистой системы в отдаленные сроки после тотальной и субтотальной струмэктомии является одним из основных критериев оценки эффективности хирургического лечения данных больных [16,17]. Известно, что при различных патологиях важным показателем начальных нарушений миокардиальной функции является диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ, которая зачастую предшествует систолической дисфункции [12,13].

В нашем предыдущем исследовании было показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ является ранним прогностическим маркером миокардиальной функции у больных с тиреотоксикозом при сохранной сократимости миокарда [7].

Учитывая вышеизложенное, мы задались целью изучить динамику изменений систолической и диастолической функций ЛЖ у больных с тиреотоксикозом в различные сроки послеоперационного периода.

### Материал и методы

Обследовано 40 больных в возрасте 20–60 лет с тиреотоксикозом, имеющих диффузное и/или очаговое поражение щитовидной железы. У всех больных тиреотоксикоз был подтвержден клинически и лаборатор-



но. Определение содержания гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) производилось радиоиммунологическим методом стандартными коммерческими наборами. Все больные с тиреотоксикозом с последующей субтотальной струмэктомией были рандомизированы на две группы: первую группу составили 14 больных с тиреотоксикозом, которые в послеоперационном периоде продолжали получать фармакотерапию  $\beta$ -адреноблокаторами; вторую группу — 26 больных, которые в послеоперационном периоде не получали фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокаторами. Больных обследовали до и спустя 6 и 12 мес. после операции. Диастолическая и систолическая функции изучались эхокардиографически (на аппарате Ultramark 9). Рассчитывали конечносистолический и диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ в %), степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систолу (%  $\Delta S$ ) [9,18]. Оценку диастолической функции ЛЖ проводили в режиме импульсной доплерэхокардиографии 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 показатели:  $M_1$  — максимальная скорость раннего диастолического пика и  $M_2$  — максимальная скорость систолы предсердия, отношение  $M_1/M_2$ , DecTime — время замедления раннего диастолического наполнения, IVRT — время изоволюмического расслабления [18]. Массу миокарда ЛЖ вычисляли по формуле Devereux R.B. [10].

Все больные в дооперационном периоде получали антитиреоидную терапию и анаприлин. Начальная доза анаприлина — 40 мг/сут, повышалась в течение двух недель до достижения ЧСС менее 70 уд/мин и/или АД до 100/70 мм рт. ст. Увеличение дозы анаприлина до 120 мг/сут отмечалось у 6 больных. Вторая группа больных по исходным показателям диастолической дисфункции ЛЖ не отличалась от первой статистической достоверностью.

### Результаты и обсуждение

У больных с тиреотоксикозом с сохранной систолической функцией ЛЖ при первичном осмотре выявлены изменения, свидетельствующие о нарушении внутрисердечной гемодинамики, в частности диастолической функции ЛЖ, которое выражается замедлением скорости раннедиастолического наполнения (более 120 мсек), уменьшением времени изоволюмического расслабления и изменением скорости потоков  $M_1$ ,  $M_2$ .

У больных с тиреотоксикозом, получавших длительную терапию анаприлином, в послеоперационном периоде через 6 месяцев были выявлены изменения, свидетельствующие о частичном восстановлении внутрисердечной гемодинамики. Как видно из таблицы, после 6-месячной терапии анаприлином наблюдается уменьшение времени раннего диастолического наполнения и увеличение времени изоволюмического рас-



слабления. При этом прослеживаются признаки нарушения диастолического наполнения, проявляющиеся сохранением отношения  $M_1/M_2$ . Диастолическая дисфункция ЛЖ у этих больных, как и при первичном осмотре, проявляется уменьшением отношения  $M_1/M_2$ , что обусловлено снижением градиента давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, уменьшением скорости потока  $M_1$  и компенсаторным увеличением наполнения в позднюю диастолу, что выражается увеличением скорости потока  $M_2$ .

Таблица

| Показатели<br>ЭхоКГ | Предопераци-<br>онный период | Послеоперационный период |                   |                  |                   |
|---------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                     |                              | 6 мес.                   |                   | 12 мес.          |                   |
|                     |                              | I группа<br>n=14         | II группа<br>n=26 | I группа<br>n=14 | II группа<br>n=26 |
| ММЛЖ (г)            | 162.26±3.8                   | 161.4±2.4                | 160.03±2.8        | 137.4±3.23       | 158.9±1.8         |
| ФВ %                | 63.87±2.04                   | 57.28±1.89               | 63.88±1.9         | 58.07±1.43       | 64.19±3.03        |
| КДРЛЖ (см)          | 4.84±0.18                    | 4.7±0.17                 | 4.8±0.22          | 4.47±0.24        | 4.8±0.09          |
| $M_1$ (см/сек)      | 63.7±2.71                    | 69.3±1.43                | 62.6±3.1          | 82.35±2.6        | 63.53±1.2         |
| $M_2$ (см/сек)      | 71.1±3.5                     | 73.85±4.29               | 70.8±1.6          | 56.07±1.6        | 71.1±1.6          |
| $M_1/M_2$           | 0.99±0.12                    | 0.96±0.25                | 0.97±0.34         | 1.49±0.21        | 0.98±0.4          |
| DecTime (мсек)      | 160.25±8.87                  | 144.3±7.6                | 156.1±6.56        | 120.7±6.15       | 154.2±4.7         |
| IVRT (мсек)         | 57.0±3.5                     | 70.7±1.57                | 59.61±1.5         | 76.4±1.9         | 60.4±1.5          |

В период 12-месячной терапии наблюдалась тенденция, направленная на восстановление структуры диастолического наполнения, что проявляется увеличением скорости раннедиастолического наполнения, уменьшением времени раннедиастолического наполнения, нормализацией периода изоволюмического расслабления.

У больных второй группы, не получавших в послеоперационном периоде анаприлин, в период 6 и 12 мес. наблюдалось сохранение диастолической дисфункции ЛЖ, проявлявшейся как нарушением структуры наполнения ЛЖ (уменьшением отношения  $M_1/M_2$ ), так и уменьшением периода расслабления и увеличением времени раннедиастолического наполнения (таблица).

Следует отметить, что у всех больных с тиреотоксикозом наблюдались гипертрофия миокарда ЛЖ по концентрическому типу и увеличение массы миокарда, несмотря на сохранность систолической функции при первичном осмотре. Указанные структурные изменения мио-



карда ЛЖ после 12 месяцев наблюдения не претерпели статистически достоверных изменений у больных второй группы, не получавших терапию анаприлином. Вместе с тем у больных первой группы, получавших длительную терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, наблюдался регресс гипертрофии и уменьшение массы миокарда (рисунок). Указанное обстоятельство свидетельствует, что характер и особенности поражения миокарда при тиреотоксикозе обусловлены структурными изменениями, а не дисфункцией миокарда.

Полученные данные о важной роли изменения массы миокарда имеют большое патофизиологическое значение и определяют патогенетическую оправданность фармакотерапии. Отсутствие структурно-функциональных изменений миокарда через 12 мес. в послеоперационном периоде при стабилизации гормонального статуса свидетельствует, возможно, об иных патогенетических механизмах дисфункции миокарда.



Рис. Динамика изменения массы миокарда в послеоперационном периоде

Известно, что масса миокарда является важным прогностическим маркером клинического состояния и выживаемости при дисфункции миокарда [13]. Существенное влияние на увеличение массы миокарда оказывает не только перегрузка давлением, но и активация симпатoadреналовой [5,6,11,14], ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [19,20], местных гуморальных факторов [4,17]. Активация указанных механизмов имеет важное патогенетическое значение при поражении миокарда у больных с тиреотоксикозом [4,5,15], несмотря на стабилизацию гормонального статуса. Данные механизмы, имеющие адаптационно-компенсаторное значение на начальных стадиях тиреотоксикоза, впоследствии приобретают патологическую значимость, способствуя увеличению массы и гипертрофии миокарда при тиреотоксикозе.

Как известно, длительное положительное инотропное влияние на миокард со стороны ряда эндокринных активаторов, в том числе и симпатoadреналовой системы, способствует увеличению массы и развитию дисфункции миокарда при тиреотоксикозе [5,11,13]. Данное обстоятельство дает основание для фармакотерапии, направленной на снижение



инотропной активности, потребности миокарда в кислороде, уменьшение степени его гипертрофии.

Результаты наших исследований показали, что несмотря на стабилизацию гормонального уровня дисфункция ЛЖ может сохраняться длительно, что обусловлено структурными изменениями миокарда в виде увеличения массы и развития гипертрофии. Длительная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами в послеоперационном периоде у больных с тиреотоксикозом, направленная на блокирование симпатoadреналовой системы, является эффективной для восстановления функции и структуры миокарда, тогда как кратковременная терапия не приводит к полному восстановлению диастолической функции миокарда.

Поступила 29.07.99

**ԹԻՐԵՈՏՈՔՍԻԿՈԶՈՎ ՎԻՐԱՀԱՏՎԱԾ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ  
ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՖԱԽՆԿՑԻԱՆ**

**Տ.Գ.Թորգոմյան**

Միտո-անոթային համակարգի ախտահարումը վահանագեղձի հիվանդությունների ժամանակ հանդիսանում է ամենահաճախակի հանդիպող բարդություններից:

Թիրեոտոքսիկոզով 40 հիվանդների հետազոտությունը ցույց տվեց, որ չնայած հորմոնալ մակարդակի կանոնավորմանը, ծախս փորոքային դիսֆունկցիան կարող է պահպանվել երկարատև ժամանակ, ինչը պայմանավորված է սրտամկանի կառուցվածքային փոփոխություններով, արտահայտված զանգվածի մեծացմամբ և գերաճի զարգացմամբ: Միայն  $\beta$ -ադրենալոկատորներով հետվիրահատական երկարատև բուժումը կարող է արդյունավետ լինել թիրեոտոքսիկոզով հիվանդների համար, այն դեպքում երբ կարճատև բուժման ժամանակ չի նկատվում սրտամկանի դիստոֆիկ ֆունկցիայի լրիվ վերականգնում:

**THE MYOCARDIAL FUNCTION OF OPERATED PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS**

**T.G.Torgomian**

The cardiovascular affection is one of the most frequent and common complications of diseases of thyroid gland.

The results of the investigation of 40 patients with thyrotoxicosis have shown that despite normalization of the hormonal level, the left ventricular dysfunction can maintain for a long time, due to the structural changes of the myocardium expressed by increase in the mass and development of hypertrophy. Only a long-lasting therapy with  $\beta$ -adrenoblocking agents in postsurgical period is efficient for patients with thyrotoxicosis, whereas the short-term therapy does not lead to complete recovery of the diastolic function of myocardium.



# ЛИТЕРАТУРА

1. Гольбер Л.М., Кандрор В.И. Тиреотоксическое сердце. М., 1972.
2. Гольбер Л.М., Кандрор В.И., Крюкова И.В. Гипертиреоз и симпатoadренальная система. Обзорная информация ВНИИМИ (под ред. Л.М. Гольбер) М., 1978.
3. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М., 1989.
4. Левина Л.И., Сомова Л.В., Самсонова И.В. Патология внутренних органов при нейрогормональных и обменных нарушениях. Сб. научных трудов. Л., 1988.
5. Ром-Богуславская Е.С. Динамика развития тиреотоксического сердца (клинико-физиологические сопоставления). Автореф. дис., Харьков, 1974.
6. Ром-Богуславская Е.С., Гальницкая В.Ю., Щербакова В.С. и др. Эндокринология. Киев, 1984, 14, с. 57.
7. Сисакян А.С., Торгомян Т.Г. Мед. наука Армении НАН., 1999, т. XXXIX, 2, с. 90.
8. Amidi M. Cardiovasc. Rev. Rep., 5, p. 833.
9. Bullett A. Amer. J. of Cardiology, 1980, 36, p. 738.
10. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Amer. J. Cardiology, 1987, 57, p. 455.
11. Dillmann W.H. Amer. J. Med., 1990, 88, p. 626.
12. Fowler M.B., Laser T.A., Hopkins G.L. Circulation, 1986, 74, p. 1290.
13. Fount F.M., Slominski J.M., Tarazi R.C. J. Amer. Coll. Cardiology, 1984, 3, p. 1500.
14. Habt J. Prog. Cardiovasc. Dis., 1974, 17, p. 73.
15. Greenberg B., Quinones M.A. et al. Circulation, 1995, 91, 10, p. 2573.
16. Klein I. Amer. J. Med., 1990, 88.
17. Policar R., Burger A.G., Scherrer U. et al. Circulation, 1993, 87, p. 1435.
18. Schiller N.B., Shah P.M. J. Amer. Soc. Echocardiography, 1989, 2, p. 358.
19. Sigesch H.H., Cambell S.E. Weber. European Heart J., 1996, 17, p. 471.
20. Uora H., Nealy B.H., Stewan K.R. et. al. Circ. Res., 1990, 66, p.883.



## ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Р.А.Майрапетян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,  
кафедра внутренних болезней N2/  
375073 Ереван, ул. Маркаряна, 6*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, функциональные пробы, ЭКГ

Общеизвестно, что для ранней диагностики немых форм ишемической болезни сердца (ИБС) важное значение имеют нагрузочные пробы [2,3,11]. Оценка результатов нагрузочных проб в основном определяется динамикой интервала ST — конечной части желудочкового комплекса. Как показали наши наблюдения, а также литературные данные, интервал ST не обладает большой чувствительностью и чтобы добиться его динамики, нередко требуется применять большие нагрузки [4,10]. Применение же больших нагрузок у больных с ИБС таит в себе определенную опасность, так как иногда при этом возникают приступы стенокардии и даже случаи фибрилляции желудочков с развитием клинической смерти [1].

В наших предыдущих работах изложены первые результаты применения нового интегрально-аналитического метода оценки электрокардиографических (ЭКГ) сдвигов после применения нагрузочных проб [7–9]. Как показали наши наблюдения, интегралы конечной части желудочкового комплекса ST-T проявляют большую чувствительность и претерпевают значительные сдвиги после применения даже малых нагрузок (150–300 кгм/мин). Сопоставление этих сдвигов у больных ИБС с положительной реакцией на нагрузочные пробы традиционным методом оценки результатов позволило разработать критерии оценки положительных результатов, намного превышающие по чувствительности общепринятые методы оценки.

Указанный метод интегрального анализа дает возможность не только в общем оценить результат пробы положительно или отрицательно, но и количественно определить степень реакции, выявить эпицентры скрытых участков коронарных нарушений в разных прекардиальных отведениях. Эти сдвиги у больных ИБС по сравнению со здоровыми настолько выражены, что держатся после пробы довольно продолжительное время,



открывая новые возможности для изучения восстановительных процессов в сердечной мышце после применения нагрузочных проб.

Как описывалось выше, сдвиги интервала ST, которыми пользуются во всем мире для оценки результатов нагрузочных проб, не только малочувствительны, но и очень недолговечны, что не дает возможности изучить все нюансы процессов восстановления в сердечной мышце, что, несомненно, имеет важное значение.

Исходя из этого, мы впервые поставили перед собой задачу, пользуясь интегрально-аналитическим методом оценки [5,6], тщательно изучить процессы восстановления при ИБС после применения нагрузочных проб.

Под нашим наблюдением находилось 150 обследуемых, из которых у 55 после нагрузочных проб была констатирована положительная реакция на нагрузочную пробу.

ЭКГ обследование проводилось до нагрузки, непосредственно после нее и на 1, 3, 5 и 10-й мин восстановительного периода.

Как показали наши исследования, сумма интегралов ST-T в шести прекардиальных отведениях в течение 10 мин восстановительного периода колеблется в довольно широком диапазоне — от 8 до 484 мм<sup>2</sup>. Отсюда возникает необходимость изучения тех предпосылок, которые лежат в его основе. Первым долгом нас интересует, какая взаимосвязь существует между величинами реакции на нагрузку и восстановительного периода. Наши наблюдения показали, что, чем меньше реакция на нагрузку, тем быстрее идет восстановительный процесс и, наоборот, чем значительнее прирост интеграла ST-T после нагрузки, тем медленнее протекает процесс восстановления. Однако при ближайшем рассмотрении оказывается, что не всегда эта закономерность соответствует действительности. Так, в некоторых случаях при малой реакции на нагрузку имеется значительная сумма интегралов ST-T в восстановительном периоде, и наоборот.

Таким образом, восстановительный период не всегда находится в зависимости от величины первоначального прироста. Это, по всей вероятности, указывает на то, что в восстановительном периоде, помимо первоначальной реакции на нагрузку, играют роль и другие факторы, как например, состояние сердечной мышцы и метаболические процессы, лежащие в основе этого периода. Представляет также большой интерес то, что процесс восстановления в разных прекардиальных отведениях идет по-разному и имеются различные соотношения между первоначальной реакцией на нагрузку и показателями восстановительного процесса.

Нами отмечено также и другое весьма интересное явление. У 28 больных из 55 в 77 отведениях наблюдается парадоксальная реакция — в восстановительном периоде происшедшие сдвиги по сравнению с первоначальной реакцией не только не уменьшаются, но и увеличиваются, иногда в значительной степени. Это наводит на мысль, что в разных от-



ведениях, т.е. в различных участках сердечной мышцы, процессы восстановления после применения одной и той же нагрузки протекают совершенно по-разному. Это указывает на неоднородность метаболических процессов, протекающих в разных участках сердечной мышцы и лежащих в основе такого тонкого процесса, как восстановление исходного состояния. В наших случаях у 37 больных из 55 в 108 отведениях даже на 10-й мин полное восстановление исходного состояния отсутствовало.

Помимо этого, нами выявлена четкая взаимосвязь между степенью прироста частоты сердечных сокращений и изменениями интеграла ST-T в восстановительном периоде. Оказалось, что, чем больше отстает процесс восстановления интеграла ST-T, тем соответственно больше отстает и восстановление частоты сердечных сокращений, то есть между этими двумя показателями существует явная корреляционная взаимосвязь.

Приведем примеры.

*Больной Х.П., 68 лет, с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения, ф/к II.* После проведения велоэргометрической функциональной пробы с нагрузкой 300 кгм/мин констатирована выраженная положительная реакция традиционным методом на основании смещения интервала ST в грудных отведениях V2, V3, V4, V5, V6.

Интегрально-аналитическим методом выявлена выраженная положительная реакция в отведениях V2, V3, V4, V5, V6, наиболее выраженная в V3 ( $-38 \text{ мм}^2$ ) с вовлечением соседних участков V2 ( $-22 \text{ мм}^2$ ) и V4 ( $-34 \text{ мм}^2$ ), что можно рассматривать как общую патологическую зону коронарной недостаточности. Далее в V5 реакция уменьшается, но остается положительной ( $-16 \text{ мм}^2$ ), а в отведении V6 наблюдается более выраженная положительная реакция ( $-20 \text{ мм}^2$ ), что указывает на то, что это уже самостоятельная зона коронарной недостаточности.

Таким образом, у данного больного имеются две зоны — 2 эпицентра коронарной недостаточности: одна — в V2, V3, V4 и другая, ограниченная зона, в V6.

Представляет особый интерес восстановительный процесс. Во-первых, очень большая сумма интегралов ST-T в восстановительном периоде ( $484 \text{ мм}^2$ ) указывает на то, что этот период резко затягивается. В отведениях V2, V3 имеется резко выраженная парадоксальная реакция, когда патологические отклонения ST-T на 1, 3, 5-й мин значительно превосходят величину первоначальной реакции на нагрузку. Подобные же явления, но в менее выраженной степени, отмечены также в отведениях V4, V5 и V6.

Таким образом, у данного больного выявляется не только выраженная скрытая коронарная недостаточность, но и резкая задержка восстановления патологической реакции с парадоксальными проявлениями (рис. 1).



