

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

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), Саруханян О.В., С.А. Сисакян,
Р.М. Ханамирян, С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)*

Editorial Board

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

Assistant editors *A.V. Zifian, 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. Khachatryan, M.A. Melik-Pashayan, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrtchian, R. G. Oganov (Russia), Sarukhanian H.V.,
S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian*

УДК 612.173.1.015.1:577.152.273

**УЧАСТИЕ ФОСФОЛИПИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ
КРЕАТИНКИНАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ В МИОКАРДИАЛЬНОЙ
ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

К.Г.Карагезян, Г.О.Меликсетян, Ж.И.Акопян, Л.М.Овсепян,
Л.Л.Данилова, З.С.Мкртчян, В.В.Ордян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Креатинкиназная система – важнейшее звено в метаболизме миокардиальной ткани, ответственная за обеспечение сократительной функции сердца.

Многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями показано значение эффекта ингибирования активности креатинкиназы в возникновении быстро развивающихся структурно-функциональных и метаболических расстройств, обусловливающих общий патологический статус болезненного состояния организма.

Основное назначение системы креатинфосфат – креатинкиназа (фосфокреатинового челнока) в миокарде состоит в реализации эффективной трансляции энергии АТФ/АДФ и (или) ΔG (АТФ) из митохондрий в миоплазму, к миофибриллам и мембранным образованиям различных уровней. Благодаря этому и обеспечивается эффект сократительной функции миофибрилл, максимальное резервирование адениловых нуклеотидов и сопряженного с ними расходования энергоресурсов. Существование функциональной взаимосвязи между процессами трансформации энергии, с одной стороны, и ее использования, с другой, – является одним из главных условий эффективного энергообеспечения функциональной активности клеток, в частности кардиомиоцитов. Эти процессы осуществляются интегративным взаимодействием и функциональной взаимообусловленностью мембраносвязанных ферментных систем, участвующих также в трансмембранной передаче энергии митохондриями к очагам ее потребления в цитоплазме [19]. К числу основных ферментов, участвующих в энергообеспечении сократительной функции миокарда, относится адениннуклеотидтранслоказа, содержащая прочно связанные молекулы кардиолипина, осуществляющие структурное взаимодействие фермента с митохондриальной креатинкиназой, а также митохондриальные и цитоплазматические изоферменты креатинкиназы и аденилатциклазы [23]. Эффективность функционального взаимодействия при этом находится в известной зависимости от частоты соударений в кардиолипидных доменах митохондриальной мембраны. Структурные изменения, сопряженные, например, с состоянием ишемии миокарда, сопровождаются соответствующими функциональными изменениями в этой цепи трансформации и переноса энергии [20,21]. Расстройства в энергообеспечении сократительного

процесса миофибрилл определяют возникновение и развитие многих форм сердечной недостаточности [22], обусловленных, в частности, подавлением механической активности сердца, истинная природа которой по сей день остается недостаточно изученной.

Общий высокий уровень креатинкиназной активности в миокарде обеспечивается его четырьмя изоферментами (ММ, ВВ, МВ и ККmit), представленными в митохондриях и цитоплазме [19,24]. Благодаря этим специфически действующим изоферментам креатинкиназы осуществляется процесс обратимого катализа реакции переноса фосфорильной группы с АТФ на креатин (прямая реакция) и с креатинфосфата на АДФ (обратная реакция).

Распределение мРНК креатинкиназы в тканях крысы подтверждает наличие изофермента ВВ в сердечной мышце. Вместе с тем установлено [37,69] максимальное присутствие мРНК фермента типа В в миокардиальной, мозговой тканях и стенке кишечника, а мРНК типа М — в сердце и периферических мышцах. Несмотря на имеющиеся существенные различия в электрофоретической подвижности указанных изоформ креатинкиназы, их иммунохимических свойствах, аминокислотном составе, кинетическая идентичность оказывается очевидной и подтверждается установленным превосходством примерно на порядок к MgАДФ и креатинфосфату, нежели к MgАТФ и креатину, а также приблизительно 4-кратным превалированием V_{max} обратной реакции над V_{max} прямой [19].

Известно, что митохондриальная креатинкиназа связана с внешней поверхностью внутренней мембраны митохондрий с помощью кардиолипина, наделенного кислотными свойствами, силами электростатического взаимодействия [23,55], и активность ее подвержена систематическому регулированию за счет обратимого связывания с мембраной. Примечательна частичная фиксация фермента, характерная для физиологических состояний, в то время как остальная часть креатинкиназы без какой-либо потери активности оказывается сконцентрированной в межмембранном пространстве [55], о чем, в частности, свидетельствует отсутствие какой-либо существенной информации относительно проникновения белка в гидрофобную область мембраны [35].

Что касается характерных для миокарда малоизученных изоферментов креатинкиназы — ММ и ВВ форм, то, согласно имеющимся сведениям литературы [41], считается установленной общность в конформационных особенностях и структурно-функциональных параметрах их активных центров. Димеры указанных изоферментов, изолированных из мозга и мышц кролика, представляют собой асимметрично расположенные субъединицы удлиненного эллипса и теоретически могут быть характерными и для изоферментов креатинкиназы миокарда человека, поскольку до настоящего времени нет конкретных указаний относительно существования межвидовых различий между гомологичными димерами [29]. На сегодня мы располагаем сведениями о наличии тесной взаимосвязи цитоплазматических форм креатинкиназы сердечной и скелетных мышц с ферментными системами гликолитической энергопродукции [13], которые осуществляются посредством промежуточных продуктов реакции. На уровне аэробных клеток миокарда избыток креатинфосфата, синтезированного в митохондриях, смещает реакцию в сторону лимитирования количества АДФ, а в ишемизированных клетках, претерпевающих гипо- и аноксическое состояние, падение концентрации креатинфосфата склоняет реакцию в направлении синтеза АДФ.

По данным иммуноэлектронной микроскопии, наибольшая концентрация креатинкиназы — М обнаруживается в полосе А, связанной с толстыми волокнами, и наименьшая — в линии М [64], в связи с чем регенерация АТФ из АДФ с участием АТФазы в основном связывается с распределением креатинкиназы в толстых волокнах; примечательно ее присутствие также во внешней и внутренней мембранах митохондрий.

Сравнительный анализ распределения тяжелых цепей миозина и креатинкиназы в сердце развивающегося куриного эмбриона позволяет заключить о сосредоточении М-положительных клеток в проводящей ткани, а В-положительных — в зоне, ответственной за генерацию сердечного ритма [51]. Эти сведения имеют в основном описательный характер и ограничиваются ссылками на исследования, касающиеся цитоплазматической креатинкиназы, в то время как наблюдения, относящиеся к митохондриальной фракции фермента, по степени своей значимости имеют не только прикладное значение, но представляют также серьезный академический интерес. Согласно имеющимся указаниям [60], идентификация креатинкиназы сердца быка и крысы как мажорного S-тиолированного белка обусловлена модифицирующей ролью диамида, проявляющейся в отношении креатинкиназы в культуре кардиомиоцитов крысы с участием оксидантов, формирующихся в процессе окислительного стресса или метаболических превращений различных лекарственных препаратов. Модификация фермента тиол-дисульфидом и S-тиолированием, инициированным ксантиноксидазой, происходит обоими путями, и тиол-дисульфидный обмен выступает в роли одного из основных механизмов образования модифицированных белков в условиях *in vivo*. По природе своей подобные белковые соединения могут быть отнесены к категории клеточных антиоксидантов. Следовательно, участие креатинкиназы как катализатора процесса глутатионзависимого восстановления реактивных окислителей [60] можно считать очевидным. Вышеизложенное свидетельствует о существовании функциональной взаимосвязи между креатинкиназой М-типа и мембраносвязанными фосфолипидами, оказывающими регуляторное влияние на каталитические свойства фермента. В связи с этим, согласно данным литературы, наиболее приемлемой формой участия в качестве коферментов или специфических кофакторов является их непосредственное отношение к процессам аллостерического регулирования, в которых им отводится роль специфических эффекторов [5,16,17]. Благодаря наличию в структурной организации молекулы фосфолипида полярных и неполярных группировок в виде ионизированных остатков фосфорной кислоты, азотистых оснований, насыщенных и полиеновых жирных кислот, обеспечивается наличие, по крайней мере, четырех активных центров, формирующихся между эфирными связями жирных кислот и глицерином, эфирными связями фосфорной кислоты с азотистыми основаниями и глицерином, между ионизированными группами фосфорной кислоты и ионизированным состоянием азота в составе азотистых оснований. Благодаря отмеченным и другим структурным особенностям фосфолипидов происходит систематическое демонстративное проявление их специфических физико-химических и метаболических свойств, что имеет решающее значение в структурной организации живой материи и установлении особого межмолекулярного статуса, ответственного за образование фермент-фосфолипидных комплексов с участием электростатических сил взаимодействия. Благодаря гидрофобному микроокружению, создаваемому при определенном качественном наборе и количественном содержании различных категорий кислых и нейтральных

фосфолипидов, обеспечивается и необходимый уровень текучести биологической мембраны, без которой немислимо физиологическое функционирование той или иной ферментной системы, в том числе и изоферментов креатинкиназы. Особый интерес представляет значение кардиолипина, локализованного, как известно, во внутренней мембране митохондрий любых клеточных разновидностей и выполняющего в ней не только роль структурного элемента, но и важного фактора, контролирующего активность ферментных систем, катализирующих электронтранспортирующую функцию и энергогенерирующие процессы этих важнейших образований клетки [5].

Таким образом, изучение биологической роли фосфолипидов имеет решающее значение в плане выявления и изучения специфики их участия в структурно-функциональной организации поверхностей раздела клетки и их субцеллюлярных образований, а также метаболической активности клетки. Поиски в этом направлении позволили по-иному интерпретировать ряд важнейших свойств фосфолипидов, обуславливающих их участие в формировании молекулярных механизмов липид-белковых взаимоотношений, сводящихся, в конечном счете, к созданию и стабилизации активно протекающих конформационных изменений белковых молекул. Это в значительной степени касается феномена агрегации отдельных компонентов в ферментных комплексах и дозирования степени гидрофобности среды, столь необходимой в реализации адекватного ритма течения локализованных в мембранах химических реакций [5,16], формировании в них лиганд-рецепторных взаимоотношений, механизмов лимитирования энергетического баланса, упорядоченного течения процессов биосинтеза ДНК и сложной цепи переплетения многочисленных метаболических превращений [34]. Значение последних тем более значимо, если учесть, что в основе всех жизненно важных процессов, связанных, в частности, с явлением старения, феноменом деления клетки, адаптивными процессами, малигнизацией клеток, лежат процессы структурно-функциональной и метаболической перестройки клеточных мембран различных уровней дифференциации [2]. Филогенетически запрограммированный набор фосфолипидов различных категорий, представленный в единой биологической системе в виде мембраносвязанных компонентов этой сложнейшей системы, является главным условием ее физиологического функционирования. Малейшие отклонения в этом интегрально сбалансированном комплексе явлений чреваты развитием и генерализацией патологических явлений, инициируемых на начальных этапах этих срывов угнетением активности всей ферментной активности и, в том числе, таких важнейших систем как цитохромная, фосфолипидзависимые механизмы, ответственные за сохранение и поддержание физиологического статуса клетки в целом [11,12].

В настоящее время накоплен обширный экспериментальный материал, отражающий характер структурно-функциональных нарушений в митохондриях при различных формах проявления ишемии миокарда [22]. Вместе с тем имеются также указания относительно важнейшей роли креатинкиназной системы в сохранении цитозольного пула адениннуклеотидов и внутриклеточного транспорта энергии и обеспечении функциональной полноценности миофибрилл [22,50]. В этой связи особого внимания заслуживают изменения, констатируемые в деятельности межмембранных взаимоотношений ферментных систем, выступающих в роли связующих элементов между энергоемкими процессами, совершающимися на уровне цитоплазмы и митохондриальных образований. Они в основном обусловлены подавлением активностей аденилаткиназы и креатинки-

назы, происходящим за счет как миграции фермента во внемитохондриальное пространство, так и образования неактивных комплексов, интенсифицирующих процесс ишемического повреждения миокардиальной ткани. Отмечающиеся при этом срывы в энергогенерирующей и энерготранспортирующей функциях митохондрий находят свое частичное объяснение в многочисленных изменениях на пути трансформации энергии в цитоплазму в виде креатинфосфата [20–22]. В этом, в частности, и скрываются нарушения, установленные в последнее время в кардиопротекторных свойствах креатинфосфата, активно препятствующего в норме накоплению “агрессивных” лизопроизводных фосфолипидов-глицеридов, главным образом лизофосфатидилхолинов [7]. Это наиболее отчетливо проявляется в условиях ишемизированного миокарда, когда креатинфосфат выступает в роли активного ингибитора сарколеммной 5-нуклеотидазы и противодействующего агента в процессе накопления продуктов перекисления липидов [9,10], обладающих мощным мембранотоксическим, мембранолитическим действием. Таким образом, защитное действие креатинфосфата обусловлено его непосредственным действием на сарколемму кардиомиоцитов. Оно проявляется в виде постоянного поддержания упорядоченности и упакованности фосфолипидов в структуре сарколеммной мембраны, что является важным залогом ее устойчивости к ишемическому повреждению. Поэтому одним из главных дестабилизирующих моментов в условиях ишемии миокарда в настоящее время выступает феномен ускорения процесса распада креатинфосфата [7,9]. Совокупность приведенных факторов свидетельствует о существовании функциональной взаимосвязи и взаимообусловленности между энергодефицитным состоянием, признаками ишемического повреждения миокарда, показателями расстройств целостности кардиомиоцитарных мембран и активностью креатинкиназы. В связи с отмеченным важное значение приобретают исследования факторов, влияющих на каталитические свойства ММ изоформы креатинкиназы миокарда человека. К ним, в первую очередь, причисляют фосфолипиды и жирные кислоты как эстерифицированные, так и свободно существующие преимущественно из полиенового ряда. Механизмы специфического действия последних на функциональную активность миокардиальной ткани, вернее ее сократительную функцию, по современным представлениям реализуются посредством цитоплазматической формы креатинфосфата, представленной в виде ММ изофермента.

Полученные нами результаты клинико-экспериментальных исследований являются свидетельством отчетливо проявляющейся регуляторной роли фосфолипидов в отношении активности всех изоферментов креатинкиназы ишемизированной миокардиальной ткани человека. Так, например, является неоспоримым стимулирующее влияние фосфатидилхолинов, фосфатидилсеринов, кардиолипинов и фосфатидных кислот на активность изученного фермента в норме и патологии. В присутствии указанных фосфолипидов имеет место повышение активности одной лишь ММ формы креатинкиназы соответственно на 60, 80, 100 и 170%. В то же время эффекты лизопроизводных фосфолипидов в основном лизофосфатидилхолинов и монофосфоинозитидов характеризуются развитием противоположных сдвигов в активности миокардиальной ткани. Они обусловлены ингибирующим влиянием указанных липидов на активность креатинкиназы в пределах 90 и 100% соответственно [8]. Данные, свидетельствующие о существующей специфичности в характере действия различных представителей индивидуальных фосфолипидов на активность и каталитические свойства, описаны и в отношении других ферментов [1,16,30,36]. Однако остается мало

изученным вопрос о молекулярных механизмах наблюдаемых эффектов. Тем не менее, решающим в механизме активирующего действия фосфолипидов на ферментную активность является обеспечиваемый ими эффект солубилизации, сопровождающийся переходом фермента в растворимую фазу, способствующую его взаимодействию с субстратом [4] на уровне вторичной, третичной структуры отдельных субъединиц, четвертичной структуры всей ферментной молекулы, а также на стадии трансформации изоферментов из одной формы в другую [68].

Механизм активирования ММ формы креатинфосфата миокарда человека с помощью фосфолипидов согласуется с вышеприведенными положениями и сводится к формированию сугубо специфических условий, способствующих процессу диссоциации димерного фермента на кинетически более активные мономерные формы [62]. Это, по-видимому, не исключает также возможности существования и аллостерического эффекта, продемонстрированного на примере мембраносвязанного фермента, достигаемого с помощью фосфолипидов [6]. Механизм ингибирующего действия последних заключается не в образовании E-S комплекса, а, наоборот, в стимуляции процессов его диссоциации [59] с соответствующими отклонениями в K_m и V_{max} реакции, нашедшими свое подтверждение в результатах наших специальных исследований, посвященных изучению особенностей тормозящих эффектов указанных индивидуальных фосфолипидов на начальные скорости креатинкиназной реакции. Использование варьирующих концентраций субстратов позволило выявить бесконкурентный тип ингибирования по отношению к АДФ, а также проявление неконкурентного или смешанного типа торможения по отношению к КФ [14]. Это свидетельствовало либо о возможном присоединении фосфолипида к E-S комплексу с образованием E-S-I, либо указывало на активность липида в стадии превращения субстрата, не влияя на эффективность его связывания. Эти сведения могут быть интерпретированы как свидетельство о существовании на поверхности ММ изофермента креатинкиназы миокарда человека участков, расположенных, по-видимому, вне активного центра и ответственных за его связывание с компонентами мембран. При этом важно отметить, что характер влияния фосфолипидов на ферментативную активность обусловлен не только классификационным типом этих соединений, но и главным образом спецификой качественного состава жирных кислот, этерифицированных в структуре того или иного фосфолипида.

Аналогичный подход правомерен и в отношении фосфатидилхолина, являющегося эффектором пируватоксидазы, реактивирующее действие которого на фермент в значительной степени определяется жирнокислотным компонентом молекулы этого липида [1]. Вместе с тем не следует абсолютизировать значение жирнокислотного состава фосфолипидов в достижении регуляторного эффекта этих соединений на деятельность ферментов вообще и активность ММ изофермента креатинкиназы, в частности.

Проявляемое фосфолипидами регулирующее воздействие на ферментативную активность может стать предметом направленного использования в практике лечебных мероприятий при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, главным образом при остром инфаркте миокарда, при котором, согласно имеющимся данным [70], определенное прогностическое значение придается степени связывания креатинкиназы и ее изоферментов митохондриальной фракцией кардиомиоцитов. В осуществлении этого эффекта первостепенное место отводится не только осуществлению необходимого фосфолипидного окружения

фермента, как неоднократно отмечалось, но и уровню комплексообразования мембраносвязанной креатинкиназы с соединениями антиоксидантного действия. Этот феномен наиболее демонстративно проявляется при формировании функциональной активности МВ разновидности креатинкиназы [66], особенно в случаях оперативного вмешательства на инфарцированном миокарде [40]. Примечательно, что аналогичный эффект описан и на примере суммарной креатинкиназы [47,56], что, по всей вероятности, в значительной степени предопределено наиболее заметными сдвигами аналогичного профиля со стороны изоформы МВ, отмечаемой в виде изоэнзима креатинкиназы типа МВ-2, которому, по современным представлениям, отводится важное диагностико-прогностическое значение при возникновении острого инфаркта миокарда [45,53] и ангинальных проявлениях [43]. Изучение особенностей изменения функциональной активности указанной изоферментной системы креатинкиназы в сочетании с параллельно развивающимися отклонениями в степени активности глутаматоксалоацетаттрансаминазы и лактатдегидрогеназы на различных этапах постоперационного периода [46] приобретает особое значение в дифференциальной диагностике острого инфаркта передней стенки миокарда [26,31], которые не обсуждались в аспекте физиологии и патофизиологии миокарда в норме и при болезненных состояниях [27,32,45]. В свете указанного повышение тотальной активности креатинкиназы и ее изоферментного комплекса при остром инфаркте миокарда, преимущественно ее МВ формы, рассматривается как достоверный показатель доминирования симптомов стресса и кардиогенного шока [37,49], эффективно дифференцируемых при изученных экстремальных состояниях.

Использование независимого плазматического фактора — тропонина-Т в сочетании с креатинкиназой и низкомолекулярным гепарином позволяет в высокой степени оптимизировать диагностико-прогностические подходы при остром инфаркте миокарда [42,54,63,65,67]. С отмеченной точки зрения, исключительно эффективным оказывается и определение циркулирующего в сыворотке крови гепатоцитарного фактора роста [58], комбинированное изучение которого с тропонином-Т подчас может оказаться более эффективным, чем определение колебаний функциональной активности креатинкиназы [39].

Следует особо отметить необходимость использования всего арсенала эффективных диагностических подходов, которые могут исключить наличие острого инфаркта миокарда на фоне повышения активности креатинкиназы, в частности ее МВ изофермента, имеющего место, например, при физических повреждениях грудной клетки или при выраженной ишемии миокардиальной ткани без развития в ней очагов некротических поражений [25,61]. При исключении последних, учитывая детерминантную роль инсулина [57], а также стабилизирующую роль β -блокаторов в отношении креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в эксперименте [52], становится очевидной роль активности как тотальной креатинкиназы, так и ее МВ изофермента в адекватном определении размеров некротического поражения миокарда в различные промежутки времени после его возникновения.

Подобные сведения становятся более информативными при параллельном проведении этих наблюдений с регистрацией активности карбоангидразы III, количественных сдвигов миоглобина, что в комплексе представляет значимый интерес в ранней диагностике острого инфаркта миокарда [33].

Вышеизложенные положения должны способствовать освещению современных представлений о роли креатинфосфат-креатинкиназной системы в достижении оптимизации ранней диагностики острого инфаркта миокарда и понимании современных подходов к интерпретации молекулярных механизмов функционирования креатинкиназы при инфарктах сердца.

Поступила 10.11.99

ЛИТЕРАТУРА

1. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982.
2. Божсков А.И., Длубовская В.Л. Биохимия, 1992, 57, 1, с. 8.
3. Булгаков В.Г., Моргунов А.А., Биленко М.Б. Бюлл.эксп.биол. и медиц., 1987, 12, с. 643.
4. Владимиров Ю.А., Поглазов А.Ф. Биологические мембраны. М., 1973.
5. Грибанов Г.А. Успехи совр.биологии, 1975. 80, 3(6), с. 382.
6. Грибанов Г.А. Вопр.мед.химии, 1991, 37, 4, с. 2.
7. Джалиашвили И.В., Конорев Е.А., Медведев Н.Б. и др. Биохимия, 1992, 57, 2, с. 300.
8. Карагезян К.Г., Мкртчян З.С., Меликсетян Г.О. и др. ДАН АрмССР, 1988, LXXXVII, 2, с. 90.
9. Конорев Е.А., Медведев Н.Б., Джалиашвили И.В. и др. Биохимия, 1991, 56, 9, с. 1701.
10. Корчажкина О.В., Лакомкин В.Л., Векслер В.И. и др. Биохимия, 1992, 57, 2, с. 201.
11. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
12. Крепс Е.М. XXII Баховские чтения. Л., 1967, с. 74.
13. Лызлова С.Н., Стефанов В.Е. Ж.эвол.биохимии и физиол., 1989, 25, 2, с. 182.
14. Меликсетян Г.О. Зарафян И.М., Мкртчян З.С. и др. Вопр.мед.химии, 1991, 5, с. 68.
15. Меликсетян Г.О. Автореф.канд.дисс. Ереван, 1992.
16. Микельсаар Х., Северина И.И., Скулачев В.П. Успехи совр.биол., 1974, 78, 3(6), с. 348.
17. Миоинозит и фосфоинозитиды. М., 1987.
18. Норман Т.Н., Лексина Н.К. Биохимия. Минск, 1989, с. 73.
19. Сакс В.А. Успехи биол.химии, 1983, 24, с. 46.
20. Скулачев В.П. Аккумуляция энергии в клетке. М., 1969.
21. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. М., 1972.
22. Толейкис А.И., Кальвенас А.А., Джемс П.П. и др. Биохимия, 1988, 53, 4, с. 649.
23. Хуча С.З., Кузнецов А.В., Черноусов Г.В. и др. Биол.мембраны, 1987, 4, 4, с. 415.
24. Четверикова Е.П. Успехи биол.химии, 1977, 14, с. 43.
25. Abramov Y., Abramov D., Abrahamov A. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1996, 75(3), p.255.
26. Agetsuma H., Hirai M. et al. Heart, 1996, 75(3), p. 229.
27. Anderson J.L., Karagounis L.A. et al. Am.J. Cardiol., 1996, 78(1), p. 1.
28. Andreotti F., Pasceri V. et al. N.Engl.J.Med., 1996, 334(1), p. 7.
29. Bais Rence, Edwards J.B. CRC, Crit.reviews in clinical laboratory sciences, 1986, 16, p. 291.
30. Bell M.V., Sargent J.R. Comp.Biochem. Physiol., 1985, 86, 2, p. 227.
31. Birnbaum Y., Kloner R.A. et al. Am.J.Cardiol., 1996, 78(4), p. 396.
32. Bokesch R.M., Long J., Grimaldi R.J. Clin.Anesth., 1996, 8(3), p. 175.
33. Brogan G.X. Jr., Vuori J. et al. Ann.Emerg.Med., 27(1), p. 22.
34. Chaffoy D. Moll. Cell. Biochem., 1989, 88, 1-2, p. 65.
35. Cheneval D., Carafolli E. et al. Eur.J.Biochem., 1989, 186, 1-2, p. 415.
36. Cunningham C. C., Lowel P.H. J.Biol.Chem., 1971, 246, 6, p. 1575.
37. Daae L.N., Hasle T.E., von der Lippe.A. Tidsskr.Nor.Laegeforen., 1996, 116(13), p. 1573.
38. Freyburger G., Gin H. et al. Metabolism., 1989, 38, 7, p. 677.
39. Gokhan Cin.V., Gok H., Kaptanoglu B. Int.J.Cardiol., 1996, 53(3), p. 237.
40. Greaves S.C., Rutherford J.D. et al. Am.Heart. J., 1996, 132(3), p. 572.
41. Grossman S.H. Biochemistry, 1989, 28, 11, p. 4894.
42. Hasdai D., Varda Bloom N. et al. Angiology, 1996, 47(5), p. 491.
43. Hedges J.R., Gibler W.B. et al. Acad.Emerg.Med., 1996, 3(1), p. 7.
44. Honjo J., Ozavwa K. Biochem. et Biophys. Acta, 1968, 150, 3, p. 521.
45. His W.L., Lai J.S. Am.J.Phys.Med.Rehabil., 1996, 75(4), p. 263.