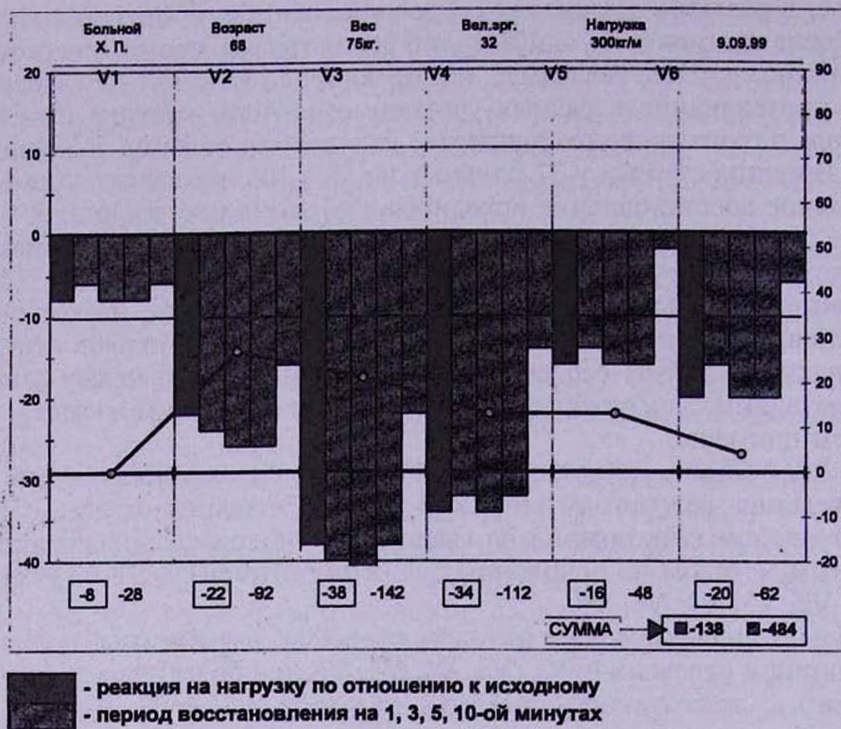


Рис. 1

Больной О.Г., 60 лет с диагнозом ИБС, диффузный кардиосклероз, экстрасистолическая аритмия. При проведении непрерывно возрастающей велоэргометрической нагрузочной пробы (300, затем 450 кгм/мин) констатируется положительная реакция традиционным методом на нагрузку 450 кгм/мин на основании смещения интервала ST в отведениях V4, V5, V6. Интегральный метод позволил выявить у больного выраженную положительную реакцию уже при нагрузке 300 кгм/мин с эпицентром в V4 ( $-24 \text{ мм}^2$ ) с вовлечением в патологический процесс V2 и V3, что указывает на наличие довольно широкой зоны скрытой коронарной недостаточности. Следует отметить, что восстановительный период довольно затяжной ( $225 \text{ мм}^2$ ), особенно в отведении V2, а в отведениях V3 и V4 он не особенно задерживается, полное восстановление исходного состояния наступает на 10-й мин, хотя на 3-й мин наблюдается резко выраженная парадоксальная реакция, когда уменьшенные на первой минуте отклонения ST-T снова резко увеличиваются, значительно превосходя величину первоначальных отклонений от нагрузки.

Представляет интерес и характер отклонений в отведении V5, где первоначальная реакция на нагрузку отрицательная, но на 3-, 5-й мин восстановления наблюдается парадоксальная реакция, значительно превышающая величину первоначальной реакции на нагрузку (рис. 2).



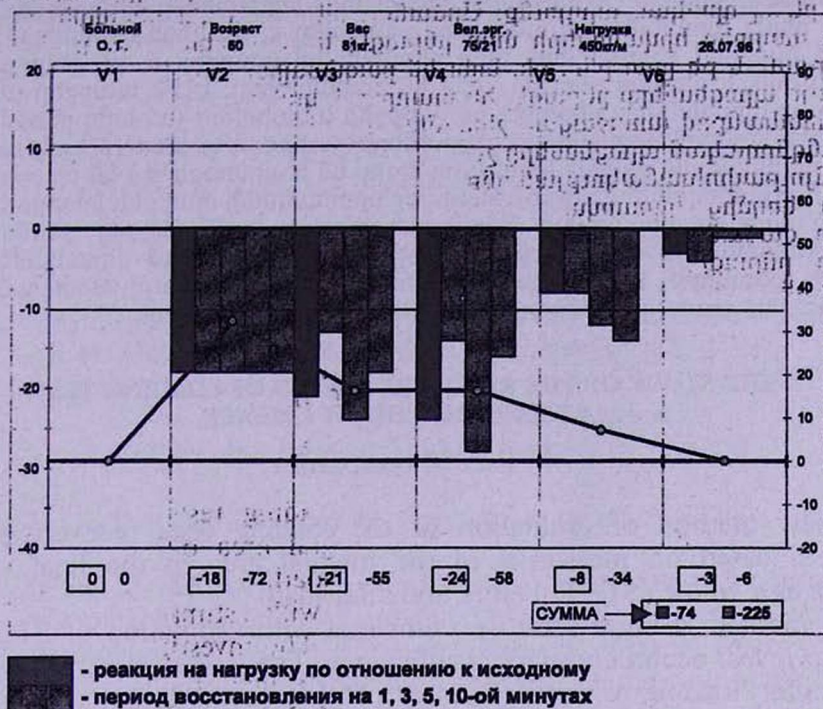


Рис. 2

Таким образом, интегрально-аналитический метод открывает новые возможности для изучения тонких процессов, протекающих в различных участках сердечной мышцы и обуславливающих темп и характер периода восстановления после применения нагрузки.

Поступила 10.10.99

# ԲԵՈՒՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ՓՈՐՁԵՐԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՆՈՂԱԿԱՆ ԸՆԹԱՅՔԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ռ.Ա. Մայրապետյան

Բեռնվածության փորձերի արդյունքների գնահատումը առ այսօր հիմնականում կատարվում է էլեկտրագրի (ԷՍԳ) ST հատվածի շեղումների հիման վրա:

Բանի որ ST հատվածի շեղումները տեղի են ունենում միայն մեծ բեռնվածության պայմաններում, ուստի քիչ չեն անցանկալի հետևանքները: Բացի այդ, ST հատվածի շեղումները շատ կարճատև են և հնարավորություն չեն ընձեռնում ուսումնասիրել վերականգնողական պրոցեսի ընթացքը:

Բեռնվածության փորձերի արդյունքը գնահատելու համար առաջին անգամ կիրառվել է Ռ.Ղ. Մտամբուլցյանի կողմից մշակված ինտեգրալ-վերլուծական մեթոդը, որը հնարավորություն է տվել ոչ միայն զգալի կերպով բարձրացնել սրտի իշեմիկ հիվանդության քաքնված և համր ձևերի վաղ հայտնաբերումը փոքր բեռնվածության փորձերի օգնությամբ, այլև ուսումնասիրել վերականգնողական պրոցեսների ընթացքը, որը մինչև այժմ չի կատարվել մեթոդի բացակայության հետևանքով:



Ուսումնասիրվել է 55 հիվանդ, որոնց մոտ մեր կողմից կիրառված մեթոդը ի հայտ է բերել դրական արդյունք: Արձանագրվել է, որ վերականգնողական պրոցեսները տարբեր հիվանդների մոտ ընթացել են տարբեր և, թե ըստ արտահայտվածության, և թե ըստ բնույթի, եղել են բազմապիսի: ԷՍԳ տարբեր արտածումներում այդ պրոցեսները ընթացել են տարբեր և կախված չեն եղել բեռնվածության փորձի հետևանքով առաջացած շեղումների չափից: Սա խոսում է այն մասին, որ վերականգնողական պրոցեսները շատ նուրբ են և արտացոլում են սրտամկանի վիճակը և նյութափոխանակության ընթացքը սրտամկանի տարբեր հատվածներում:

Մեր կողմից կիրառված ինտեգրալ-վերլուծական մեթոդը բեռնվածության փորձերի ժամանակ նոր հնարավորություններ է ստեղծում վերականգնողական պրոցեսի ընթացքի ուսումնասիրության, ինչպես նաև այդ պրոցեսների վրա արդյունավետ բուժական մերժողություններ մշակելու համար:

## THE STUDY OF THE RECOVERY PERIOD OF LOADING TESTS AT ISCHEMIC HEART DISEASE

R.A. Mayrapetian

A new method of evaluation of the loading tests recovery process is suggested, based on measuring of the integral area of the final ventricular complex as a whole (ST-T) before and after load.

The method is more sensitive compared with estimation of ST shift, and allows to reveal occult coronary insufficiency. The investigation of the recovery period after loading with application of this method allows to detect the slightest processes going on in the myocardium in patients with occult coronary insufficiency.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г., Оганесян Л.С. Современные методы функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. Ереван, 1990.
2. Аронов Д.М. Болезни сердца и сосудов. М., 1992, 292.
3. Лупанов В.П. Кардиология, 1984, 4, с. 119.
4. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М., 1988.
5. Стамболцян Р.П. и др. Новый метод прямого измерения интегралов компонентов электрокардиограммы. Авторское свидетельство N А61 В 5/00, 1997г.
6. Стамболцян Р.П. и др. Планиметрический метод количественного анализа электрокардиограммы. Ереван, 1981.
7. Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А. Новый метод оценки динамики электрокардиографических сдвигов при нагрузочных пробах. Сб. науч. трудов. Ереван, 1998.
8. Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А. О новом методе оценки результатов нагрузочных проб при ишемической болезни сердца. Международный симпозиум. Тезисы. Ереван, 1999.
9. Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А. Мед. наука Армении НАН РА, 1998, 1-2, с. 112.
10. Пхвацибая Н.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М., 1978.
11. Beller G.A., Gibson R.S. Progr. Cardiovasc. Dis., 1987, 29, p. 241.



## SOME HEALTH INDICES UNDER CONDITIONS OF LEAD CONTAMINATION OF THE ENVIRONMENT AND INDUSTRIAL AREAS

E.A.Babayan, V.Y.Kogan, R.D.Hovhanessian, V.V.Gabuchian, R.A.Burnazian  
(*Institute of General Hygiene and Occupational Diseases*);

L.A. Saryan (*Aurora Consolidated Laboratories, West Allis, WI, USA*);

R.H. Gurdikian (*Kaiser Engineering, Fairfax, VA, USA*);

A.K.Saghatelian (*Center for Ecological-Noosphere Studies of the NAS RA*);

S. H. Mkrtchian (*Yerevan Medical University*)

2, Koryun str., Yerevan 375025, Republic of Armenia

**Key words:** lead, pollution, workplace, environment, health condition

Lead, being in the list of the most spread environmental pollutants and having polytropic effect, damages nervous system, the process of hemoglobin synthesis, cardiovascular system, liver and kidneys, induces reproductive disturbances. The problem of lead pollution is urgent worldwide and particularly for highly developed countries.

Lead has been mined and used in Armenia since ancient times. During excavations at the Metsamor metallurgical complex located near Yerevan, which dates to the 3rd and 2nd millenniums BC, several leaded alloys have been discovered. Four of nine different alloy types discovered were found to contain lead; these were lead and copper; a leaded bronze containing copper, tin and lead; a leaded brass containing copper, zinc and lead; and a leaded bronze containing copper, lead, zinc and tin.

In ancient Armenia, lead was used in construction, for the joining of water pipes, as an alloy constituent in coinage, and for the manufacture of ceramics. In ancient and medieval manuscripts, there exist a number of prescription for the compounding of leaded paints and medicines. In the late middle ages lead was used for the manufacture of bullets and for fishing net weights. For centuries, mining complexes in Armenia have been operated where lead or leaded ore was extracted and processed into metal [1].

Accordingly, hygienic issues connected with wide lead usage existed in the past, which today are recognized as serious ecological and hygienic problems [5-8]. Various branches of modern industry, as well as the development of automobile transportation, have resulted in the deposition of large amounts of lead in the human environment. In the past contamination of the environment of Armenia by lead has not received the necessary attention. In order to fill this gap, our joint Armenian and American team initiated research on this issue.



## Materials and Methods

Industrial establishments in the cities of Yerevan, Byureghavan, and Garinavan were studied, and the environmental contamination in Yerevan and Byureghavan was assessed. Workplace air samples, drinking water, soil, paint samples from dwellings and public buildings, and settled dust samples were obtained and determined for lead content. A series of studies have been carried out in some environmental objects in the earthquake zone of Armenia, too (Spitak, Gyumri, Akhurian).

Blood samples from 143 industrial workers, as well as 252 children and 47 adults from industrial districts were analyzed for blood lead, and if possible for erythrocyte protoporphyrin and hemoglobin. A group of 73 exposed male workers (and 26 controls) were studied for the effect of exposure on gonadotropic hormones, and on 14 male workers the morphology of sperm was examined.

Altogether, 442 blood samples, 110 samples of settled dust taken from dwelling houses (83) and industrial areas (27), 90 samples of paint, 97 samples of atmospheric air, 89 samples from working zone, 89 soil and 21 water samples were analyzed for lead using flame or Zeeman-corrected graphite furnace atomic absorption spectrophotometric methods. Hormone levels were studied using immunoenzymatic methods. Data was statistically analyzed using "T" and chi-square criteria.

## Results and Discussion

### *Lead in atmospheric air*

In the 1980s, the lead content of outdoor air in the industrial cities of Armenia - Yerevan, Vanadzor, Alaverdi, Hrazdan, and others - exceeded the Soviet maximum permissible level of  $0.3 \text{ mcg/m}^3$  by as much as 4 to 5 times. In 1991-1992, during the economic blockade of Armenia, lead emissions decreased as a result of reduced industrial activity and transportation (table 1).

Table 1

Lead content in atmospheric air

| City        | Year | Number of samples | Determined (%) | Range ( $\text{mcg/m}^3$ ) | Average ( $\text{mcg/m}^3$ ) |
|-------------|------|-------------------|----------------|----------------------------|------------------------------|
| Yerevan     | 1992 | 72                | 4.17           | 0-1                        | 0.4                          |
|             | 1995 | 15                | 73.3           | 0-1.8                      | 0.997                        |
| Byureghavan | 1996 | 10                | 40             | 0.5-0.9                    | 0.72                         |

For example, in 1989 automotive emissions amounted to 500,000 tons and the level of lead in air varied from 0.21 to  $3.0 \text{ mcg/m}^3$ . By 1992 emissions decreased to 50,000 tons, and lead could be detected in only 4% of the samples collected, at levels mostly of 0.1 to  $0.4 \text{ mcg/m}^3$  to a maximum of  $1.0 \text{ mcg/m}^3$ . By 1995 industrial and transport activity had increased, resulting in emissions



of 204,000 tons [2]. Lead was then detected in 73.3 % of samples studied and at higher concentrations, averaging about  $1.0 \text{ mcg/m}^3$ . In Byureghavan, a lead crystal industry center, lead was detected in 40 % of air samples taken, at levels of 0.5 to  $0.89 \text{ mcg/m}^3$ . In the classrooms of a school located 300 meters away from the crystal factory, lead levels in the air were still 0.3 to  $1.0 \text{ mcg/m}^3$ .

Samples of settled dust (table 2) taken from the school and nearby buildings at Byureghavan showed significant levels of lead contamination ranging from 115-462  $\text{mcg/m}^2$  in classrooms, 450-600  $\text{mcg/m}^2$  in dormitories, and 357-756  $\text{mcg/m}^2$  in the cafeteria. In homes, surface dust lead content ranged from 385-1300  $\text{mcg/m}^2$ , and a nearby clinic and a store levels in surface dust ranged from 800-1700  $\text{mcg/m}^2$ .

Samples of settled dust taken from homes and public buildings in Yerevan in 1993 showed surface lead level in the range of 150-1100  $\text{mcg/m}^2$ .

Ecological research conducted in Yerevan showed that snow cover was 10 times more contaminated with metals than the underlying soil. The anthropogenic flow of lead to the soil which in 1989 amounted to  $114 \text{ kg/km}^2$  had declined to  $18 \text{ kg/km}^2$  in 1995, reflecting the considerable decline in industrial and transport activity.

Table 2

Lead contents in the air and settled dust samples taken inside dwelling and public houses

| City                          | Number of samples | Determined | Range ( $\text{mcg/m}^2$ ) | Average ( $\text{mcg/m}^2$ ) |
|-------------------------------|-------------------|------------|----------------------------|------------------------------|
| Byureghavan                   |                   |            |                            |                              |
| a) Air                        | 8                 | 8          | 0.3-1.0                    | 0.8                          |
| b) Settled dust               |                   |            |                            |                              |
| boarding school               |                   |            | 115-462                    |                              |
| classrooms                    | 4                 | 4          | 450-500                    | 420                          |
| dining hall                   | 2                 | 2          | 357-756                    | 475                          |
| dormitories                   | 4                 | 4          | 385-1300                   | 585                          |
| dwelling houses               | 8                 | 8          | 800-1720                   | 1050                         |
| shops, polyclinic             | 2                 | 2          |                            | 1260                         |
| Yerevan                       |                   |            |                            |                              |
| Settled dust                  |                   |            |                            |                              |
| dwelling houses               | 46                | 46         | 150-1100                   | 390                          |
| 3. The earthquake zone        |                   |            |                            |                              |
| Temporary houses              |                   |            |                            |                              |
| Gyumry                        | 2                 | 2          | 220-480                    | 350                          |
| Akhurian                      | 4                 | 4          | 402-685                    | 580                          |
| Spitak                        | 8                 | 6          | 550-690                    | 648                          |
| Spitak, school N 1 classrooms | 3                 | 3          | 235-590                    | 368                          |



### *Drinking water and soil contamination*

Determinations of lead in drinking water in 21 samples taken from Yerevan have not revealed contamination of this medium. Drinking water is remarkably free of trace element impurities. Lead in water is undetectable at less than 1 mcg/l.

Table 3

Lead content in soil

| Soil surface                        | Number of samples | Range mg/kg | Average mg/kg |
|-------------------------------------|-------------------|-------------|---------------|
| Near highways                       | 9                 | 112-249     | 182           |
| 300-400 m far from highways         | 4                 | 40-50       | 42.5          |
| At the depth of 20 cm near highways | 107               | 90-240      | 154           |
| 300-400 m far from highways         | 50                | 46-102      | 66            |

Studies of the soil lead content of Yerevan and its suburban areas (table 3) showed that lead is present from geologic and anthropogenic sources to varying degrees in all areas tested. Contamination is especially noted near roadways to a depth of 20 cm. Nine samples taken from the upper 5 cm of soil near the roadways showed 112 to 240 parts per million (mg/kg) by weight - exceeding the Soviet maximum permissible level of 20 ppm about 5 to 10 fold. Four samples taken 300 to 400 m away from the roadways gave 40 to 50 ppm. Even samples collected at a depth of 20 cm were quite high: 100 to 227 ppm near roadways, and 38 to 47 ppm at a distance of 300 to 400 meters away from the roadway.

The Soviet standard is unrealistically low, but the data nevertheless indicates that lead contamination has deposited from transport sources.

### *Lead in paints*

In regulations of the former USSR, which are largely still in force in Armenia, the use of lead in paints intended for residential and public use was either severely restricted or banned. This had a noticeable effect in reducing the environmental hazard associated with lead paint usage. Nevertheless, the presence of some lead in paints continues to be a source of environmental lead contamination.

Table 4 shows the concentration of lead in paint samples taken from many schools, hotels, hospitals and homes in and near Yerevan. Most of these are from older buildings constructed during the Soviet era. 61% of samples contained 0.06 % to 0.5 % Pb by weight, 25 % contained 0.5 to 1 %, and the highest contained 1.22 %, which is quite low in comparison with values found in the United States.



Table 4

## Lead contents in the paint from public buildings and dwelling houses

| Location and number of samples                    | Lead %  |             |
|---------------------------------------------------|---------|-------------|
|                                                   | Average | Range       |
| Yerevan                                           |         |             |
| Shengavit district schools (12)                   | 0,29    | 0,01 - 0,73 |
| Center district schools (16)                      | 0,55    | 0,01 - 1,22 |
| Erebuni district schools (14)                     | 0,54    | 0,07 - 1,07 |
| Shahumyan district schools (7)                    | 0,25    | 0,03 - 0,68 |
| Hospitals, polyclinics, hotels, appartaments (15) | 0,15    | 0,01 - 0,53 |
| Gyumri temporary houses (6)                       | 0.53    | 0.12-1.3    |
| Spitak (16)                                       | 0.62    | 0.17-2.37   |
| Akhurian (4)                                      | 0.46    | 0.22-1.07   |

In northern Armenia's earthquake zone, however, leaded paint contamination of temporary homes and metal shelters is a problem. These shelters and pre-fabricated houses were installed after the 1988 earthquake and were brought to Armenia from several foreign countries. After ten years the exterior paint on these buildings is in deteriorating condition. The paint used on the exterior of these structures was found to vary in lead content from 0.14–2.372 %, which in some cases exceeds safe levels. Nearby soils were found to contain 725–2900 ppm lead, and lead content of surface dust samples taken within the shelters ranges from 220–690  $mcg/m^2$ . These constructions are not regularly maintained, and leaded dust from the exterior can be carried indoors. The use of leaded fuel for heating constitutes another source of potential human exposure.

*Lead in the working environment*

Hygienic studies of three industries have shown that outdated production technology and inadequate methods for environmental contamination control, as well as factors such as raw material and energy supply interruption causing ventilation system breakdowns, have resulted in highly contaminated workplace environments. Lead levels in workplace air and settled dust are extremely high, in some cases exceeding permissible levels by ten to one hundred times or more for air.

Table 5 shows the range of lead concentrations in the working zone air in various industries. These values exceed applicable OSHA\* and the former USSR standards + 30  $mcg/m^3$  – several fold. For comparison, the US OSHA lead standard is 50  $mcg/m^3$ .

\* OSHA - US Occupational Safety and Health Administration.



Table 5 shows the range of lead in settled dust in various types of industries.

Lead content in industrial areas

Table 5

| Name of enterprise           | Number of samples | Working zone air (mcg/m <sup>3</sup> ) | Number of samples | Settled dust (mcg/m <sup>2</sup> ) |
|------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Crystal production           | 48                | 530 - 1860                             | 11                | 3800 - 415000                      |
| Chandelier production        | 27                | 350 - 1100                             | 7                 | 756 - 2490                         |
| Printing plants              | 10                | 10,1 - 13,4                            | 5                 | 156 - 490                          |
| Electromechanical production | 4                 | 0 - 1,1                                | 4                 | 980 - 1840                         |

#### Health effect of lead

Blood lead levels (BLL) of workers in the most contaminated factories were correspondingly elevated (table 6).

At the Byureghavan Crystal Factory, where the most extreme conditions were found, BLL of production workers were in the range of 15-89 mcg/dl with about 21% of workers tested exceeding 60 mcg/dl. At the Yerevan electrical chandelier factory, the intensity of lead usage and contamination is lower, and BLL here are correspondingly lower; here, only 2 of 27 production workers had blood leads exceeding 50 mcg/dl. Workers in printing factories, where lead is used at a low level, ambient lead levels are realistic and workers blood leads are mostly less than 20 mcg/dl. For crystal shops workers with BLL of 40 mcg/dl and higher, protoporphyrine contents in blood was higher than 80 mcg/dl (from 81 to 260 mcg/dl, average - 160,9); for those with BLL higher than 60 mcg/dl - rotoporphyrine contents in blood amounted to 120-529 mcg/dl (average - 316 mcg/dl). As for haemoglobin, its contents did not exceed permissible levels.

In pollution of the atmosphere with lead as well as with a number of other harmful substances, a great role plays the automobile transport to the direct and lasting occupational action of harmful substances of which, state transport staff are subjected. When in 1989-1991 health condition of these professionals was examined the situation in Yerevan was as follows: in the air of respiratory zone carbon oxide exceeded TLV 4.6-6.2 times, nitrogen dioxide 3.5-4.5 times, that of benzopyren 6.5-9 times and lead - 3.2-4.4 times. The investigations have shown that the morbidity among the trolley-bus drivers followed by temporary disability to work was high (198.1 + 3.9 cases and 1834.9 + 11.8 disability days to work per 100 people). The disease rate of the nervous system and respiratory tract was very high (61 and 70 cases per 100 people respectively). The average duration of one case was 9.4 days. In one of trolley-bus terminals the rate of the general morbidity was far higher - 1992 days per 100 people and one case duration was 10.7 days.



Table. 6

Blood lead levels in workers (mcg/dl)

| Name of industrial sites | Number of workers | Average   | Range | To 20 | More than 20 to 40 | More than 40 to 60 | More than 60 |
|--------------------------|-------------------|-----------|-------|-------|--------------------|--------------------|--------------|
| Printing plants          | 51                | 11,7±5,25 | 3-21  | 50    | 1                  | -                  | -            |
| Crystal smelting         | 39                | 43,5±21,4 | 15-89 | 3     | 9                  | 19                 | 8            |
| Chandelier production    | 13                | 34,4±12,4 | 7-53  | -     | 3                  | 9                  | 1            |
| Crystal grinding         | 14                | 18,6±3,96 | 12-27 | -     | 10                 | 4                  | -            |
| Electromechanical plant  | 26                | 10,3±2,3  | 5-28  | 10    | 14                 | 2                  | -            |
| Control group            | 47                | 4,99±1,76 | 2-22  | 35    | 12                 | -                  | -            |

63.8% of 227 policemen of the transport inspection were ill with this or that disease during the year. 27% (62 people) got ill for 4-5 times or even more, because of which 1991 days were idle (31 idle days).

Among the transport policemen morbidity of nervous disturbances and arterial dystonia was very high. Among 131 inspectors examined at the clinic of the Institute of General Hygiene and Occupational Diseases in 20 of them nervous system diseases were revealed, and in 32 of them - arterial hypertension, 35% of the examined suffered from obesity.

The second among the revealed health changes were the diseases of the policemen's respiratory tract, particularly bronchitis. The given data indicate that the health factors of transport inspectors and drivers are quite unsatisfactory, and there is a certain connection between those factors and the environmental pollution.

The same picture pertains to exposed people, particularly children who are most sensitive to the ill effect of lead exposure (table 7):

In Yerevan, where general environmental contamination is mostly the consequence of vehicle emissions, blood leads average 6.5 mcg/dl in children with values ranging no higher than 18 mcg/dl. In Byureghavan, where environmental contamination can be traced to the presence of the nearby crystal factory, the average blood lead in school children is 10 mcg/dl with values ranging up to 22 mcg/dl, and almost 4% greater than 20 mcg/dl. Haemoglobin content was reduced in the blood of substantial part of children in the background of the lack of protoporphyrines. Lead contents in the blood of adults varied from 7 to 22 mcg/dl.



Table 7

Blood lead levels in children (mcg/dl)

| Index             | May 1992<br>Yerevan | July 1992<br>Yerevan | August 1992<br>Yerevan | May 1995<br>Yerevan | October 1996<br>Byureghavan |
|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Number of samples | 62                  | 44                   | 37                     | 55                  | 54                          |
| Average           | 6,0±0,41            | 7,8±3,2              | 6,6±2,4                | 5,6±2,8             | 10,0±5,2                    |
| Range             | 1-18                | 2-17                 | 2-12                   | 2-12                | 3,1-21,6                    |
| <9 mcg/dl (%)     | 22,5                | 29,5                 | 10,8                   | 10,9                | 44,4                        |
| >20 mcg/dl (%)    | -                   | -                    | -                      | -                   | 3,7                         |

No disturbances in haemoglobin and protoporphyrine levels were observed. Up to 1991 in lead industry 5 cases of chronic occupational lead poisoning were recorded. After 1991 no chronic poisoning cases were recorded, though during medical examination some biochemical disorders were found.

Gonadotropic hormone levels have been studied in male lead production workers and a group of controls.

Table 8

Content of gonadotropic hormones in blood of workers exposed to lead

| Name of enterprise           | Number of workers | Hormone |           |           |             |                      |
|------------------------------|-------------------|---------|-----------|-----------|-------------|----------------------|
|                              |                   | Indices | FSH(IU/L) | LH(IU/L)  | PRL(MIU/L)  | Testosteron (nmol/l) |
| Crystal factory              | 30                | Range   | 1,12-11,5 | 1,9-9,4   | 65-470      | 10-22,7              |
|                              |                   | Average | 5,54±1,15 | 5,62±1,3  | 206±30      | 17,5±2,2             |
| Chandelier production        | 17                | Range   | 1,12-6,8  | 2,3-9,4   | 65-250      | 10-22                |
|                              |                   | Average | 4,24±1,79 | 6,56±2,2  | 149,7±49,8  | 16,7±3,1             |
| Electromechanical production | 26                | Range   | 1,61-7,98 | 2,48-12,8 | 70-281      | 12-26                |
|                              |                   | Average | 3,95±2,4  | 5,58±3,9  | 141,7±79,81 | 18,5±5,3             |
| Control group                | 26                | Range   | 2,08-2,93 | 6,46-8,7  | 207-257     | 19,1-23,4            |
|                              |                   | Average | 2,6±0,33  | 7,58±0,7  | 230±16,97   | 21,4±1,4             |

The results (Table 8) show that the level of follicle stimulating hormone is elevated in lead workers, and the levels of luteinizing hormone, prolactin and testosterone are reduced, at levels generally corresponding with the intensity of exposure. Preliminary studies show a higher incidence of perinatal mortality in cities affected by lead contamination [3].

As the outcomes of our studies show, such environmental objects as the air of working zones, the atmospheric air, soil, paint, are contaminated with lead;



in a number of cases contamination exceeds many times maximum permissible level and thus threatens human health. Since our studies were mainly carried out in the crisis period when industrial enterprises and motor transport collapsed bringing to reduction of lead contamination level, so the urgency of current situation becomes quite obvious. Even when relatively low contents of lead are detected in the environment, cases of lead higher concentration, harmful for human health, in the blood not only of workers but also children and adults, the change in one of the most principal indices of them synthesis of protoporphyrines level in the blood; disturbances in producing gonadotropic hormones by hypophysis and testicles and spermatogenesis; biochemical disturbances; and at the early stage - the increase in rate of chronic poisoning by lead of workers as well as of perinatal mortality, have been revealed. At present a serious threat of adverse impact of lead upon human health represents the fact that industrial enterprises resume operating at the entire power and the functioning of motor transport has already been completely rehabilitated and thus the volume of lead emissions into the environment is increasing.

The given information makes it urgent to continue studies using newly obtained data on lead contamination level; to develop and put into practice complex measures on the reduction of contamination of environmental objects with lead and, therefore, to prevent the population's health from adverse impact of lead.

It is clear from the above data that Armenia has a lead problem associated with industrial usage of the metal and with vehicular transport. Our findings have pointed to several problem areas, but others need to be identified and investigated, and the effects of lead on the health of the population need to be studied. A preliminary estimate of the adverse economic impact of lead in Armenia has been calculated at \$55 million. Taking into account the importance of this question, the problem of environmental lead contamination and reduction of lead usage for gasoline and other purposes in Armenia has been included in the National Environmental Plan funded by the World Bank and Armenian Government [4]. The implementation of the Plan will enable to protect the health of the population and the environment from adverse impact of lead.

*Поступила 25.07.99*

**ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԶՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ ՇՐՋԱԿԱ ԵՎ ԱՐՏԱԳՐԱԿԱՆ ՄԻՋԱՎԱՅՐԵՐԻ ԿԱՊԱՐՈՎ ԱՂՏՈՏՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Է.Ա.Բաբայան, Ռ.Դ.Հովհաննիսյան, Վ.Վ.Գաբուշյան, Ռ.Ա.Բուռնազյան,  
Լ.Ա.Մարյան, Ռ.Հ.Գուրդիկյան, Ա.Կ.Մաղաթեյան, Ա.Հ.Սկրոշյան

Ուսումնասիրվել է Հայաստանի որոշ բնակավայրերի շրջակա և արտադրական միջավայրերի աղտոտվածությունը կապարով և նրա ազդեցությունը անձանց առողջության մի շարք ցուցանիշների վրա: Օդում, մստած փոշու մեջ, հողում, ջրում, ներկերում, ինչպես նաև աղտոտված միջավայրի ազդեցությանը ենթարկված մարդ-



կանց արյան մեջ կապարի պարունակությունը որոշվել է ատոմային ադապտացիոն սպեկտրոֆոտոմետրիայի միջոցով:

Աղտոտված բնակավայրերում բնակվող 259 երեխաների, 47 մեծահասակների և արտադրություններում կապարի ազդեցությանը ենթարկվող 143 բանվորների արյան անալիզները ցույց տվեցին, որ հետազոտվածների թվում կան խմբեր, որոնց արյան մեջ կապարի պարունակությունը բարձրացած է: Երևանի երեխաների 18.7%-ի մոտ կապարի մակարդակը արյան մեջ գերազանցել է մտավոր զարգացման համար վտանգավոր 10 մկգ/դլ սահմանը՝ հասնելով 18 մկգ/դլ: Բյուրեղավանում հետազոտված երեխաների 40%-ի մոտ արձանագրվել էր 10 մկգ/դլ-ից բարձր, իսկ 3.7%-ի մոտ՝ 20 մկգ/դլ-ից բարձր մակարդակ, որը սպառնալից է թունավորումների զարգացման հնարավորության տեսակետից: Հեմոգլոբինի պարունակությունը ֆիզիոլոգիական նորմայի սահմաններում է եղել (ավելի մոտ ստորին սահմաններին), իսկ պրոտոպորֆիրինների քանակը չի անցել վտանգավոր սահմանը: Բյուրեղավանի բանվորների մոտ, կապարի պարունակությունը տատանվել է 15-89 մկգ/դլ, ընդ որում 21%-ի մոտ կապարը գերազանցել է թունավորման տեսակետից վտանգավոր 60 մկգ/դլ սահմանը:

Բյուրեղավայրային ջանքերի արտադրության բանվորների մեծամասնության մոտ արյան մեջ կապարի պարունակությունը գերազանցել է անվտանգ 40 մկգ/դլ, իսկ առանձին բանվորների մոտ՝ 50 մկգ/դլ սահմանը: Կապարի 40 մկգ/դլ-ից բարձր պարունակության դեպքում պրոտոպորֆիրինների քանակը գերազանցել է 80 մկգ/դլ սահմանը, հասնելով մինչև 529 մկգ/դլ: Արյան մեջ գոմադոտրոպ հորմոնների (պրոլակտին, ֆոլիկուլոստիմուլացնող և լյուտենիզացնող հորմոններ, տեստոստերոն) որոշումը հայտնաբերեց մի շարք փոփոխություններ, որոնք վկայում են հորմոնալ պրոդուկցիայի որոշակի խանգարման մասին:

Բերված տվյալները վկայում են, որ Հայաստանում շրջակա արտադրական միջավայրի կապարով աղտոտումը պետք է անհանգստացնի հիգիենիստներին և բնապահպանության խնդիրներով զբաղվող մասնագետներին, քանի որ առկա են բնակչության տարբեր խմբերի մոտ առողջության ցուցանիշների լուրջ շեղումներ:

#### НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕННОЙ СВИНЦОМ ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Э.А.Бабаян, Коган В.Ю., Р.Д.Ованесян, В.В.Габучян,  
Р.А.Бурназян, Л.А.Сарьян, Р.Г.Гурдикян,  
А.К.Сагателян, С.Г.Мкртчян

Целью настоящей работы являлось изучение загрязненности свинцом окружающей и производственной среды в некоторых населенных пунктах Армении и выявление нарушений со стороны ряда показателей здоровья лиц, подвергающихся воздействию этого загрязнителя. С помощью атомной абсорбционной спектрофотометрии установлено, что во многих пробах атмосферного воздуха, пыли, осевшей на поверхности жилых и общественных зданий, почвы и соскобов краски, а также в крови жителей содержание свинца превышает допустимые гигиенические нормы. Анализ крови 259 детей, 47 взрослых, проживающих в загрязненных районах, и 143 рабочих предприятий, использующих свинец, выявил наличие этого металла в крови. У 18.7 % детей г.Еревана уровень свинца превышал безопасную для умственного развития норму — 10 мкг/дл, достигая 18 мкг/дл. В Бюрегаване же у 40% обследованных детей уровень



свинца превышал вышеуказанный, а у 3.7% обследованных является угрожающим с точки зрения развития свинцовой интоксикации. У детей уровень гемоглобина был в пределах физиологической нормы (ближе к нижней границе), протопорфиринов не превышал опасного предела. У рабочих (Бюрегаван), подвергающихся профессиональному воздействию свинца, уровень в крови колебался в пределах 15–89 мкг/дл, причем у 21% обследованных он превышал 60 мкг/дл. У большинства рабочих производства хрустальных люстр содержание свинца превышало безопасный уровень (40–50 мкг/дл). Содержание же в крови протопорфиринов превышало 80 мкг/дл, достигая 529 мкг/дл.

Исследование содержания в крови гонадотропных гормонов (пролактин, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, тестостерон) выявило ряд изменений, свидетельствующих о развитии серьезных нарушений.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

#### LITERATURE

1. The Armenian Soviet Encyclopaedia, Yerevan - 1979, vol.5, p.250.
2. *Saghatelian A.K., Kyureghyan T.N.* Snow cover contamination with heavy metals. In: Environmental contamination with heavy metals, Yerevan, 1996, p. 83.
3. *Saghatelian A.K., Koukouljian M.A., Khachatryan T.S.* Risk assessment of perinatal mortality under conditions of environmental contamination with heavy metals. In: Environmental contamination with heavy metals. Yerevan, 1996, p. 105.
4. National Environmental Action Plan. Report of the working group "Environment and Health", 1-st Stage, Yerevan, 1997.
5. *Babayan E.A., Saryan L., Hovhannesyan R.D.* J. Medical Science of Armenia, XXXV, 1-2 p.103.
6. *Babayan E.A., Saryan L.A., Amiryan L.A.* Occupational Blood Lead Survey. Morbidity and Mortality Weekly Reports, USA CDC and Prevention, Atlanta, 1996, .4, 10, p.14.
7. *Babayan E.A., Alexandrian A.V., Hairian A.P., Heinen S., van Rijkevorsel L.* Public Health Division TNO Prevention and Health. Report, Leiden, Netherlands, 1998, p.117.
8. *Babayan E.A., Saryan L.A.* Lead Exposure in the Armenian Republic. The 6th Armenian Medical World Congress, 1995, Boston, MA, Abstracts, p.13.



## СПЕЛЕОТЕРАПИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АСТМОЙ

А.Г.Восканян, А.В.Оганесян, А.А.Восканян

*/АОЗТ Республиканская клиническая спелеотерапевтическая больница/  
375040 Ереван, ул. Ачаляна, II тупик, 4*

**Ключевые слова:** астма, дисбактериоз, спелеотерапия

“Дисбактериоз кишечника — это качественное и количественное изменение микрофлоры кишечника и мест обитания” [3]. В зарубежной литературе дисбактериоз кишечника обозначается как синдром избыточного роста кишечной микрофлоры. Современные представления о микробном биоценозе человеческого организма сформировались в течение последних сорока лет и получили отражение в ряде монографий, в которых подчёркивается диагностическая значимость изучения состояния пристеночной микрофлоры кишечника [1,3,5,6]. В последние 5–10 лет дисбактериоз кишечника всё больше привлекает внимание практических врачей, а проблема борьбы против этого недуга приобретает важное практическое значение при лечении хронических заболеваний. Нормализация кишечной микрофлоры у больных бронхиальной астмой имеет важное лечебное и прогностическое значение.

Нами установлено, что дети, страдающие бронхиальной астмой, поступившие к нам на спелеолечение, в подавляющем большинстве случаев предъявляют жалобы на дисфункцию органов пищеварения, а ретроспективный анализ результатов исследований кала выявил у всех обследованных дисбактериоз кишечника.

В доступной нам литературе основным этиопатогенетическим фактором, приводящим к возникновению дисбактериоза кишечника у детей, страдающих бронхиальной астмой, считается нерациональная антибиотикотерапия [7,9]. Широкое применение антибиотиков обуславливает рост антибиотикоустойчивых штаммов бактерий в кишечнике. Повышается количество энтерококков, *Cl. Perfringens*, которые способны вызывать диарею. Под влиянием антибиотиков микрофлора кишечника приобретает патогенные и инвазивные свойства. Нарушение состава кишечной микрофлоры влечёт за собой последовательное развёртывание патогенетических звеньев, приводящих к формированию хронических воспалительных заболеваний. Об этом свидетельствует частое возникновение пневмоний у детей с дисбактериозом кишечника. Пневмонии у детей с



дефицитом или отсутствием бифидобактерий в 3,5 раза чаще, носят затяжной рецидивирующий характер [8].

На основе патогенетических механизмов возникновения бронхиальной астмы, в частности дисфункции иммунной системы, можно предположить о влиянии иммунного дисбаланса на механизмы возникновения дисбактериоза кишечника у больных бронхиальной астмой, и наоборот, дисбактериоз приводит к дисфункции иммунной системы, способствуя формированию астмы [2].

### Материал и методы

Нами обследованы 31 ребенок с бронхиальной астмой и 10 практически здоровых (контрольная группа). Были выделены 3 группы: I — 12 больных бронхиальной астмой, получивших наряду со спелеотерапией и этиопатогенетическое лечение против дисбактериоза; II — 11 больных бронхиальной астмой, получивших только спелеолечение; III — 8 больных астмой, получивших только этиопатогенетическое лечение против астмы.