46. *Ishiyama T., Okumura Y. et al. Masui, 1996, 45(4), p. 449.*
47. *Johnston J.D., Lloyd M. et al. J.R.Soc.Med., 1996, 89(8), p. 462.*
48. *Keffer J.H. Am.J.Clin.Pathol., 1996, 105(3), p. 305.*
49. *Kovacs K.A., Burggraf G.W. et al. Can.J.Cardiol., 1996, 12(7), p. 689.*
50. *Lakomkin V.L., Kuprianov V.V. et al. J.Mol.and Cell. Cardiol., 1989, 21, 2, p. 27.*
51. *Lamers W.H., Geerts W.J.C., Moorman A.F.M. et al. Anat. and Embryol., 1989, 179, 4, p. 387.*
52. *Laser A., Neubauer S. et al. J.Am.Coll.Cardiol., 1996, 27(2), p. 487.*
53. *Laurino J.P., Bender E.W. et al. Clin.Chem., 1996, 42(9), p. 1454.*
54. *Lee T.H., Thomas E.J. et al. Am.J.Cardiol., 1996, 77(12), p. 1031.*
55. *Lipskaya T.Yu., Trofimova M.E. Biochem. Int., 1989, 18, 6, p. 1149.*
56. *Martin A., Andreu L. et al. Clin.Chem., 1996, 42(9), p. 1501.*
57. *Matsui H., Hashimoto H. et al. Am.Heart. J., 1996, 131(1), p. 24.*
58. *Matsumori A., Furukawa Y. et al. Biochem.Biophys.Res.Comm., 1996, 221(2), p. 391.*
59. *Meissner H., Fleischer S. Biol.Biophys. Acta, 1972, 255, p. 19.*
60. *Miller R.M., Sies H., Park E.M., Thomas J.A. Arch.Biochem.Biophys., 1990, 276, p. 355.*
61. *Mullner M., Sterz F., Binder M. et al. Am.J.Cardiol., 1996, 77(8), p. 581.*
62. *Nevinsky G.A., Ankilova V.N., Lavrik O.I. et al. FEBS Letters, 1982, 149, 1, p. 36.*
63. *Norris R.M., Johnson R.N. et al. Heart, 75(5) p. 481.*
64. *Otsu N., Hirata M., Tuboi S. J.Histochem. Cytochem., 1989, 37, 10, p. 1465.*
65. *Pechan I. Bratisl.Lek.Listy, 1996, 97(7), p. 397.*
66. *Singh R.B., Niaz M.A. et al. Am.J.Cardiol., 1996, 77(4), p. 232.*
67. *Solodky A., Berliner S. et al. Clin.Cardiol., 1996, 19(2) p. 102.*
68. *Timura H., Jorley D. Biochim. Biophys. Acta, 1974 341, p. 157.*
69. *Trask R.V., Billadello J.J. Biochem. Biophys. Acta, 1990, 1049, 2, p. 182.*
70. *Weiss B.M., von-Segesser L.K. et al. J.CardiThorac.Vasc.Anesth., 1996, 10(4), p. 464.*

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ВЫСОКОГОРЬЮ

М.А. Варосян, К.Г. Адамян

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

Ключевые слова: адаптация к высокогорью, генетический аппарат, структурный след, сердце и кровообращение

Проблема адаптации к высокогорью приобрела за последние десятилетия исключительное значение в кардиологии [1,17,20,21,28]. Не менее важной является проблема использования адаптации к высокогорью для расширения работоспособности здорового организма и профилактики различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Отсутствие ясного представления о механизмах приспособления организма к высокогорью в значительной мере тормозит решение коренных вопросов прикладной медицины.

Адаптация к высокогорью представляет собой сложный динамичный процесс. Благодаря молекулярной клеточной и системной перестройке организм человека и животных не только приспосабливается, но и сохраняет жизнедеятельность [2,5,9,19,24,26,29,30]. Свойство адаптироваться обладает универсальностью, которая присуща любой саморегулирующейся системе [11,14]. Следует отметить, что существует генетическая или эволюционная адаптация, обеспечивающая процессы наследственной изменчивости возникновения мутаций и их последующее закрепление путем естественного отбора. Этот тип адаптации обеспечивает существование популяций в определенных условиях окружающей среды, изменяющихся только в ходе эволюции. Однако основное внимание в настоящей работе сосредоточено на фенотипической или индивидуальной адаптации, исходя из того, что в генетическом аппарате заложены свойства индивидуального развития тех адаптационных реакций, которые жизненно необходимы для формирования всего фенотипа. Особый интерес представляет, каким образом генетически детерминированные способности организма в ответ на требования среды преобразуются в реальные возможности, направленные на сохранение или восстановление гомеостаза, составляющие основу механизмов адаптации.

1. Фенотипическая адаптация как фактор приспособления индивидуума. Адаптивные реакции возникают непосредственно после начала действия раздражителя в течение нескольких секунд или мгновений, которые могут длиться дни, месяцы и даже годы до прекращения действия раздражителя.

Процесс приспособления организма к новым условиям приобретает высокую устойчивость не сразу, а постепенно, в зависимости от фактора внешней

среды. Реакции организма при всем их многообразии делятся на два взаимосвязанных класса: реакции кратковременного приспособления и постепенно формирующиеся реакции долговременной акклиматизации [23,25].

Когда организм впервые попадает в непривычные для него условия, в срочном или аварийном порядке мобилизуются адаптивные физиологические реакции, которые формируются в сравнительно короткий отрезок времени и направлены на поддержание нормального кислородного снабжения тканей.

Таким образом, срочная адаптация реализуется на пределе физиологических возможностей организма на основе готовых ранее сформировавшихся нервных, эндокринных, метаболических механизмов при почти полной мобилизации функциональных резервов организма. В результате длительного или многократного действия на организм экстремальных факторов происходят количественные и качественные изменения на всех уровнях клетки. Аварийная фаза адаптации сменяется долговременной, при которой сдвиги со стороны ряда физиологических функций нивелируются и в организме постепенно формируются механизмы, обеспечивающие качественно более сложные взаимоотношения, выражающиеся образованием временных связей и новых поведенческих реакций.

Реализовавшаяся в результате сложных и взаимообусловленных процессов адаптация осуществляется ранее недостижимой по интенсивности и срокам воздействия перегрузкой, ранее несовместимой с жизнью.

Обобщая, можно заключить, что под влиянием неадекватных сильных и длительно действующих раздражителей при срочной адаптации ответной реакцией локальных структур с привлечением других специфических структур оказывается недостаточно для поддержания полного гомеостаза. В этих условиях любая живая система может приспособиться к экстремальным условиям лишь путем полной мобилизации имеющихся резервов. Механизм данного перехода должен рассматриваться с позиций принятого в классической физиологии мнения о том, что реакции организма на раздражители обеспечиваются вовлечением в процесс неспецифических структур. Надо отметить, что если специфические воздействия могут быть направлены избирательно на другую специфическую структуру, то неспецифические — направлены на несколько структур [1,3,6].

Одновременное срочное включение специфических и неспецифических механизмов в процесс адаптации дает возможность организму сохранить нормальный гомеостаз или путем некоторого изменения внутренних параметров установить его на новом уровне или сформировать новые структурные системы, соответствующие изменившимся условиям. Именно это превращение является основой фенотипической адаптации и создает реальную возможность увеличить потенциальные способности организма. Повторные раздражители сравнительно быстро приводят к формированию функциональных систем на новое требование. Для совершенной адаптации в органах и клетках происходят структурные изменения, фиксирующие систему, увеличивающие ее физиологическую мощность. Главным звеном в этом процессе для всех форм фенотипической адаптации является наличие в клетках взаимосвязи между генетическим аппаратом и функцией клетки. Непосредственно через эту взаимосвязь формируется так называемый структурный след, ответственный за адаптацию организма к данному конкретному фактору [15,30].

Такое представление процесса фенотипической адаптации позволило предположить, что в основе адаптации к определенным факторам лежат компоненты, повышающие резистентность всего организма.

Известно, что относительно невысокая интенсивность гипоксии, приводящая к небольшой гипертрофии миокарда, повышает функциональные возможности сердечной мышцы и ее устойчивость в критических ситуациях, увеличивает ее функциональный резерв. При этом умеренно гипертрофированная сердечная мышца остается функционально полноценной [7,31]. Литературные данные свидетельствуют, что предварительная адаптация к высокогорью потенцирует процесс становления тренированности к дополнительным нагрузкам [8,22, 31].

Этот факт может послужить основанием для использования предварительной адаптации в качестве фактора, предупреждающего развитие заболевания сердца и нарушения кровообращения. Таким образом, адаптация к правильно дозированной гипоксии способствует совершенствованию сократительной функции сердца, но может быть использована с целью профилактики поражений сердечно-сосудистой системы.

2. Влияние горного климата на организм. Действие на организм горного климата зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются;

1. Снижение с увеличением высоты парциального давления кислорода, что и определяет развитие гипоксического состояния. Падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение, так как в процессе эволюционного и индивидуального развития в организме формируются приспособительные реакции, мобилизующиеся при кислородной недостаточности и обеспечивающие адаптацию и приобретение устойчивости.
2. Разреженность и сухость воздуха, повышенная влагопотеря существенно изменяют водно-электролитный баланс, играющий главную роль в кислотно-щелочном равновесии организма.
3. С увеличением высоты возрастает интенсивность солнечной радиации, имеющая большую биологическую активность, поддерживающую нормальный обмен кальция и фосфора. Особенностью горного климата является также более низкая температура среды, которая повышает обменные процессы, увеличивает работу нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, изменяет активность многих ферментов.
4. Низкое содержание разнообразных примесей (пыль, микробы, газы) в воздухе по мере увеличения высоты играют существенную роль в уменьшении разнообразных аллергических и других заболеваний.
5. При оценке физиологических механизмов высокогорной адаптации следует учитывать ионизацию воздуха, геохимические особенности почвы, качество питьевой воды, продукты питания, ландшафт, характер растительности и другие факторы, определяющие профилактический и лечебный эффект горного климата.

3. Механизмы срочной адаптации сердца в условиях высокогорья. Адаптация к высокогорью развивается на уровне молекулы, клетки; система не исчерпывает сложности адаптационного процесса, который в условиях целостного организма протекает на основе координации всех биологических интеграций [27]. Значительные по интенсивности и длительности сигналы первоначально проходят че-

рез сложную цепь звеньев нейрогуморальной регуляции и мобилизуют внешнее дыхание и кровообращение. Аналогично при срочной адаптации они направлены на "борьбу за кислород", осуществляющуюся за счет перестройки функции сердечно-сосудистой системы, и проявляются гиперфункцией [13,16,31].

Первоначально, когда организм впервые попадает в условия высокогорья, развивается: гипервентиляция, тахикардия, увеличение минутного объема сердца и гипертензия малого круга кровообращения. Физиологическое значение гипервентиляции состоит в снижении градиента напряжения кислорода между вдыхаемым и альвеолярным воздухом путем увеличения интенсивности обновления альвеолярного воздуха.

Тахикардия в условиях высокогорья обеспечивает наблюдающееся при этом увеличение минутного объема и преодоление возросшего сопротивления в малом круге кровообращения. Гипертензия малого круга — повышение тонуса гладкой мускулатуры легочных артериол — вызывается при гипоксии снижением напряжения кислорода в альвеолярном воздухе. В условиях высокогорья повышенную нагрузку испытывает главным образом правый желудочек сердца, вынужденный преодолевать возросшее сопротивление кровотоку в легочной артерии. В дальнейшем повышенная рабочая нагрузка приходится и на левый желудочек. При этом правый желудочек осуществляет преимущественно изометрическую гиперфункцию, выражающуюся в увеличении систолического напряжения миокарда, а левый желудочек — преимущественно изотоническую гиперфункцию, проявляющуюся увеличением амплитуды сокращений миокарда.

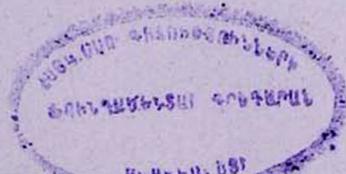
Увеличение функциональной активности сердца и адаптивные изменения сосудистой системы обеспечивают относительно нормальное снабжение тканей и органов кровью и, следовательно, кислородом. Такая мобилизация порождает мощное восходящее влияние, меняющее архитектуру адаптационного процесса в направлении максимальной экономии ресурсов организма.

В условиях высокогорья наблюдается полицитемия, ускорение коронарного кровообращения, рост концентрации миоглобина, повышение мощности митохондрий. Изменения давления крови в большом круге кровообращения обусловлены возбуждением вазомоторного центра и сужением сосудов в ответ на импульсацию из хеморецепторов дуги аорты и каротидных синусов.

При длительном пребывании в горах вслед за первым периодом повышения артериального давления закономерно развивается гипертрофия миокарда как следствие активации синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Таким образом, при развитии устойчивой адаптации к высокогорью (от срочной — расточительной к экономной и устойчивой стадии) формируются основные структурные изменения, предупреждающие заболевания сердечно-сосудистой системы.

4. Адаптационные изменения организма при длительном влиянии высокогорья. Механизмы долговременного приспособления организма к условиям высокогорья не только реализуются сложными изменениями отдельных функциональных систем, но и порождают качественно новое явление, которое играет основную роль в адаптационной реакции [4,18,30]. Экономное функционирование физиологических механизмов адаптации реализуется через отдельные системы организма [10,12]. В условиях высокогорья увеличивается отношение между объемом вентиляции и количеством потребленного кислорода, происходит увеличение объема легочной крови без изменения ударного объема сердца и объе-



ма циркулирующей крови. Иными словами, количество кислорода, поступающего из альвеолярного воздуха в кровь, возрастает, но отнюдь не за счет дополнительной гипервентиляции. Существенную роль играет увеличение диффузионной поверхности легочных альвеол за счет увеличения жизненной емкости при гипертрофии легких для структурного обеспечения гипервентиляции.

При адаптации к высокогорью наблюдается снижение сопротивления сосудистого русла и, как следствие этого, снижение систолического и диастолического артериального давления. Сформировавшаяся адаптация к высокогорью приводит к полицитемии, выражающейся в увеличении количества эритроцитов и гемоглобина в единице крови за счет увеличения их биосинтеза, уменьшая тем самым гипервентиляцию, минутный объем сердца и чрезмерно расточительную гиперфункцию.

Вспомогательным механизмом компенсации при адаптации организма к высокогорью является перераспределение крови, которое выражается главным образом в увеличении мозгового и коронарного кровообращения. Установлено, что коронарный кровоток увеличивается почти в два раза. Если в стадии срочной несформировавшейся адаптации ускорение коронарного кровотока имеет сугубо функциональный характер, то при длительной (15—30 дней) адаптации ускорение его происходит за счет увеличения числа новообразующихся коронарных капилляров.

Ультраструктурные изменения свидетельствуют об усилении обменных процессов в миокарде, выражающихся исчезновением гликогена, увеличением размеров ядрышек, появлением в кардиомиоцитах группы лизосом, делящихся и почкующихся форм митохондрий.

В адаптированном организме дополнительная нагрузка приводит к меньшей гипертрофии желудочков и сопровождается меньшей степенью изменения архитектоники миокардиоцитов. Структурное обеспечение осуществляется путем гиперплазии внутриклеточных органоидов, развивающейся на основе активации биосинтетических процессов в ядре и цитоплазме.

Однако изложенное не означает, что адаптация организма к высокогорью реализуется исключительно на основе механизмов саморегуляции, действующих на уровне целостного организма или клетки. Напротив, компенсация этих важных механизмов саморегуляции в большей степени корригируется генетическим аппаратом миокардиальной клетки, которая составляет общую основу самых различных адаптационных реакций организма.

В процессе адаптации к высокогорью в мышечных клетках миокарда происходит ускорение транскрипционных и трансляционных процессов с сопровождением увеличения биосинтеза и концентрации ДНК, всех типов РНК (информационной или ядерной, рибосомальной, транспортной и хромосомо-ядрышковой), сократительных и регуляторных белков. Однако этот процесс не сопровождается изменениями конформационной стабильности РНК. При этом коэффициент седиментации изменяется в эквимолярном отношении без изменения нуклеотидного состава. При адаптации организма к высокогорью, т. е. при нагрузках, происходит постепенное накопление митохондрий в миокардиальной клетке — стабильное увеличение мощности системы окислительного ресинтеза АТФ на единицу массы клетки.

Таким образом, адаптация к высокогорью постепенно активизирует генетический аппарат клетки миокарда, и без нарушения репликационных, транскрипционных и трансляционных процессов формируется структурный базис

долговременной адаптации и дополнительной гемодинамической перегрузки. При этом патологических изменений не наблюдается.

Увеличенная физиологическая функция миокардиальной клетки в условиях высокогорья активизирует генетический аппарат: возникает активация синтеза нуклеиновых кислот и белков, образующих ключевые структуры клеток, лимитирующих их функцию. В итоге избирательного роста этих ключевых структур формируется системный структурный след, который приводит к увеличению функциональной мощности систем, ответственных за адаптацию, и делает возможным превращение первоначальной — срочной, но ненадежной адаптации в устойчивую долговременную. После полного формирования системного структурного следа устойчивая адаптация к высокогорью устраняет нарушения гомеостаза и обеспечивает высокую мощность и эффективность системы энергетического баланса, предотвращает неэкономное расходование структурных ресурсов организма.

При использовании адаптации к высокогорью с целью предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний нужно учитывать два очень важных момента: интенсивность и длительность.

Надо учитывать, что при чрезмерно высокой интенсивности воздействия (4000 м над у. м. и выше) даже большая активация генетического аппарата миокардиальной клетки оказывается недостаточной, мощность систем, на которые пала основная нагрузка, возрастает слишком медленно, дефицит энергии в них оказывается неустрашимым, и постепенно развиваются необратимые повреждения сократительных элементов сердца, приводящие к заболеванию.

Полученные нами данные однозначно свидетельствуют, что умеренная зона высокогорья (2000–2500 м над у. м.) и сроки 20–30 дней и более являются самым оптимальным условием для использования полной адаптации с целью увеличения резистентности организма.

Таким образом, адаптация к высокогорью способствует развитию приспособительной реакции, повышает резистентность к ионизирующей радиации, кровопотере, холоду, а также потенцирует развитие тренированности к физическим нагрузкам, уменьшает вероятность нервных срывов, развития коронарной болезни, некрозов миокарда, гипертонии и многих других заболеваний.

Многолетние и детальные исследования показали, что длительность адаптационного эффекта после завершения воздействия высокогорья сохраняется до 2 и более лет как структурный след акклиматизации всего организма.

Поступила 08.11.99

ЛИТЕРАТУРА

1. Варосян М. А., Китнар О. Э. Патол., физиол. и эксперим. терапия, 1991, 6, с. 41.
2. Варосян М. А. Механизм развития сердечной недостаточности. Ереван, 1992.
3. Higenbottam T., Gremona O. Eur. Respir. J., 1993, Sep. 6 (8): 1207.
4. Ascuitto R. J., Ross-Ascuitto N. T. Semin. Perinatol., 1996, Dec. 20 (6): 542.
5. Brann B. S. Mayfield S. K., Goldstein et al. Crit. Care Med., 1994, Sep. 22 (9): 1453.
6. Gun X. G. Determination of pulmonary arterial pressure and pulmonary vasoconstrictive responses to hypoxia in healthy Tibetan men. Chung-Hua-Hsin-Hsueh-Kuan-Ping-Tee-Chin. 1993, Aug. 21 (4): 212.
7. Groxes O. M., Droma T., Sutton J. R. et al. J. Appl. Physiol., 1993, Jan. 74 (1): 312.
8. Gvozđjarova A., Kucharska J., Miklovcova E. et al. J. Cardiol., 1992, Jul. 31 (1): 103.
9. Hohenhaus E., Paul A., McGullough R. E. et al. Eur. Respir. J., 1995, Nov. 8 (11): 1825.

10. *Holden J. E., Stone C.K., Clark C.M. et al. J. Appl. Physiol.*, 1995, Jul. 79 (1): 222.
11. *Ito H., Adachi S., Tamamori M. et al. J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1996, Jun. 28 (6): 1271.
12. *Kacimi R., Moalic J. M., Aldachex A. et al. Am. J. Physiol.*, 1995, Dec. 269 (6 pt. 2): H 1865.
13. *Kaufman P., Kosa Y., Shanskes S. et al. Ann. Neurol.*, 1996, Aug. 40 (1): 172.
14. *Li H. T., Hondo N. V., Karlin J. S. Circulation*, 1996, Dec. 15, 94 (12): 3303.
15. *Lister G. Crit. Care. Med.*, 1993, Sep. 21 (9 suppl.): 5340.
16. *Naeije R. Int. J. Sports Med.*, 1992, Oct. 13 suppl., 1:327.
17. *Noel- Jorand M. G., Burnet H. Biol. Psychol.*, 1996, Mar. 8; 43 (1): 1.
18. *Novel- Chate V., Aussedat J. et al. J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1995, Aug. 27 (8): 1679.
19. *Pissarek M., Bigard X., Mateo P. et al. Am. J. Physiol.*, 1997, Apr. 272 (4 pt. 2): H 1690.
20. *Resta T. C., Russ R. D., Doyle M. P. et al. Am. J. Physiol.*, 1994, Sep. 267, pt. 2: R6 17.
21. *Savourey G., Garcia N., Bernard V. et al. Eur. J. Appl. Physiol.*, 1996, 73 (6): 329.
22. *Schuh A. Experientia*, 1993, Nov. 15, 47 (11): 747.
23. *Shirai M., Shindo T., Ninomiya J. Am. J. Physiol.*, 1994, May 266 (5 pt. 2) H1777.
24. *Silerman H. S., Wei S., Haigney et al. Circ. Res.*, 1997, May 80 (5): 699.
25. *Thomas T., Marshall J. M. J. Physiol., Lond.*, 1994, Nov. 1, 480 (pt. 3): 627.
26. *Tomei F., Papaleo B., Baccolo T.P. et al. Med. Law*, 1996, Sep.- Oct. 87(5): 394.
27. *Tonnessen T., Christensen G., Oie E. et al. Cardiovasc. Res.*, 1997, Mar. 33 (3): 601.
28. *Varosian M. A. XIII Congress of the Intern. Society for Heart Res., Michigan*, May 14-18, 1989, p. 141.
29. *Varosyan M. XI World Congr. of Cardiology, Manila, Philippines*, 1990, p. 191.
30. *Varosyan M. XI Word Congress of Cardiol., Manila, Philippines*, 1990, p. 82.
31. *Varosyan M. 6th Intern. Sympos. on Quant. Coron. Imaging, Rotterdam*, 1995, p. 32.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТРААМНИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.А.Бегларян, Р.С.Варданян, В.Г.Фролов

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

Ключевые слова: гистологический хориоамнионит, преждевременные роды, интраамниальная инфекция, внутриутробное инфицирование

Медико-социальная значимость невынашивания беременности определяется высокой перинатальной смертностью недоношенных детей, а также значительным процентом инвалидизации и хронической патологии [16,33].