Исследования кала на дисбактериоз проводились по методу Р.Б. Эпштейн-Литвак и Ф.П. Вильшанской [10].

### Результаты и обсуждение

Среди детей контрольной группы дисбактериоз кишечника был обнаружен только у одного ребёнка при отсутствии клинических признаков. У всех больных астмой (I, II, III гр.) был обнаружен дисбактериоз кишечника, который проявлялся подавлением общего количества кишечной палочки (27), лактозонегативной кишечной палочки (21), бифидобактерий (27). Условно-патогенная микрофлора в кишечнике была выявлена только у 3 детей: у 2 — золотистый стафилококк и у 1 — *Klebsiella*. Патогенная микрофлора не была выявлена. Из вышеизложенного следует, что дисбактериоз кишечника у детей, больных бронхиальной астмой, имел преимущественно количественный характер.

По тяжести течения астмы больные распределялись на группы: лёгкое эпизодическое — 14, персистирующее — 10, тяжёлое течение — 7 детей. Выраженной зависимости дисбактериоза от тяжести течения астмы не отмечалось. Нужно отметить, что клинические признаки дисбактериоза чаще наблюдались при тяжёлом течении астмы.

Клинические признаки дисбактериоза выявлялись у 23 детей из 31 (вздутие живота — 12, урчание — 15, запоры и/или поносы — 8, боль при глубокой пальпации по ходу нисходящего отдела толстой кишки — 14). У 8 клинические признаки дисбактериоза отсутствовали. В большинстве случаев (18 из 31) клинические признаки астмы начали проявляться одновременно с явлениями дисфункции желудочно-кишечного тракта.

В лечении больных акцент ставился на основное заболевание — бронхиальную астму. Почти все больные астмой наряду со спелеолечением получали и антиастматическое противовоспалительное лечение.



В результате в 91,3% случаев кишечная микрофлора нормализовалась; клинические признаки дисфункции уменьшались или исчезали. И только в 8,7% случаев больным с тяжёлым течением пришлось применить препараты, нормализующие микрофлору кишечника: в зависимости от степени угнетённости тех или иных микробов предпочтение отдавалось биологическим препаратам, содержащим нормальные симбиоты человека — бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин, бификол. Лечение проводилось по общепринятым схемам, курс лечения 20–30 дней.

После повторного исследования кала на дисбактериоз была выявлена тенденция к нормализации микрофлоры кишечника у всех больных, что сопровождалось уменьшением или исчезновением признаков нарушения дыхания.

Нами установлено, что иммунокорригирующее влияние спелеотерапии на больных астмой (снижение антигенной нагрузки, улучшение физиологических процессов в лёгких и реологии мокроты, нормализация сурфактантной системы, снижение реактивности бронхов) приводит к нормализации микрофлоры кишечника, что в свою очередь оказывает корригирующее влияние на иммунную систему и через нее — на астму.

Установлено также, что в результате спелеотерапии восстанавливается бактериальная микрофлора кишечника — нормализовалось количество кишечной палочки, лактозонегативной кишечной палочки, бифидомикробов. Условно-патогенная кишечная микрофлора, в том числе отмеченные выше *Klebsiella*, золотистый стафилококк, микробы рода *Протея*, исчезли.

Приводим выписку из истории болезни.

*Больная — школьница 14 лет. Поступила на спелеотерапию 04.03.1999г.*

*Клинический диагноз: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней тяжести, фаза нестабильной ремиссии. Эмфизема лёгких средневыраженная. Овуляторная дисфункция нарушена. Количественный дисбактериоз II степени.*

*Лечение: Спелеотерапия по схеме: ежедневное 6-часовое пребывание в условиях микроклимата спелеоздравницы (солекаменной "пещеры"), 5 раз в неделю. Курс лечения 4 недели. Режим общий.*

*Эффективность лечения: до лечения, кроме жалоб на нарушение дыхания, частые приступы удушья и диспептические явления, у больной имелись патологические отклонения от нормы:  $K_{пгм} - 0,6$ , ЖЕЛ/ДЖЕЛ — 79% (N—70—120), индекс Тиффно — 50% (N—80—100), МВЛ/ДМВЛ — 40% (N—70—130). Заключение: выраженное нарушение ФВД по обструктивному типу. Преимущественно дистальная бронхиальная обструкция. Физикально: коробочный перкуторный звук над всеми полями лёгких, поля Крёнинга расширены, нижний перкуторный край лёгких опущен на 2 межреберья (по среднеаксиллярной линии) с обеих сторон. Аускультативно — диффузные сухие хрипы, выдох резко удлинён. Границы относительной тупости сердца не определяются, тоны глухие, акцент II тона над клапаном лёгочной артерии, работа сердца частая. Наряду с клиническими признаками дисбактериоза (вздутие живота, урчание, нарушение стула, пальпаторная боль по ходу нисходящего отдела толстой кишки) имело место и количественное отклонение бактерий (таблица).*



Динамика показателей микрофлоры толстой кишки

| Микрофлора                            | Норма     | До лечения | После лечения |
|---------------------------------------|-----------|------------|---------------|
| Общее количество киш. палоч. (М/г)    | 360-400   | 100        | 300           |
| Киш. пал. со слабовыраж. вирул. (%)   | 10        | 40         | 30            |
| Лактоз(-) энтеробактерий (%)          | 5         | 20         | 10            |
| Гемолизирующая киш. пал. (%)          | 0         | 20         | 10            |
| Кокковые формы в общ. сумме микр. (%) | 25        | 40         | 25            |
| Бифидобактерии                        | $10^{-7}$ | $10^{-3}$  | $10^{-6}$     |
| Энтерококк                            | $10^{-6}$ | $10^{-9}$  | $10^{-6}$     |

В результате спелеолечения у больной наряду с исчезновением субъективных признаков нарушения дыхания и нормализацией показателей ФВД и  $K_{ПТМ}$  исчезли признаки дисбактериоза, а при повторном исследовании фекалий на дисбактериоз установлена полная нормализация показателей пристеночной микрофлоры кишечника.

В доступной нам литературе нет сведений о благоприятном воздействии спелеотерапии на дисбактериоз кишечника. Учитывая позитивное влияние спелеотерапии на дисбактериоз, на основании ретроспективного анализа нами начата проспективная научно-исследовательская работа по уточнению механизмов воздействия спелеотерапии на дисбактериоз.

Поступила 02.12.99

#### ԳԻՍԲԱԿՏԵՐԻՈԶԻ ԱՆՉԱՎԱՐՈՒԺՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՍԹՄԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴ ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա.Հ. Ոսկանյան, Ա.Վ. Հովհաննիսյան, Ա.Ա. Ոսկանյան

Հիմնվելով ասթմայի առաջացման ախտաբանական մեխանիզմների, մասնավորապես, իմունային համակարգի դիսֆունկցիայի վրա, կարելի է ենթադրել իմունային դիսբալանսի ազդեցության հնարավորությունը դիսբակտերիոզի առաջացման մեջ ասթմայով հիվանդների մոտ, և հակառակը, դիսբակտերիոզը կարող է բերել իմունային համակարգի դիսֆունկցիայի:

Քանի որ անձավարությունը ունի իմունային համակարգը կարգավորող ազդեցություն ասթմայով հիվանդների մոտ, մենք ենթադրում ենք անձավարությունից դրական ազդեցությունը դիսբակտերիոզի ընթացքի վրա: Բակտերիալ ֆլորայի կարգավորումը ադիներում, իր հերթին, ենթադրում է իմունային համակարգի դիսբալանսի կարգավորում, այսինքն բուժական ազդեցություն ասթմայի վրա:

Անձավարությունից արդյունքում ասթմայի ախտանիշների լավացման հետ մեկտեղ դիտվել է մարսողական համակարգի դիսֆունկցիայի նշանների զգալի նվազում: Կղանքի կրկնակի հետազոտությունից հետո հայտնաբերվել է ադինային միկրոֆլորայի կարգավորման միտում բոլոր հիվանդների մոտ:



Այսպիսով, այս ամենը խոսում է անձավարությունքյան դրական ազդեցության մասին դիսբակտերիոզ ունեցող ասթմայով հիվանդների վրա:

## SPELEOTHERAPY OF DYSBACTERIOSIS OF CHILDREN WITH ASTHMA

A.H.Voskanyan, A.V. Hovanisyan, A.A.Voskanyan

Based on the mechanisms of bronchial asthma development especially the role of immune dysfunction, in this pathology we suppose that immune dysbalance may have an influence on the occurrence of dysbacteriosis in children with bronchial asthma.

As long as speleotherapy has a normalizing effect on the immune system we have used this method in treatment of children with dysbacteriosis. In result of the treatment a reliable improvement of the general condition and a tendency to normalization of the intestinal microflora were observed in all treated patients.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериоз кишечника. Л., 1979.
2. Восканян А.Г., Оганесян А.В. Врачебные ведомости. СПб, 1998.
3. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение. М., 1979.
4. Лемко О.И. В кн.: Некоторые показатели клеточного иммунитета у больных бронхиальной астмой под влиянием спелеотерапии. Харьков, 1984, с.140.
5. Панчишина М.В., Олейник С.Ф. Дисбактериоз кишечника. Киев, 1983.
6. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М., 1955.
7. Полосухина В.А., Ужегова Е.Б., Бабаджанова С.С. Тер.архив, 1989, 61, 3, с.110.
8. Смолянская А.З., Лизько Н.Н. и др. Лаб. дело, 1984, 3, с.167.
9. Ужегова Е.Б., Полосухина В.А. и др. Труды НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней МЗ Казахстана, т. 32, 1986, с. 59.
10. Эпштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.П. Метод. рекомендации. М., 1977.
11. Voskanyan A.H. et al. Life Sciences (News letters), 1998, 1.



## ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ БЕЛКОВОЙ И ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ

А.Р.Авакян

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

**Ключевые слова:** фактическое питание, иммунитет, вторичные иммунодефицитные состояния, белки, витамины

Связь систематического нарушения принципов рационального питания с развитием многих заболеваний несомненна. Особенно актуален в этом плане вопрос о взаимосвязи характера питания и иммунной защиты организма. Изучению данного вопроса посвящены ряд исследований. [1-4,6,8].

Как известно, недостаточность питания, особенно белковая и витаминная, могут вызвать развитие так называемых вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС), а развивающаяся инфекция, в свою очередь, оказывает влияние на статус питания, нарушая всасывание, метаболизацию, утилизацию нутриентов [6,9]. Особенно актуальна эта проблема для подросткового возраста, поскольку этот период сопровождается интенсивными процессами роста и развития.

Целью данного исследования явилось изучение состояния общей резистентности организма подростков в зависимости от состояния белковой и витаминной обеспеченности.

### Материал и методы

Обследовано 240 учащихся колледжа в возрасте от 12 до 16 лет без острых проявлений инфекционно-воспалительных процессов.

Обследование проводилось в два этапа. На первом этапе анкетно-опросным методом изучалось фактическое состояние питания учащихся по специально разработанным для этой цели опросным анкетам, отражающим сведения о наборе и количестве использованных пищевых продуктов. Помимо анкетно-опросного метода, с целью изучения витаминной обеспеченности организма применялись биохимические методы исследования. В частности, определено содержание витаминов В<sub>1</sub> и С в крови



и моче. Состояние здоровья учащихся изучалось по данным медицинских карт и медицинского обследования [5,7,10].

На втором этапе обследования из общего числа учащихся для характеристики состояния общей резистентности организма были сформированы две группы.

I группу (основную) составили подростки с клиническими проявлениями синдрома ВИДС: а) частные ОРВИ (более 3–4 раз в году) с длительным, затяжным течением; б) гнойные и грибковые заболевания кожи и слизистых; в) хронические инфекционно-воспалительные заболевания.

II группу (контрольную) составили учащиеся, не имеющие вышеперечисленных клинических признаков. В обеих группах определялись количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови и фагоцитарная активность нейтрофилов.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов позволил выявить следующую картину: из 240 учащихся колледжа в 80% случаев обнаруживается некоторое несоответствие с рекомендуемыми для данной возрастной группы физиологическими нормами потребления пищевых веществ, у 70% учащихся обнаруживается белковый и витаминный дефицит. При этом отмечается низкий уровень потребления как белков в целом, так и животных белков в частности. Так содержание белков в пищевых рационах составляет 78 г у юношей и 60 г у девушек вместо рекомендуемых 98 и 90 г соответственно. Уровень потребления животных белков составляет 20 г у юношей и 15 г у девушек вместо рекомендуемых 59 и 54 г соответственно. При этом примерно у 6% учащихся в недельном рационе практически отсутствовали белки животного происхождения. Выявлено также недостаточное потребление жиров: 64 г у юношей и 53 г у девушек вместо рекомендуемых 100 и 90 г соответственно. При этом отмечается низкий уровень потребления растительных масел, потребность в которых удовлетворяется лишь на 20% у юношей и на 17% у девушек. Потребление углеводов в среднем соответствует рекомендуемым физиологическим нормам. Имеется также явно выраженный витаминный дефицит. Так, потребность в витамине А удовлетворяется лишь на 30% в основном за счет каротинов, а недостаточность витамина С составляет в среднем 20–60% в зависимости от сезона года. Среднесуточное потребление белков и витаминов у учащихся контрольной и основной групп приведено в табл. 1.

Из 240 подростков ВИДС обнаружен у 20 (9 мальчиков и 11 девочек). Белковый и витаминный дефицит отмечается у всех учащихся этой группы.



Таблица 1

## Среднесуточное потребление белков и витаминов у подростков

| Химический состав рациона | Норматив |         | Контрольная группа |         | Основная группа |         |
|---------------------------|----------|---------|--------------------|---------|-----------------|---------|
|                           | юноши    | девушки | юноши              | девушки | юноши           | девушки |
| Белки общ.                | 98       | 90      | 78                 | 60      | 65              | 54      |
| Животные                  | 59       | 54      | 20                 | 15      | 18              | 8       |
| Витамины                  | 1000     | 800     | 360                | 300     | 200             | 150     |
| А, мкг                    |          |         |                    |         |                 |         |
| В <sub>1</sub> , мг       | 1,5      | 1,3     | 1,8                | 1,6     | 1,5             | 1,4     |
| С, мг                     | 70       | 70      | 40                 | 24      | 27              | 18      |

Некоторые показатели иммунного статуса подростков контрольной и основной групп приведены в табл. 2.

Таблица 2

Некоторые показатели иммунного статуса обследуемых ( $M \pm m$ )

| Показатели         | Контрольная группа | Основная группа |
|--------------------|--------------------|-----------------|
| Лейкоциты, тыс/мкл | $5,8 \pm 0,2$      | $4 \pm 0,15$    |
| Лимфоциты, %       | $24 \pm 0,8$       | $23 \pm 0,68$   |
| Фагоцитоз, %       | $72 \pm 0,98$      | $60 \pm 0,59$   |

Как видно из приведенных данных, у подростков с ВИДС имеет место снижение процентного содержания лейкоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов, по сравнению с контролем.

По данным литературы [6,9], оптимальное функционирование клеток иммунной системы зависит от адекватного обеспечения их веществами, находящимися в плазме крови, уровень которых зависит от экзогенного поступления. Следовательно, недостаточность экзогенного поступления белков и витаминов может явиться одной из причин, приводящих к снижению функциональной активности иммунной системы.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у подростков с клиническими проявлениями ВИДС отмечается определенная связь между качественным составом рациона и общей резистентностью организма, которую можно расценить как один из факторов риска, приводящих к ВИДС.

Поступила 13.07.99



**ԳԵՌԱՀԱՍՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՌԵԶԻՍՏԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ  
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ՝ ԿԱՆՎԱԾ ՍՊԻՏԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՎԻՏԱՄԻՆԱՅԻՆ  
ԱՊԱՀՈՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆՆԵՑ**

**Ա.Ռ.Ավագյան**

Ուսումնասիրվել է Անանիա Շիրակացու անվան քոլեջի ուսանողների սնվածության փաստացի վիճակը: Հետազոտությունների ընթացքում հայտնաբերվել է ուսանողների մի խումբ, որոնց մոտ բացահայտվել է երկրորդային իմունային անբավարարության վիճակ: Որոշվել են նաև որոշ իմունաբանական ցուցանիշներ: Կատարված ուսումնասիրությունների հիման վրա բացահայտվել է արտահայտված կապ ուսանողների օրաբաժնի որակական կազմի և օրգանիզմի ընդհանուր դիմադրողականության միջև:

**CHANGE OF THE GENERAL IMMUNE RESISTENCE OF TEENAGERS' ORGANISMS  
DEPENDING ON THE PROTEIN AND VITAMIN PROMOTION**

**A.R.Avagian**

The nutritional status of teenagers at Shirakatsi college has been investigated. The data obtained by studying several immunologic parameters have revealed a group of students with secondary immune deficiency. A certain interdependence is found between the qualitative structure of the ration and general resistance of the organism of these students.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белокрылов Г.А., Молчанова И.В. и др. ДАН, 1986.
2. Марокко И.Н., Конышев В.А. Вопросы питания, 1986, 3, с.4.
3. Матаев С.И. и др. Вопросы питания, 1997, 4, с. 3.
4. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. М., 1974.
5. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования и инфекции. М., 1963.
6. Скрипшоу Н.С., Тейлор К.Э., Гордон Д.Э. Взаимодействие питания и инфекции (пер. с англ.) М., 1971.
7. Скурихин И.М., Волгарев М.И. Химический состав пищевых продуктов. М., 1987.
8. Спиричев В.Б. Вопросы питания, 1992, 2, с. 4.
9. Шарманов А.Т. Вопросы питания, 1990, 1, с. 4.
10. Мартинчик А.Н. и др. Вопросы питания, 1996, 6, с. 3.



УДК 614.8.361.9; 616.12; 616.009.72

**ВЛИЯНИЕ КАТАСТРОФ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
СТЕНОКАРДИЕЙ И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА****В.О.Овасяпян***/Министерство здравоохранения РА/  
375001 Ереван, ул. Туманяна, 8*

**Ключевые слова:** эпидемиология неинфекционных заболеваний, стенокардия, острый инфаркт миокарда

В современной литературе все чаще приводятся данные о том, что отдельные нозоформы неинфекционных заболеваний приобрели такой количественный рост, что напоминают эпидемии, представляя серьезную проблему для органов здравоохранения [1]. На данном этапе в связи с этим разработаны новые методологические направления, накоплен разнопрофильный опыт изучения возникновения и развития этих заболеваний, а также делаются попытки их прогнозирования.

Настоящая работа направлена на изучение влияния землетрясения в Армении (7 декабря 1988 г.) на здоровье населения в зоне бедствия (Гюмри, Ванадзор, Спитак, Степанаван). При изучении этих вопросов контрольными показателями послужили данные по г. Еревану за тот же период.

Эпидемиологическое изучение отдаленных результатов катастроф дают возможность сосредоточить внимание органов здравоохранения на тех вопросах, которые поэтапно возникают при катастрофах. Если сразу же после катастроф первостепенное значение имеют травмы, массовые психоневрологические нарушения, инфекционные заболевания, то в более поздние сроки актуальными становятся соматические заболевания, которые рассматриваются как последний этап проявления заболеваний. Так, после землетрясения за период 1988–1995 гг. отмечался рост заболеваемости стенокардией и острым инфарктом миокарда. В зоне бедствия эти заболевания имеют своеобразное течение. Так, высокие показатели заболеваемости стенокардией на 100 тыс. населения отмечались в г. Степанаване (1989 – 180.4, 1990 – 160.4, 1992 – 95.2, 1993 – 83.5), превышая в несколько раз показатели Еревана за этот же период. Показатели заболеваемости стенокардией в эти годы в г. Гюмри, Ванадзор не вызвали опасения (рис. 1).



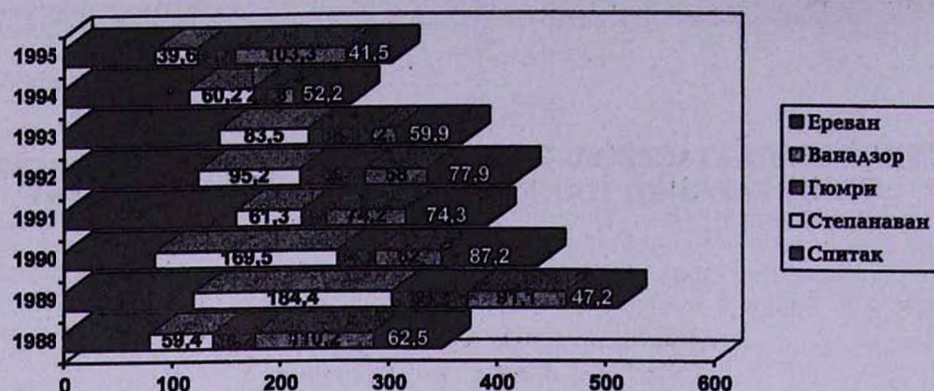


Рис. 1. Заболеваемость стенокардией на 100 тыс. населения за 1988–1995 гг.