На сегодняшний день одной из основных причин невынашивания является инфекция. В данной проблеме выделяется ряд наиболее важных аспектов: роль хориоамнионита (ХА) в развитии сократительной функции матки и тактика ведения беременности и родов при данном осложнении. Так, частота интраамниальной инфекции при доношенной беременности колеблется от 0,5 до 10,5%, достигая при преждевременных родах, особенно при преждевременном излитии вод, 25%. Возможность инфицирования матери и плода во время беременности усиливает актуальность проблемы и диктует необходимость проведения интенсивных исследований [10].

Дэвис П.А. [8] приводит данные о 27 видах бактерий, 6 видах грибов, 4 видах простейших, являющихся возбудителями внутриутробных инфекций [8].

Инфицированность чаще всего возникает при преждевременном разрыве плодных оболочек или во время диагностических манипуляций — амниоскопии или амниоцентезе. Однако некоторые бактерии (стрептококк группы В и др.) иногда внедряются в целые плодные оболочки, чаще при наличии хронической инфекции гениталий или мочевыводящих путей. Можно предположить, что ХА ослабляет функциональную целостность плодных оболочек, способствуя их разрыву. Данные литературы свидетельствуют, что лечение очагов хронической инфекции во время беременности снижает частоту преждевременных родов и риск развития ХА во время родов [14].

В решении проблемы интраамниальной инфекции определяющее значение имеет прогнозирование и ранняя диагностика, что позволяет выбрать оптимальную тактику ведения беременности и родов [28].

В последние годы частота ХА возросла, составив от 0,78 до 9–11% в общей популяции, а в группах повышенного риска — 31%. Инфицированность околоплодных вод и плодных оболочек выявляется чаще, чем клинические проявления ХА, в связи с этим частота синдрома, по данным литературы, неоднозначна [1,27].

Необходимо отметить, что при наличии внутриутробной инфекции у плода клинические симптомы у беременной могут отсутствовать. Поэтому при поста-

новке диагноза необходимо принимать во внимание клинические проявления не только у матери, но и у плода, в частности наличие тахикардии, которую можно рассматривать как неспецифический ответ на изменение состояния матери, а также как характерную черту интраамниальной инфекции. Так, данные литературы [29] свидетельствуют, что инфицированные околоплодные воды, вызывая спазм сосудов пуповины и поверхности плаценты, способствуют снижению кровоснабжения плода, появлению тахикардии, а иногда и асфиксии [29].

Специфичность поражения плода, помимо характера возбудителя, зависит также от пути проникновения инфекции. В антенатальном периоде возможны гематогенный (трансплацентарный), восходящий, нисходящий трансдецидуальный, смешанный пути проникновения инфекции [17,19].

Инфицирование внезародышевых органов плода может происходить следующими механизмами. При гематогенном инфицировании зародыша респираторными инфекциями, и особенно вирусами, плацента относительно легко проходима, и в ней не происходит значительных изменений. Однако гематогенное инфицирование плода и плодных оболочек возможно и после первичного поражения плаценты. Восходящий путь инфицирования, во многом обусловлен повысившейся ролью условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), обитающих во влагалище здоровой беременной. При этом происходит инфицирование околоплодных вод бактериями и грибами, которые имеют способность размножаться в околоплодных водах. В последующем в результате заглатывания или аспирации околоплодных вод у плода может возникнуть пневмония или энтероколит, отличающиеся по локализации и характеру таких изменений при гематогенном инфицировании. Необходимо отметить, что к тем же последствиям может привести вторичное инфицирование околоплодных вод самим плодом с внутриутробной инфекцией [19].

Следует выделить интраамниальный путь инфицирования, связанный с внедрением в акушерскую практику инвазивных методов исследования (амниоцентез, фетоскопия, кордоцентез).

По литературным данным [5,7,42], большое значение в патогенезе невынашивания придается УПМ. Существенное значение в акушерстве имеет изменение этиологической структуры бактериальной инфекции: возросла роль УПМ, в том числе грамотрицательных бактерий и неспорообразующих анаэробов.

В современных условиях наибольшее значение в этиологии инфекционных процессов у беременных придается стрептококкам, стафилококкам, неспорообразующим анаэробам, грамотрицательным УПМ, хламидиям, микоплазмам, вирусам, дрожжеподобным грибам [6,9,14].

Тенденция к возрастанию частоты так называемых вторичных воспалительных процессов, возбудителями которых являются УПМ — бактерии, грибы, вирусы, отражается и на повышении роли этих возбудителей при внутриутробном инфицировании плода [5,12,15,32].

С возрастанием роли грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры произошло изменение биологических свойств некоторых групп микроорганизмов, выражающееся в повышении их вирулентности и способности к стойкой как экзогенной, так и эндогенной колонизации [6,12].

Антимикробная активность околоплодных вод в отношении многих видов УПМ выражена слабо и может только задерживать (но не подавлять) их рост в течение 3—12 часов. В дальнейшем динамика размножения микроорганизмов в околоплодных водах не отличается от таковой в искусственных питательных

средах. Плодные оболочки, особенно при максимальном их растяжении в конце беременности, проницаемы для многих УПМ, поэтому заражение плода может происходить и при целом плодном пузыре. Воспалительные изменения в участке оболочек, прилежащем к цервикальному каналу, всегда обнаруживаются раньше, чем в ворсинках плаценты. Однако из-за низкой вирулентности большинства УПМ плодные оболочки остаются интактными. Возбудитель беспрепятственно проникает в околоплодные воды, где происходит его интенсивное размножение [11,23].

Важным аспектом проблемы остаются механизмы развития родовой деятельности при интраамниальной инфекции. Этот вопрос достаточно подробно освещен в литературе. Большое число исследований посвящено роли инфекции в развитии сократительной деятельности матки и преждевременном разрыве плодного пузыря при недоношенной беременности [4,10,34].

Помимо прерывания беременности, данные процессы имеют неблагоприятное влияние на плод, вызывая внутриутробное инфицирование, пороки развития плода, повышение перинатальной смертности, внутриутробную задержку роста плода и др. Интраамниальная инфекция неблагоприятно влияет на течение беременности и родов, вызывая, кроме вышеуказанных, такие осложнения, как аномалии сократительной деятельности матки, повышение риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Данные процессы являются значительным фактором риска развития послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [3,9,13,42].

На сегодняшний день большинство авторов указывают на ведущую роль в развитии преждевременных родов УПМ, которые имеют антигены, родственные с тканевыми антигенами организма хозяина. В частности, они вырабатывают фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниоального эпителия, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Проникновение, накопление и размножение большого количества УПМ в околоплодных водах ведет к развитию синдрома инфекции околоплодных вод и накоплению микробных фосфолипаз, которые запускают синтез простагландинов $F_2\text{-}\alpha$ и E_2 из тканевых фосфолипидов амниоального эпителия, что приводит к развитию родовой деятельности при любом сроке [1,2,32,38].

Исследованиями последних лет установлено, что ряд микроорганизмов, в частности связанных с бактериальным вагинозом (*G.vaginalis*, анаэробы), способны продуцировать большое количество фосфолипазы A_2 . Сделано предположение, что наступление преждевременных родов — результат высвобождения тканевой арахидоновой кислоты под действием фосфолипазы A_2 микроорганизмов. Гарднереллы и бактероиды продуцируют также большое количество эндотоксина, который активизирует синтез простагландинов (Pg) [1,32].

Изучая концентрацию Pg, а также уровень 15-простагландиндегидрогеназы (PGDH), van-Meir C.A. и др. [38] пришли к выводу, что снижение активности данного фермента способствует повышению выброса Pg при преждевременных родах, особенно при сочетании с инфекцией. Активность PGDH в хорионе была значительно ниже при преждевременных родах по сравнению с родами в срок и далее снижалась при сочетании преждевременных родов с воспалением. Иммунореактивная PGDH и PGDH-мРНК локализовались преимущественно в хорионическом трофобласте при доношенной беременности и были снижены при преждевременных родах как с инфекцией, так и без нее, чего не выявлялось в плаценте. Снижение уровня PGDH при инфекции ассоциируется с ин-

филтрацией хориона полиморфноядерными лейкоцитами. Авторы предполагают, что снижение содержания PGDH в плодных оболочках ведет к преждевременным родам и способствует активизации синтеза и накопления Pg, что ведет к повышению сократительной активности матки [38].

Высказана гипотеза о том, что при преждевременных родах при инфицированных плодных оболочках может наблюдаться исчезновение клеток трофобласта с мембран в соответствии со снижением числа PGDH-иммунореактивных клеток. Ослабление активности PGDH способствует снижению активации первичных Pg, которые затем становятся способными перейти в неметаболизированном состоянии в децидуальную оболочку и миометрий и тем самым явиться стимулом к досрочному прерыванию беременности [39].

Поскольку данные процессы протекают бессимптомно, при диагностике интраамниальной инфекции следует использовать прежде всего параклинические методы исследования: выявление маркеров воспалительного процесса в биологических средах, культивирование и идентификацию микроорганизмов, изучение иммунного статуса, исследование биофизического профиля плода [5,18,33,40,41].

Снижение клеточного и гуморального иммунитета, связанное с вынашиванием плода, обуславливает повышенную чувствительность беременных и родильниц к бактериальной инфекции [6]. Так, изучая корреляционную связь между уровнем цитокинов в околоплодных водах и наличием гистологического ХА при преждевременных родах, Negishi H. и др. [31] пришли к выводу, что среди цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ уровень IL-6 является наиболее чувствительным тестом для детекции интраамниальной инфекции при преждевременных родах с неповрежденными плодными оболочками [31,35]. Данный факт подтверждается также исследованиями Yoop B.H. и др. [43], установившими, что повышенный уровень IL-6 в амниотической жидкости оказался чувствительным в 79% и специфичным в 100% случаев тестом в диагностике гистологического ХА и соответственно в 69% и в 79% случаев – в прогнозировании значительной неонатальной заболеваемости, проявившейся сепсисом, РДС-синдромом, пневмонией и др.

При количественном анализе цитокинов – GM-CSF, G-CSF, IL-1, IL-6 и IL-8 в артериальной и венозной крови плода, околоплодных водах, ретроплацентарной и периферической материнской крови выявлено статистически достоверное повышение их уровня: GM-CSF, G-CSF, IL-1 во всех изучаемых средах плодово-материнского комплекса при синдроме амниотической инфекции, а IL-6 и IL-8 – только в амниотической жидкости и ретроплацентарной крови. В то же время преэклампсия в сочетании с внутриутробной гипотрофией плода характеризуется снижением уровня цитокинов в околоплодных водах и сопутствующим реактивным повышением некоторых цитокинов в материнском и плодовом организмах [35]. Однако определение цитокинов способствует точной диагностике инфекции. Так, Steinborn A. и др. [36] при изучении содержания цитокинов IL-1- β , IL-6 и TNF- α при срочных и преждевременных родах и отсутствии внутриматочной инфекции установили, что количество цитокинов, продуцируемых плацентарными клетками женщин с преждевременными родами и наличием клинических проявлений внутриматочной инфекции идентично их количеству у женщин с доношенной беременностью [36].

Характер воспалительных изменений, возникающих в последе, зависит от пути инфицирования и вида возбудителя. При восходящем пути, при котором

чаще встречается условно-патогенная бактериальная микрофлора (эшерихии, стафилококки и др.), обычно возникает ХА. При этом микроскопически выявляется отчетливая инфильтрация плодных оболочек зернистыми лейкоцитами, которая имеет преимущественно очаговый характер, однако при наиболее тяжелых формах становится диффузной. Макроскопически отмечается мутная желтовато-серая окраска на поверхности и разрезе плодных оболочек. Процесс нередко переходит на пуповину, что изредка сопровождается распространением флоры гематогенным путем по организму зародыша. Кроме того, наблюдается инфицирование околоплодных вод, приводящее к развитию аспирационной пневмонии и энтероколиты [19,21]. Патоморфологическая картина ХА в исследованиях Ю.В.Цвелева [18] характеризуется преимущественно диффузной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами ткани плаценты и плодных оболочек, а также участками некрозов и микроабсцессами. Наряду с этим в 36,6% случаев наблюдались инволютивно-дистрофические и дисциркуляторные нарушения. В случаях выделения микроорганизмов из амниотической жидкости морфологические признаки воспаления обнаружены у 66,1% обследованных, при этом гистобактериоскопически этиологический диагноз подтвержден у 59,3% женщин. Одновременное поражение плаценты и внеплацентарных оболочек отмечено у 23,7%, изолированное поражение внеплацентарных оболочек в 62,7% и воспалительные изменения только в плаценте в 18,6%. В то же время при патоморфологическом диагнозе ХА результаты бактериологических посевов отрицательны у 17,8% женщин.

При стрептококковой инфекции воспаление в последи носит распространенный характер с вовлечением децидуальной оболочки. Одновременное поражение плаценты и оболочек отмечается при микоплазменной инфекции. При хламидиозе в тканях последи не выявлено характерных изменений и хламидийных внутриклеточных включений. Имеющееся воспаление плаценты и оболочек, по видимому, вызывается сопутствующей бактериальной микрофлорой [3,9].

Представленный материал свидетельствует, с одной стороны, о ведущей роли УПМ в персистенции воспалительного процесса, с другой, — о практическом значении гистологической верификации диагноза ХА при отрицательных бактериологических исследованиях околоплодных вод [18,21,25].

При отсутствии клинических проявлений синдрома амниотической инфекции диагноз определяется на основе патогистологического исследования плаценты и плодных оболочек. В последние годы выделяется понятие "гистологический хориоамнионит". Необходимо уточнение его содержания и значения в общей проблематике инфекции в акушерстве, связь с колонизацией микрофлорой [10,22,25]. Частота гистологически обнаруживаемого ХА составляет 12% при своевременных родах и 48,3% при преждевременных [24,26,37].

По данным Folgosa E. и др. [25] при микробиологическом анализе околоплодных вод и патогистологическом исследовании последи у женщин с антенатальной смертью плода гистологический ХА выявлен в 96% случаев, а в 28% ХА ассоциировался с *E.colli*.

Дискутабельным остается вопрос о влиянии мекония в околоплодных водах на состояние внутриутробного плода и плаценты. Патогистологическое исследование мертворожденных и живых новорожденных, проживших менее одного месяца, выявило наличие внутриматочного мекония по аспиратам мекония или мекониальным макрофагам в плаценте. Поражение плаценты, плодных оболочек и пуповины распределилось в следующем порядке: в 41% случаев диагно-

стировалось воспаление пупочного канатика, в 15% — фунизит, ассоциированный с ХА; воспаление мембран и хориона отмечалось в 33% случаев, из которых 46% рассматривались как ХА, а 54% — как вторичный ответ на действие мекония. Обобщая, можно сказать, что по результатам различных исследований воспалительные процессы, связанные с выбросом мекония, более выражены в плодных оболочках, нежели в пупочном канатике [23,30].

Следует выделить непостоянство и скудность клинических признаков ХА. Так, исследования Ю.В.Цвелева [18] свидетельствуют, что в 60% случаев лабораторно подтвержденный ХА оставался бессимптомным, и нередко (в 76% случаев) первым признаком заболевания являлась угроза прерывания беременности [18].

В акушерском анамнезе у женщин с бактериальным ХА часто отмечается невынашивание. У этих обследованных в 76,5% случаев встречаются хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта (цервицит, кольпит, хронический аднексит, пиелонефрит), в 16,9% — беременность сопровождается истмико-цервикальной недостаточностью. Из представленных данных следует, что генитальные инфекционно-воспалительные заболевания беременной предрасполагают к бактериальному ХА [18,42].

Вызванное инфицированием околоплодных вод воспаление приводит к развитию преждевременных родов с дородовым разрывом плодных оболочек. При последующем патогистологическом исследовании плаценты диагностируется гистологический ХА, который более вероятен при условии положительного роста культур околоплодных вод и/или крови плода, но не исключается в тех случаях гистологической очевидности воспаления, когда интервал до родов был очень коротким независимо от роста культур [25, 34].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что своевременное прогнозирование и диагностика интраамниальной инфекции остаются весьма сложным и дискуссионным вопросом. Несмотря на большое число научных разработок, в практическом здравоохранении, как правило, нет доступных тестов для доклинической диагностики и прогнозирования ХА и амнионита, протекающих в большинстве случаев бессимптомно, что требует проведения дальнейших исследований в целях снижения материнской и перинатальной смертности [10,13].

Поступила 23.06.99

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Акуш. и гинекол., 1995, 6, с. 13.
2. Акопян Т.Э. Акуш. и гинекол., 1996, 6, с. 3.
3. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашиникова Е.П. Акуш. и гинекол., 1995, 1, с. 15.
4. Голубев В.А., Пизанова Н.Л. Акуш. и гинекол., 1996, 4, с. 37.
5. Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.В. и др. Акуш. и гинекол., 1994, 4, с. 20.
6. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М., 1996.
7. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Акуш. и гинекол., 1995, 6, с. 9.
8. Дэвис П.А., Готтефорс Л.А. В кн.: Бактериальные инфекции плода и новорожденного. М., 1987, с. 15.
9. Кошелева Н.Г., Зацюрская С.Л. Акуш. и гинекол., 1994, 6, с. 31.
10. Кулаков В.И., Голубев В.А. Акуш. и гинекол., 1995, 2, с. 3.
11. Пестрикова Т.Ю. Ведение беременности и родов высокого риска. М., 1994.

12. *Русанова Н.Н.* Внутриутробное бактериальное инфицирование недоношенных детей. Дис. докт. М., 1988.
13. *Рыбалка А.Н., Вдовиченко Ю.П., Лапко Г.К. и др.* Акуш. и гинекол., 1993, 3, с. 9.
14. *Серов В.Н.* Руководство по практическому акушерству. М., 1997.
15. *Симакова М.Г., Смирнова В.С., Дурова А.А. и др.* Акуш. и гинекол., 1995, 4, с. 7.
16. *Фролова О.Г., Токова З.З., Волгина В.Ф. и др.* Акуш. и гинекол., 1996, 4, с. 7.
17. *Ханамова Т.А.* Здравоохранение Туркменистана, 1984, 8, с. 39.
18. *Цвелев Ю.В., Берлев И.В., Кочеровец В.И.* Акуш. и гинекол., 1994, 6, с. 24.
19. *Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А.* Внутриутробный микоплазмоз. Кишинев, 1986.
20. *Agapitos E. Paizi-Biza P., Goutas N., Kavantzias N. et al.* Arch.Anat.Cytol.Pathol., 1995, 43, 5-6, p. 338.
21. *Agapitos E. Papadopoulou C., Kavantzias N. et al.* Arch.Anat.Cytol.Pathol., 1996, 44, 1, p. 5.
22. *Altshuler G.* Pediatr. Pathol. Lab.Med., 1996, 16, 2, p. 207.
23. *Burgess A.M., Hutchins G.M.* Pathol. Research Pract., 1996, 192, 11, p. 1121.
24. *Chellam V.G., Rushton D.I.* Brit. J. Obstet. Gynaec., 1985, 92, 8, p. 808.
25. *Folgoza E., Gonzalez C., Osman N.B. et al.* APMIS., 1997, 105, 4, p. 329.
26. *Garite T.J., Freeman R.K.* Obstet. and Gynaecol., 1982, 59, 5, p. 539.
27. *Gibbs R.S., Duff P.* Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. Amer. J. Obstet. Gynaecol., 1991, 164, 5, p. 1317.
28. *Hardt N.S., Kostenbauder M., Ogburn M.* Obstet. and Gynaecol., 1985, 65, 1, p.5.
29. *Hyde S., Smotherman J.* Obstet. and Gynaecol., 1989, 73, 6, p. 966.
30. *Mazor M., Furman B., Wiznitzer A. et al.* Obstet. and Gynaecol., 1995, 86, 5, p. 830.
31. *Negishi H., Yamada H., Mikuni M. et al.* J. Perinatal Medicine., 1996, 24, 6, p. 633.
32. *Platz-Christensen J.J., Brandberg A., Wiqvist N.* Prostaglandins., 1992, 43, 2, p. 133.
33. *Romero R., Emamian M., Quintero R. et al.* Am. J. Obstet. Gynaecol., 1988, 159, 1, p. 114.
34. *Sebire N.J. Carroll S.G., Newbold M., Nicolaidis K.H.* J.Matern.Fetal Med., 1996, 5, p. 227.
35. *Stallmach T., Hebisch G., Joller H., Kolditz P., Engelmann M.* Reprod.Fertil.Dev., 1995, 7, 6, p. 1573.
36. *Steinborn A., Gunes H., Roddiger S.* Obstet. and Gynaecol., 1996, 88, 4, 534.
37. *Svensson L., Ingemarsson I., Mardh P.A.* Obstet. and Gynaecol., 1986, 67, 3, p. 403.
38. *Van-Meir C.A., Sangha R.K., Walton J.C. et al.* Placenta., 1996, 17, 5-6, p. 291.
39. *Van-Meir C.A. Matthews S.G., Keirse M.J. et al.* J.Clin.Endocrinol.Metab., 1997, 82, 3, p. 969.
40. *Waldenfels H.A., Müller-Hölve W., Steidinger J.* Arch. Gynaec., 1985, 238, 1-4, p. 236.
41. *Winkler M., Ruckhöberle K.E., Baumann L.* Zentralbl. Gynakol., 1987, 109, 13, p. 854.
42. *Winkler M., Biesterfeld S., Marquet K.L., Heindrichs U., Rath W.* Zentralbl. Gynakol., 1997, 119, 2, p. 54.
43. *Yoon B.H. Romero R., Kim C.J. et al.* Am.J.Obstet.Gynaecol., 1995, 172, 3, p. 960.

ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МИКРОСОМАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ПОДДИАФРАГМАЛЬНОЙ ВАГОТОМИИ

К.Г.Карагезян, Г.А.Овеян, А.А.Казинян, Л.В.Карабашян, Л.М.Овсепян,
М.А.Бадалян, М.К.Карагезян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА, Ереванский государственный
медицинский университет им. М.Гераци/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: поддиафрагмальная ваготомия, гепатоциты, микросомальная фракция, фосфолипиды, вегетативная нервная система

Общеизвестно, что одним из современных методов радикального лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки является ваготомия [24, 26, 27]. Однако состояние жизнедеятельности органелл и клеток пищеварительного тракта в широком понимании этого слова изучено далеко недостаточно. В связи с этим нами был изучен фосфолипидный спектр микросомальной фракции гепатоцитов белых крыс в различные сроки после двусторонней поддиафрагмальной ваготомии. Показаны изменения как в содержании отдельных представителей фосфолипидов (ФЛ), так и соотношениях суммы нейтральных и кислых ФЛ (СНФЛ и СКФЛ соответственно), свидетельствующие о расстройствах в структурной организации и функциональной активности этих важнейших субклеточных структур в результате нарушения в них филогенетически сложившегося постоянства ФЛ-ФЛ соотношений этих образований [15, 16].

Полученные результаты будут способствовать более глубокому пониманию молекулярно-биологических механизмов адаптационно-трофического действия вегетативной нервной системы (ВНС), имеющих не только важное фундаментальное, но и прикладное значение в интерпретации современных подходов в раскрытии и изучении феноменов медико-биологического профиля.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180 – 200 г, содержащихся на ординарном пищевом рационе. Животных оперировали под легким эфирным наркозом, срединным разрезом стенки живота в области нижнего отдела пищевода, обнажали брюшную полость, производили перерезку левой и правой ветвей обоих блуждающих нервов с удалением их на протяжении 2 мм.

Животных забивали на 1-, 3-, 7-, 30- и 90-й дни после ваготомии под легким эфирным наркозом, гомогенизирование печеночной ткани производили на холоду в среде Трис-НСI буфера (37°C, pH=7,4), содержащей 0.25 моль сахаразы, 1 мл 0.01 М ЭДТА. Микросомальную фракцию выделяли центрифугированием при 105000 г в центрифуге VAC-601 (ГДР) в течение 60 мин [18]. Экстракцию ФЛ производили классическим методом [25] в модификации К.Г.Карагезяна [9]. Сущность указанной модификации заключается в первоначальном обезвоживании исследуемого материала, для чего микросомальную фракцию переносили в фарфоровые ступки и пестиком растирали до состояния кашицы, приливали 5–10 мл ацетона, смесь тщательно перемешивали и высушивали под током холодного воздуха с помощью аппарата ФЭН до образования густой кашицы. Затем процедуру повторяли и полученную массу тщательно высушивали. Остаток растирали в порошок и пересыпали в толстостенную центрифужную пробирку, куда добавляли 2,0–2,5 мл метанол-хлороформной смеси (1:2). Содержимое тщательно перемешивали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученный надосадочный фосфолипидный экстракт сливали в чистую пробирку и процедуру повторяли еще пять раз. С целью удаления следов неорганического фосфата и других нелипидных примесей к собранному экстракту ФЛ добавляли 0.01 Н раствор соляной кислоты или хлористого натрия в количестве, соответствующем 1/5 объема экстракта. Смесь основательно перемешивали, и пробирку помещали в ледяную баню на 20–25 мин, после чего содержимое центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Верхний ненужный слой центрифугата удаляли отсасыванием, а к нижнему хлороформному слою, содержащему ФЛ, прибавляли 10–15 капель абсолютного этилового спирта.

Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли с помощью одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля марки КСК.

Идентификацию пятен ФЛ проводили с помощью химически чистых свидетелей производства "Sigma" (США). Установлен спектр ФЛ микросомальной фракции печеночной ткани: монофосфоинозитиды (МФИ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелины (СФМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидные кислоты + кардиолипины (ФК+КЛ). Минерализацию липидного фосфора проводили в среде серной и азотной кислот; количество ФЛ выражали в мкг липидного фосфора/мг сухого остатка микросом [18].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований (таблица) указывают на наличие заметных изменений в качественном и количественном составе ФЛ микросомальной фракции гепатоцитов на фоне двусторонней поддиафрагмальной ваготомии с ярко выраженными статистически достоверными отклонениями в содержании СКФЛ. Эти расстройства оказываются несравненно более демонстративными в ранние сроки (1-, 3-, 7-й дни) после ваготомии.

Особо важное значение придается, с одной стороны, возрастанию содержания ЛФХ, с другой, — параллельному снижению содержания ФХ, что свидетельствует об имеющих место расстройствах фосфатидилхолинового цикла, повышении активности фосфолипазы А₂, а следовательно, об интенсификации реакций деацилирования ФЛ-глицеридов [12,13]. Образующиеся при этом значительные количества ненасыщенных жирных кислот, продуктов их перекисле-

ния и высокие концентрации ЛФХ оказывают мощное токсическое и литическое действие на микросомальные мембраны с подавлением в них активности липидзависимых и липидсодержащих мембраносвязанных ферментных систем [6,7]. Возрастание содержания ЛФХ в 1-, 3- и 7-й дни после ваготомии (89.3, 104.2, 106,4% соответственно) коррелирует с обратным направленными сдвигами содержания ФХ. При этом не исключается и активирование процесса деметилирования остатка холина с превращением ФХ в ФЭ, что находит свое подтверждение в некотором возрастании содержания последних в ранние сроки после ваготомии. Немаловажное значение имеет также заметное увеличение содержания ФС (22.4, 57.4, 37, 15% соответственно), что может быть связано с активированием процесса превращения ФЭ в ФС по реакции карбоксилирования, катализируемой ФС-декарбоксилазой, а также усилением их биосинтеза *de novo*.

Несмотря на демонстративно проявляющееся возрастание содержания ФС в микросомальной фракции гепатоцитов в течение первой недели после ваготомии, особенно на 3-й день, динамика количественных изменений не менее важного представителя КФЛ-МФИ претерпевает, согласно нашим наблюдениям, диаметрально противоположную направленность. Как следует из данных таблицы, наиболее выраженный пик уменьшения уровня МФИ, являющихся одним из ярких представителей компонентов фосфоинозитидного цикла, соответствует 7-му дню постваготомияльного периода, свидетельствуя тем самым о серьезности расстройств, разыгрывающихся в общей системе кооперирования между механизмами фосфоинозитидного и фосфатидилхолинового циклов. Изучение в дальнейшем особенностей нарушения процессов трансдукции внешнего сигнала в условиях ваготомии значительно облегчит понимание реальной роли ВНС в контроле бесперебойности реакций трансмембранного переноса веществ и импульсов внутрь клетки [2,10-12,18,21,22] с особым акцентом на значении блуждающего нерва в реализации феноменов, ответственных за обеспечение клеточной активности.

В этом плане проводится четкая параллель между процессами энергогенерации, их ингибиторами и уменьшением содержания инозитолсодержащих ФЛ, в частности МФИ [19], в данной биологической системе. Учитывая прямое отношение последних в функциональной активности периферических нервов, становится абсолютно очевидной роль парасимпатической НС в формировании молекулярных механизмов прослеживаемых при этом патогенетических отклонений. Это главным образом касается не столько количественных сдвигов указанной категории ФЛ, сколько степени их обменяемости, что было продемонстрировано на примере резкого замедления включения метки ^{32}P в строение полифосфоинозитидов седалищного нерва подопытных животных. Следовательно, основным механизмом заторможенного синтеза МФИ в условиях ваготомии, выражающегося в статистически проявляющемся уменьшении количественного содержания этих липидов в микросомальной фракции вообще, является, по видимому, ингибирующее воздействие ваготомии на процесс генерации АТФ, 2 молекулы которого, как правило, потребляются в процессе синтеза 1 молекулы МФИ. По всей вероятности, парадоксы окислительного метаболизма мозговой ткани, широко обсуждаемые в последнее время [5], в равной степени носят общеорганизменный характер и не могут рассматриваться в стороне от обсуждаемой проблемы по теме настоящей диссертации. Они касаются формирования активных разновидностей кислорода, нарушений систем кровообращения и репаративных процессов, завершающихся дегенеративными преобразованиями

мембранных структур и процессов репарации. Частным подтверждением вышеизложенного можно признать и качественно-количественные пертурбации внутриклеточных липидов в ответ на изменения статуса локальной терморегуляции печеночной ткани и частичной гепатотомии, естественно, сопровождающейся активным вовлечением и систем региональной иннервации [4]. Таким образом, согласно нашим наблюдениям, среди ФЛ, заметно возрастающих в своем содержании, невторостепенное место занимают МФИ, значение которых, как уже отмечалось, чрезвычайно важно в энергетическом обмене [20]. Развивающиеся на этом фоне ярко выраженные признаки оксидативного стресса в значительной степени обусловлены резким нарушением метаболизма КФЛ, в целом, в частности МФИ [23], а также срывами в процессе формирования вторичных мессенджеров, активно вовлекающихся в реакции энергообразования.

Наряду с индивидуальными представителями ФЛ, наделенными высокой энергией обмениваемости, СФМ до настоящего времени отводилась роль относительно стабильной категории НФЛ [14]. Однако, согласно имеющимся указаниям последних лет [1], процессы регенерации печеночной ткани, совершающиеся под контролем центральных и периферических систем нервной регуляции, протекают при активном вовлечении сфингозина (главного структурного элемента СФМ) в реакции биосинтеза сфинголипидов, в частности СФМ, как основного компонента миелиновых структур. Полученные нами результаты по сдвигам уровня СФМ в микросомальной фракции печеночной ткани ваготомированных белых крыс, отраженные в таблице, свидетельствуют, с одной стороны, о заметном ингибировании процессов биосинтеза этой категории ФЛ и, с другой, — об имеющем место развитии деструктивных процессов миелиновых образований, а следовательно, и входящих в их строение СФМ.

Анализ феноменов, прослеженных нами в общей картине метаболизма ФЛ на уровне микросомальной фракции ваготомированных животных, убеждает в глубине расстройств регуляторных механизмов, катализируемых каскадом мембраносвязанных, липидсодержащих и липидзависимых ферментов, функциональная активность которых находится в решающей зависимости от присутствующих в данной биологической системе ионов железа, меди, цинка [17]. Имея прямое отношение к процессам СРО липидов, указанные элементы, наделенные ярко выраженным прооксидантным действием, естественно, не могут не оказать своего отрицательного влияния на процессы биосинтеза ФЛ, участвуя в процессах их деградации и вовлечения образующихся при этом продуктов расщепления в реакции перекисеобразования. Не исключено, что развивающиеся в условиях ваготомии пертурбации носят в общем компенсаторно-приспособительный характер, как об этом свидетельствует также изменение соотношения СНФЛ/СКФЛ в сторону увеличения СКФЛ, наделенных, как известно, высокой степенью обмениваемости, а следовательно, и метаболической активности.

Таким образом, после двусторонней поддиафрагмальной ваготомии метаболические отклонения в микросомальной фракции гепатоцитов выступают в качестве основного звена, обуславливающего состояние функциональной активности реакций биосинтеза ФЛ *de novo* и депонирования этих биомолекул. Наблюдаемые расстройства свидетельствуют о подавлении функциональной активности микросомальной фракции и самих гепатоцитов в целом, а также о срывах адаптационно-трофической функции организма, вызываемых поражением парасимпатического отдела ВНС, особенно в ранние сроки после ваготомии.

Количественные изменения фосфолипидного состава микросомальной фракции печени белых крыс в различные сроки после двухсторонней поддиафрагмальной ваготомии (в мкг липидного фосфора / мг сухого остатка, n=8)

| Показатель | Контроль (К) | 1-й день | % разницы от К | 3-й день | % разницы от К | 7-й день | % разницы от К | 30-й день | % разницы от К | 90-й день | % разницы от К |
|---------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|----------------------|--------------|----------------------|-------------|----------------------|---------------|----------------------|
| МФИ | 1,09±0,09 | 1,03±0,05* | -5,50 | 0,94±0,07* | -13,76 | 0,82±0,04* | -24,80 | 0,97±0,10* | -11,00 | 1,17±0,03* | +7,34 |
| ЛФХ | 1,41±0,09 | 2,67±0,03* | +89,30 | 2,88±0,07* | +104,20 | 2,91±0,08* | +106,40 | 1,85±0,08** | +31,20 | 1,67±0,04*** | +18,40 |
| СФМ | 1,47±0,12 | 1,83±0,08* | +24,50 | 1,70±0,21** | +15,60 | 1,68±0,18* | +14,30 | 1,71±0,09* | +16,30 | 1,78±0,16* | +21,00 |
| ФХ | 3,48±0,12 | 2,57±0,15* | -26,15 | 1,98±0,17* | -43,10 | 2,00±0,21* | -42,50 | 2,98±0,19* | -14,37 | 3,50±0,23*** | +0,57 |
| ФС | 1,83±0,11 | 2,24±0,16* | +22,40 | 2,88±0,20* | +57,40 | 2,51±0,17** | +37,15 | 2,11±0,09* | +15,30 | 2,00±0,19** | +9,20 |
| ФЭ | 2,08±0,08 | 2,43±0,17* | +16,83 | 2,18±0,15* | +4,80 | 2,54±0,11* | +22,11 | 2,15±0,18* | +3,36 | 2,17±0,12* | +4,30 |
| СНФЛ | 8,44±0,41 | 9,5 ±0,43*** | +12,60 | 8,74±0,60*** | 0 | 9,13±0,58*** | +8,20 | 8,69±0,49* | +2,70 | 9,12±0,55*** | +8,00 |
| СКФЛ | 2,92±0,20 | 3,27±0,21** | +11,98 | 3,82±0,27* | +30,82 | 3,33±0,20* | +14,00 | 3,08±0,19* | +5,48 | 3,17±0,22*** | +8,56 |
| СФЛ | 11,36±0,61 | 2,77±0,64*** | +12,40 | 12,56±0,87*** | +10,56 | 2,46±0,78*** | +9,70 | 11,77±0,68* | +6,62 | 12,29±0,77*** | +8,20 |
| СНФЛ/ СКФЛ | 2,99±0,03 | 2,90±0,03* | -3,00 | 2,29±0,04* | -23,41 | 2,70±0,04* | -10,00 | 2,82±0,04* | -5,68 | 2,88±0,04* | -3,68 |

* p<0.001, ** p<0.01, *** p<0.05.

Учитывая эти данные и результаты наших предыдущих исследований по изучению изменений состава ФЛ митохондриальной фракции гепатоцитов [8], можно прийти к заключению о необходимости и важности регистрации изменений состояния структурной организации и функциональной активности клеток и субклеточных элементов различных органов пищеварительного тракта после трункальной или селективной ваготомии, являющейся современными радикальными методами лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Они послужат изысканию эффективных мер по оптимизации и нормализации последствий ваготомии.

Поступила 15.09.99

ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՀԵՊԱՏԻՏՆԵՐԻ ՄԻԿՐՈՍՈՍՄԱԼ ՖՐԱԿՑԻԱՅԻ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ՍՊԵԿՏՐԸ ԵՐԿԿՈՂՍՄԱՆԻ ԵՆԹԱՍՏՈՇԱՆԱԿԱՆ ՎԱԳՈՏՈՄԻԱՅԻՑ ՀԵՏՈ

Կ.Գ. Կարաջյան, Գ.Ա. Հովեյան, Ա.Ա. Գազինյան, Լ.Վ. Կարաբաշյան,
Լ.Մ. Հովսեփյան, Մ.Ա. Բադալյան, Մ.Կ. Կարաջյան

Երկկողմանի ենթաստոծանիական վագոտոմիայից հետո առնետների հետազոտողների միկրոսոմալ ֆրակցիաներում նկատվում են լիզոֆոսֆատիլլիպոլինների, ֆոսֆատիլլիպոլինների, ֆոսֆատիլլիֆանոլամինների պարունակության կարուկ տեղաշարժեր, որոնք վկայում են այդ կարևոր ենթաբջջային գոյացությունների կառուցվածքային կազմակերպման և ֆունկցիոնալ ակտիվության խանգարումների մասին: Նշված խանգարումները կրում են ավելի արտահայտված բնույթ վագոտոմիայից հետո ավելի վաղ ժամանակներում (1, 2, 7 օր անց) և միայն 90-րդ օրը ձգտում են հարաբերական կանոնավորման: Կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս վեգետատիվ նյարդային համակարգի պարասիմպաթիկ հատվածի տրոֆիկադապտացիոն ազդեցությունը ենթաբջջային և ամբողջական բջիջների վրա, ինչպես նաև մարտդակյան տրակտի տարբեր ծրգանների գործունեության հսկողության անհրաժեշտությունը ցողունային և ընտրողական վագոտոմիայի պայմաններում:

PHOSPHOLIPID SPECTRUM IN MICROSOMAL FRACTION OF WHITE RAT HEPATOCYTES AFTER BILATERAL SUBDIAPHRAGMATIC VAGOTOMY

K.G. Karageuzyan, G.A. Hoveyan, A.A. Ghazinyan, L.V. Karabashyan,
L.M. Hovsepyan, M.A. Badalyan, M.K. Karagouzyan

After bilateral subdiaphragmatic vagotomy in microsomal fractions of white rat hepatocytes definite quantitative changes of lisophosphatidylcholines, phosphatidilcholines, phosphatidiletanolamines were observed. These abnormalities are characterized by significant disturbances of functional activity of corpuscles studied in condition of vagotomy. They are more expressed in the early period after vagotomy (in 1, 3, 7 days after), and only on the 90 th day tend to some normalization. The investigations carried out indicate the trophic-adaptational effect of the parasympathetic part of the vegetative nervous system on the physiologic activity of subcellular formations and cells in common, as well as the necessity of a control over the activity of different organs of the digestive tract after truncal and selective vagotomy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алесенко А.В., Пантаз Э.А., Пушкарева М.Е. и др.* Биохимия, 1993, 58, 3, с. 461.
2. *Асатрян Л.Ю.* Кооперация процессов модификации липидного компонента мембран лимфоцитов при инициации фосфоинозитидного цикла. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1993.
3. *Батикян Т.Б.* Роль липидного компонента в регуляции процесса экзоцитоза лизосом печени крыс и эффекты тиосульфата натрия на фоне длительной алкогольной интоксикации. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1989.
4. *Божков А.И., Длубовская В.Л.* Биохимия, 1995, 60, 11, с.1816.
5. *Болдырев А.А.* Биохимия, 1995, 60, 9, с.1536.
6. *Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощанов А.Н. и др.* В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с.74.
7. *Бурлакова Е.Б., Джалыбова М.И., Гвахария В.О. и др.* Там же, с.113.
8. *Казинян А.А.* Ежегодник академии хирургических наук РА, 1998, т.2, с.43.
9. *Карагезян К.Г.* Фосфолипиды и их роль в жизнедеятельности организма. Ереван, 1972.
10. *Карагезян К.Г., Тадевосян Ю.В., Геворкян Э.С., Батикян Т.Б.* Биол. журнал НАН РА, 1985. XXXVIII, 5, с.442.
11. *Карагезян К.Г., Тадевосян Ю.В., Батикян Т.Б.* Бюлл. экспер. биол. и мед., 19856, т.С, 11, с.553.
12. *Карагезян К.Г., Тадевосян Ю.В., Батикян Т.Б.* ДАН СССР, 1986, т.286, 2, с.465.
13. *Карагезян К.Г., Овезян Г.А., Куинн П.Дж. и др.* Докл. РАН, 1997, т.353, 6, с.825.
14. *Карагезян М.К.* Изучение молекулярных механизмов токсических эффектов микотоксина зеараленона. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1997.
15. *Крепс Е.М.* В кн.: XXII Баховские чтения, Л., 1967, с. 73.
16. *Крепс Е.М.* Липиды клеточных мембран, Л., 1981.
17. *Кухтина Е.Н., Глуценко Н.Н.* Биохимия, 1996, 61, 6, с.993.
18. *Прохорова М.И.* Методы биохимических исследований. Липиды и энергетический обмен. Л., 1982, с.29.
19. *Ревин В.В., Московкин А.А.* Биохимия, 1995, 60, 4, с.551.
20. *Самарцев В.Н., Зельби И.П., Смирнов А.В.* Биохимия, 1995, 60, 10, с.1706.
21. *Тадевосян Ю.В., Карагезян К.Г., Батикян Т.Б.* ДАН СССР, 1987, 295, 5, с.1254.
22. *Тадевосян Ю.В.* Кооперативные процессы модификации липидного компонента мембран в регуляции клеточной активности. Автореф. дисс. докт. биол. наук. Ереван, 1996.
23. *Терновой В.А., Михайлов И.В., Яковлев В.М.* Вопр. мед. химии, 1993, 39, 5, с.50.
24. *Fabris S.E., Thorburn A., Litchfield A., Proietto J.* Metabolism, 1996, 445, p.987.
25. *Folch J.J.* Biological Chemistry., 1942, p.35.
26. *Srinivasan K., Ananthakrishnan N., Chezián C., Sahai A.* Natl. Med. J. India, 1996. 9, p.57.
27. *Zaitsev V.T., Lagoda A.E., Dudenko G. et al.* Klin. Khim., 1993, 9-10, p.3.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ВСАСЫВАНИЕ В КРОВЬ И ПЕРЕХОД В ЦНС СМЕСИ МЕЧЕНЫХ ^{14}C -АМИНОКИСЛОТ

Р.С.Баблоян, Л.Н.Ерицян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераца, НИЦ/
375029 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: аминокислоты, всасывание, недостаточность
околощитовидных желез

Занимая особое место в обмене веществ и функциональной активности ЦНС, аминокислоты, необходимые для синтеза белков и нуклеотидов, биологически активных веществ, имеют существенное энергетическое значение, выполняют медиаторную функцию [3,6].

Нашими предыдущими исследованиями было показано, что при недостаточности функции околощитовидных желез (ОЩЖ) в ЦНС у крыс происходит значительное уменьшение эндогенного содержания общей, свободной и связанной форм гамма-аминомасляной, глутаминовой и аспарагиновой кислот [1,4]. Определенный интерес представляет выяснение интимных механизмов снижения содержания указанных нейроактивных, медиаторных аминокислот в ЦНС у паратиреопривных крыс.

Известно, что всасывание аминокислот в кишечнике, их уровень в крови и ЦНС обусловлены рядом факторов и могут изменяться при различных физиологических и патологических состояниях организма. Содержание аминокислот в крови и в головном мозге в норме существенно различается. Такое различие поддерживается главным образом гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ).

При различных физиологических и патологических состояниях организма, а также при недостаточности функции ОЩЖ активность ГЭБ существенно меняется [2]. Функция ГЭБ особенно важна для транспорта аминокислот из крови в нейроны [3,6]. Настоящее исследование посвящено изучению влияния нарушенной функции ОЩЖ на всасывание в кровь и переход в ЦНС смеси меченых ^{14}C - аминокислот.

Материал и методы

Опыты проводили на белых крысах-самцах массой 120–140 г. Недостаточность функции ОЩЖ вызывали электрокоагуляцией этих желез под местной новокаиновой анестезией. О выраженности гипопаратиреоза судили по степени развития клинических симптомов и понижению количества кальция в крови животных, определяемого методом де Варда. Уровень кальция в крови парати-

реонидных крыс составлял в среднем 1,40 против 2,5 мМ/л в контрольной группе. В эксперименте была использована смесь эквимолярных количеств аминокислот, меченых по углероду ϵ , удельной радиоактивностью 240 мКи/мМ (Чехия).

Меченые аминокислоты вводили в желудок рег ос контрольных и паратиреопривных животных на 5–6-й день после электрокоагуляции ОПЖ из расчета 50 мКи на 100 г массы животного. Время экспозиции составляло 45 мин. Животных декапитировали, брали кровь и органы. Ткани тщательно измельчали ножницами. Определенное количество крови и измельченных тканей вносили в сцинтилляционные флаконы, солибилизировали с помощью "Гиамин 10х". После полного растворения продукта среду нейтрализовали с помощью уксусной кислоты до pH 4,0–5,0 и добавляли жидкий сцинтиллятор на основе диоксана. Уровень радиоактивности измеряли на жидкостном сцинтилляционном спектрометре СЛ-42221 (Рош-Биоэлектроник, Франция). Данные выражали в распадах $\text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ ткани.

Результаты и обсуждение

Результаты полученных данных, касающихся накопления смеси радиоактивных аминокислот в крови, полушариях головного мозга и спинном мозге контрольных и паратиреопривных крыс, представлены в таблицах. Из табл. 1 следует, что при введении в желудок смеси эквимолярных количеств меченых ^{14}C -аминокислот их количество значительно увеличивается в крови, в полушариях головного мозга и спинном мозге паратиреопривных крыс по сравнению с контрольной группой на 86,4; 129,7 и 47,7% соответственно.

Таблица 1

Содержание меченых ^{14}C -аминокислот в крови, в полушариях головного мозга и спинном мозге у интактных и паратиреопривных крыс (имп/г сырой ткани/мин)

| Исследуемая ткань | Интактные крысы | Паратиреопривные крысы | Кратность изменения | % изменения |
|---------------------------|-----------------|------------------------|---------------------|------------------|
| Кровь | 6842±347 | 12798±1145 | 1.9 | 86.4 p<0.001 |
| Полушария головного мозга | 27670±2362 | 63570±5091 | 2.29 | 129.7 p<0.001 |
| Спинной мозг | 29690±1202 | 43857±1365 | 1.48 | 47.7 p<0.001 |

Таблица 2

Соотношение уровней содержания меченых ^{14}C -аминокислот в отделах ЦНС у интактных и паратиреопривных крыс (имп/г сырой ткани/мин)

| Животные | Кровь | Полушария головного мозга | Кратность изменения | Спинной мозг | Кратность изменения |
|------------------------|------------|---------------------------|---------------------|--------------|---------------------|
| Интактные крысы | 6842±347 | 27670±2362 | 4.04 | 29690±1202 | 4.33 |
| Паратиреопривные крысы | 12798±1145 | 63570±5091 | 4.96 | 43857±1365 | 3.40 |
| % изменения | - | - | 22.8 | - | -21.5 |

При сравнении уровней меченых ^{14}C -аминокислот исследуемых отделов ЦНС интактных и паратиреопривных крыс соответственно с уровнями их в крови вырисовывается другая картина (табл. 2).

Если уровень меченых ^{14}C -аминокислот в полушариях головного мозга контрольных крыс превышает уровень меченых аминокислот в крови этих же животных в 4,04 раза, то у паратиреопривных крыс этот показатель становится равным 4,96. Далее, при сравнении уже этих двух показателей между собой становится очевидным, что при недостаточности функции ОЩЖ происходит усиление перехода меченых ^{14}C -аминокислот из крови в полушария головного мозга на 22,8%. Иная картина наблюдается в отношении спинного мозга. Хотя уровень меченых ^{14}C -аминокислот у паратиреопривных крыс значительно превышает концентрацию меченых аминокислот в крови этих же животных, все же этот показатель при недостаточности функции ОЩЖ у крыс заметно понижается по сравнению с таковыми у интактных животных на 21,5%.