Заболеваемость острым инфарктом миокарда носила иной характер. Самые высокие и стойкие показатели зарегистрированы в Ванадзоре, начиная с 1990 г. (1990 – 51.4, 1991 – 49.4, 1992 – 47.7), в Гюмри повышение этих показателей наблюдалось с 1991 г., а в Степанаване заболеваемость была высокой, превышая показатели Еревана (1989 – 78.4, 1990 – 40.7, 1991 – 52.1) (рис. 2).

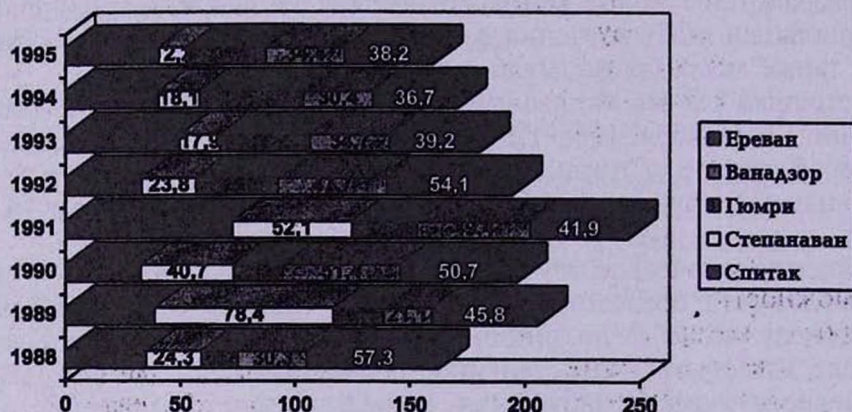


Рис. 2. Заболеваемость острым инфарктом миокарда на 100 тыс. населения за 1988–1995 гг.

Резюмируя приведенный материал, можно заключить, что повышение показателей различных неинфекционных заболеваний в зоне бедствия является одним из отдаленных последствий катастрофы, причем соматические заболевания в каждом регионе проявляются своеобразно.

Поступила 31.08.99



Վ.Հ. Հովասափյան

Հիմնվելով փորձի հետազոտությունների արդյունքների վրա ներկայացվում են տվյալներ աղետի գոտու քաղաքներում ստենոկարդիայով և սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդացության ցուցանիշների վերաբերյալ, համեմատելով Երևանի ցուցանիշների հետ: Ուսումնասիրելով տարբեր մոզոլոգիական միավորների համեմատական ցուցանիշները պարզվեց հետևյալ պատկերը. 1988 թ. երկրաշարժից հետո ստենոկարդիայով հիվանդացությունը կտրուկ բարձրացել է Ստեփանավանում, համեմատաբար քիչ Գյումրիում և ավելի շատ Վանաձորում: Այլ պատկեր է ստացվում, երբ ուսումնասիրում ենք սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդացության ցուցանիշները տարիների ընթացքում: Այստեղ բարձր են ցուցանիշները Գյումրիում, Վանաձորում և, հակառակը՝ Ստեփանավանում դիտվում է նվազում: Այս հետազոտությունների վրա հիմնվելով կարելի է եզրակացնել, որ ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ցուցանիշների բարձրացումը աղետի գոտում հանդիսանում է երկրաշարժի ազդեցության հետևանք, իսկ տարբեր սոմատիկ հիվանդություններ յուրաքանչյուր տարածաշրջանում դրսևորվում են յուրովի:

THE IMPACT OF CATASTROPHES ON THE STENOCARDIA AND ACUTE  
MYOCARDIAL INFARCTION MORBIDITY INDICES

V.H.Hovasapian

Based on the experience acquired and relevant research results data on ischemic heart disease and acute myocardial infarction rate in the earthquake zone are presented, in compaison with Yerevan city and the republic in general. The study of relative indices of different nosologic forms revealed that after the 1988 earthquake the morbidity of the population with ishemic heart disease has increased in Stepanavan, comparatively less in Gyumri, and more in Vanadzor. The picture is different in case of acute myocardial infarction: throughout several years the rate of the disease has been very high in Gyumri and Vanadzor, whereas the Stepanavan data are much lower. It has been concluded that the increase of noncontagious diseases in the earthquake zone is the consequence of the disaster. In each particular region the changes in the indices of somatic diseases morbidity are strictly peculiar.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В.Д., Чаплин А.В. Тез. докл. II сессии общего собрания АМН СССР, М., 1984, с. 14.
2. Ламм Дж. Программа ВОЗ по сердечно-сосудистым болезням в Европе (пер. с англ.). М., 1987.
3. Мак Ман Б., Пью Т., Ирсах Д. Применение эпидемиологических методов при изучении неинфекционных заболеваний (пер.с англ.). М., 1965.
4. Вихерта А.М., Чаплин А.В. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. М., 1990.



**НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ****ПРОБЛЕМЫ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ АРМЕНИИ  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

За последнее десятилетие Армения пережила тяжелые потрясения в социально-экономической и политической сферах, представившие реальную угрозу оборонной мощи и независимости республики. Естественно, что в сложившихся условиях необходимо было наращивать оборонный потенциал и боеспособность армии, которые напрямую связаны со здоровьем военнослужащих, личного состава и организацией медицинского обеспечения вооруженных сил. Военно-медицинская служба в Армении после приобретения независимости в 1991 г. с достоинством выдержала немало тяжелых испытаний.

Первоочередными проблемами были и остаются по сей день военно-медицинское образование на до- и последипломном уровне, а также подготовка кадров, которая до 1991 г. осуществлялась за пределами республики в военно-медицинских академиях СССР, где готовились высококвалифицированные кадры, большинство из которых составили костяк национальной военно-медицинской службы. В Ереванском государственном медицинском институте осуществлялось додипломное образование врачей на базе кафедры военно-медицинской подготовки, которая после приказа Минобороны СССР "О закрытии военных кафедр вузов Закавказских республик" встала перед угрозой закрытия. Однако руководство института обосновало перед вышестоящими инстанциями необходимость военно-медицинской дисциплины для нашей республики и целесообразность сохранения кафедры. Более того, после ходатайства перед Правительством РА состоялось открытие военно-медицинского факультета. Открытие пришлось на 1994 г., когда республика находилась в тяжелейшем положении, состоянии войны; армия нуждалась в квалифицированных военных врачах, подготовка которых за пределами республики была затруднена. Усилиями Минобороны РА, Военно-медицинского управления и руководства ЕрМИ был заложен фундамент для внедрения в Армении новой специальности.

Открытие на факультете кафедр военно-полевой хирургии, терапии, стоматологии, обучение основам военной токсикологии, гигиены, эпидемиологии, организации и тактики медицинской службы, оснащение современной материально-технической базой, разработка учебных программ — вот далеко не полный перечень первых шагов факультета. В настоящее время в военных частях уже проходит службу не один десяток выпускников факультета, ежегодно производится прием на I курс факультета около 20 курсантов. Следует добавить, что в Национальном институте здравоохранения Минздрава РА открыта военно-медицинская интернатура, обеспечи-



вающая преемственность и непрерывность до- и последипломного образования.

Принципиально важно совершенствование лечебно-профилактической помощи в военное и мирное время. Сегодня, как никогда, армия нуждается в здоровом пополнении. Решение этой задачи, в первую очередь, зависит от гражданского и школьного здравоохранения, направленного на укрепление здоровья лиц допризывного и призывного возраста и пропаганды здорового образа жизни среди всего населения. Известно, что служба в армии предъявляет повышенные требования к психофизическому здоровью и способностям организма адаптироваться в экстремальных ситуациях.

Представляет интерес анализ структуры заболеваемости среди призывного контингента, военнослужащих и личного состава военных частей. По данным 1997 г., среди призывников, признанных негодными для военной службы, 18% страдали патологией внутренних органов (из них около 25% с абдоминальной патологией, из которых 75% составляла язвенная болезнь). Стрессирующие обстоятельства службы являются провоцирующими факторами для хронических заболеваний, тяжесть которых была недооценена до призыва в армию. Обычно эти заболевания становятся причиной увольнения военнослужащих в первые 3 месяца службы, что следует рассматривать как результат срыва адаптации в ослабленном организме. Примечательно, что в структуре этих болезней опять-таки ведущее место занимает внутренняя патология (25%), за которой следуют нервные и психические заболевания.

В целом, по официальным данным 1998 г., среди военнослужащих структура заболеваемости и травм различных органов-систем следующая: инфекционные болезни — 40%, кожные болезни — 17,8%, болезни желудочно-кишечного тракта — 14%, органов дыхания — 7,8%, сердечно-сосудистой системы — 3%, мочеполовой системы — 2,8%, нервные и психические болезни — 1,3%, туберкулез — 0,8%, травмы — 4,2%, другие заболевания — 10%. По сравнению с предыдущим годом заметна тенденция к снижению общей заболеваемости на 9,1%. Представленные данные позволяют наметить ряд первоочередных мер по дальнейшему снижению заболеваемости, чего можно достичь за счет правильно организованной профилактической деятельности и налаженной работы командного состава военных частей.

В деле профилактики инфекционной заболеваемости, в первую очередь, следует обратить внимание на оснащенность служб противоэпидемического и санитарно-гигиенического контроля средствами для обеспечения безопасности источников водопользования, налаживание эпидемиологической разведки в местности, прилегающей к военным частям, поддержание санитарно-гигиенического режима в частях, следование военнослужащих правилам личной гигиены. Снижение заболеваний пищеварительной системы тесно связано с рациональным питанием, увеличением в пищевом рационе витаминов, овощей и фруктов, правильным чередованием режима нагрузок и отдыха, борьбой с психоэмоциональным и физическим стрессом. Существенно снизить число заболеваний верхних дыхательных путей и их осложнения можно с помощью гигиенических мероприятий по своевременному пе-



реходу к соответствующей сезонной одежде и, в целом, гигиены одежды и обуви.

В последнее время особую тревогу вызывает эпидемиологическая ситуация по туберкулезу во всем мире и, особенно, в странах Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии и ряда других стран СНГ, где в условиях значительного ухудшения социально-экономического положения, военных конфликтов, проблемы беженцев, несбалансированного питания и тотального стресса "поднимают голову" многие социально-обусловленные заболевания. В Армении также имеется тенденция к росту заболеваемости как легочным, так и внелегочным туберкулезом. В этих условиях задача военно-медицинской службы заключается в раннем выявлении туберкулеза среди призывного контингента и личного состава. Хотя данные об уровне туберкулеза среди военнослужащих не столь значительны (в 1997 г. в ВС РА зарегистрировано 250 случаев, в 1998 г. — 374), тем не менее необходимо особое внимание обратить на дальнейшее укрепление противотуберкулезной службы в армии. В этой связи целесообразно обеспечить медпункты военных частей, особенно в местностях, неблагоприятных в отношении туберкулеза, средствами туберкулинодиагностики, химиопрофилактики и по возможности передвижными флюорографами. Должное внимание следует обратить на своевременное проведение вакцинопрофилактики до призыва в армию лиц подросткового возраста и повышение фтизиатрической настороженности врачей военных комиссариатов, призывных пунктов, а также военных частей.

В целях снижения травм и ранений со стороны командного состава следует наладить должный контроль за техникой безопасности использования аппаратуры и поддерживать соответствующий режим в ходе выполнения боевого задания военнослужащими.

В целом, важным представляется комплексная оценка и охрана здоровья допризывного и призывного контингента, военнослужащих и личного состава с позиций трех составляющих здоровья человека — физического, психического и социального. Проблема не является узковедомственной и предполагает заинтересованное отношение всех структур государства и общества. Важным шагом на этом пути явилось утверждение приказов и директив по реализации Постановления Правительства РА от 3 апреля 1999 г. N199 «О гарантированной государством бесплатной медицинской помощи и услуг на 1999 г.». Среди директив следует выделить следующие: «Об организации лабораторно-диагностического обследования и медицинского осмотра лиц допризывного (15, 16, 17 лет) и призывного возраста (18 лет и старше) в рамках гарантированной государством бесплатной медицинской помощи и услуг», «Об организации стационарного обследования и лечения лиц призывного возраста в рамках гарантированной государством бесплатной медицинской помощи и услуг» (утверждено приказом Минздрава РА; 30.04. 1999; N244) и «О порядке организации медпомощи и направления военнослужащих в гражданские медицинские учреждения, действующие на территории РА» (утверждено совместным приказом Минздрава, Минобороны, Министерства внутренних дел и национальной безопасности, Управлением по чрезвычайным ситуациям при Правительстве РА; 08.06. 1999).



Эти документы регламентируют лечебно-диагностические и профилактические мероприятия в соответствующих учреждениях и способствуют оздоровлению личного состава ВС. В этом процессе ведущая роль принадлежит гражданскому амбулаторно-поликлиническому звену и его основному представителю — участковому терапевту, на которого возложены функции по координации обследования допризывного контингента и организации лечебно-диагностических мероприятий в пределах разумного минимума. Роль участкового терапевта трудно переоценить, поскольку именно на него возложена основная ответственность за раннее выявление заболеваний курируемого контингента, привитие знаний по здоровому образу жизни, крупный блок профилактических мероприятий по охране психофизического здоровья подростков и военнослужащих, уволенных в запас. К сожалению, за последние годы позиции школьного здравоохранения резко ослабли, последствия чего в военно-медицинской практике будут ощущаться еще долго. Для решения данной проблемы необходим государственный подход.

В настоящее время формируется нормативно-правовая база военного здравоохранения Армении, включающая законы, уставы, приказы, директивы, инструкции, рекомендации и др. Утвержден Закон РА «О социальном обеспечении военнослужащих и членов их семей», в 33-й статье которого отмечена необходимость организации медпомощи военнослужащим. Назрела необходимость разработки на основе данного Закона новых документов по укреплению здоровья и социальной обеспеченности военнослужащих, реализации профилактических программ в военных частях, военно-врачебной экспертизе, распределению финансовых средств в соответствии с новыми приоритетами. В этом вопросе неоценимую помощь могут оказать информатизация военных частей, дальнейшее развитие военной статистики и научные исследования. Разработка в рамках института главными специалистами Минобороны и Минздрава РА положений о военных врачах различных специальностей, национальных стандартов оказания медпомощи при различных заболеваниях и ранениях, регламентирование оснащенности медицинским инструментарием и расходными средствами медицинских подразделений военных частей, нормативное разграничение функций этапов медпомощи раненым и больным, эвакуации и разработка национальной военно-медицинской доктрины — вот основные приоритеты в нормативно-правовой сфере военной медицины Армении на ближайшие годы.

Опыт военных врачей, приобретенный в ходе военных действий в Нагорном Карабахе и в приграничной зоне, свидетельствует о целесообразности реформирования прежней системы этапов, включавшей первую медицинскую помощь на поле боя, доврачебную помощь в медпункте батальона, первую врачебную помощь в медпункте полка, квалифицированную и специализированную помощь в соответствующих госпиталях. Этапы находятся на определенном расстоянии друг от друга и поля боя, сообщаясь посредством санитарного транспорта. Система, оправдавшая себя во время Великой Отечественной войны и ряда локальных войн, требует больших материально-технических и кадровых ресурсов. В Армении целесообразнее внедрять двухэтапную систему, в основе которой — приближение первой врачебной помощи к месту боевых действий, совершенствование деятельности санин-



структур, немедленная госпитализация по направлению и непрерывное оказание медпомощи в ходе транспортировки. Сокращение числа этапов, не является самоцелью. Основная цель реформ в этой сфере — повышение качества медпомощи на догоспитальном уровне, рациональное использование ограниченных средств и обоснованное направление на госпитальные базы больных и раненых. Решение представленной стратегической задачи находится в зависимости от правильного расставления акцентов в ходе военно-медицинского образования и разграничение приоритетных направлений научных исследований.

Сегодня отечественная военная наука заметно активизировалась, налаживаются контакты с международными военно-медицинскими организациями, в частности с Международным комитетом по военной медицине (ICMM), военными коллегами из стран ближнего зарубежья. Проводятся исследования по военно-врачебной экспертизе, разработке новых методов диагностики, лечения и профилактики распространенных заболеваний и т.д. За 1998 г. по военно-медицинской тематике успешно защищены 2 докторские диссертации. Налицо необходимость введения новой научной специальности «военная медицина» и открытия специализированного совета при ЕРГМУ по защите диссертаций и учреждения военно-медицинской научной ассоциации Армении, которая будет служить профессиональным интересам военных медиков и повышению качества военно-медицинской службы РА.

В решении проблем, связанных с повышением качества медицинской службы в условиях боевых действий, немалую помощь может оказать периодическое участие военных медиков в военных учениях на территории Армении и за ее пределами. При этом в условиях, приближенных к военным, реально возможны разработка плана действий всех структур военно-медицинской службы и анализ имеющихся пробелов.

В заключение следует отметить, что реформы в отрасли проводятся при активной поддержке Правительства и Минобороны РА. Большинство военно-медицинских учреждений оснащаются новейшей техникой, лабораторно-диагностической аппаратурой, расходными материалами, военнослужащим регулярно выплачивается зарплата, обеспечивается сбалансированное питание, решаются вопросы социального обустройства. Однако имеется целый ряд проблем военного здравоохранения, требующих поэтапного решения усилиями многих ведомственных структур, общественных организаций и населения в целом.

*Поступила 22.09.99*

**Э.Е. Назаретян, А.Ю. Гаспарян**

**Военно-медицинское управление МОРА,  
Ереванский государственный медицинский  
университет им. М. Гераци**



УДК 614.8.361.9; 616.9-036

## НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ РАБОТ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Чрезвычайная эпидемиологическая ситуация большей частью возникает при природных и промышленных катастрофах. При этом, кроме активации инфекционных заболеваний, присущих данному региону, могут проявляться и другие инфекционные заболевания, до этого не зарегистрированные или редко встречающиеся, а также массовые заболевания неинфекционного характера.

Как показали многолетние наблюдения, вероятность возникновения инфекционных заболеваний более вероятна в следующих случаях при наличии:

- ♦ иммунной популяции;
- ♦ опасности ввоза инфекционных заболеваний;
- ♦ определенных условий, способствующих быстрому распространению инфекций (природные и промышленные бедствия).

Оценку чрезвычайной эпидемиологической ситуации можно дать, только исходя из социально-экологических, природно-географических, экономических и других характеристик данного региона.

При чрезвычайных эпидемиологических ситуациях опасность инфекционных заболеваний, а также массового распространения инфекций приводит к большим социальным и экономическим трудностям, которые государство не в состоянии самостоятельно преодолеть в связи с отсутствием соответствующих кадров, материально-технической базы. Кроме того, возникает опасность вывоза инфекции за пределы данного региона.

Сложность эпидемиологической ситуации, возникающей в результате бедствия, определяется двумя факторами: эндемичностью и возможностью передачи возбудителей.

Чрезвычайная эпидемиологическая ситуация, сопровождающаяся человеческими жертвами и большими экономическими потерями, ставит перед органами здравоохранения чрезвычайно сложные задачи, осуществление которых начинается с установления эпидемиологического надзора, координации работ и заканчивается проведением активных противоэпидемических мероприятий.

Учитывая вышеприведенные факты, мы с целью обеспечения эффективности решения таких задач считаем необходимым иметь тщательно разработанную программу поэтапных действий:

1. Организация медико-санитарной службы, которая руководствуется заранее разработанной программой и руководится координационным советом.



2. Создание соответствующих материально-технических ресурсов от перевязочных материалов до оборудования, отвечающего современным требованиям.
3. Заранее разработанная система своевременного оповещения населения.

Перечисленные этапы являются подготовительными, после чего станет возможным осуществление следующих этапов:

1. Быстрая и правильная оценка эпидемиологической ситуации.
2. Разработка реальной гипотезы возникновения вероятной инфекционной болезни, связанной с особенностями данного региона.
3. Организация эпидемиологических и эпизоотологических работ в полевых условиях.
4. Обработка накопленной информации и изучение причин возникновения инфекций.
5. Правильная и своевременная организация противоэпидемических мероприятий.
6. Оценка эффективности проводимых мероприятий.

*Поступила 31.08.99*

В.О.Овасапян

Министерство здравоохранения РА





## ՏԻԳՐԱՆ ՄԵՐԳԵՅԻ ՄՆԱՅԱԿԱՆՈՎ

(ծննդյան 100ամյակի առթիվ)

Լրացավ բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր, գիտության վաստակավոր գործիչ Տիգրան Մերգեի Մնացականովի ծննդյան 100ամյակը: Անվանի բժիշկ գիտնականը, վաստակաշատ մանկավարժն ու հասարակական ակտիվ գործիչը զգալի ծառայություններ ունի հետապատերազմյան ժամանակաշրջանում Հայաստանում բերապիսյի զարգացման, բժշկական կադրերի պատրաստման և հանրապետության բերասկտների գիտական ընկերության ղեկավարման բնագավառներում:

Նա ծնվել է 1899 թ. Բաքվում, որտեղ ստացել է միջնակարգ և բարձրագույն կրթություն: Համալսարանի բժշկական ֆակուլտետը ավարտելուց հետո 1925 թ. մեկնել է Սամարղանդ, որտեղ զբաղեցրել է երկրամասային հիվանդանոցի օրդի-

նատորի պաշտոնը: 1930 թ. նա նշանակվում է բժշկական ինստիտուտի ներքին հիվանդությունների ամբիոնի ասիստենտ, որով սկսվում է ապագա գիտամանկավարժական գործունեությունը, որը տևում է 38 տարի: 1936 թ. մինչև 1940 ղեկավարել է ներքին հիվանդությունների պրոպեդևտիկայի, իսկ 1940 թ. մինչև 1949 թ.՝ ֆակուլտետային բերապիսյի ամբիոնը, միաժամանակ շուրջ 10 տարի հանդիսանալով ինստիտուտի գիտառեսումական աշխատանքների գծով փոխանորդ:

1940 թ. ամփոփելով իր բազմամյա ուսումնասիրությունների արդյունքները, «Ուզբեկական ԽՍՀ-ի տաք կլիմայի պայմաններում կրուպոզ բոքսբորբի ախտածնությունը, կլինիկան և բուժումը» բեմայով պաշտպանում է դոկտորական դիսերտացիա, ինչ 1949 թ. հրավիրվելով Երևան, նշանակվում է բժշկական ինստիտուտի ֆակուլտետային բերապիսյի ամբիոնի վարիչ: 1954թ. գիտնականն ընտրվում է հանրապետության բերասկտների գիտական ընկերության վարչության նախագահ և մինչև իր կյանքի վերջը ղեկավարում ընկերության աշխատանքները: Նրա նախաձեռնությամբ ստեղծվել է հանրապետության էնդոկրինոլոգների գիտական ընկերությունը, որի առաջին նախագահ է ընտրվել անվանի բերապետը:

Պրոֆ. Կ.Մնացականովի անմիջական ղեկավարությամբ 1959 թ. հրավիրվեց Հայաստանի բերասկտների առաջին հանրապետական կոնֆերանսը, որին



մասնակցեցին շուրջ 600 պատվիրակներ և հյուրեր Խորհրդային Միության տարբեր քաղաքներից: Անվանի գիտնականը 2 անգամ ընտրվել է հանրապետության Խորհրդի պատգամավոր, պատգամավորության պարտականությունները կատարելու հետ միաժամանակ ղեկավարելով առողջապահության հանձնաժողովը, մշտապես հանդես բերելով սկզբունքայնություն, պարտաճանաչություն և ստանձնած գործի հանդեպ ուշադրություն: Օգտվելով պատգամավորի իր իրավունքներից նա ամեն կերպ ձգտում էր արդարացնել իր ընտրողների վստահությունը, ընթացք տալ նրանց դիմումներին և բողոքներին:

Գիտամանկավարժական գործունեության ընթացքում այրոֆեսոր Մնացականովը պատրաստել է բազմաթիվ բարձրորակ թերապևտներ, այդ թվում 4 դոկտոր, 23 գիտության թեկնածու: Գիտնականը զբաղվել է երկրամասային ախտաբանությունների, մասնավորապես մալարիայի, ախտածնության և բուժման հարցերով, գիտականորեն հիմնավորել «Ջերմուկ» առողջարանում սիրտ-անոթային համակարգի հիվանդների բուժման հակացուցումները և մշակել բուժավայրում բալնոլոգիական բուժիչ միջոցառումների համար ցուցումները: Ձբաղվելով հողային սուր ռևմատիզմի բուժման խնդիրներով առաջարկել է բուժման նոր եղանակ, որը գոյություն ունեցող եղանակներով բուժման անարդյունավետության դեպքում հաճախ տալիս էր ցանկալի արդյունք: Ուսումնասիրելով Բրայտի հիվանդության կլինիկան և ախտածնությունը նա առաջարկել է հիվանդության դասակարգման սխեմաներում արտացոլել նաև կլինիկայում հաճախ համակցված և անցողիկ ձևերը:

Բժշկական ու մանկավարժական գործունեության հետ միաժամանակ կատարելով գիտահետազոտական աշխատանքներ, նա թողել է գիտական հարուստ ժառանգություն: Հատուկ ուշադրության են արժանի Գ. Գևորգյանի հետ համատեղ զրկած «Էնդոկրին գեղձերի հիվանդությունները», «Անհետաձգելի թերապիա» և «Անհետաձգելի թերապևտիկ հիվանդություններ» մենագրությունները: Անվանի գիտնականի ծառայությունները բարձր են գնահատվել կառավարության կողմից և նա պարգևատրվել է մի շարք շքանշաններով ու մեդալներով:

Վաստակաշատ բժիշկ գիտնականը, հմուտ մանկավարժն ու հասարակական ակտիվ գործիչը իր բեղմնավոր կյանքի ուղին ավարտեց 1968 թ. երկարատև հիվանդությունից հետո, գործընկերների, աշակերտների և նրան ճանաչողների հիշողության մեջ մնալով որպես համեստ, բարի և ազնիվ քաղաքացի, վառ անհատականությամբ օժտված անձնավորություն, հոգատար բժիշկ, գիտնական ու մանկավարժ:

Վ. Մ. Մարտիրոսյան



*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 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 Microsoft Word for Windows editors.

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK (УДК) index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The number of figures ought to be limited (3-4). Photos must be contrast, figures clear, drawings and diagrams drawn with black Indian ink. Two clear copies of the figures must be presented: on the back side of them there must be the initials and surnames of the authors and the "top" of the figure marked. Legends to the figures must be given on a separate page. In the article in brackets the places where the figures and tables are to be placed should be marked on the margins.

6. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources with complete information about the source. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

7. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles or publish them as short communications.

8. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

9. Each person or institution can subscribe the journal, transferring to the bank account of the editorial house the sum for a whole or several years.



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Шахвердян Н.Б., Бегларян Г.А., Фролов В.Г.*

|                                                                            |   |
|----------------------------------------------------------------------------|---|
| НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<br>В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ ..... | 5 |
|----------------------------------------------------------------------------|---|

*Акопян А.В., Маллина Р.К.*

|                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ,<br>ИММУННОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ ..... | 13 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Априкян В.С., Галоян А.А.*

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО<br>ПОЛИПЕПТИДА ПРИ МАКРОФАГ-АССОЦИИРОВАННЫХ<br>БАКТЕРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ ..... | 29 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Хачатрян Г.Ф., Геворкян А.Г., Барсегян Д.Л., Геворкян Г.А.*

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СИНТЕЗ БЕЛКА В УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТАХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ ..... | 37 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Акопян Н.Г., Казарян К.А., Татьян М.В., Карагезян К.Г.*

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ИНДУКЦИЮ<br>СИСТЕМНОЙ СУПРЕССИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ К АНТИГЕНАМ<br>ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ..... | 44 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Тираян А.С., Акопян Р.Р.*

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| РОЛЬ ИОНОВ НАТРИЯ В ГИСТАМИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СПОНТАННОЙ<br>АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА ..... | 50 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Алексян К.А.*

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| АНТИМИТОТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ<br>ПОДЖЕЛУДОЧНОГО КЕЙЛОНА ..... | 58 |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|

*Овсепян Г.А.*

|                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХРОМАТИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА<br>БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ ГАНГЛИОСИМПАТЭКТОМИИ ..... | 63 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Азнаурян А.В., Саакян К.Т., Мелитонян Г.Л.*

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДУКЦИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО<br>СИНДРОМА В СВЕТЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО<br>И РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ..... | 69 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



Саруханян О.В., Канаян А.С., Варданян А.С.

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВЛИЯНИЕ КСИЛОКАИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ<br>ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ОСТРОМ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ ..... | 76 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## **КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

Варосян М.А., Адамян К.Г.

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ<br>КЛЕТКИ ПРИ РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..... | 84 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ<br>АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ..... | 92 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Мириманова Р.П., Демин Ю.М., Торосян Е.А.

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ У ЖЕНЩИН<br>С БОЛЕЗНЬЮ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ..... | 98 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Абрамян Р.А., Геворкова Л.В.

|                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ<br>В СТРУКТУРЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ<br>И СМЕРТНОСТИ В АРМЕНИИ ..... | 106 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Амбарцумян Э.М.

|                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЛЕЙКЕМИЮ, В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ<br>СЛИЗИ МАТКИ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ РОСТА<br>И РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ..... | 112 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Акунц В.Б.

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАРТОВЫХ КЛИНИКО-<br>АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ<br>АСТМЕ У ДЕТЕЙ АРМЯНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ..... | 117 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Зограбян Ю.Г., Борян Р.Р., Симонян М.А., Симонян Г.М.

|                                                                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| СОДЕРЖАНИЕ В КРОВИ ЭНДОГЕННЫХ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ<br>МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРОСТАТЫ ..... | 125 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

Торгомян Т.Г.

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ<br>С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ ..... | 129 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|

Майрапетян Р.А.

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ<br>ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ..... | 135 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|



Бабаян Э.А., Коган В.Ю., Оганесян Р.Д., Габучян В.В., Бурназян Р.А., Сарьян Л.А.,  
Гурдилян Р.Г., Сагателян А.К., Мкртчян С.Г.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕННОЙ СВИНЦОМ  
ОКРУЖАЮЩЕЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ .....141

Восканян А.Г., Оганесян А.В., Восканян А.А.

СПЕЛЕОТЕРАПИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АСТМОЙ ..... 152

Авакян А.Р.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ БЕЛКОВОЙ  
И ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ .....157

Овасапян В.О.

ВЛИЯНИЕ КАТАСТРОФ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТЕНАКОРДИЕЙ  
И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....161

### **НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.

ПРОБЛЕМЫ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ АРМЕНИИ  
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ .....164

Овасапян В.О.

НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ РАБОТ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ  
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ .....169

### **ЮБИЛЕИ**

МНАЦАКАНОВ Т.С.

(к 100-летию со дня рождения) .....171



# CONTENTS

## REVIEWS

*Shahverdian N.B., Beglarian G.A., Frolov V.G.*

SOME ASPECTS OF TOCOLYTIC THERAPY IN MODERN OBSTETRICS.....5

*Hakopian A.V., Mallina R.K.*

THE ROLE OF MELATONIN IN THE INTEGRATIVE ACTIVITY OF NEUROENDOCRINE,  
IMMUNE AND REPRODUCTIVE SYSTEMS .....13

## THEORETICAL MEDICINE

*Aprikyan V.S., Galoyan A.A.*

IMMUNOCORRECTING PROPERTIES OF A NOVEL HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE  
AT MACROPHAGES-ASSOCIATED BACTERIAL DYSFUNCTIONS.....29

*Khachatryan H.F., Kevorkian A.G., Barseghyan D.L., Guevorkian G.A.*

SYNTHESIS OF PROTEINS IN LIVER AND KIDNEYS SUBCELLULAR STRUCTURES  
AT EXPERIMENTAL PROLONGED CRASH SYNDROME.....37

*Hakopian N.G., Kazarian K.A., Tatyana M.V., Karageuzyan K.G.*

THE PECULIARITIES OF ULTRAVIOLET IRRADIATION EFFECT ON INDUCTION  
OF SYSTEMIC SUPPRESSION OF IMMUNOREACTIVITY TO ALLOGENIC  
HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS.....44

*Kazarian K.V., Vantsyan V.Ts., Tirayan A.S., Hakobian R.R.*

THE ROLE OF SODIUM IONS IN HISTAMINE REGULATION  
OF URETER SPONTANEOUS ACTIVITY .....50

*Alexanian K.A.*

ANTIMITOTIC AND ANTICANCER ACTIVITY OF PANCREATIC CHALONE .....58

*Hoveyan G.A.*

CHANGES IN PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CHROMATIN IN WHITE  
RAT BRAIN AT UNILATERAL GANGLIOSYMPATHECTOMY .....63

*Aznanuryan A.V., Sahakyan K.T., Melitonyan G.L.*

THE PATHOGENIC ASPECTS OF HYPERBARIC SYNDROME INDUCTION IN VIEW  
OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND RADIOIMMUNE ANALYSIS .....69

*Sarukhanian H.V., Kanayan A.S., Vardanian A.S.*

THE INFLUENCE OF XYLOCAINE ON RATS PANCREAS MORPHOFUNCTIONAL  
STATE IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS .....76



## CLINICAL MEDICINE

*Varosian M.A., Adamian K.G.*

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VARIATIONS OF TRANSCRIPTION AND TRANSLATION OF MYOCARDIAL CELL<br>IN CARDIAC INSUFFICIENCY DEVELOPMENT ..... | 84 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Nazaretyan E.Ye., Gasparyan A.Yu.*

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LONG-TERM COLCHICINE USE IN COMBINED TREATMENT OF AMYLOIDOSIS<br>AT PERIODIC DISEASE ..... | 92 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Mirmanova R.P., Dyomin Yu.M., Torosyan Ye.A.*

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PECULIARITIES OF SHIFTS OF BIOGEN AMINES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY<br>DISEASE AND FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA ..... | 98 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

*Abrahamyan R.A., Gevorgova L.V.*

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ON THE QUESTION OF SPREADING OF THE FETUS DEVELOPMENTAL DISORDERS<br>IN THE STRUCTURE OF PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY IN ARMENIA ..... | 106 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Hambartsoumian E.M.*

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR DETERMINATION IN ENDOMETRIAL CERVICAL<br>MUCOSE AS A METHOD FOR DIAGNOSIS OF DISORDERS IN ENDOMETRIA<br>GROWTH AND DEVELOPMENT ..... | 112 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Akunts V.B.*

|                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| THE CHARACTERISTICS OF SOME PRESTARTING CLINICO-ALLERGOLOGIC<br>PARAMETERS AT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN<br>OF ARMENIAN POPULATION ..... | 117 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Zohrabian Yu.G., Boroyan R.R., Simonian M.A., Simonian G.M.*

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ENDOGENOUS PRO- AND ANTIOXIDANT METALLOPROTEINS CONTENTS<br>IN THE BLOOD AT BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ..... | 125 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Torgomian T.G.*

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| THE MYOCARDIAL FUNCTION OF OPERATED PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS ..... | 129 |
|------------------------------------------------------------------------|-----|

*Mayrapetyan R.A.*

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| THE STUDY OF THE RECOVERY PERIOD OF LOADING TESTS<br>AT ISCHEMIC HEART DISEASE ..... | 135 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Babayan E.A., Kogan V.Y., Hovhannessian R.D., Gabuchian V.V., Burnazian R.A.,  
Saryan L.A., Gurdikyan R.H., Saghatelian A.K., Mkrtchian S.H.*

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| SOME HEALTH INDICES UNDER CONDITIONS OF LEAD CONTAMINATION<br>OF THE ENVIRONMENT AND INDUSTRIAL AREAS ..... | 141 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Voskanyan A.H., Hovanisyan A.V., Voskanyan A.A.*

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| SPELEOTHERAPY OF DYSBACTERIOSIS OF CHILDREN WITH ASTHMA ..... | 152 |
|---------------------------------------------------------------|-----|



*Avagian A.R.*

|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHANGE OF THE GENERAL IMMUNE RESISTENCE OF TEENAGERS' ORGANISMS<br>DEPENDING ON THE PROTEIN AND VITAMIN PROMOTION..... | 157 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

*Hovasapian V.H.*

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| THE IMPACT OF CATASTROPHES ON THE STENOCARDIA AND ACUTE<br>MYOCARDIAL INFARCTION MORBIDITY INDICES..... | 161 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

#### **SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES**

*Nazaretian E.Ye., Gasparian A.Yu.*

|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| PROBLEMS OF MILITARY MEDICINE OF ARMENIA AT THE CONTEMPORARY STAGE..... | 164 |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|

*Hovasapian V.H.*

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| SOME PRINCIPLES OF WORK IN EXTREMAL EPIDEMIOLOGIC SITUATIONS ..... | 169 |
|--------------------------------------------------------------------|-----|

#### **ANNIVERSARIES**

|                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------|-----|
| MNATSAKANOV T.S.<br>(on the 100th Birthday Anniversary) ..... | 171 |
|---------------------------------------------------------------|-----|



# УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В N 1-4 ЗА 1999 г.

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

|                                                                                                                                                                                                  |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Акопян А.В., Малина Р.К.</b><br>РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ, ИММУННОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ.....                                                                 | 4-13 |
| <b>Завгородняя А.М.</b><br>ИММУНОЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ.....                                                                                                               | 3-5  |
| <b>Мелик-Пашаян М.А., Татевосян Г.А.</b><br>АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ (БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ).....                                                                                | 1-5  |
| <b>Мхоян Г.Г., Зараелян А.Г., Малхасян И.Э., Давтян Т.К.</b><br>ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ.....                       | 3-16 |
| <b>Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Ерицян Н.Б., Аракелян Г.С.</b><br>НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АМИЛОЙДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ С ПОЗИЦИЙ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА..... | 1-14 |
| <b>Фанарджян В.В.</b><br>ВКЛАД МОЗЖЕЧКА В ОБУЧЕНИЕ.....                                                                                                                                          | 2-5  |
| <b>Шахвердян Н.Б., Бегларян Г.А., Фролов В.Г.</b><br>НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ.....                                                                      | 4-5  |