Известно, что отделы ЦНС существенно различаются между собой в структурно-морфологическом, метаболическом и функциональном отношении. Для отделов ЦНС характерна компартментализация метаболических процессов, более того, для отдельных участков нейронов головного и спинного мозга свойствен различный характер обменных процессов.

В организме постоянство качественного состава аминокислот и их количество в обменных фондах сбалансировано гомеостатическим механизмом и мембранным транспортом, вследствие чего уровень их свободных форм в нервной ткани поддерживается как в норме, так и при физиологических сдвигах. Считается, что общее содержание аминокислот в головном мозге поддерживается на постоянном уровне и до определенных пределов не зависит от изменения содержания отдельных аминокислот, т.е. при понижении количества одних аминокислот происходит увеличение других [5]. Транспортные механизмы рассматриваются как контролирующие метаболические изменения пула свободных аминокислот [6].

В головном мозге происходит интенсивный обмен аминокислот, они используются для биосинтетических процессов, а также (особенно глутамат) в качестве энергетического источника. Установлена тесная взаимосвязь между интенсивностью энергетического обмена и функциональной активностью головного мозга [6-9].

Таким образом, принимая во внимание анализ полученных данных, а также вышеизложенную морфофункциональную метаболическую характеристику отделов ЦНС, по-видимому, следует заключить, что при недостаточности функции ОЩЖ, когда имеется существенное нарушение кальциевого гомеостаза организма, изменяется процесс перехода смеси меченых ^{14}C -аминокислот в сегментарные и надсегментарные отделы ЦНС, что само собой может иметь важное значение в патогенезе формирования сложного механизма судорожного синдрома при гипопаратиреозе. Наряду с этим наблюдаемое усиление перехода смеси меченых ^{14}C -аминокислот в полушария головного мозга по сравнению с кровью у этих же животных, видимо, объясняется также подключением компенсаторных, адаптационных механизмов головного мозга в ответ на стрессорную ситуацию, вызванную недостаточностью функции ОЩЖ.

Поступила 31.05.99

ՀԱՐՎԱՀԱՆԱԳԵՂՉԵՐԻ ԽԱՆԳԱՐՎԱԾ ՖՈՒՆԿՑԻՍԵՒ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
¹⁴C-ՆՇԱՐԿՎԱԾ ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԽԱՌՆՈՒՐԳԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵՋ
ՆԵՑԾՄԱՆ ԵՎ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆՅԱՐԳԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳ ԱՆՑՄԱՆ ՎՐԱ

Ռ.Ս. Բաբլոյան, Լ.Ն. Երիցյան

Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ հարվահանագերծված առնետների ստամոքս ¹⁴C- նշարկված ամինաթթուների խառնուրդ ներարկելուց 45 րոպե հետո արյան մեջ, ողնուղեղում, գլխուղեղի մեծ կիսագնդերում զգալիորեն, համեմատած ստուգիչ խմբի կենդանիների հետ, ավելանում է ¹⁴C-նշարկված ամինաթթուների քանակը: Գլխուղեղի մեծ կիսագնդերում հարվահանագերծված առնետների մոտ, ստուգիչ խմբի համեմատությամբ, այն ավելանում է 129,7%-ով:

Դա վկայում է այն մասին, որ հարվահանագերծված առնետների ստամոքսից նշարկված ամինաթթուների ներծծումը արյան մեջ և հետագա կուտակումը կենտրոնական նյարդային համակարգում ավելի ինտենսիվ է կատարվում, քան ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ:

THE INFLUENCE OF DISTURBED FUNCTION OF PARATHYROID GLANDS ON THE ABSORPTION INTO BLOOD AND TRANSITION INTO CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE MIXTURE OF LABELED ¹⁴C-AMINOACIDS

R.S. Babloyan, L.N. Yeritsyan

The injection into stomach of equimolar quantities of labeled ¹⁴C-aminoacids after 45 minutes results in the increase in their quantities in blood, brain hemispheres and spinal cord of parathyroprived rat in comparison with the control group animal. For the brain hemispheres this date exceeds 129,7%. Thus the absorption into blood of labeled ¹⁴C-aminoacids from the stomach and their accumulation in the central nervous system of parathyroprived rats take place more intensively than in animals of the control group.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Բաբլոյան Ր.Ս., Երիցյան Լ.Ն., Խուսափյան Դ.Ն. Ժ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊՀ ԱՊՀ, 1987, 27, 1, ս. 52.*
2. *Բելկինա Լ.Գ., Զատովերովա Ա.Ն. Բ ին: Գեմատոէնցեֆալիչեսկիյ Բարյեր. Մ.-Լ., 1935, խ. 214.*
3. *Գլեբով Ր.Ն., Կրյժանովսկիյ Գ.Ն. Բ ին: Բունկցիոնալնայա Բիոխիմիյա ինապսով. Մ., 1978, խ. 278.*
4. *Երիցյան Լ.Ն., Բաբլոյան Ր.Ս. Ժ. էքսպեր. և կլին. մեդ. ԱՊՀ ԱՊՀ, 1986, 26, 2, խ. 131.*
5. *Կազարյան Բ.Ա., Գուլյան Զ.Ա. Բ ին: Վոպրոսյ Բիոխիմիյա մոզգա. Երևան, 1967, 3, խ. 83.*
6. *Սոխորովա Մ.Ն. Բ ին: Նեյրոխիմիյա. Լ., 1979, խ. 20, 185.*
7. *Duffy T.E., Howse D.G., Plum F.J. Neurochem., 1975, 24, խ. 925.*
8. *Sieso B.R. J. Willey Sons, N.Y., 1978:.*
9. *Sokoloff L. Neurochem., 1977, 29, խ. 13.*

ВЛИЯНИЕ ФОСФОЛИПАЗЫ A_2 НА ДЕЙСТВИЕ СВЕРХНИЗКИХ ДОЗ АЦЕТИЛХОЛИНА И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ВХОД ^{45}Ca В МОЗГ И СЕЛЕЗЕНКУ КРЫСЫ

И.Ц. Карапетян

*/Медико-биологическая международная высшая государственная школа ЮНЕСКО/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, ^{45}Ca , мозг и селезенка крысы, фосфолипаза A_2

Ранее было показано, что низкие дозы ацетилхолина (АХ) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (10^{-8} – 10^{-13}), не способные открывать ионные каналы в мембране, модулируют хемочувствительность мембран виноградной улитки и аплизии [2,6]. Также установлено, что указанная модуляция опосредована изменением внутриклеточного содержания циклических нуклеотидов и стимуляцией Na-Ca обмена [2,7].

Ранее нами исследовался механизм действия сверхнизких концентраций нейромедиаторов (АХ и ГАМК порядка 10^{-16} – 10^{-10} М и ниже) на вход ^{45}Ca в условиях различной активности Na/K насоса и систем вторичных мессенджеров, а также под воздействием фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2) с нахождением наименьшей эффективной концентрации (порога) на нейронах окологлоточного нервного кольца ганглиев наземной улитки *Helix pomatia*. Показано, что порог действия медиаторов существенно зависит от активности указанных систем.

В последние годы был исследован также мембранный механизм действия ФЛ A_2 на функциональную активность нейронов виноградной улитки. Было установлено, что подавляющее действие нейромедиаторов АХ (10^{-10} – 10^{-5} М) и ГАМК (10^{-10} – 10^{-5} М) на активность Na-насоса усиливается при предварительной обработке ганглиев виноградной улитки ФЛ A_2 , вызывая увеличение активности Na насоса [4].

В данной работе на более высоком уровне организации исследовано действие сверхнизких концентраций АХ (10^{-16} – 10^{-10} М) и ГАМК (10^{-15} – 10^{-10} М) на вход ^{45}Ca в мозг и селезенку крысы в нормальных условиях и под действием ФЛ A_2 .

Материал и методы

Опыты проведены на белых крысах линии Вистар обоих полов массой 180–200 г. Для экспериментов использовали мозг крыс (возбудимый орган) и селезенку (невозбудимый орган). Крыс декапитировали на льду, извлекали селезенку и мозговую ткань и помещали в охлажденный до 0, -4°C раствор Хенкса следующего состава: NaCl – 8, KCl – 0,4, CaCl_2 – 0,14, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 0,1, K_2HPO_4 – 0,06, Na_2HPO_4 – 0,06, глюкоза – 1 г/л, pH – 7,4. Мозговую ткань отмывали от крови раствором Хенкса, после чего гомогенизировали в том же растворе. Затем предварительно взвешенные куски селезенки и гомогената мозга

инкубировали в соответствующих растворах, содержащих 10 мкл изотопа ^{45}Ca (в 1 мкл—388750 имп/мин), с добавкой низких доз АХ и ГАМК без и с ФЛ A_2 (2мг/100мл). Время инкубации — 20 мин. В опытах с ФЛ A_2 производилась предварительная обработка ткани ферментом в течение 10 мин. После двукратной промывки и сушки гомогенат головного мозга и ткань селезенки растворяли в 2н растворе КОН. Подсчет радиоактивности производили в сцинтилляторе Брея на спектрометре СЛ-4221 ("Intertechnique", Франция). Количество вошедшего изотопа рассчитывали в имп/мин/мг влажного веса. Результаты, представленные в таблице и на рисунках, являются усредненными данными пяти одновременно проведенных экспериментов.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, через 20 мин инкубации все указанные концентрации АХ и ГАМК практически не влияют на вход ^{45}Ca в клетки мозга крысы, хотя наблюдается некоторая тенденция к подавляющему эффекту. Достоверное уменьшение наблюдается лишь под действием АХ в концентрации 10^{-14} М (на $33,9 \pm 6,8$ %). Что касается селезенки, все исследуемые дозы АХ и ГАМК также не влияют на вход ^{45}Ca , хотя здесь, наоборот, наблюдается тенденция к стимулирующему эффекту. Достоверное увеличение входа ^{45}Ca наблюдается лишь в концентрации ГАМК 10^{-15} М на $13,1 \pm 3,04$ %.

В наших предыдущих исследованиях моделью для исследования механизма действия указанных сверхнизких доз медиаторов являлись нейроны улиток [1]. Было показано, что на эффект действия медиаторов на нейроны значительно влияет текучесть мембран [5], а улитки — объекты, подверженные существенным изменениям фосфолипидного состава в зависимости от сезона [8]. Представляло интерес исследовать, как влияет ФЛ A_2 на чувствительность входа ^{45}Ca к этим сверхмалым дозам АХ и ГАМК. На нейронах улитки было показано, что ФЛ A_2 незначительно снижает базальный уровень ^{45}Ca в нейронах. Эффекты же АХ и ГАМК, незначительные в контроле, заметно возрастали под действием ФЛ A_2 . Так как нейроны улитки являлись лишь моделью, как было отмечено выше, дальнейшие эксперименты проводились на крысах.

На рис. 1—2 показано действие низких доз АХ и ГАМК на вход ^{45}Ca в мозг и селезенку крысы под действием ФЛ A_2 . Как видно из рис. 1, ФЛ A_2 по-разному действует на чувствительность входа ^{45}Ca в клетки мозговой ткани крысы к исследуемым концентрациям АХ и ГАМК. Так, под действием ФЛ A_2 АХ 10^{-10} М стимулирует вход ^{45}Ca на $70,4 \pm 17,1$ %, далее стимулирующий эффект несколько ослабевает и в концентрации АХ 10^{-12} М составляет $39,8 \pm 13,1$ %, АХ 10^{-14} М — $25,4 \pm 9,6$ %, а в концентрации 10^{-16} М АХ стимулирует вход ^{45}Ca на $23,2 \pm 2,6$ %. Следовательно, порог действия АХ на вход ^{45}Ca в данном случае лежит ниже исследуемых концентраций (рис. 1, А). Что касается ГАМК, все исследуемые концентрации не имели эффекта на вход ^{45}Ca в клетки мозга в присутствии ФЛ A_2 аналогично контролю (рис. 1, Б).

Обратная картина наблюдается в клетках селезенки (рис. 2). ФЛ A_2 не оказывала существенного действия на эффект АХ на вход ^{45}Ca в клетки селезенки, за исключением концентрации АХ 10^{-14} М, которая стимулировала вход ^{45}Ca на $184 \pm 40,5$ % (рис. 2А). ГАМК же, наоборот, во всех исследуемых концентрациях стимулировала вход ^{45}Ca : в дозах 10^{-10} — на $55,3 \pm 8,5$ %, 10^{-14} М — на $22,9 \pm 12,5$ %, 10^{-15} М продолжала стимулировать вход ^{45}Ca на $36,7 \pm 9,5$ %. Следовательно, порог действия ГАМК на вход ^{45}Ca в данном случае лежит ниже исследуемых концентраций (рис. 2Б).

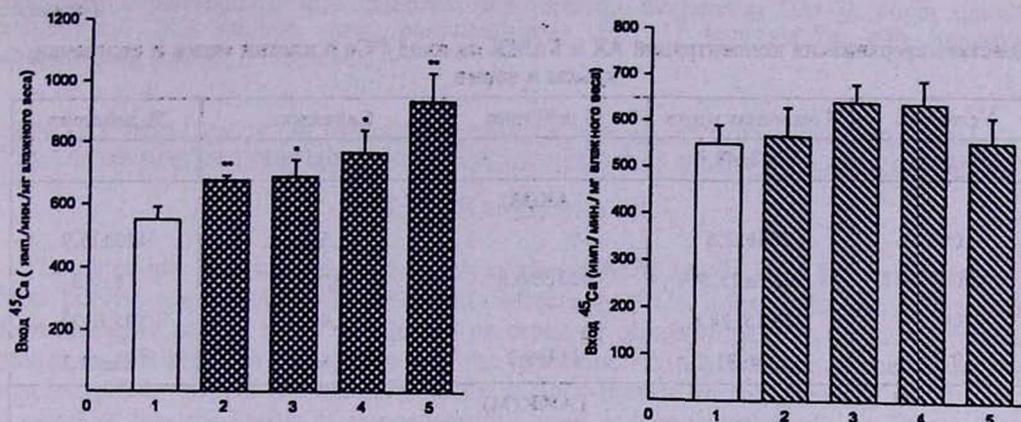


Рис. 1. Действие низких концентраций АХ и ГАМК на вход ⁴⁵Са в клетки мозга крысы под действием ФЛ A₂:
 А. 1 – контроль (ФЛ A₂); 2–5 – дозы АХ (10⁻¹⁶, 10⁻¹⁴, 10⁻¹², 10⁻¹⁰ М соответственно); *P<0,05, ** P< 0,01 (относительно контроля);
 Б. 1 – контроль (ФЛ A₂); 2–5 – дозы ГАМК (10⁻¹⁵, 10⁻¹⁴, 10⁻¹², 10⁻¹⁰ М соответственно).

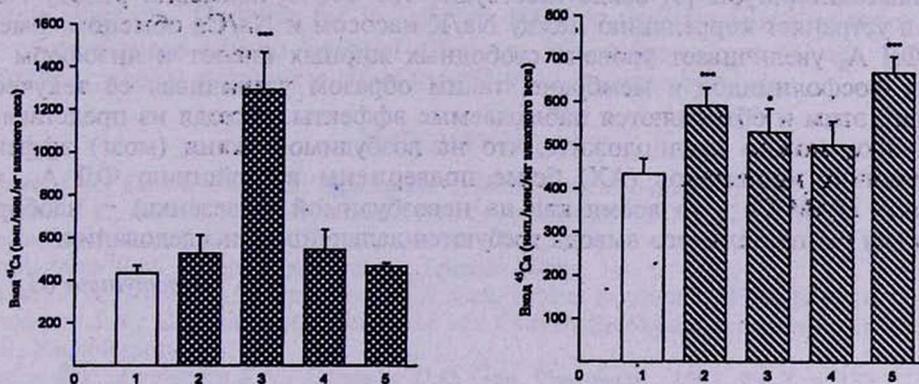


Рис. 2. Действие низких концентраций АХ и ГАМК на вход ⁴⁵Са в клетки селезенки крысы в присутствии ФЛ A₂:
 А. 1 – контроль (ФЛ A₂); 2–5 – дозы АХ аналогичны дозам рис. 1; ***P<0,001 (относительно контроля);
 Б. 1 – контроль (ФЛ A₂); 2–5 – дозы ГАМК аналогичны дозам рис. 1; *P<0,05, ***P<0,001 (относительно контроля)

Таким образом, представленные данные показывают, что если на мозговой ткани эффекты низких доз АХ на вход ⁴⁵Са оказались чувствительными к действию ФЛ A₂, то на клетках селезенки подобный эффект наблюдался в отношении ГАМК. Представленные результаты коррелируют с данными, полученными ранее на нейронах улитки, где ФЛ A₂ усиливала стимулирующий эффект низких доз АХ на вход ⁴⁵Са.

Действие сверхнизких концентраций АХ и ГАМК на вход ^{45}Ca в клетки мозга и селезенки крысы в норме

| Условия | Гомогенат мозга | % действия | Селезенка | % действия |
|------------|-----------------|------------|-------------|------------|
| Контроль | 374,8±48,7 | | 177,6±14,03 | |
| АХ(М) | | | | |
| 10^{-16} | 366±22,6 | | 154,5±28,2 | ↓13±15,9 |
| 10^{-14} | 251,5±25,5* | ↓33,9±6,8 | 188,7±1,4 | ↑6±0,8 |
| 10^{-12} | 349,15±24,8 | | 235,4±35,5 | ↑32,6±20 |
| 10^{-10} | 312,4±31,2 | ↓17±8,3 | 232,6±37,8 | ↑31±21,3 |
| ГАМК(М) | | | | |
| 10^{-15} | 323,7±37,6 | ↓14±10,3 | 200,9±5,4* | ↑13,1±3,04 |
| 10^{-14} | 340,2±23,1 | ↓9±6,2 | 171,3±2,4 | ↓3±1,35 |
| 10^{-12} | 324,8±35,4 | ↓13±9,5 | 232,2±36,7 | ↑30,7±20,7 |
| 10^{-10} | 334,7±5,5 | ↓11±1,5 | 220,2±27,01 | ↑24±15,2 |

Данные литературы [3] свидетельствуют, что ФЛ A_2 подавляет работу Na/K насоса и устраняет корреляцию между Na/K насосом и Na/Ca обменом. Вместе с тем ФЛ A_2 увеличивает уровень свободных жирных кислот и лизоформ отдельных фосфолипидов в мембране, таким образом увеличивая ее текучесть. Очевидно, этим и объясняются наблюдаемые эффекты. Исходя из представленных данных, можно предположить, что на возбудимой ткани (мозг) эффекты возбуждающих медиаторов (АХ) более подвержены воздействию ФЛ A_2 , чем тормозных (ГАМК), в то время как на невозбудимой (селезенка) — наоборот. Однако для окончательного вывода требуются дальнейшие исследования.

Поступила 01.11.99

**ԱՅԵՏԻԼԵՈՒԼԻՆԻ ԵՎ ԳԱՄԱ-ԱՄԻՆՈԿԱՐԱԳԱԹՔՎԻ ԳԵՐՑԱԾՐ
ԳՈՉԱՆԵՐԻ ԱՉԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ^{45}Ca ՄՈՒՏՔԻ ՎՐԱ ԱՌՆԵՏԻ ՈՂԵՂԻ
ԵՎ ՓԱՅՑԱԳԻ ԲՁԻՋՆԵՐՈՒՄ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴ A₂ ՆԵՐԿԱՅՈՒԹՅԱՐ**

Ի.Յ. Կարապետյան

Ուսումնասիրվել է ացետիլխոլինի (Ախ) և գամա-ամինոկարապքսիլի (ԳԱԿՔ) գեր-
ցածր դոզաների (10^{-10} – 10^{-16} Մ) ազդեցությունը ^{45}Ca մուտքի վրա առնետների գլխուղեղի
նեյրոններում և փայծաղի հյուսվածքային բջիջներում նորմալ պայմաններում և ֆուֆո-
լիպազ U_2 ներկայությամբ (ՖԼ U_2 , 2մգ/100մլ). Յույց է արված, որ նորմալ պայմաններում
մեդիատորների նշված դոզաները չունեն զգալի ազդեցություն ^{45}Ca մուտքի վրա ինչպես
գլխուղեղային նեյրոններում, այնպես էլ փայծաղի հյուսվածքային բջիջներում: ՖԼ U_2
ներկայությամբ մեդիատորների նշված խտությունները ունեն հակառակ ազդեցություն
կազմումի զգայնության վրա: Ախ-ի բոլոր հետազոտվող քանակները խթանում են ^{45}Ca
մուտքը գլխուղեղի բջիջներում այն ժամանակ երբ ԳԱԿՔ-ի ոչ մի խտություն չի բողմում
զգալի ազդեցություն: Ինչ վերաբերում է փայծաղի հյուսվածքային բջիջներին, ապա
խթանիչ ազդեցություն են ցուցաբերում արգելակող մեդիատոր ԳԱԿՔ-ի բոլոր

հետազոտվող քանակները այն դեպքում, երբ խթանիչ մեդիատոր ԱՆ չի բողել զգալի ազդեցություն ^{45}Ca մուտքի վրա, բացառությամբ 10^{-14} Մ խտությունը, որի խթանիչ ազդեցությունը կազմել է $183,9 \pm 40,5\%$:

ON THE INFLUENCE OF PHOSPHOLIPASE A₂ ON ACETYLCHOLINE AND GABA EXTRA-LOW DOSES EFFECT ON ^{45}Ca INFLUX INTO RAT BRAIN AND SPLEEN CELLS

I.Tz. Karapetyan

The extra-low concentrations of acetylcholine (Ach) (10^{-10} – 10^{-16} M) and gamma-amino butyric acid (GABA 10^{-10} – 10^{-15} M) effects on ^{45}Ca influx into the brain and spleen tissues of rats in norm and in the presence of phospholipase A₂ (PhL A₂) in the medium were studied. It was shown that the mentioned concentrations of mediators do not substantially impact the calcium influx in both tissues. In the presence of PhL A₂ the effect of two mediators at concentrations used in our experiments on ^{45}Ca influx was the opposite. Particularly Ach at all investigated concentrations stimulated calcium influx into the brain tissue cells and Ach even in the concentration of 10^{-16} M still increases the ^{45}Ca influx into the cell for $23 \pm 2,6\%$. Whereas GABA has no substantial effect on ^{45}Ca influx in the concentrations used in our experiments and the influx of the ^{45}Ca isotope into the brain tissue cells is similar to the control. As for the spleen cells, a stimulating effect was detected under the influence of all concentrations of the inhibitory mediator GABA (at the concentration of 10^{-15} M GABA still has a stimulating effect on ^{45}Ca influx for $36,7 \pm 9,5\%$). Whereas the stimulating mediator Ach in any concentrations has no essential effect on ^{45}Ca influx except for the 10^{-14} M concentration, when a stimulating effect for $183,9 \pm 40,5\%$ was observed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азатян К.В., Карапетян И.Ц., Айрапетян С.Н. Биол. мембраны, 1993, 10, с. 317.
2. Дадалян С.С., Азатян К.В., Айрапетян С.Н. Нейрохимия, 1988, 7, 1, с. 18.
3. Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н. и др. Киев. 1990.
4. Мартиросян Д.М. Автореф. канд. дисс. Ереван, 1989.
5. Arvanov V.L., Takenaka T., Ayrapetyan S.N. Cell. Molec. Neurobiol., 1986, 6, p. 16.
6. Ayrapetyan S.N., Carpenter D.O. Membrane and Cellular Biophysics and Biochemistry, 1991, NeuroReport 2, p. 563.
7. Azatian K.V., Ayrapetyan S.N., Carpenter D.O. Gen. Pharmacol., 1997, 29, 2, p. 185.
8. Saghyan A.A., Takenaka T., Ayrapetyan S. N. Cell. Molec. Neurobiol., 1986, 6, p. 397.

УТИЛИЗАЦИЯ ^{14}C -ГЛЮКОЗЫ В ТКАНИ МОЗГА И СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ

Г.А.Геворкян, Г.Л. Марухян, Л.Н. Аракелян, В.А. Кнарян,
Г.Г.Марикян, А.Г.Геворкян

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

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, мозг, сердце, глюкоза, утилизация

Синдром длительного раздавливания (СДР) отличается высокой летальностью. Наиболее характерными повреждениями при СДР являются острая сердечно-сосудистая недостаточность, значительный выброс катехоламинов в кровяное русло, более чем двукратное повышение уровня глюкозы в крови с незначительным сдвигом ее содержания в моче [2].

В ранее опубликованных нами работах по изучению скорости синтеза белка в различных органах и субклеточных образованиях описаны изменения, происходящие в белоксинтезирующей системе и указывающие на состояние мембран ультраструктурных компонентов клетки [1,3]. Принимая во внимание результаты клинических анализов пострадавших при землетрясении с патогенезом СДР, в которых выявлен высокий уровень глюкозы в крови, снижение концентрации ионов K^+ и, наоборот, повышение Ca^{2+} , нами был изучен уровень утилизации ^{14}C -глюкозы в срезах некоторых органов белых крыс. Учитывая факт снижения концентрации K^+ в клетках, а также его роль в регуляции уровня утилизации глюкозы [5] в развитии сердечной патологии, нами были проведены исследования по изучению влияния различных концентраций эндогенно добавленного K^+ на процесс утилизации глюкозы. Следует особо отметить, что все исследования проводились при эндогенно повышенной концентрации катехоламинов, обусловленной шоком и стрессом, что оказывает заметное влияние на уровень глюкозы в клетке [6,7].

Материал и методы

Эксперименты проводились *in vivo* беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. В эксперименте было использовано 98 крыс. Экспериментальную модель СДР вызывали путем сдавливания бедренной мышцы на специальной установке с силой давления $100 \text{ кг}\cdot\text{кг}^{-1}$ массы животного продолжительностью 2 и 5 ч. Животные были разделены на группы: I – интактная, II – контрольная (животные с 2- и 5-часовой компрессией) и III – опытная – через 2, 24 и 48 ч декомпрессии. Были исследованы большие полушария мозга.

После декапитации животных извлеченные органы перфузировали 0,15M KCl и готовили кашицу путем продавливания ткани через специальное приспособление с микроотверстиями. Определенное количество кашицы переносили в специальные герметично закрываемые инкубационные флаконы с центральным отверстием на крышке, снабженной резиновой прокладкой, обеспечивающей герметичность. Флакон снабжен также центральной изолированной воронкой, куда вносили 100 мкл фенилэтиламина для поглощения $^{14}\text{CO}_2$. Затем во флакон добавляли инкубационную среду, состоящую из 0,05M Трис буфера и содержащую в ммоль конечной концентрации: $\text{MgCl}_2 - 0,01$; $\text{K}_2\text{HPO}_4 - 0,1$; АТФ - 3,1 мг на пробу. Концентрация добавленного в инкубационную среду K^+ составляла в конечной концентрации образцов 5,6; 28 и 56 мМ [5]. После всех добавок во флакон вносили 1 мкКи $^{14}\text{C}[\text{U}]$ -глюкозы с удельной радиоактивностью 260 мкКи-ммоль $^{-1}$. Инкубирование проводили в герметически закрытых флаконах при 37°C в течение 60 мин. Реакцию выделения $^{14}\text{CO}_2$ останавливали путем впрыскивания через центральное отверстие на крышке флакона 1 мл 2N хлорной кислоты. Пробы оставляли 5-10 мин, т.к. хлорная кислота способствует также выделению из инкубационной среды растворенных в ней во время инкубации первых порций $^{14}\text{CO}_2$. Данная методика была разработана в лаборатории радиоизотопных методов Института биохимии НАН РА под руководством докт. биол. наук Г.А. Геворкяна. После инкубации флаконы разгерметизировали, а фенилэтиламин из центральной воронки переносили во флаконы для счета радиоактивности, воронку дважды промывали спиртом. Радиоактивность определялась в среде жидкого сцинтиллятора на основе диоксана на сцинтилляционном спектрометре SL-4221 (Roche Bioelectronique Kontron, France) с эффективностью счета 90% по ^{14}C . Данные выражали в имп-мин $^{-1}$ -мг $^{-1}$ свежей ткани. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке по t критериям Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Полученные данные, представленные в табл. 1, показывают, что после 2 ч компрессии уровень утилизации глюкозы в ткани полушарий мозга белых крыс возрастает на 180%. Через 2 ч декомпрессии эта величина составляет лишь 28% от уровня утилизации при 2-часовой компрессии, через 24 ч почти удваивается и резко повышается через 48 ч (на 281% по сравнению с интактными животными и на 36% по сравнению с 2-часовой компрессией). Принимая во внимание факт снижения концентрации ионов K в тканях животных с СДР, в последующем в инкубационную среду мы добавляли различные концентрации K^+ . Были получены следующие данные: добавление 5,6 мМ K^+ к образцам интактной ткани полушарий мозга привело к усилению уровня утилизации глюкозы на 64%, при 28 мМ K^+ - на 376% и при 56 мМ K^+ - на 70% (табл. 1). Следовательно, для максимальной величины утилизации глюкозы в интактном мозге необходима концентрация K^+ , равная 28 мМ. После 2-часовой компрессии при концентрации K^+ 5,6 мМ уровень утилизации глюкозы активизируется на 51% по сравнению с бескальевой средой инкубирования. Дальнейшее увеличение концентрации K^+ до 28 и 56 мМ снижает уровень утилизации глюкозы до уровня при СДР. Через 2 ч декомпрессии прослеживается резкое ингибирование уровня утилизации глюкозы во всех изученных образцах. Экзогенно добавленный K^+ лишь незначительно усиливает этот процесс. Однако через 24 ч декомпрессии

наблюдается удвоение скорости утилизации глюкозы по сравнению с 2 ч в бескальциевой среде и значительное активирование этого процесса при концентрации K^+ 28 и 56 мМ (на 34 и 38% соответственно). Максимальная скорость утилизации глюкозы в ткани мозга при СДР приходится на срок 48 ч после декомпрессии, что составляет 282% по сравнению с интактным уровнем, который изменяется недостоверно после добавления 5,6 и 28 мМ K^+ и увеличивается на 29,2% по сравнению с бескальциевой средой (табл. 1).

Таблица 1

Утилизация ^{14}C -глюкозы в мозге после 2-часовой компрессии в различные периоды декомпрессии

| Концентрация $[K^+]$ в мМ | Интактные животные | Контроль | Периоды декомпрессии | | |
|---------------------------|--------------------|---------------------------------|--|---|---|
| | | | 2 ч | 24 ч | 48 ч |
| Бескальциевая среда | 825 ± 24 (2) | 2311 ± 158 *P < 0,005 (3) | 631 ± 4,4 *P < 0,025 **P < 0,01 (2) | 1184 ± 7,2 *P < 0,025 **P < 0,01 (3) | 3148 ± 249 *P < 0,005 **P < 0,05 (3) |
| 5,6 | 1353 ± 54 (2) | 3493 ± 247 *P < 0,005 (3) | 717 ± 53 *P < 0,005 **P < 0,001 (4) | 1101 ± 30 *P < 0,025 **P < 0,005 (3) | 3359 ± 279 *P < 0,01 (2) |
| 28 | 3925 ± 309 (3) | 2526 ± 82 *P < 0,05 (3) | 731 ± 26 *P < 0,001 **P < 0,001 (5) | 1589 ± 134 *P < 0,01 **P < 0,025 (2) | 3574 ± 177 **P < 0,05 (2) |
| 56 | 1401 ± 36 (3) | 2663 ± 51 *P < 0,001 (3) | 707 ± 56 *P < 0,001 **P < 0,001 (4) | 1628 ± 135 *P < 0,005 (4) | 4067 ± 91 *P < 0,005 **P < 0,01 (2) |

Здесь и в табл. 2, 3, 4: *P — достоверность по сравнению с интактными; **P — достоверность по сравнению с контролем; в скобках — число опытов

Идентично с 2-часовой компрессией протекает утилизация глюкозы в полушариях мозга при 5-часовой компрессии (табл. 2), однако активация утилизации глюкозы при концентрации K^+ 5,6 мМ не столь выразительна, как при 2-часовой компрессии. Через 2 ч декомпрессии, как и в предыдущем случае, уровень утилизации значительно снижается как с K^+ , так и без него. Через 24 ч декомпрессии после 5-часовой компрессии зарегистрирована самая низкая активность утилизации в бескальциевой среде с незначительным активированием при различных концентрациях добавленного K^+ с сохранением подобного рода изменений после 48 ч декомпрессии.

При изучении уровня утилизации глюкозы в миокарде интактных животных было зарегистрировано линейное активирование от бескальциевой среды до концентрации K^+ 56 мМ. При 2-часовой компрессии активность утилизации глюкозы заметно повышается как в бескальциевой среде, так и при концентрации K^+ 5,6 мМ (соответственно на 201 и 173%). Несмотря на активирование утилизации глюкозы при концентрации K^+ 28 и 56 мМ, она заметно уступает уровню утилизации у интактных животных (табл. 3). Спустя 2 ч после компрессии зарегистрировано резкое подавление уровня утилизации глюкозы в бескальциевой среде, а также при остальных концентрациях экзогенно добавленного K^+ . В дальнейшем

этот процесс в бескальевой среде активируется и через 24 ч декомпрессии достоверно повышается (37,5%), а через 48 ч повышение составляет 159% от интактного уровня. Через 48 ч декомпрессии наблюдается общая активация процесса утилизации глюкозы, однако наивысшая активация наблюдается при концентрации 56 мМ К^+ .

Таблица 2

Утилизация ^{14}C -глюкозы в мозге после 5-часовой компрессии в различные периоды декомпрессии

| Концентрация $[\text{K}^+]$ в мМ | Интактные животные | Контроль | Периоды декомпрессии | | |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| | | | 2 ч | 24 ч | 48 ч |
| Бескальевая среда | 825 ± 24 (2) | 2120 ± 129 *P < 0,01 (2) | 719 ± 52 **P < 0,005 (3) | 584 ± 48 *P < 0,025 **P < 0,001 (4) | 723 ± 40 **P < 0,005 (3) |
| 5,6 | 1353 ± 54 (2) | 2588 ± 116 *P < 0,005 (3) | 912 ± 30 *P < 0,005 **P < 0,001 (4) | 601 ± 35 *P < 0,001 **P < 0,001 (2) | 655 ± 37 *P < 0,001 **P < 0,001 (2) |
| 28 | 3925 ± 309 (3) | 2387 ± 146 *P < 0,025 (3) | 674 ± 39 *P < 0,001 **P < 0,001 (4) | 779 ± 46 *P < 0,001 **P < 0,001 (4) | 676 ± 66 *P < 0,001 **P < 0,001 (3) |
| 56 | 1401 ± 36 (3) | 2110 ± 129 *P < 0,025 (3) | 770 ± 48 *P < 0,005 **P < 0,001 (4) | 758 ± 29 *P < 0,005 **P < 0,001 (4) | 819 ± 47 *P < 0,005 **P < 0,001 (3) |

Таблица 3

Утилизация ^{14}C -глюкозы в миокарде после 2-часовой компрессии в различные периоды декомпрессии

| Концентрация $[\text{K}^+]$ в мМ | Интактные животные | Контроль | Периоды декомпрессии | | |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| | | | 2 ч | 24 ч | 48 ч |
| Бескальевая среда | 686 ± 41 (3) | 2067 ± 54 *P < 0,001 (2) | 790 ± 30 **P < 0,001 (3) | 943 ± 55 *P < 0,05 **P < 0,001 (2) | 1774 ± 137 **P < 0,005 (3) |
| 5,6 | 820 ± 26 (3) | 2240 ± 135 *P < 0,005 (3) | 996 ± 70 **P < 0,005 (3) | 1362 ± 115 *P < 0,025 **P < 0,025 (3) | 2249 ± 42 *P < 0,001 (3) |
| 28 | 2872 ± 128 (3) | 2542 ± 20 (2) | 950 ± 53 *P < 0,001 **P < 0,001 (3) | 1415 ± 117 *P < 0,005 **P < 0,001 (4) | 2823 ± 67 (3) |
| 56 | 4157 ± 359 (3) | 3057 ± 147 (3) | 873 ± 83 *P < 0,005 **P < 0,001 (3) | 2388 ± 221 *P < 0,025 (3) | 4923 ± 262 **P < 0,01 (3) |

При 5-часовой компрессии уровень утилизации глюкозы в миокарде контрольных животных низкий по сравнению с 2-часовой компрессией как в бескальциевой среде, так и при концентрации K^+ 5,6 мМ (табл. 4). Однако 28 мМ K^+ активирует утилизацию глюкозы при 5-часовой компрессии на 204% (по сравнению с бескальциевой средой) и 685% (по сравнению с интактной группой животных). Декомпрессия в течение 2 ч сопровождается значительным подавлением утилизации глюкозы: незначительно усиливается через 24 ч, а через 48 ч претерпевает резкое активирование (при 28 мМ K^+ — на 295% и при 56 мМ K^+ — на 358% по сравнению с бескальциевой средой).

Таблица 4

Утилизация ^{14}C -глюкозы в миокарде после 5-часовой компрессии в различные периоды декомпрессии

| Концентрация $[K^+]$ в мМ | Интактные животные | Контроль | Периоды декомпрессии | | |
|---------------------------|--------------------|---------------------------------|--|--|--|
| | | | 2 ч | 24 ч | 48 ч |
| Бескальциевая среда | 686 ± 41 (3) | 1772 ± 109 *P < 0,01 (2) | 829 ± 64 **P < 0,005 (3) | 786 ± 25 **P < 0,005 (2) | 823 ± 51 **P < 0,005 (3) |
| 5,6 | 820 ± 26 (3) | 2093 ± 144 *P < 0,005 (3) | 485 ± 20 *P < 0,005 **P < 0,001 (3) | 512 ± 37 *P < 0,01 **P < 0,001 (3) | 671 ± 14 *P < 0,025 **P < 0,001 (3) |
| 28 | 2872 ± 128 (3) | 5386 ± 287 *P < 0,005 (3) | 499 ± 14 *P < 0,001 **P < 0,001 (3) | 625 ± 25 *P < 0,001 **P < 0,001 (2) | 3250 ± 49 **P < 0,005 (2) |
| 56 | 4157 ± 359 (3) | 3811 ± 199 (4) | 683 ± 39 *P < 0,001 **P < 0,001 (3) | 835 ± 35 *P < 0,001 **P < 0,001 (3) | 3766 ± 180 (2) |

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что ионы К обладают активирующим действием на уровень утилизации глюкозы в полушариях мозга интактных животных. Столь значительное активирование при концентрации K^+ 28 мМ (на 376%), не свойственное нормальному физиологическому состоянию мозга, свидетельствует о наличии запасных резервов организма, включающихся при экстремальных состояниях.

Многочисленными исследованиями показано, что стресс, шок и другие экстремальные состояния организма различной природы сопровождаются выбросом высоких концентраций катехоламинов в кровь и их накоплением в тканях, способных стимулировать транспорт глюкозы путем увеличения функционального действия переносчика глюкозы GLUT1 активированием цАМФ-зависимого механизма [4,7]. Одновременно при СДР имеет место снижение цитоплазматической и митохондриальной белоксинтезирующей активности [2], сопровождающейся энергетическим дефицитом аэробной природы и индуцирующим гликолитический путь образования энергии. Период декомпрессии характеризуется общей интоксикацией организма, чем и объясняется высокий процент летальности потерпевших при катастрофах.

Поступила 01.02.00

STUDY OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF β -PHENYL- β -ALANINE AND L-TYROSINE

S.H. Kazaryan*, A.S. Aharonian*, K.P. Grigorian*,
K. S. Avor**, G.P. Basmadjian**

*/*Institute of Fine Organic Chemistry RA, **College of Pharmacy, University
of Oklahoma, Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma 73190/
375014 Yerevan, 26, Azatutian Ave.*

Key words: aromatic amino acids, derivatives of amino acids, blood, thrombosis, fibrinolytic activity

The problem of the mechanisms providing liquid condition of blood in the vascular channel is an important subject of scientific research. The prophylaxis and treatment of thrombosis are most updated problems of medicine [1]. The use of fibrinolytic preparations can be a promising method of thrombosis treatment.

The objective of this work is to investigate the fibrinolytic activity of four compounds – derivatives of β -phenyl- β -alanine and L-tyrosine aromatic amino acids, acting effectively on fibrinolytic system of blood.

Material and Methods

The experiments were performed on 130 rats with 120/130 *grm.* mass, 5-7 animals in each experiment series. Compounds were injected intraperitoneally at dosages of 25, 50, 100 *mg/kg* in single application in the form of 2,5% suspension of carboxymethyl cellulose and tvin.

As a biological effect analogue fibrinolysin was chosen. Its effect was studied both in experiments and in a clinic for treatment of patients with thromboembolic disease. Fibrinolysin was injected at a 1500 *un/kg* dosage intraperitoneally in a single application. Control animals were injected with the indicated suspension at the same volume.

Fibrinolytic activity and fibrinogen concentration were determined 50 minutes after the injection of the compounds, and 10 minutes after the fibrinolysin injection.

The fibrinogen concentration was determined by the Ruthberg method [2] and the fibrinolytic activity was determined by the Tulchinsky method [3]. The methods are based on the determination of fibrinolysin degree before and 24 hours after an incubation in thermostate by gravimetric method.

The acute toxicity was calculated by the Berence method on white mice with 18-20 *grm.* mass using peroral application. The data were analysed statistically using Student's criterion [4].

Results and Discussion

As the table shows, compounds 1,2, 3 at a 100 mg/kg dosage possess fibrinolytic activity, in compound 4 fibrinolytic activity is expressed poorly. *tert*-Butyloxycarbonyl-p-methoxy-β-phenyl-β-alanine (comp. 2) increases fibrinolytic activity in 45%, β-p-methoxyphenyl-β-alanine (comp. 1) and O-methoxy-L-tyrosine (comp. 3) increase fibrinolytic activity in 36% and 40%, respectively.

Table

The effect of the tested compounds and fibrinolysin on fibrinolytic activity and fibrinogen concentration

| № | Compounds | Fibrinolytic activity, (%) | Concentration of fibrinogen, (mg %) |
|----|--|----------------------------|-------------------------------------|
| | Control | 11,0±1,0 | 159±6,0 |
| 1. | β-p-Methoxyphenyl-β-alanine | 14,9±0,4* | 140±5,7 |
| 2. | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-p-methoxy-β-phenyl-β-alanine | 16,0±1,0* | 125±7,0* |
| 3. | O-Methoxy-L-tyrosine | 15,4±0,6* | 131±4,0* |
| 4. | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-O-methoxy-L-tyrosine | 13,0±0,5 | 145±6,1 |
| 5. | Fibrinolysin | 14,3±0,2* | 137±3,0* |

* – a reliable effect as compared with the control: $p < 0,05$.

The acute toxicity study revealed that LD₅₀ varies from 450 mg/kg to 590 mg/kg (comp. 1=550 ±20, comp. 2=590 ±15, comp. 3=480 ±30, comp. 4=450 ±20).

Thus, the results of the research prove that the derivatives of β-phenyl-β-alanine and L-tyrosine aromatic amino acids possess fibrinolytic activity providing opportunity to use this line in searching new biologically active compounds.

This research work is carried out due to the financial support of the Civilian Research Development Foundation (CRDF AC 1-959, US) and the National Foundation of Science and Advanced Technologies (NFSAT ACH-010-98, Armenia).

Поступила 15.09.99

β-ՖԵՆԻԼ-β-ԱԼԱՆԻՆԻ ԵՎ L-ԹԻՐՈՉԻՆԻ ՖԻԲՐԻՆՈԼԻՏԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒԷ

Ս.Հ. Դազարյան, Ա.Ս. Մհարոյան, Կ.Պ. Գրիգորյան,
Կ.Ս. Ավոր, Գ.Ֆ. Բասմաջյան

Ուսումնասիրվել է արմատիկ ամինաթթուների՝ β-ֆենիլ-β-ալանինի և L-թիրոզինի ածանցյալների ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը: Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ *պրեկու-բուքիլոքսիկարբոնիլ-պարա-մեթօքսի-β-ֆենիլ-β-ալանինը* (միաց.2), օժտված է ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությամբ՝ մեծացնելով այն 45%,-ով, պարա-մեթօքսի-ֆենիլ-β-ալանինը (միաց.1) և O-մեթօքսի-L-թիրոզինը (միաց.3) մեծացնում են ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը համապատասխանորեն 36% և 40%, իսկ *պրեկու-բուքիլոքսիկարբոնիլ-O-մեթօքսի-L-թիրոզինը* ցուցաբերում է թույլ արտահայտված ֆիբրինոլիտիկ ակտիվություն (միաց.4):

ИЗУЧЕНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ β-ФЕНИЛ-β-АЛАНИНА И L-ТИРОЗИНА

С.А.Казарян, А.С.Агаронян, К.П.Григорян, К.С.Авор, Г.Ф.Басмаджян

Было исследовано фибринолитическое действие четырех соединений, являющихся производными ароматических аминокислот β-фенил-β-аланина и L-тирозина. Проведенные исследования показали, что трет-бутилоксикарбонил-п-метокси-β-фенил-β-аланин (соед. 2) повышает фибринолитическую активность на 45%, а β-п-метоксифенил-β-аланин (соед.1) и О-метокси-L-тирозин (соед. 3) повышают фибринолитическую активность соответственно на 36 и 40%; трет-бутилоксикарбонил-О-метокси-L-тирозин проявляет слабо выраженную фибринолитическую активность.

REFERENCES

1. Immobilized ferments in medicine and medical production. Leningrad, 1982.
2. Ruthberg R.A. Laboratory work, 1961, 5, p. 6.
3. Tulchinsky M. Coll.: Laboratory methods of clinic research. Warsaw, 1966.
4. Fermilen J., Ferstrate M. Hemostasis. Medicine, Moscow, 1984.

УДК 616-056+616-003.821+616-003.96

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА 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, стресс, сердечно-сосудистая система, амилоидоз

Поражение сердца при периодической болезни (ПБ) является редким проявлением висцеральной патологии при развитии системного амилоидоза АА, характеризующегося преимущественным вовлечением в процесс почек, печени, селезенки [1,4,8,9]. Амилоидное поражение сердца при этой болезни в отличие от первичного амилоидоза при жизни распознается редко, однако патоморфологическое исследование сердца умерших от хронической почечной недостаточности вследствие вторичного амилоидоза при ПБ часто обнаруживает отложение амилоида в интрамуральных сосудах, межмышечных промежутках и клапанах. При этом также обнаруживаются инфарктоподобные изменения и кардиосклероз [6]. Механизмы, лежащие в основе амилоидной кардиопатии при ПБ, и факторы, предрасполагающие к ней, по сей день остаются малоизученными.

В этой связи приводим собственные наблюдения преимущественного поражения сердца при системном амилоидозе вследствие ПБ.

Больной М.С., 45 лет, армянин, с трехлетнего возраста страдает периодически возникающими приступами болей в животе длительностью 2–3 дня, сопровождающимися подъемом температуры до 39°C и выше в первый день приступа с полной нормализацией общего состояния в межприступном периоде. Часте приступы развивались в весенне-осенние месяцы. За последние 25 лет приступы стали редкими, однако к абдоминальным приступам присоединились торакалгия и артралгия в голеностопных и коленных суставах. Наследственность по ПБ отягощена: смешанной формой болезни страдают сестра отца, а также сестра больного и ее дочь. Мутационно-генетическим анализом выявлена мутация гена ПБ в гомозиготном состоянии (Met694Val/Met694Val – замещение метионина валином в позиции 694 молекулы тирина, синтезируемого геном ПБ). В периоды обострения заболевания проводилась симптоматическая терапия, однако регулярную колхицинотерапию больной не получал. В начале 1991 г. при обследовании в ревматологическом отделении 1-й клинической больницы г.Еревана впервые выявлена протеинурия (0,132%, в суточной моче); анализы по Зимницкому и Каковскому-Аддису в норме; ЭКГ без особенностей. В 1992 г. больной получил боевое ранение и контузию, после чего в течение 3 дней отмечалась гематурия. В 1993 г. во время службы в армии перенес пневмонию, во время которой также отмечалась кратковременная гематурия. В 1997 г. перенес общее отморожение. В январе 1998 г. во время стационарного обследования и лечения выявлена протеинурия в пределах 1,6–1,0%, в разовой моче, лейкоцитурия (18–9 в п. з.), некоторое повышение в крови мочевины (до 12,4 ммоль/л), креатинина (до 150 мкмоль/л), калия (до 6 ммоль/л). На рентгенограмме – диффузные изменения легочных полей без очаговых изменений, умеренная гипертрофия левого желудочка, наличие плевроперикардиальных спаек. На ЭКГ – гипертрофия обоих желудочков,

личие плевроперикардиальных спаек. На ЭКГ — гипертрофия обоих желудочков, рубцовые изменения в переднеперегородочной области, выраженные изменения реполяризации в aVF, V₅-V₆, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 90 уд/мин. Велоэргометрически толерантность к нагрузке оценена в 90 Вт. Эхокардиографически конечно-диастолический размер левого желудочка 5 см, размер левого предсердия 3,7 см, гипертрофия (1,5 см) и гипокинезия межжелудочковой перегородки в верхнебазальных и средних отделах, фракция выброса 51%, трикуспидальная регургитация I-II степени. Спирографически — нарушение вентиляционной функции легких II степени по рестриктивному типу.