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

|                                                                                                                                                                                                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Азнаурян А.В., Саакян К.Т., Мелитонян Г.Л.</b><br>ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДУКЦИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СВЕТЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО И РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.....                                              | 4-69 |
| <b>Акопян А.А.</b><br>НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ В РАННИЕ СРОКИ ГИПОКИНЕЗИИ У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА.....                                                                               | 1-47 |
| <b>Акопян Н.Г., Казарян К.А., Татьяна М.В., Карагезян К.Г.</b><br>ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ИНДУКЦИЮ СИСТЕМНОЙ СУПРЕССИИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ К АНТИГЕНАМ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ.....                          | 4-44 |
| <b>Александрян А.Р., Агаджанян В.А., Поглазов Б.Ф., Галоян А.А.</b><br>ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИОНИНА И КАЛЬДЕСМОНА НА СИЛУ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОЙ МЫШЦЫ И РЕГУЛЯЦИЯ ЭТОГО ПРОЦЕССА КАЛЬЦИЙСВЯЗЫВАЮЩИМИ БЕЛКАМИ S-100 И P67KDa КАЛЬЦИМЕДИНОМ..... | 3-23 |
| <b>Александрян К.А.</b><br>АНТИМИТОТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОГО КЕЙЛОНА.....                                                                                                                             | 4-58 |
| <b>Амирханян Дж.Д.</b><br>ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.....                                                                                                               | 2-14 |
| <b>Амирян Л.А., Симонян М.А., Овсепян Г.А., Боролян Р.Г.</b><br>СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В КРОВИ КРЫС И РЕГУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....                | 2-45 |
| <b>Априкян В.С., Галоян А.А.</b><br>ИММУНОКОРРИГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПОЛИПЕПТИДА ПРИ МАКРОФАГ-АССОЦИИРОВАННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЯХ.....                                                                  | 4-29 |
| <b>Априкян В.С., Галоян А.А.</b><br>ИММУНОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ПОЛИПЕПТИДА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ.....                                                                                             | 2-23 |
| <b>Варданян А.Р., Геворкян Д.М., Агаджанов М.И., Симонян М.А.</b><br>АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ПРООКСИДАНТНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНЫ КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТЕ.....                                                                     | 2-38 |
| <b>Гарибян А.Л., Батикян Т.Б., Асатрян Л.Ю., Тадевосян А.Ю., Амирханян Е.С., Тадевосян Ю.В.</b><br>ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЛИПИДНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИМФОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ.....                   | 3-41 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Григорян В.Г., Агабабян А.Р., Аракелян А.Н.</b><br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО<br>МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОПЕРАТОРСКОЙ РАБОТЫ .....                                                                                                                                                                                   | 2-31 |
| <b>Ераносян А.В.</b><br>ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ПАНКРЕАТИТОГЕННОМ ШОКЕ .....                                                                                                                                                                                                                                                     | 1-59 |
| <b>Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С., Ерицян Л.Н.</b><br>ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРГАН ИММУНОГЕНЕЗА – ТИМУС – ВОЗМОЖНЫЙ ИСТОЧНИК СИНТЕЗА ТАМК .....                                                                                                                                                                                                         | 1-23 |
| <b>Казарян К.В., Ванян В.Ц., Тиранян А.С., Аюбян Р.Р.</b><br>РОЛЬ ИОНОВ НАТРИЯ В ГИСТАМИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКА .....                                                                                                                                                                                                        | 4-50 |
| <b>Карагезян К.Г., Енгисбарян А.А., Аюбян Ж.И., Овсепян Л.М., Овакимян С.С.,<br/>Джанноладян Е.Г., Секоян Э.С., Карагезян М.К.</b><br>ЭФФЕКТЫ ТИОСУЛЬФАТА НАТРИЯ В ФОРМИРОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НИВЕЛИРОВАНИЯ<br>РАССТРОЙСТВ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА В МИОКАРДЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ<br>ОСТРОГО КРУПНОЧАГОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ..... | 1-31 |
| <b>Мадакян В.Н., Казарян Р.К., Саакян Н.В., Музыка В.И., Нонезян Н.Г.,<br/>Карапетыан Т.Д., Степанян А.С., Саакян Л.А.</b><br>НЕКОТОРЫЕ МЕЗО-ТЕТРА-Н-ЗАМЕЩЕННЫЕ КАТИОННЫЕ ПИРИДИЛПОРФИРИНЫ И ИХ БИОАКТИВНОСТЬ .....                                                                                                                                   | 3-50 |
| <b>Матевосян Р.Ш.</b><br>НЕКОТОРЫЕ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ<br>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕКРОЗЕ МИОКАРДА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА .....                                                                                                                                                                                                              | 2-50 |
| <b>Нагапетян Х.О., Матинян Л.А., Антосян М.В., Григорян Ш.В.,<br/>Мирзоянц Дж.А., Петросян А.В.</b><br>ВЛИЯНИЕ РЕАМПУТАЦИИ, ТЕМПЕРАТУРЫ И ОСВЕЩЕННОСТИ НА СКОРОСТЬ РЕГЕНЕРАЦИИ<br>ХВОСТА У СРЕДНИХ ЯЩЕРИЦ .....                                                                                                                                       | 3-67 |
| <b>Овсепян Г.А.</b><br>ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ХРОМАТИНА ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС<br>ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ ГАНГЛИОСИМПАТЭКТОМИИ .....                                                                                                                                                                                                       | 4-63 |
| <b>Саакян К.М.</b><br>ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ МАЗЕЙ С МОЛОЧНОКИСЛЫМИ БАКТЕРИЯМИ ШТАММА 317/402 "НАРИНЕ"<br>НА ГИДРОФИЛЬНОЙ, ГИДРОФОБНОЙ И ЭМУЛЬСИОННОЙ ОСНОВАХ .....                                                                                                                                                                                 | 3-57 |
| <b>Саркисян А.Г.</b><br>СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ МОДЕЛЕЙ БИОМЕМБРАН<br>ПРИ ОЖОГОВОМ И РАДИАЦИОННОМ СТРЕССЕ .....                                                                                                                                                                                                                           | 1-54 |
| <b>Саруханян О.В., Канаян А.С., Варданян А.С.</b><br>ВЛИЯНИЕ КСИЛОКАИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС<br>ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ .....                                                                                                                                                                  | 4-76 |
| <b>Степанян З.В.</b><br>ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА И ДОФАМИНА НА ЛОКАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И СОКРАТИМОСТЬ<br>ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ .....                                                                                                                                                                                                | 3-62 |
| <b>Суджян Ц.М., Минасян Р.Т., Григорян А.Ю.</b><br>УЧАСТИЕ ЛИМФОЦИТАРНЫХ МЕДИАТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ<br>В ПЕЧЕНИ И НАДПОЧЕЧНИКАХ КРЫС В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ СТРЕССА .....                                                                                                                                          | 1-37 |
| <b>Тадевосян А.Ю., Батикян Т.Б., Асатрян Л.Ю., Гарибян А.Л.,<br/>Мелик-Андреасян М.Г., Геворкян Э.С., Тадевосян Ю.В.</b><br>ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛИПИДЫ<br>МЕМБРАН НОРМАЛЬНЫХ И ЛЕЙКЕМИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ .....                                                                                                             | 3-33 |
| <b>Тер-Погосян З.Р.</b><br>ДЕЙСТВИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО МОДУЛЯТОРА<br>НА КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА .....                                                                                                                                                                                                                             | 2-57 |
| <b>Хачатрян Г.Ф., Геворкян А.Г., Барсегян Д.Л., Геворкян Г.А.</b><br>СИНТЕЗ БЕЛКА В УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТАХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК<br>ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ .....                                                                                                                                                    | 4-37 |



|                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Абелян С.А.</b><br>КРИТЕРИИ РИСКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА.....                                                                                                                                                        | 1-83  |
| <b>Абрамян А.С.</b><br>МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СЕРДЦА, ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА КЛИНИКУ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНЫХ<br>МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                                                                                                         | 2-61  |
| <b>Абрамян Р.А., Геворкян Л.В.</b><br>К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СТРУКТУРЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ<br>ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В АРМЕНИИ.....                                                                              | 4-106 |
| <b>Авакян А.Р.</b><br>ИЗМЕНЕНИЕ ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ<br>БЕЛКОВОЙ И ВИТАМИННОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ.....                                                                                                     | 4-157 |
| <b>Агалян Г.А.</b><br>КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОЙ ДИЗЕНТЕРИИ В РЕЖИМНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ МВД И НБ РА.....                                                                                                                                            | 1-93  |
| <b>Акопян А.Э.</b><br>ОСОБЕННОСТИ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ<br>ФОРМАМ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКИХ ПСИХОЗОВ.....                                                                                                            | 1-111 |
| <b>Акуниц В.Б.</b><br>ВЛИЯНИЕ ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ У ДЕТЕЙ В АРМЕНИИ.....                                                                                                                                          | 3-87  |
| <b>Акуниц В.Б.</b><br>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ В ГОРОДСКОЙ И СЕЛЬСКОЙ<br>ПОПУЛЯЦИЯХ АРМЕНИИ.....                                                                                                                          | 3-81  |
| <b>Акуниц В.Б.</b><br>ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАРТОВЫХ КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ<br>ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ АРМЯНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.....                                                                                          | 4-117 |
| <b>Амбарцумян Э.М.</b><br>ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЛЕЙКЕМИЮ, В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ МАТКИ КАК МЕТОД<br>ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИЯ.....                                                                                 | 4-112 |
| <b>Арутюнян В.М., Матевосян А.Г., Вахляев В.Д.</b><br>ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА<br>ПРИ ИБС ВО ВРЕМЯ ТЕСТА ПРЕДСЕРДНОЙ СТИМУЛЯЦИИ.....                                                                              | 2-72  |
| <b>Бабаян Э.А., Коган В.Ю., Вартазарян Л.Д., Ованесян Р.Д., Кафьян В.Б.,<br/>Мартиросян А.С., Сианозова М.Л., Оганян Р.О., Мкртчян С.Г.,<br/>Айрапетян А.К., Сарьян Л.А., Гурдикян Р.Г.</b><br>ПРОБЛЕМЫ ГИГИЕНЫ ТРУДА НА ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЮСТР.....      | 1-120 |
| <b>Бабаян Э.А., Коган В.Ю., Ованесян Р.Д., Габучян В.В., Бурназян Р.А.,<br/>Сарьян Л.А., Гурдикян Р.Г., Сагателян А.К., Мкртчян С.Г.</b><br>НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕННОЙ СВИНЦОМ ОКРУЖАЮЩЕЙ<br>И ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ..... | 4-141 |
| <b>Багдасарян Г.Г., Овсепян Г.А., Симонян М.А., Боролян Р.Г.</b><br>СЕЗОННЫЕ СДВИГИ УРОВНЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ В КРОВИ СПОРТСМЕНОВ ПОСЛЕ СПОРТИВНОЙ<br>НАГРУЗКИ И ПОД ДЕЙСТВИЕМ АДАПТОГЕНА ВИТАЖЕН.....                                                  | 2-84  |
| <b>Варданян А.С., Саруханян О.В., Мхоян Г.Г., Асатрян А.Р., Саркисян А.Д.</b><br>ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ.....                                                                                                                 | 3-91  |
| <b>Варосян М.А., Адамян К.Г.</b><br>ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ ПРИ РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНОЙ<br>НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....                                                                                                          | 4-84  |
| <b>Восканян А.Г., Оганесян А.В., Восканян А.А.</b><br>СПЕЛЕОТЕРАПИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АСТМОЙ.....                                                                                                                                | 4-152 |
| <b>Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Никогосян К.Г., Саакян К.Р., Чобанян Б.Г., Овсепян И.В.</b><br>ДОБУТАМИНОВАЯ И ДИПИРИДАМОЛОВАЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ<br>У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....                                                      | 3-98  |
| <b>Дагбашян С.С.</b><br>ДЕЙСТВИЕ СПЕЛЕОТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 У БОЛЬНЫХ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННО<br>АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....                                                                                               | 3-108 |



|                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Казарян А.С.</b><br>ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОЧИХ ЗАВОДОВ<br>ЖЕЛЕЗОБЕТОННЫХ ИЗДЕЛИЙ В ДИНАМИКЕ .....                                                                                           | 1-115 |
| <b>Казарян А.С.</b><br>ГИГИЕНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ТРУДА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ<br>У РАБОТАЮЩИХ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ЖЕЛЕЗОБЕТОННЫХ ИЗДЕЛИЙ .....                                                                   | 3-121 |
| <b>Майрапетян Р.А.</b><br>ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДА ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....                                                                                                                         | 4-135 |
| <b>Мардяня М.А.</b><br>АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СЕЛЬСКИХ ПОДРОСТКОВ РА .....                                                                                                                                                               | 1-131 |
| <b>Мартirosян Т.В.</b><br>СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ ОКСИДА АЗОТА В СПЛЮНЕ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ<br>ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....                                                                                   | 1-98  |
| <b>Матевосян П.А., Мнацаканян М.Г., Базилян Г.К., Мелконян Д.О., Погосян П.Б.</b><br>ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ РАДИАЦИИ СОЛНЦА И РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ<br>КОЖИ В АРМЕНИИ .....                                            | 1-135 |
| <b>Минасянц В.М.</b><br>МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ И ЦЕРВИЦИТЫ .....                                                                                                                                                                                | 1-89  |
| <b>Миракян М.Е.</b><br>АКТИНОМИКОЗ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ .....                                                                                                                                                                       | 2-100 |
| <b>Мириджян М.М., Саруханян О.В., Узанкян А.А., Оганесян В.Г.</b><br>ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА<br>И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ НАЛИЧИИ ОСЛОЖНЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ..... | 1-69  |
| <b>Мириманова Р.П., Демин Ю.М., Торосян Е.А.</b><br>ОСОБЕННОСТИ СДВИГОВ УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ МОНОАМИНОВ У ЖЕНЩИН С БОЛЕЗНЬЮ<br>ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ .....                                           | 4-98  |
| <b>Мкртчян Л.Н., Тер-Погосян З.Р., Джилалов Г.А.</b><br>ПОПЫТКА УСИЛЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЛИЦ<br>ИЗ ГРУПП РИСКА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ .....                                                        | 2-78  |
| <b>Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.</b><br>ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛХИЦИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ<br>АМИЛОИДОЗА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ .....                                                                                             | 4-92  |
| <b>Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Пашиян С.А., Завгородняя А.М.,<br/>Симонян З.М., Атаян Л.Е., Ерицян Н.Б.</b><br>ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ .....                                                                             | 2-67  |
| <b>Нерсисян М.А.</b><br>РОЛЬ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ .....                                                                                                                            | 3-116 |
| <b>Овсепян В.О.</b><br>ВЛИЯНИЕ КАТАСТРОФ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТЕНОКАРДИЕЙ<br>И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....                                                                                                                 | 4-161 |
| <b>Овсепян Л.А.</b><br>АДАПТАЦИОННАЯ РОЛЬ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ .....                                                                                                                           | 3-73  |
| <b>Оганесян А.Р.</b><br>СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕПЛАНТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ .....                                                                                                                                                        | 2-94  |
| <b>Саакян А.Б.</b><br>К ВОПРОСУ О ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ИННЕРВАЦИИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ .....                                                                                                                                 | 1-74  |
| <b>Сисакян А.С., Торгомян Т.Г.</b><br>МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ .....                                                                                                                                  | 2-90  |
| <b>Татевосян Г.А.</b><br>К ВОПРОСУ ОБ АГРЕССИВНОМ ПОВЕДЕНИИ В МЕЖПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ ЭПИЛЕПСИИ<br>(клинико-электроэнцефалографические исследования) .....                                                                                | 1-106 |
| <b>Торгомян Т.Г.</b><br>МИОКАРДИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ОПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ .....                                                                                                                                            | 4-129 |
| <b>Хачикян Х.М., Казарян П.А., Азнаурян М.Ж.</b><br>ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ .....                                                                                                             | 3-112 |



|                                                                                                                                                                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Худабашян Н.Н., Наргизян А.Б., Камалян А.Ш., Амазасян Т.Г., Тумасян Л.Р., Джуганян А.Р., Мартиросян Ш.Г.</i><br>РОЛЬ БЛОКАТОРОВ $\beta$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ..... | 1-77 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

#### ИНФОРМАЦИЯ

|                                                                                                                                                                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Мкртчян А.Е., Тер-Григорян А.А., Еолян Л.С., Назаретян М.К.</i><br>ГОСУДАРСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ АГЕНТСТВО КАК СТРУКТУРА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩАЯ ФИНАНСИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ.....                  | 3-133 |
| <i>Мкртчян А.Е., Тер-Григорян А.А., Еолян Л.С., Назаретян М.К., Овсепян А., Овсепян Г.Г.</i><br>О РАЗМЕЩЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАКАЗА ГОСУДАРСТВЕННЫМ ЗДРАВООХРАНИТЕЛЬНЫМ АГЕНТСТВОМ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ..... | 3-135 |
| <i>Навасардян Г.А.</i><br>ВКЛАД ГРИГОРА ТАТЕВАЦИ В СТАНОВЛЕНИЕ ТЕОРИИ МЕДИЦИНЫ В СРЕДНЕВЕКОВОЙ АРМЕНИИ.....                                                                                                                   | 2-104 |
| <i>Назаретян М.К., Мкртчян А.Е., Тер-Григорян А.А.</i><br>СЛЕРЖИВАНИЕ СТОИМОСТИ РАСХОДОВ НА МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ В РАМКАХ ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТРАХОВОЙ МЕДИЦИНЫ (возможные механизмы и подходы).....                               | 1-153 |
| <i>Назаретян М.К., Мкртчян А.Е., Тер-Григорян А.А.</i><br>СПОСОБЫ ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОГО ЗАКАЗА.....                                                        | 1-148 |
| <i>Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.</i><br>ПРОБЛЕМЫ ВОЕННОЙ МЕДИЦИНЫ АРМЕНИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ.....                                                                                                                           | 4-164 |
| <i>Овсепян В.О.</i><br>НЕКОТОРЫЕ ПРИНЦИПЫ РАБОТ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ.....                                                                                                                             | 4-169 |
| <i>Оганесян С.Г.</i><br>ОБ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АРМЕНИИ.....                                                                                                                                  | 3-126 |
| <i>Худавердян А.Ю.</i><br>ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПОХАЛЬНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ.....                                                                                                   | 1-139 |
| <b>ЮБИЛЕИ</b>                                                                                                                                                                                                                 |       |
| <i>АКОПЯН В.П.</i><br>(к 60-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                       | 1-156 |
| <i>ГАЛОЯН А.А.</i><br>(к 70-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                       | 3-138 |
| <i>МНАЦАКАНОВ Т.С.</i><br>(к 100-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                  | 4-171 |
| <i>ФАНАРДЖЯН В.В.</i><br>(к 70-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                    | 2-109 |
| <i>ХАЧАТРИАН С.А.</i><br>(к 70-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                    | 2-112 |
| <i>ШУКУРЯН К.Г.</i><br>(к 75-летию со дня рождения).....                                                                                                                                                                      | 3-141 |



# **INDEX** **OF THE ARTICLES PUBLISHED IN N 1-4, 1999**

## **REVIEWS**

|                                                                                                                                                                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Fanardjian V.V.</i><br>CEREBELLAR CONTRIBUTIONS TO LEARNING.....                                                                                                                                                | 2-5  |
| <i>Hakopian A.V., Mallina R.K.</i><br>THE ROLE OF MELATONIN IN THE INTEGRATIVE ACTIVITY OF NEUROENDOCRINE, IMMUNE<br>AND REPRODUCTIVE SYSTEMS.....                                                                 | 4-13 |
| <i>Melik-Pashayan M.A., Tatevosian G.A.</i><br>AGGRESSIVE BEHAVIOR OF MENTAL PATIENTS (biologic aspect).....                                                                                                       | 1-5  |
| <i>Mkhoyan G.G., Zazaelian A.G., Malkhassian I.E., Davtian T.K.</i><br>THE POSSIBILITY OF PROGNOSTICATION AND EARLY DIAGNOSIS OF INSULIN-DEPENDENT<br>DIABETES MELLITUS IN CHILDREN.....                           | 3-16 |
| <i>Nazaretian E.Ye., Hovsepian L.A., Yeritsian N.B., Arakelian G.S.</i><br>SOME ASPECTS OF AMYLOIDOSIS PATHOGENESIS IN PERIODIC DISEASE AND ITS TREATMENT FROM<br>THE POSITION OF GENERAL ADAPTATION SYNDROME..... | 1-14 |
| <i>Shahverdian N.B., Beglarian G.A., Frolov V.G.</i><br>SOME ASPECTS OF TOCOLYTIC THERAPY IN MODERN OBSTETRICS.....                                                                                                | 4-5  |
| <i>Zavgorodnyaya A.M.</i><br>IMMUNOCYTOKINE STATUS IN CLINICAL IMMUNOLOGY.....                                                                                                                                     | 3-5  |