Загрудинные боли впервые возникли летом 1997 г., и через год к ним присоединились одышка и приступы сердечной астмы. При поступлении в кардиологическое отделение в декабре 1998 г. отмечал жалобы на выраженную одышку в покое, приступы удушья по ночам, сухой кашель, сердцебиение, загрудинные боли, частое мочеиспускание без дизурических явлений. Состояние средней тяжести, большой пониженный питания, кожа и видимые слизистые оболочки цианотичные, незначительный отек лица. Пульс 100 в мин, ритмичный, АД 120/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Частота дыхательных движений 26 в мин. В базальных отделах легких укорочение легочного звука, умеренно-жесткое дыхание, крепитация в 3-4 межреберье в прикорневых отделах с обеих сторон, справа — мелкопузырчатые влажные хрипы с нижних отделов до средней трети лопатки. Границы сердца: правая и верхняя в норме, левая — смещена влево на 2 см. Тоны сердца ослаблены, систолический шум над верхушкой, акцент 2 тона над аортой и в точке Боткина-Эрба, протодиастолический ритм галопа. Край печени выступает из-под реберной дуги на 2 см, плотный, ровный, чувствительный; селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого слабopоложительный слева; никтурия; отечность стоп. При рентгенологическом обследовании органов грудной полости выявлены резкий венозный застой в легких, умеренный базальный пневмофиброз, междолевой плеврит в горизонтальной щели справа с вылетом в ее периферической части (междолевой осумкованный экссудативный плеврит), слева в прикорневых отделах — интерстициальная пневмония, увеличение левого желудочка с признаками систолической перегрузки. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости — увеличение правой доли печени на 1,5 см, длинник селезенки 14 см; размеры почек в пределах нормы, контуры сохранены, атрофии паренхимы нет, умеренное расширение с выраженной деформацией лоханочной системы левой почки; в левой почке — киста размером 23 x 16 мм. На ЭКГ ритм синусовый, снижение вольтажа в отведениях I-III, aVR, aVL, aVF, атриовентрикулярная блокада I степени, перегрузка левого предсердия, рубцовые изменения в передне-перегородочной области, диффузное нарушение коронарного кровообращения (отрицательный зубец T в отведениях I-III, aVL, в V₅-V₆) — косонисходящая депрессия сегмента ST с выуклостью, направленной вверх, редкие желудочковые экстрасистолы. На фонокардиограмме ослабление I тона (I/II = 0,3, норма — 1,5-2,0), Q-I тон — 0,06 сек (норма — 0,04-0,06). При субмаксимальной физической нагрузке на велоэргометре (128 Вт, ЧСС 150 уд/мин в мин) зарегистрирован III тон. Эхокардиографически — гипертрофия левого желудочка по концентрическому типу, конечно-диастолический размер 4,7 см, размер левого предсердия 4,4 см, толщина межжелудочковой перегородки 1,8 см, гипокинезия в верхнебазальных и средних отделах (систолическая экскурсия 2-3 см), фракция выброса 57%, аорта уплотнена, в восходящем отделе не расширена, створки аортальных клапанов уплотнены, раскрытие клапанов не снижено; доплерографически — митральная регургитация II степени, скорость раннедиастолического потока (E) 81,85, позднедиастолического (A) 82,63 см/сек, E/A 0,99, время замедления раннего потока 100 мсек; гидроаэстоз, рестрикция выходного тракта левого желудочка, признаки амилоидной инфильтрации миокарда.

Анализ крови: гемоглобин — 110 г/л, эр. — $3,3 \times 10^{12}/л$, л. — $7,3 \times 10^9/л$, СОЭ — 52 мм/час; глюкоза — 4,9 ммоль/л, холестерин — 6,3 ммоль/л, мочевина — 9 ммоль/л, креатинин — 100 мкмоль/л, общий билирубин — 14,4 мкмоль/л, калий сыворотки — 5,71 ммоль/л, натрий — 136 ммоль/л, фибриноген — 488 мг%, протромбиновый индекс — 95%, общий белок сыворотки — 7,2 г/л. Анализ мочи: относительная плотность 1012, белок 0,05%, л. 10-12, э. 4-5, эпителий 0-1 в п.з., слизь и кристаллы мочевой кислоты в небольшом количестве; суточная протеинурия 0,33%. Анализ по Зимницкому: относительная плотность 1007-1011, дневной диурез 455, ночной 325 мл.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз: ПБ, смешанная форма, системный амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия (амилоидоз серд-

ца(?); недостаточность кровообращения функциональный класс III с приступами сердечной астмы; двусторонняя затяжная пневмония; амилоидоз почек, протезирующая стадия, посттравматическая левая почка, вторичный хронический пиелонефрит, ХПН I стадии. После лечения антиангинальными средствами, антикоагулянтами, диуретиками, капотеном больной выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано регулярное лечение колхицином в дозе 1 мг/сутки.

У больного М.С. отмечалось преимущественное поражение сердца, проявляющееся симптомами ишемии и сердечной недостаточности, на фоне относительно сохранной функции почек, что в целом не характерно для системного амилоидоза при ПБ [5]. Примечательна динамика эхокардиографических показателей, свидетельствующая об ухудшении диастолической функции левого желудочка, возможно, вследствие значительного отложения в миокарде и коронарных артериях амилоида. Основываясь на динамике ЭКГ и клинических данных в течение последних 7 лет, можно предположить наличие взаимосвязи между влиянием сверхсильных психоземональных и физических стрессовых факторов (участие в боевых действиях, травма) нарушением коронарного кровообращения и развитием амилоидной кардиопатии. Развитию последней в определенной степени могло способствовать и прогрессирование ишемической болезни сердца с последующим нарушением функций амилоидоклазии в интракардиальной ретикулоэндотелиальной системе.

Особого внимания заслуживает наличие у больного в гомозиготном состоянии мутации гена ПБ Met694Val, являющегося одним из возможных факторов риска тяжелого течения болезни и развития амилоидоза [7], а следовательно, значительного истощения функциональных резервов систем, задействованных в стресс-реакциях, в том числе сердечно-сосудистой системы [3]. В свою очередь, отложение амилоида в сердце могло инициировать повреждение эндотелия коронарных артерий с подключением аутоиммунных механизмов и исходом во множественные псевдоинфарктные поражения миокарда. С этим утверждением перекликаются данные литературы о частом развитии при ПБ коронаритов с картиной инфаркта миокарда [10].

Поступила 15.09.99

ՄՐՏԻ ԱՆՏԱՀԱՐՈՒՄԸ ՊԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՍՄԱՆԿ

Է.Ե.Նազարեթյան, Ա.Յո.Գալստյան

Հոդվածում քննարկվում է պարբերական հիվանդության ժամանակ սրտի ամիոիդային ախտահարման դեպք 45 տարեկան տղամարդու մոտ: Հիվանդը մասնական հասակից տառապում է պարբերական հիվանդության խստոր ձևով: Նկարագրված են հիվանդության և նրա բարդության համակարգային ամիոիդոզի ընթացքի առանձնահատկությունները: Հատկանշական են արձագանքարտագրական հետազոտության տվյալները, որոնք վկայում են սրտի ամիոիդային ախտահարման մասին: Ամամետառիկ, կլինիկական և լաբորատոր-գործիքային տվյալների համադրումը թույլ է տալիս ենթադրել, որ նկարագրված դեպքում ուժգին հոգեհուզական և ֆիզիկական սթրեսը (առտկապես՝ մասնակցությունը ռազմական գործողություններին), ինչպես նաև պարբերական հիվանդության գենի M694V մուտացիայի հոմոզիգոտ վիճակը կարող են դիտվել որպես պարբերական հիվանդության ժամանակ սրտի ամիոիդային ախտահարման վճռորոշ ռիսկի գործոններ:

CARDIAC AFFECTION IN PERIODIC DISEASE

E.Ye. Nazaretyan, A.Yu. Gasparyan

The authors present a rare case of predominantly cardiac involvement in secondary amyloidosis due to periodic disease. The course of periodic disease in a 45-year-old male patient is analyzed. The cardiovascular combined assessment and performed echocardiographic study during the last years revealed typical amyloid infiltration symptoms which are linked to progression of systemic amyloidosis. The progression is more likely due to exposure of patient to high intensity and long-term psychoemotional and physical stress in armed conflicts. It is especially important that echocardiographically more pronounced impairment of cardiac diastolic function was revealed. This disturbance in major part depends on development of myocardial pseudoinfarction foci. Obtained clinico-laboratory and genetical data analyzed from position of current achievements in elucidation of pathogenesis of periodic disease suggest that certain risk factors such as homozygous state of periodic disease's gene mutation (M694V mutation of MEFV) and psychoemotional and physical stress, may be factors of cardiac amyloidosis development in periodic disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.М., Дарбинян А.С., Татевосян А.А. и др. Вестник МАНЭБ, 1999, 7 (19), с. 131.
2. Виноградова О.М., Кочубей Л.Н., Чегаева Т.В. Тер. Архив, 1990, 6, с. 139.
3. Назаретян Э.Е., Акопян Г.В. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
4. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Ерицян Н.Б., Аракелян Г.С. Мед. наука Армении, 1999, 39, 1, с. 14.
5. Татевосян А.А. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1987.
6. Тер-Каспарова М.Р. Клин. мед., 1991, 6, с. 47.
7. Cazeneuve C., Sarkisian T., Percheux C. et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, 65, 1, p. 88.
8. Johnson W.J., Lie J.T. Mayo Clin. Proc., 1991, 66, 9, p. 919.
9. Livneh A., Langevitz P., Pras M. Curr. Opin. Pulm. Med., 1999, 5, p. 326.
10. Serrano R., Martinez M.A., Andres A. et al. Histopathology, 1998, 33, 2, p. 163.

УДК:616.12-008.331.1:616.122

ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ

К.Р.Саакян

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

Ключевые слова: геометрическая модель левого желудочка; эхокардиография; гипертрофия левого желудочка; гипертоническая болезнь; вторичная артериальная гипертония; масса миокарда левого желудочка; относительная толщина стенки

Эхокардиографическое исследование позволяет определить количественную (повышение массы миокарда) и качественную (ремоделирование сердца) адаптацию сердца к повышенной нагрузке у больных артериальной гипертонией (АГ) [2,3]. Сердце адаптируется развитием концентрической или эксцентрической гипертрофии, концентрическим ремоделированием левого желудочка [11,23], а также в результате сохранения нормальной геометрии левого желудочка [11]. Каждая геометрическая модель обусловлена определенной взаимосвязью между давлением и объемом левого желудочка, сократительной активностью и прогнозом [12,16,17,24]. В настоящем исследовании приводятся результаты сравнительной оценки особенностей ремоделирования левого желудочка при двух нозологических формах АГ — гипертонической болезни (ГБ) и вторичной АГ почечного генеза (хронический пиелонефрит).

Материал и методы

Обследованы 130 больных ГБ (57 мужчин и 73 женщины) и 116 — вторичной АГ (52 мужчины и 64 женщины) в возрасте 30—65 лет. Обследование больных включало поэтапную клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику в соответствии с рекомендациями Института клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова Кардиологического научного центра РАМН. Лица с нормальным АД (<140 мм рт.ст. для систолического и <90 мм рт.ст. для диастолического) составили контрольную группу (21 человек). Больные с сопутствующими заболеваниями — ИБС, сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, врожденным и приобретенным пороками сердца были исключены из обследования.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате "Hewlett-Packard" в "М" и "В" режимах. Определялись конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры сердца, толщина межжелудочковой

перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) левого желудочка согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии [20]. Конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы определялись по формуле L. Teichholz [22]. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по методу Penn convention [7] с поправкой на площадь поверхности тела (ИММЛЖ). Критерии, определяющие наличие или отсутствие гипертрофии следующие: ≥ 134 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин. Относительная толщина стенки (ОТС) определялась по отношению $2ТЗС/КДР$ [9]. Значение ≥ 0.45 рассматривалось как патологическое [11]. С учетом ИММЛЖ и ОТС [11] были выделены 4 группы больных: I — с нормальной геометрией (нормальный ОТС и ИММЛЖ); II — с концентрическим ремоделированием (нормальный ИММЛЖ при повышенной ОТС); III — с концентрической гипертрофией (ИММЛЖ и ОТС повышены); IV — с эксцентрической гипертрофией (ИММЛЖ повышено, ОТС в норме). Отдельную V группу составили больные с асимметрической ГЛЖ, которая определялась при отношении ТМЖП/ТЗС ≥ 1.3 [19].

Представлены усредненные данные. Для оценки достоверности различий использовался t критерий Student.

Результаты и обсуждение

При ГБ нормальная геометрия левого желудочка определялась у 35(26.7%) больных, концентрическое ремоделирование у 9(6.9%) (табл. 1). Лица с нормальной геометрией были моложе по сравнению с лицами других групп, однако разница достигала статистической значимости при концентрической и эксцентрической гипертрофии.

Достоверное различие по полу определялось в группе с концентрическим ремоделированием (88.8 мужчин и 11.2% женщин, $p < 0.05$). Показатели систолического и диастолического АД и длительность заболевания были достоверно ниже по сравнению с другими группами (табл. 1), однако разницы в данных показателях у лиц с нормальной геометрией левого желудочка и концентрическим ремоделированием не отмечалось.

Аналогичная взаимосвязь у больных ГБ наблюдалась и с эхокардиографическими показателями (табл. 2). Линейные и объемные параметры левого желудочка отличались достоверно от контрольных величин, но были меньше по сравнению с другими группами. КДР был больше в группе с нормальной геометрией по сравнению с контрольными данными, но не отличался достоверно от группы с концентрическим ремоделированием. ТМЖП и ТЗС отличались достоверно от контрольных величин только у лиц с концентрическим ремоделированием. Данные показатели были выше по сравнению с нормальной геометрией левого желудочка, однако разница была статистически значимой только в отношении ТЗС.

При вторичной АГ нормальная геометрия отмечалась у 16 (13.8%), а концентрическое ремоделирование у 6 (5.2%) больных. По сравнению с ГБ лица с почечной АГ были моложе и имели большую массу тела (табл.1). При концентрическом ремоделировании наблюдалось преобладание мужчин, как и при ГБ (82.3 против 16.6%, $p < 0.05$).

САД и ДАД было выше (в среднем на 7.97 и 4.25 мм рт.ст. соответственно) по сравнению с ГБ, однако разница не достигала статистической значимости. ТМЖП и ИММЛЖ были достоверно выше наблюдаемых при ГБ.

Данные анамнеза и динамика АД у больных ГБ и вторичной АГ

| Группа | Контрольная | I | II | III | IV | V |
|----------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Показатель | | | | | | |
| Число больных | 21 | 35 16 | 9 6 | 36 41 | 30 24 | 20 29 |
| Возраст, гг | 39.9±2.90 | 48.00±1.6* 43.31±2.26 | 54.38±3.24* 49.33±1.47* | 54.6±1.47* 54.26±1.19* | 56.25±1.02* 51.52±1.49* | 50.56±1.98* 46.31±1.63 |
| Вес, кг | 68.5±3.31 | 77.54±2.07* 80.15±3.02* | 71.17±2.75 80.5±9.62 | 77.88±1.27* 81.9±2.13* | 79.48±2.51* 80.57±3.10* | 83.07±4.00* 82.24±3.42* |
| Рост, см | 164.5±2.48 | 166.4±1.86 167±1.57 | 171.0±3.13 169.00±3.79 | 165.65±1.35 165.8±1.35 | 166.8±1.66 166.9±2.05 | 168.13±2.82 165.36±1.77 |
| Пол, м/ж | 5/16 | 12/23 7/9 | 8/1 5/1 | 14/22 17/24 | 16/14 12/12 | 8/12 11/18 |
| САД, мм рт.ст. | 133±1.35 | 157.86±3.11* 165.83±5.22* | 167.14±4.54* 165.00±12.02* | 194.48±5.43* 198.24±5.23* | 194.4±5.34* 194.5±5.18* | 189.38±6.43* 192.18±6.66* |
| ДАД, мм рт.ст. | 86.33±1.25 | 101.55±1.02* 105.00±1.93* | 103.75±1.78* 108.00±3.26* | 115.86±1.54* 120.97±2.27* | 115.4±2.43* 123.05±3.22* | 177.69±3.18* 123.42±2.65* |
| Длительность забол., гг | | 3.18±0.89 5.06±1.25 | 4.67±1.69 7.33±0.95 | 11.97±1.27 12.97±1.27 | 13.8±1.78 10.00±1.40 | 8.35±2.09 11.4±1.34 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 верхняя строка — больные ГБ, нижняя строка — больные вторичной АГ; * $p < 0.05$ статистически достоверно по сравнению с контролем

Концентрическая гипертрофия обнаруживалась у 36 (27.6%) больных ГБ и 41 (35.3%) — почечной АГ. Эксцентрическая гипертрофия регистрировалась у 30 (23.3%) больных ГБ и 24 (20.7%) — вторичной АГ. Эти формы геометрической адаптации характеризовались достоверно высокими показателями САД и ДАД и большей продолжительностью заболевания (табл. 1). При сравнении ГБ и вторичной АГ больные не отличались по возрасту, за исключением эксцентрической гипертрофии, где лица с ГБ были старше по сравнению с вторичной артериальной гипертонией. Концентрическая гипертрофия была более характерна для женщин (62.5 против 37.5%, $p < 0.05$ — для ГБ и 60.5 против 39.5%, $p < 0.05$ — при вторичной АГ). ДАД было недостоверно выше (в среднем на 6.38 мм рт.ст.) у больных вторичной АГ.

Эксцентрическая гипертрофия характеризовалась достоверно высоким КДР и КСР по сравнению с другими группами, в частности концентрической ГЛЖ. При концентрической гипертрофии ТМЖП и ТЗС были достоверно выше по сравнению с эксцентрической гипертрофией. ТМЖП при почечной АГ была выше по сравнению с ГБ.

Больные с концентрической и эксцентрической гипертрофией имели III и IV стадии болезни [15], тогда как больные с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией левого желудочка — I и II стадии. Только у одного больного вторичной АГ с концентрическим ремоделированием регистрировалась III стадия болезни.

Асимметрическая гипертрофия отмечалась у 20 больных (15.5%) ГБ и 29 (25%) больных вторичной АГ. У больных этой группы отмечались высокие показатели САД и ДАД и длительность заболевания, в то же время эхокардиогра-

фические показатели (КДР, КСР, ИММЛЖ) были меньше таковых при эксцентрической гипертрофии. Показатель ТМЖП был достоверно выше по сравнению с концентрической гипертрофией как у больных вторичной АГ, так и у больных ГБ. ОТС левого желудочка достоверно отличалась от контрольных величин только при вторичной АГ (0.42 ± 0.008 против 0.39 ± 0.008), хотя не превышала контрольных значений. Проведенное исследование позволило выявить характерные клинические и эхокардиографические особенности различных геометрических моделей ЛЖ у больных ГБ и вторичной АГ.

Таблица 2

Динамика структурных показателей левого желудочка у больных ГБ и вторичной АГ

| Группа Показатель | Конт- рольная | I | II | III | IV | V |
|----------------------------|------------------|--------------------------------------|--|--|---|--|
| Число больных | 21 | 35 16 | 9 6 | 36 41 | 30 24 | 20 29 |
| КДР, см | 4.80 ± 0.05 | 4.81 ± 0.04 4.86 ± 0.06 | 4.69 ± 0.05 4.75 ± 0.15 | 4.91 ± 0.04 4.93 ± 0.04 | $5.63 \pm 0.08^*$ $5.80 \pm 0.08^*$ | $4.99 \pm 0.05^*$ $5.00 \pm 0.04^*$ |
| КДО, мл | 106.7 ± 2.59 | 106.5 ± 1.98 110.9 ± 3.04 | 100.3 ± 2.09 102.6 ± 6.48 | 113.3 ± 2.13 113.0 ± 1.75 | $156.4 \pm 5.49^*$ $166.8 \pm 5.47^*$ | $117.2 \pm 2.35^*$ $117.7 \pm 2.26^*$ |
| КСР, см | 3.05 ± 0.06 | 3.02 ± 0.04 3.12 ± 0.06 | 2.95 ± 0.05 3.05 ± 0.12 | 3.14 ± 0.04 3.18 ± 0.03 | $4.03 \pm 0.07^*$ $4.21 \pm 0.08^*$ | $3.26 \pm 0.06^*$ $3.32 \pm 0.05^*$ |
| КСО, мл | 37.0 ± 1.56 | 36.3 ± 1.03 38.8 ± 1.86 | 34.0 ± 1.37 36.6 ± 6.8 | 39.7 ± 1.23 40.5 ± 0.90 | $71.3 \pm 3.06^*$ $78.5 \pm 3.50^*$ | $42.9 \pm 1.65^*$ $45.3 \pm 1.93^*$ |
| ТМЖП, см | 1.00 ± 0.02 | 1.05 ± 0.02 1.06 ± 0.02 | 1.09 ± 0.04 $1.15 \pm 0.04^*$ | $1.29 \pm 0.02^*$ $1.32 \pm 0.03^*$ | $1.16 \pm 0.02^*$ $1.28 \pm 0.02^*$ | $1.4 \pm 0.04^*$ $1.47 \pm 0.003^*$ |
| ТЗС, см | 0.93 ± 0.02 | 0.95 ± 0.01 0.96 ± 0.03 | $1.1 \pm 0.02^*$ $1.13 \pm 0.04^*$ | $1.22 \pm 0.02^*$ $1.22 \pm 0.02^*$ | $1.05 \pm 0.02^*$ $1.11 \pm 0.01^*$ | $1.05 \pm 0.03^*$ $1.05 \pm 0.02^*$ |
| ММЛЖ, г | 184.5 ± 7.77 | 196.6 ± 5.19 207.0 ± 8.73 | 208.9 ± 9.23 234.6 ± 23.08 | $293.6 \pm 7.58^*$ $313.1 \pm 11.7^*$ | $298.9 \pm 9.18^*$ $321.5 \pm 11.65^*$ | $293.3 \pm 16.11^*$ $303.7 \pm 12.69^*$ |
| ИММЛЖ, г/м ² | 101.3 ± 2.63 | 105.3 ± 1.96 108.5 ± 2.92 | 110.0 ± 3.89 115.5 ± 6.85 | $157.1 \pm 2.77^*$ $168.0 \pm 7.44^*$ | $159.1 \pm 4.58^*$ $165.3 \pm 5.68^*$ | $149.4 \pm 6.02^*$ $158.5 \pm 5.75^*$ |
| ОТС | 0.39 ± 0.008 | 0.40 ± 0.01 0.40 ± 0.01 | $0.47 \pm 0.01^*$ $0.47 \pm 0.01^*$ | $0.50 \pm 0.009^*$ $0.49 \pm 0.009^*$ | 0.41 ± 0.006 0.41 ± 0.01 | 0.41 ± 0.01 $0.42 \pm 0.008^*$ |

Нормальная геометрическая модель ЛЖ при ГБ встречалась чаще по сравнению с вторичной АГ (26.7 против 13.8%). Больные с нормальной геометрией были моложе, имели меньшую продолжительность заболевания и небольшое повышение САД и ДАД; эхокардиографические показатели были в пределах нормы. При данной форме адаптации отмечается наилучший прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [16].

Концентрическое ремоделирование представляет собой раннюю структурную адаптацию к АГ. В нашем исследовании оно определялось у 6.9% больных ГБ и 5.2% – вторичной АГ, что несколько меньше по сравнению с литературными данными [11,16,23]. Концентрическое ремоделирование преобладало у мужчин и было связано с повышенным ТМЖП и ТЗС, которые были достоверно выше контрольных данных. ИММЛЖ при концентрическом ремоделировании был выше по сравнению с нормальной геометрией левого желудочка, хотя колебался в пределах нормы, что совпадает с литературными данными [11].

Эхокардиографические показатели были выше при почечной АГ по сравнению с ГБ.

Концентрическое ремоделирование характеризуется уменьшением КДО левого желудочка. А. Гапаи и соавт. [10,11] полагают, что концентрическое ремоделирование представляет собой модель "незаполненного" сердца. Механизм увеличения ОТС в этой подгруппе окончательно не выяснен.