## **THEORETICAL MEDICINE**

|                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Alexanian A.R., Aghajanyan V.A., Poglavov B.F., Galoyan A.A.</i><br>THE EFFECT OF CALPONIN AND CALDESMON ON FORCE OF CONTRACTION OF SMOOTH MUSCLE<br>AND REGULATION OF THIS PROCESS WITH CALCIUM BINDING PROTEINS S-100<br>AND 67kDa CALCIMEDIN..... | 3-23 |
| <i>Alexanian K.A.</i><br>ANTIMITOTIC AND ANTICANCER ACTIVITY OF PANCREATIC CHALONE.....                                                                                                                                                                 | 4-58 |
| <i>Amirkhanian J.D.</i><br>FORMULATION OF A PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SYNTHETIC LUNG SURFACTANT WITH PROMISING THERAPEUTIC<br>POTENTIAL IN HUMANS.....                                                                                                     | 2-14 |
| <i>Amiryan L.A., Simonyan M.A., Hoveyan G.A., Boroyan R.G.</i><br>METALLOPROTEINS CONTENT IN RAT BLOOD AND THE REGULATORY EFFECT OF ADAPTOGEN VITAJEN IN ACUTE<br>ALCOHOLIC INTOXICATION.....                                                           | 2-43 |
| <i>Aprikyan V.S., Galoyan A.A.</i><br>IMMUNOCORRECTING PROPERTIES OF A NOVEL HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE AT MACROPHAGES-ASSOCIATED<br>BACTERIAL DYSFUNCTIONS.....                                                                                          | 4-29 |
| <i>Aprikyan V.S., Galoyan A.A.</i><br>IMMUNOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW HYPOTHALAMIC POLYPEPTIDE IN BACTERIAL PATHOLOGIES.....                                                                                                                         | 2-23 |
| <i>Aznauryan A.V., Sahakyan K.T., Melitonyan G.L.</i><br>THE PATHOGENIC ASPECTS OF HYPERBARIC SYNDROME INDUCTION IN VIEW OF IMMUNOHISTOCHEMIC<br>AND RADIOIMMUNE ANALYSIS.....                                                                          | 4-69 |
| <i>Gharibyan A.L., Batikyan T.B., Asatryan L.Yu., Tadevosyan A.Yu., Amirkhanyan Ye.S.,<br/>Tadevosyan Yu.V.</i><br>INVESTIGATION OF LIPID MODIFICATION PROCESSES IN LYMPHOCYTE MEMBRANES IN NORM<br>AND CHRONIC LYMPHOLEUKEMIA.....                     | 3-41 |
| <i>Grigorian V.G., Aghababian H.R., Arakellian A.N.</i><br>COMPARATIVE ANALYSIS OF THE BRAIN FUNCTIONAL STATE DURING MODELATION OF OPERATOR'S WORK.....                                                                                                 | 2-31 |
| <i>Hakopian A.A.</i><br>SOME ASPECTS OF LIPID PEROXIDATION IN THE EARLY TERMS OF HYPOKINESIA IN PATIENTS WITH<br>TRAUMATIC INJURIES OF THE SPINAL CORD.....                                                                                             | 1-47 |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <i>Hakopian N.G., Kazarian K.A., Tatyana M.V., Karageozyan K.G.</i><br>THE PECULIARITIES OF ULTRAVIOLET IRRADIATION EFFECT ON INDUCTION OF SYSTEMIC SUPPRESSION<br>OF IMMUNOREACTIVITY TO ALLOGENIC HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS .....                                                                                            | 4-44 |
| <i>Hoveyan G.A.</i><br>CHANGES IN PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF CHROMATIN IN WHITE RAT BRAIN AT UNILATERAL<br>GANGLIOSYMPATHECTOMY .....                                                                                                                                                                                        | 4-63 |
| <i>Karageozyan K.G., Yengibarian A.A., Hakopian Zh.I., Hovsepian L.M., Hovakimian S.S.,<br/>Djanpoladian Ye.G., Sekoyan E.S., Karageozyan M.K.</i><br>EFFECTS OF SODIUM THIOSULFATE ON NORMALISATION OF SHIFTS IN PHOSPHOLIPID CONTENTS IN WHITE<br>RATS MYOCARDIUM IN CONDITION OF ACUTE VAST FOCAL MYOCARDIAL INFARCTION ..... | 1-31 |
| <i>Kazarian K.V., Vantsyan V.Ts., Tirayan A.S., Hakobian R.R.</i><br>THE ROLE OF THE SODIUM IONS IN HISTAMINE REGULATION OF URETER SPONTANEOUS ACTIVITY .....                                                                                                                                                                    | 4-50 |
| <i>Khachatryan H.F., Kevorkian A.G., Barseghyan D.L., Guevorkian G.A.</i><br>SYNTHESIS OF PROTEINS IN LIVER AND KIDNEYS SUBCELLULAR STRUCTURES AT EXPERIMENTAL<br>PROLONGED CRASH SYNDROME .....                                                                                                                                 | 4-37 |
| <i>Madakyan V.N., Kazaryan R.K., Sahakyan N.V., Mouzika V.I., Nonezyan N.G.,<br/>Karapetyan T.D., Stepanyan A.S., Sahakyan L.A.</i><br>SOME MEZO-TETRA-N-SUBSTITUTED CATIONIC PYRIDILPORPHYRINS AND THEIR BIOACTIVITY .....                                                                                                      | 3-50 |
| <i>Matevossian R.Sh.</i><br>SOME SHIFTS OF MYOCARDIUM STRUCTURE AND METABOLISM UNDER THE INFLUENCE OF EXPERIMENTAL<br>NECROSIS OF DIFFERENT ORIGIN .....                                                                                                                                                                         | 2-50 |
| <i>Nahapetyan Kh.H., Matinyan L.A., Antonian M.V., Grigorian Sh.V.,<br/>Mirzoyants J.A., Petrosian A.V.</i><br>THE INFLUENCE OF REAMPUTATION, TEMPERATURE AND ILLUMINATION ON THE TAIL REGENERATION RATE IN<br>MEAN LIZARDS .....                                                                                                | 3-67 |
| <i>Sahakyan K.M.</i><br>STUDY ON PHARMACOKINETIC ACTIVITY OF OINTMENTS WITH 314/402 STRAIN LACTIC ACID BACTERIA<br>"NARINE" ON HYPOPHIL, LYPOPHIL AND EMULSION BASES .....                                                                                                                                                       | 3-57 |
| <i>Sargssian A.G.</i><br>STRUCTURAL CHANGES OF PHOSPHOLIPID MODELS OF MEMBRANES AT RADIATION AND BURN STRESSES .....                                                                                                                                                                                                             | 1-54 |
| <i>Sarukhanian H.V., Kanayan A.S., Vardanian A.S.</i><br>THE INFLUENCE OF XYLOCAINE ON RATS PANCREAS MORPHOFUNCTIONAL STATE IN ACUTE EXPERIMENTAL<br>PANCREATITIS .....                                                                                                                                                          | 4-76 |
| <i>Stepanyan Z.V.</i><br>THE INFLUENCE OF NORADRENALINE AND DOPAMINE ON THE LOCAL CEREBRAL BLOOD FLOW<br>AND CONTRACTILITY OF PERIPHERIC VESSELS IN CONDITIONS OF HYPOKINESIA .....                                                                                                                                              | 3-62 |
| <i>Sudjyan C.M., Minassyan R.T., Grigorian A.Yu.</i><br>PARTICIPATION OF LYMPHOCYTIC MEDIATORS IN REGULATION OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE<br>ACTIVITY IN RAT LIVER AND ADRENAL GLANDS UNDER NORMAL AND STRESS CONDITIONS .....                                                                                           | 1-37 |
| <i>Tadevosyan A.Yu., Batikyan T.B., Asatryan L.Yu., Gharibyan A.L., Melik-Andreasyan M.G.,<br/>Gevorkyan E.S., Tadevosyan Yu.V.</i><br>REGULARITIES OF ARACHIDONIC ACID INCORPORATION INTO THE MEMBRANE LIPIDS<br>OF NORMAL AND LEUKEMIC LYMPHOCYTES .....                                                                       | 3-33 |
| <i>Ter-Pogossian Z.R.</i><br>THE ACTION OF EMBRYONIC POLYVALENT MODULATOR ON THE CELL IMMUNITY FACTORS .....                                                                                                                                                                                                                     | 2-57 |
| <i>Vardanian A.R., Gevorkian D.M., Aghajanyan M.I., Simonian M.A.</i><br>ANTIOXIDANT AND PROOXIDANT METALLOPROTEINS IN RATS BLOOD DURING ALLOXANIC DIABETES .....                                                                                                                                                                | 2-38 |
| <i>Yeranossian H.V.</i><br>CHARACTERISTICS OF MICROCIRCULATION IN PANCREATITIS-GENIC SHOCK .....                                                                                                                                                                                                                                 | 1-59 |
| <i>Zilfian A.V., Bakunts G.G., Hovsepian R.S., Yeritsian L.N.</i><br>THE CENTRAL ORGAN OF IMMUNOGENESIS-THYMUS, AS A SOURCE OF GABA SYNTHESIS .....                                                                                                                                                                              | 1-23 |



## CLINICAL MEDICINE

- Abelian S.A.**  
RISK CRITERIA FOR DEVELOPMENT OF FETAL CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA.....1-83
- Abrahamian A.S.**  
HEART MATHEMATICAL MODEL ORIENTED ON APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS IN CLINIC .....2-61
- Abrahamyan R.A., Gevorgova L.V.**  
ON THE QUESTION OF SPREADING OF THE FETUS DEVELOPMENTAL DISORDERS IN THE STRUCTURE  
OF PERINATAL MORBIDITY AND MORTALITY IN ARMENIA.....4-106
- Aghayan G.A.**  
THE CLINICAL DESCRIPTION OF DYSENTERY BASED ON THE INVESTIGATIONS MADE AT THE INSTITUTIONS  
OF MINISTRY OF HOME AFFAIRS AND NATIONAL SECURITY OF RA.....1-93
- Akunts V.B.**  
THE CHARACTERISTICS OF SOME PRESTARTING CLINICO-ALLERGOLOGIC PARAMETERS AT BRONCHIAL  
ASTHMA IN CHILDREN OF ARMENIAN POPULATION .....4-117
- Akunts V.B.**  
THE INCIDENCE OF ALLERGIC DISEASES IN THE CHILDREN POPULATION OF CITIES AND VILLAGES OF ARMENIA.....3-81
- Akunts V.B.**  
THE INFLUENCE OF ALTITUDE HYPOXIA UPON THE INCIDENCE OF BRONCHIAL ASTHMA  
IN CHILDREN OF ARMENIA.....3-87
- Avagian A.R.**  
CHANGE OF THE GENERAL IMMUNE RESISTENCE OF TEENAGERS' ORGANISMS DEPENDING ON THE PROTEIN AND  
VITAMIN PROMOTION.....4-157
- Babayan E.A., Kogan V.Yu., Hovhannessian R.D., Gabuchian V.V., Burnazian R.A.,  
Saryan L.A., Gurdikyan R.H., Saghatelyan A.K., Mkrtchian S.H.**  
SOME HEALTH INDICES UNDER CONDITIONS OF LEAD CONTAMINATION OF THE ENVIRONMENT  
AND INDUSTRIAL AREAS .....4-141
- Babayan E.A., Kogan V.Yu., Vartazaryan L.D., Hovhannessian R.D., Kaphian V.B.,  
Martirosian A.S., Sianozova M.L., Ohanian R.O., Mkrtchian S.H.,  
Hayrapetian A.K., Saryan L.A., Gurdikyan R.H.**  
INDUSTRIAL HYGIENE PROBLEMS IN THE CHANDELIER MANUFACTURING .....1-120
- 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 .....2-84
- Daghabashyan S.S.**  
THE INFLUENCE OF SPELEOTHERAPY ON THE ACTIVITY OF PHOSPHOLIPASE A2 IN PATIENTS  
WITH PREVALENTLY ALLERGIC FORM OF BRONCHIAL ASTHMA.....3-108
- Gurgenyan S.V., Vatinyan S.Kh., Nikogosyan K.G., Sahakyan K.R.,  
Chobanyan B.G., Hovsepian I.V.**  
DOBUTAMINE AND DIPYRIDAMOLE STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE .....3-98
- Hakopian A.E.**  
THE PECULIARITIES OF SEXUAL DYSFUNCTIONS IN NON-COMPLICATED AND COMPLICATED FORMS  
OF RESIDUAL-ORGANIC PSYCHOSES.....1-111
- Hambartsoumian E.M.**  
LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR DETERMINATION IN ENDOMETRIAL CERVICAL MUCOSE AS A METHOD  
FOR DIAGNOSIS OF DISORDERS IN ENDOMETRIA GROWTH AND DEVELOPMENT.....4-112
- Harutyunian V.M., Matevossian A.G., Vakhlaev V.D.**  
CENTRAL HEMODYNAMICS AND CARDIAC CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE  
UNDER THE ATRIAL STIMULATION TEST.....2-72
- Hovanissyan A.R.**  
MODERN REPLANTATION ASPECTS OF LOWER EXTREMITY .....2-94
- Hovasapian V.H.**  
THE IMPACT OF CATASTROPHES ON THE STENOCARDIA AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION  
MORBIDITY INDICES.....4-161



|                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Hovsepyan L.A.</i><br>ADAPTIVE ROLE OF SYMPATHETIC ADRENAL SYSTEM IN PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER .....                                                                                                               | 3-73  |
| <i>Kazarian A.S.</i><br>HYGIENIC CHARACTERISTICS OF WORKING CONDITIONS AT FERROCONCRETE ARTICLES FACTORIES<br>AND DYNAMICS OF THE WORKERS DISEASE INCIDENCE .....                                                                        | 1-115 |
| <i>Kazarian A.S.</i><br>HYGIENIC CONDITIONS OF WORK AT THE FERROCONCRETE ARTICLES ENTERPRISE AND WORKERS'<br>MORBIDITY WITH TEMPORARY DISABILITY .....                                                                                   | 3-121 |
| <i>Khachikian Kh.M., Gazarian P.A., Aznaurian M.J.</i><br>THE ERYTHROCYTARY PHOSPHOLIPIDS SPECTRUM IN UROGENITAL CHLAMYDIOUS INFECTIONS .....                                                                                            | 3-112 |
| <i>Khoudabashian N.N., Nargizian A.B., Kamalian H.Sh., Hamazaspian T.G.,<br/>Tumassian L.R., Juganian A.R., Martirosian Sh.G.</i><br>THE ROLE OF $\beta$ -ADRENOBLOCKERS IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE .....                     | 1-77  |
| <i>Mardiyan M.A.</i><br>ANALYSIS OF TEENAGERS MORBIDITY IN THE RURAL AREAS OF ARMENIA .....                                                                                                                                              | 1-131 |
| <i>Martirosyan T.V.</i><br>SHIFTS IN THE CONTENT OF NITRIC OXIDE IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA<br>IN CONDITIONS OF PULMONARY HYPERTENSION DEVELOPMENT .....                                                            | 1-98  |
| <i>Matevosian P.A., Mnatsakanian M.G., Bazikian G.K., Melkonian D.O., Poghosian P.B.</i><br>STUDY OF THE INTERACTION OF THE SUN ULTRAVIOLET RADIATION CHANGES AND SKIN<br>CANCEROUS DISEASES IN ARMENIA .....                            | 1-135 |
| <i>Mayrapetyan R.A.</i><br>THE STUDY OF THE RECOVERY PERIOD OF LOADING TESTS AT ISCHEMIC HEART DISEASE .....                                                                                                                             | 4-135 |
| <i>Minassians V. M.</i><br>MIXED INFECTION AND CERVICITIS .....                                                                                                                                                                          | 1-89  |
| <i>Mirakian M.Ye.</i><br>MANDIBULOFACIAL ACTINOMYCOSIS .....                                                                                                                                                                             | 2-100 |
| <i>Miridjanian M.M., Saroukhanian H.V., Uzankichian A.A., Hovanissian V.H.</i><br>PECULIARITIES OF PREOPERATIVE PREPARATION OF PATIENTS WITH GASTRIC AND DUODENAL ULCEROUS<br>DISEASE WITH COMPLICATIONS AND ACCOMPANYING DISEASES ..... | 1-69  |
| <i>Mirimanova R.P., Dyomin Yu.M., Torosyan Ye.A.</i><br>PECULIARITIES OF SHIFTS OF BIOGEN AMINES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY DISEASE AND FUNCTIONAL<br>HYPERPROLACTINEMIA .....                                                       | 4-98  |
| <i>Mkrichian L.N., Ter-Poghosian Z.R., Jilavian G.A.</i><br>THE EXPERIENCE OF INTENSIFICATION OF NONSPECIFIC IMMUNITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS<br>AND RISK GROUP PERSONS .....                                                            | 2-78  |
| <i>Nazaretyan E.Ye., Gasparyan A.Yu.</i><br>LONG-TERM COLCHICINE USE IN COMBINED TREATMENT OF AMYLOIDOSIS AT PERIODIC DISEASE .....                                                                                                      | 4-92  |
| <i>Nazaretyan E.Ye., Hovsepyan L.A., Pashinyan S.A., Zavgorodnyaya A.M.,<br/>Simonyan Z.M., Atayan L.Ye., Yeritsyan N.B.</i><br>FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER AND PREGNANCY .....                                                         | 2-67  |
| <i>Nersessian M.A.</i><br>THE ROLE OF IRON EXCHANGE IN THE PATHOGENESIS OF HYPERTENSIVE DISTURBANCES<br>DURING PREGNANCY .....                                                                                                           | 3-116 |
| <i>Sahakyan A.B.</i><br>ON THE TOPOGRAPHIC PECULIARITIES OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL INNERVATION .....                                                                                                                                | 1-74  |
| <i>Sissakyan H.S., Torgomyan T.G.</i><br>LEFT VENTRICLE MYOCARDIAL FUNCTION AT HYPERTHYROIDISM .....                                                                                                                                     | 2-90  |
| <i>Tatevosian G.A.</i><br>INTERICTAL AGGRESSION IN EPILEPSY .....                                                                                                                                                                        | 1-106 |
| <i>Torgomian T.G.</i><br>THE MYOCARDIAL FUNCTION OF OPERATED PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS .....                                                                                                                                          | 4-129 |



|                                                                                                                                                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Vardanyan A.S., Sarukhanyan H.V., Mkhoyan G.G., Asatryan A.R., Sarkisyan A.D.</i><br>INTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS ..... | 3-91  |
| <i>Varosian M.A., Adamian K.G.</i><br>VARIATIONS OF TRANSCRIPTION AND TRANSLATION OF MYOCARDIAL CELL IN CARDIAC<br>INSUFFICIENCY DEVELOPMENT .....    | 4-84  |
| <i>Voskanyan A.H., Hovanisyan A.V., Voskanyan A.A.</i><br>SPELEOTHERAPY OF DYSBACTERIOSIS OF CHILDREN WITH ASTHMA .....                               | 4-152 |

## INFORMATION

|                                                                                                                                                                                                                                  |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <i>Hovanessian S.G.</i><br>ON THE MAIN TRENDS OF HEALTH CARE REFORMATION IN ARMENIA .....                                                                                                                                        | 3-126 |
| <i>Hovasapian V.H.</i><br>SOME PRINCIPLES OF WORK IN EXTREMAL EPIDEMIOLOGIC SITUATIONS .....                                                                                                                                     | 4-169 |
| <i>Khudaverdian A.Yu.</i><br>PRELIMINARY ANALYSIS OF EPOCHAL CHANGABILITY OF MORPHOLOGIC CHARACTERISTICS<br>IN POPULATION OF ARMENIA .....                                                                                       | 1-139 |
| <i>Mkrtychian A.Ye., Ter-Grigorian A.A., Yolian L.S., Nazaretian M.K.</i><br>STATE HEALTH AGENCY AS A FINANCING BODY OF HEALTH CARE IN REPUBLIC OF ARMENIA .....                                                                 | 3-133 |
| <i>Mkrtychian A.Ye., Ter-Grigorian A.A., Yolian L.S., Nazaretian M.K.,<br/>Hovsepian A., Hovsepian G.G.</i><br>ON THE PLACEMENT OF STATE ORDER BY STATE HEALTH AGENCY ATTACHED TO THE GOVERNMENT<br>OF REPUBLIC OF ARMENIA ..... | 3-135 |
| <i>Navasardian G.A.</i><br>GRIGOR TATEVATSI'S CONTRIBUTION IN PROCESS OF FORMATION OF ARMENIAN MIDDLE AGES MEDICAL<br>THEORETICAL IDEAS .....                                                                                    | 2-104 |
| <i>Nazaretian M.K., Mkrtychian A.Ye., Ter-Grigorian A.A.</i><br>CONTROL OVER THE COST OF MEDICAL SERVICES EXPENDITURE IN THE FRAMES<br>OF THE STATE INSURANCE MEDICAL AID (possible mechanisms and approaches) .....             | 1-153 |
| <i>Nazaretian M.K., Mkrtychian A.Ye., Ter-Grigorian A.A.</i><br>WAYS OF PAYMENT FOR MEDICAL SERVICES IN TREATMENT-PROPHYLACTIC INSTITUTIONS<br>IN CONDITIONS OF STATE ORDER .....                                                | 1-148 |
| <i>Nazaretian E.Ye., Gasparian A.Yu.</i><br>PROBLEMS OF MILITARY MEDICINE OF ARMENIA AT THE CONTEMPORARY STAGE .....                                                                                                             | 4-164 |

## ANNIVERSARIES

|                                                            |       |
|------------------------------------------------------------|-------|
| FANARDJIAN V.V. (on the 70th Birthday Anniversary) .....   | 2-109 |
| GALOYAN A.A. (on the 70th Birthday Anniversary) .....      | 3-138 |
| HAKOPIAN V.P. (on the 60th Birthday Anniversary) .....     | 1-156 |
| KHACHATRIAN S.A. (on the 70th Birthday Anniversary) .....  | 2-112 |
| MNATSAKANOV T.S. (on the 100th Birthday Anniversary) ..... | 4-138 |
| SHUKURIAN K.H. (on the 75th Birthday Anniversary) .....    | 3-141 |