Прогностическое значение концентрического ремоделирования в литературе оспаривается противоречиво. К.Ghali и соавт. [12] не обнаружили повышения смертности у больных с концентрическим ремоделированием. Не установлено также прогностическое значение ОТС, которое повышено в данной группе относительно риска осложнений. Однако имеются данные, что концентрическое ремоделирование является важным и независимым маркером высокого риска развития сосудистых осложнений у больных АГ [16,24].

В нашем исследовании преобладала концентрическая ГЛЖ, что согласуется с данными литературы [13,17]. При почечной АГ концентрическая гипертрофия встречалась несколько чаще по сравнению с ГБ (35.3 против 27.6%). Для концентрической гипертрофии характерны высокие САД и ДАД, большая продолжительность заболевания, увеличение показателей ТМЖП и ТЗС [12], ИММЛЖ и ОТС [12,17]. В литературе имеются сообщения относительно плохого прогноза у больных с концентрической гипертрофией левого желудочка [8,11,12,16,17,21]. Показано, что концентрическая ГЛЖ является основным маркером сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения систолической и диастолической функции сердца [6], уменьшения коронарного вазодилаторного резерва [14] и других экстракардиальных сосудистых поражений [6].

Эксцентрическая ГЛЖ характеризуется увеличением КДР и КДО и уменьшением ОТС (менее 0.45). По данным литературы, эксцентрическая ГЛЖ характеризуется неблагоприятным прогнозом, уступающим только концентрической ГЛЖ [12,16,17].

Асимметрическая гипертрофия левого желудочка наблюдалась достоверно чаще при почечной АГ по сравнению с ГБ (25 против 15.5 %), что согласуется с данными литературы [1,4]. Данный феномен обусловлен повышенным содержанием норадреналина в плазме крови и альдостерона и ангиотензина II у больных почечной АГ [5,18].

В заключение необходимо отметить, что определение геометрической модели левого желудочка способствует выделению группы больных высокого риска развития осложнений и правильному выбору тактики лечения. Знание физиологической и патогенетической роли ремоделирования позволяет оптимизировать подходы к лечению больных АГ, предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни больных.

Поступила 01.11.99

ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԿ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԵՐԿՐՈՐԳԱՅԻՆ ՉԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ
ՀԻՊԵՐՏՈՆԻԱՅԻ ԺԱՍՆԱԿ ԶԱՆ ՓՈՐՈՔԻ ԵՐԿՐԱՉՈՓԱԿԱՆ ՍՈՂԵԼԸ
ՀԱՍԵՄԱՏԱԿԱՆ ԱՍՊԵԿՏՈՎ

Կ.Ռ. Մահակյան

130 հիպերտոնիկ հիվանդությամբ և 116 երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայով հիվանդների մյուս հայտնաբերված են ճախ փորոքի տարրեր երկրաչափական մոդելներ. 1. նորմալ երկրաչափական մոդել; 2. կոնցենտրիկ վերածնափոխում; 3. կոնցենտրիկ զերած;

4. էրացենտրիկ գերած; 5. ասիմետրիկ գերած: Չախ փորոքի նորմալ երկրաչափական մոդելը գրանցվել է հիպերտոնիկ հիվանդության ժամանակ, ասիմետրիկ գերածը՝ երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայի ժամանակ: Կոնցենտրիկ վերածնակորմոնը գերակշռել է տղամարդկանց, իսկ կոնցենտրիկ գերածը՝ կանանց մոտ, ինչպես հիպերտոնիկ հիվանդության, այնպես էլ երկրորդային զարկերակային հիպերտոնիայի ժամանակ: Չախ փորոքի կոնցենտրիկ և էրացենտրիկ գերածը, ի տարբերություն նորմալ երկրաչափական մոդելի և կոնցենտրիկ վերածնակորման, բնորոշվել է զարկերակային ճնշման բարձր ցուցանիշներով և հիվանդության երկարատև ընթացքով:

LEFT VENTRICULAR GEOMETRIC PATTERN AT ESSENTIAL HYPERTENSION AND SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN COMPARATIVE ASPECT

K.R.Sahakyan

In 130 patients with essential hypertension and 116 patients with secondary arterial hypertension various geometric patterns were revealed: 1. normal geometry; 2. concentric remodelling; 3. concentric hypertrophy; 4. eccentric hypertrophy; 5. asymmetric left ventricular hypertrophy. Normal left ventricular geometry more often was detected in essential hypertension, left ventricular asymmetric hypertrophy – in secondary hypertension. Concentric remodelling prevailed in male patients with two clinical forms of arterial hypertension. Concentric hypertrophy prevailed in women with essential hypertension or secondary arterial hypertension. Concentric and eccentric hypertrophies were characterized by significantly higher values of blood pressure, longer duration of hypertension as compared with normal geometry and concentric left ventricular remodelling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Кришян Э.М. и др. Кардиол., 1996, 7, с. 46.
2. Гургенян С.В., Микаелян Е.С., Бабаян А.С. Тер.архив, 1989, 9, с.17.
3. Гургенян С.В., Микаелян Е.С., Григорян Т.З. и др. Тез. II съезда кардиологов Армении, Ереван, 1986, с. 237.
4. Юрелес А.П., Коздоба О.А., Березнева З.В. и др. Кардиол., 1985, 3, с. 60.
5. Corea L., Bentivoglio M., Verdecchia P. et al. Ibid, 1984, 53, p. 1299.
6. de Simone G., Devereux R.B., Roman M.J. et al. J.Am.Coll.Cardiol., 1994, 23, p. 1444.
7. Devereux R.B., Reichek N. Circulation, 1977, 55, p. 613.
8. Dubrava J. Vnitr. Lek., 1998, Jan. 44(1), p. 50.
9. Gaasch W.H. Am. J. Cardiol., 1979, 43, p. 1189.
10. Ganau A., Aren A., Saba P.S. et al. J. Hypertension, 1991, 9 (suppl. 6):S, p. 150.
11. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, 19, p.1550.
12. Ghali K., Liao J., Cooper R. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, p.1635.
13. Hoegholm A., Kristensen K.S., Bang L.E. et al. Am. J.Hypertens., 1993, 6, p. 282.
14. Houghton J.L., Frank M.J., Carr A.A. et al. J.Am.Coll.Cardiol., 1990, 15, p. 43.
15. Joint National Committee Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 5th report, Arch. Intern. Med., 1993, 153, p. 154.
16. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Ann. Intern. Med., 1991, 114, p. 345.
17. Krumholz H.M., Larson M., Levy D. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, p. 879.
18. Morioka S., Simon G. Am. J.Cardiol., 1982, 49, p. 1980.
19. Safare M.E., Lehner J.P., Vincent M.J. et al. Am. J.Cardiol., 1979, 44, p. 930.
20. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J., Weyman A. Circulation, 1978, 58, p. 1072.
21. Tadashi Aono, Kuwajima J., Suziki J., Ozawa T. Am. J. Cardiol., 1997, 80, p. 81.
22. Teichholz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Am. J. Cardiol., 1976, 37, p. 7.
23. Verdecchia P., Parcellati G., Zampi J., Schillaci G. et al. Am. J. Cardiol., 1994, 73, p. 247.
24. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni G. et al. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25, p. 871.

РИТМОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТИ

Н.Ф. Григорян

*/3-я клиническая больница/
375011 Ереван, ул. Пионеракан, 40*

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, геомагнитная активность, около-недельные ритмы, акрофаза

В последние десятилетия предпринимаются попытки сопоставить ритмические изменения окружающей среды и организма (синхронизация) с целью выяснения механизмов адаптации организма [1–7].

Данная работа проведена с целью выяснения характера ритмических колебаний болевого синдрома и гемодинамических показателей в зависимости от колебаний геомагнитной активности у больных с нестабильной стенокардией (НС).

Материалы и методы

Обследованы 30 больных с НС. Выделены три группы: I – с впервые возникшей стенокардией (ВВС) – 8, II – с прогрессирующей стенокардией (ПС) – 13 и III – со спонтанной стенокардией (СС) – 9 больных.

Длительность заболевания ИБС колебалась от месяца до 15 лет. В исследования вошли только больные, у которых отсутствовали сопутствующие заболевания, кроме перенесенного в прошлом инфаркта миокарда и артериальной гипертензии. Были отобраны больные с типичными признаками стенокардии, которые фиксировались методом ежедневной саморегистрации продолжительности, частоты болевых приступов с момента поступления в клинику.

Ритмологические исследования проводились путем ежедневной регистрации в одни и те же утренние часы (09–10) величин систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также круглосуточной саморегистрации болевых приступов и ежедневных данных К-индекса, соответствующих исследуемым дням. Математический анализ ритмологических данных геомагнитной активности и клинико-функциональных показателей организма проводился с помощью специальной программы [2,3], составленной для персональных компьютеров на языке Бейсик, основанной на минимизации площади смещения графика исследуемого показателя.

Для оценки активности геомагнитного поля был использован среднесуточный показатель суммы К-индекса (данные представлены Институтом геофизики НАН РА ретроспективно). Это дало возможность применить двойной сле-

пой метод при сопоставлении физиологических показателей с активностью геомагнитного поля Земли для объективной оценки полученных данных.

Результаты и обсуждение

Из полученных нами данных (таблица) следует, что в большинстве случаев при статистически достоверном и при недостоверном, инфрадианном и околонедельном колебании геомагнитной активности ритмы болевых приступов статистически достоверны у всех больных I группы (ВВС) и у большинства больных II группы (ПС). Полученные данные указывают на синхронизирующее влияние ритмов геомагнитной активности на проявления ритмов болевых приступов.

Таблица

Периоды ритмов геомагнитной активности, болевых приступов и гемодинамических показателей у больных нестабильной стенокардией

| Группа больных | Показатели | Стат. достоверные ритмы | | | Стат. недостоверные ритмы | | |
|----------------|------------|-------------------------|------------|----------------|---------------------------|-----------|----------------|
| | | период в сутках | | достоверн. в % | период в сутках | | достоверн. в % |
| | | пределы колебаний | M±m | | пределы колебаний | M±m | |
| I ВВС | Гео | 4.75-7.75 | 6.25±1.5 | 19.15 | 2.5-9.25 | 4.31±1.65 | 28.24 |
| | ЧСС | 2.5-10.5 | 7.13±1.68 | 18.85 | 3.0-3.5 | 3.25±0.25 | 30.15 |
| | САД | 4-9.25 | 6.92±1.54 | 16.07 | 3.5-11.25 | 6.42±2.4 | 24.9 |
| | ДАД | 7.25-8.5 | 7.85±0.29 | 15.03 | 4.5-5.75 | 5.13±0.63 | 22.14 |
| | Боли | 6-11.5 | 8.1±0.84 | 11.05 | 0 | 0 | |
| II ПС | Гео | 3.5-8.5 | 7.4±0.58 | 17.33 | 3.5-9.0 | 5.88±1.21 | 31.1 |
| | ЧСС | 2.13-9.25 | 5.47±1.03 | 15.91 | 3.3-11.5 | 6.64±1.36 | 26.98 |
| | САД | 10.5-12.0 | 11.25±0.75 | 18.35 | 3.25-9.25 | 6.1±0.72 | 26.48 |
| | ДАД | 3.5-12.0 | 7.33±1.32 | 18.17 | 3.2-7.5 | 4.3±0.54 | 27.21 |
| | Боли | 3.0-9.5 | 6.55±0.74 | 14.03 | 4.0-6.0 | 5.0±0.42 | 27.94 |
| III СС | Гео | 3.5-10.3 | 5.95±1.51 | 20.0 | 2.5-5.0 | 3.5±0.54 | 28.48 |
| | ЧСС | 2.25-5.5 | 4.06±0.84 | 17.73 | 2.5-8.38 | 4.66±1.31 | 26.28 |
| | САД | 2.5-9.0 | 4.67±2.2 | 18.2 | 2.25-9.5 | 4.79±1.14 | 27.54 |
| | ДАД | 5.5-10.5 | 7.5±1.53 | 16.1 | 5-6.0 | 3.7±0.68 | 29.47 |
| | Боли | 3.0-8.5 | 4.93±0.66 | 10.33 | 2.5 | 2.5 | 25 |
| НС | Гео | 3.5-10.3 | 6.9±0.6 | 18.43 | 2.5-9.3 | 4.6±0.7 | 29.38 |
| | ЧСС | 2.1-10.5 | 5.5±0.7 | 17.21 | 2.5-11.5 | 5.4±0.9 | 27.28 |
| | САД | 2.5-12.0 | 7.2±1.3 | 17.25 | 2.3-11.3 | 5.8±0.6 | 25.52 |
| | ДАД | 2.3-12.0 | 7.1±0.6 | 17.20 | 2.5-7.5 | 4.2±0.1 | 25.97 |
| | Боли | 3.2-11.5 | 6.6±0.5 | 13.21 | 2.5-5.5 | 4.3±0.6 | 46.78 |

Примечание. Достоверными считаются ритмы с достоверностью 20% и ниже

Нами предполагается, что возникновение достоверных инфрадианных ритмов частоты сердечных сокращений (ЧСС) больных всех групп НС связано с ритмическими колебаниями медиаторов (адреналин, норадреналин) симпатической иннервации в ответ на колебания геомагнитной активности. Важно отметить, что число больных с ВВС и СС с достоверными околонедельными ритмами САД и ДАД почти одинаковы.

Из полученных данных можно заключить, что у больных с ВВС имеется внешняя синхронизация между ритмами геомагнитной активности (6,3 сут.), с одной стороны, и ритмами гемодинамических показателей (ЧСС — 6,9, САД — 7,9, ДАД — 7,1 сут.) и болевых приступов (8,1 сут.), — с другой, а также внутренняя синхронизация между ритмами гемодинамических показателей и болевых приступов. Такая форма ритмического колебания гемодинамических показателей и болевых приступов указывает на сравнительно благополучное течение болезни у больных с ВВС.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных ПС внешней синхронизации между ритмами геомагнитной активности (7,4 сут.), с одной стороны, и ЧСС (5,5 сут.), ДАД (7,3 сут.) и болевых приступов (6,5 сут.), — с другой, а также о наличии внутренней синхронизации между ритмами ЧСС, ДАД и болевых приступов. Однако обнаружена внутренняя десинхронизация между ритмами ЧСС, ДАД и болевых приступов, с одной стороны, и ритмами САД (11,2 сут.) — с другой. У большинства больных с СС полученные данные, свидетельствующие о наличии внешней синхронизации между ритмами геомагнитной активности (5,9 сут.), с одной стороны, и ритмами гемодинамических показателей и болевых приступов (4,9 сут.), — с другой. Однако наблюдается внутренняя десинхронизация между ритмами ЧСС, САД и ритмами болевых приступов, с одной стороны, и ДАД, — с другой.

Кроме средних величин параметров ритмов, в частности времени наступления максимумов, нами было сопоставлено время наступления максимумов болевых приступов и гемодинамических показателей со временем наступления максимума (возмущения) геомагнитного индекса ежедневно с момента поступления больного на стационарное лечение. Результаты исследования показали, что у всех больных с ВВС максимальные величины болевых приступов и гемодинамических показателей зарегистрированы через 1–3 дня после наступления максимума геомагнитного индекса. В группе больных с ПС акрофаза болевых приступов и гемодинамических показателей в половине случаев совпадала с акрофазой геомагнитного индекса, а в половине случаев была зарегистрирована за 1–2 дня до наступления максимума К-индекса. У большинства же больных с СС время наступления максимумов болевых приступов, ЧСС, САД и ДАД опережает время наступления максимума геомагнитного индекса на 1–2 дня.

Таким образом, на основании полученных результатов ритмологических исследований можно судить о характере корреляционной взаимосвязи между ритмами геомагнитной активности и ритмами гемодинамических показателей и болевых приступов. Наличие статистически достоверных ритмов гемодинамических показателей и болевых приступов свидетельствует о циклической повторяемости ухудшения клинического течения болезни и соответственно о необходимости организации лечебных и вторичных профилактических мероприятий в дни повышенной геомагнитной активности.

Поступила 01.11.99

Ն.Փ. Գրիգորյան

Ոչ կայուն ստենոկարդիայով տառապող հիվանդների մոտ անց են կացվել ռիթմա-
բանական հետազոտություններ՝ համադրելով գեոմագնիսական դաշտի ակտիվության հետ:

Հիվանդները բաժանվել են ըստ ընդունված դասակարգման երեք խմբի՝ առաջնային
ծագման ստենոկարդիա (ԱՏՍ), հարաճուն (ՀՍ) և սպոնտան (ՍՍ): Հետազոտվել է
ամենօրյա ցավային նոպաների հաճախականությունը:

Գեոմագնիսական ինդեքսի և կլինիկաֆունկցիոնալ տվյալների համատեղ ռիթմաբա-
նական վերլուծությունը ցույց է տվել շուրջշաբաթական սինխրոնիզացված ռիթմերի առկա-
յություն: ԱՏՍ-ով հիվանդների կլինիկական ընթացքի վատացումը տեղի է ունենում մագնի-
սական օրերից 1-3 օր հետո, ՀՍ-ով հիվանդների մոտ՝ համընկնում է այդ օրերին, իսկ ՍՍ-ով
հիվանդների մոտ մագնիսական օրերից 2-4 օր առաջ:

RHYTHMOLOGIC ANALYSIS OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC INDICES IN PATIENTS WITH UNSTABLE STENOCARDIA DEPENDING ON GEOMAGNETIC ACTIVITY

N.F. Grigoryan

The rhythmologic analysis of angina pectoris in patients with different forms of
unstable stenocardia has demonstrated that the duration and intensity of angina fits
greatly depend on geomagnetic activity. It has been revealed that aggravation of the
course of the disease is observed 1-3 days after magnetic days in patients with angina
new, in patients with progressive stenocardia it coincides with these days, and in those
with spontaneous stenocardia it occurs 2-4 days before them.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алякринский Б.С.* В кн. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе М., 1983.
2. *Aslanian N.L., Adamian K.G., Grigorian S.V. et al.* Chronobiologia, 1980, 7, 4, p. 481.
3. *Aslanian N.L., Hakopian G.G., Cuginin P.* Byological Rhythm Research, 1995, 26, 3, p. 261.
4. *Bliss V., Heppner F.* Nature, 1976, 261, 5559, p. 411.
5. *Merlov P., Reisner S.H. et al.* CYCLES, Nov. 1995, 45, p. 5.
6. *Sitar J.* Cas.Lek.Cesk., 1991, 130, 2, p.44.
7. *Stoupel E. J.* Proceeding International Solar-terrestrial Prediction Work-shop, NOAA, Environmental Research Laboratory, Boulder-Colorado, 1980.

НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Г.А. Ованесян

*/Национальный институт здравоохранения МЗ РА,
кафедра неврологии и детской неврологии/
375051 Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: инсульт, конъюнктивальная биомикроскопия, микроциркуляция

Одной из актуальнейших проблем современной медицины являются исследования микроциркуляции (МЦ) при сосудистой патологии, направленные на разработку фундаментальных закономерностей динамики крово- и лимфотока в микрососудах [4,5,8]. Актуальность проблемы объясняется тем, что посредством микроциркуляторного русла (МЦР) реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз [3,6,7,9].

Тяжелейшим осложнением сосудистой патологии является инсульт, приводящий в ряде случаев к тяжелой инвалидности и смертности трудоспособного населения. В последние годы отмечено увеличение частоты инсульта в общей структуре цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [1,2].

Материал и методы

Для исследования МЦ у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) мы использовали методику биомикроскопии бульбоконъюнктивы с применением стереомикроскопа МБС-9, имеющего следующие технические характеристики: увеличение 100х, поле зрения — 2,4 мм, рабочее расстояние — 64 мм. Фоторегистрация производилась на черно-белую пленку "Микрат-200", обладающую разрешающей способностью 200 линий/мм. Оценка состояния МЦ производилась визуально в момент наблюдения и по негативу на фотоувеличителе. Методом конъюнктивальной биомикроскопии нами было обследовано 267 больных с ОНМК. Из них 212 с ишемическим (ИИ) и 55 с геморрагическим инсультом (ГИ). Исследования проводились на следующих этапах: I — начало (1–3 сутки), II — середина (7–10 сутки), III — конец интенсивной терапии (21–23 сутки).

Полученные данные обработаны статистически методом Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных больных с ОНМК уже при госпитализации был выявлен комплекс расстройств МЦ бульбарной конъюнктивы, характеризующийся

констрикцией приносящего (артериолярного) звена МЦ, дилатацией отводящего (венулярного) звена и уменьшением числа функционирующих капилляров (ЧФК) на ед. площади. Этот комплекс был обозначен нами как спастико-дилатационный синдром – (СДС). Степень выраженности СДС у различных больных значительно варьировала, что дало нам основание выделить три степени СДС: I – умеренную, II – выраженную; III – резко выраженную (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с различными видами ОНМК по степени выраженности у СДС

| ОНМК | Число б-х | Степень СДС | | | | | |
|-------|-----------|-------------|------|------|------|------|------|
| | | I | | II | | III | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ИИ | 212 | 94 | 44,3 | 60 | 28,3 | 58 | 27,4 |
| ГИ | 55 | 15 | 27,3 | 10 | 18,2 | 30 | 54,5 |
| Всего | 267 | 109 | 40,8 | 70 | 26,3 | 88 | 32,9 |

Из табл. 1 следует, что у больных с ИИ чаще развивалась I степень СДС. Частота развития у них II и III степени СДС была примерно одинакова. У больных с ГИ в большинстве случаев развивалась III степень СДС. СДС I степени характеризовался небольшой констрикцией артериол, умеренным расширением венул и уменьшением ЧФК (6–8 на 1 мм²). Соотношение артериол к соответствующим венулам составляло 1:4, 1:5. В мелких венулах и капиллярах отмечалась мелкозернистая внутрисосудистая агрегация эритроцитов (ВАЭ). Кровоток в этих микрососудах был зернистым, замедленным. Наблюдались единичные микрогеморрагии.

В табл. 2 представлены показатели конъюнктивальных индексов у больных с I степенью СДС на различных этапах исследования, которые свидетельствуют, что ОКИ на I этапе лечения превышал уровень нормы на 175,8% ($p < 0,001$), СИ – на 176,2%, ВСИ – на 187,2% и ОСИ – на 90,9%.

Таблица 2

Показатели конъюнктивальных индексов у больных с I степенью СДС на разных этапах лечения (n=109)

| Этап | СИ | ВСИ | ОСИ | ОКИ |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| I | 5,94±0,16 | 1,35±0,17 | 0,21±0,07 | 7,53±0,27 |
| II | 4,27±0,22 | 1,12±0,63 | 0,18±0,07 | 5,56±0,33 |
| III | 4,00±0,18 | 0,77±0,13 | 0,12±0,06 | 4,85±0,33 |
| Достоверность различий между этапами | | | | |
| I–II | <0,001 | >0,1 | >0,1 | <0,001 |
| I–III | <0,001 | <0,002 | >0,1 | <0,001 |
| II–III | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |

На фоне интенсивной терапии у больных с I степенью СДС отмечалось быстрое улучшение состояния МЦ – уменьшился диаметр венул, исчез спазм артериол и прекапилляров, увеличилось ЧФК. На II этапе ОКИ, по сравнению с нормой, снизился на 26,2% ($p < 0,001$), на III этапе – на 53,6% ($p < 0,001$). Снижение ОКИ происходило, в основном, за счет достоверного снижения СИ. Так,

на II этапе СИ, по сравнению с I этапом, снижался на 28,1% ($p < 0,001$), а на III этапе лечения — на 32,7% ($p < 0,001$). Внутрисосудистые же нарушения сохранялись более продолжительно. Так, на II этапе ВСИ снизился всего на 17,0% и отличался от I этапа недостоверно ($p > 0,1$). В конце курса лечения ВСИ также снижался по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,002$) и приближался к уровню нормы ($p > 0,1$).

Таким образом, можно сказать, что I степень СДС характеризуется нарастанием ОКИ вначале и довольно быстрым его снижением в процессе интенсивного лечения. К концу лечения отмечается практически полная нормализация состояния МЦ. СДС II степени был выявлен у 70 больных. У этих больных сравнительно с больными I степени наблюдалась значительная констрикция артериол и прекапилляров, выраженная дилатация венул и выраженное уменьшение ЧФК (3–4 на 1 мм²). Соотношение артериол к соответствующим венулам уменьшалось и составляло 1:6, 1:7. У большинства больных наблюдалась крупнозернистая ВАЭ, которая в ряде случаев отмечалась также и в артериолярном секторе. Кроме того, были выявлены околосоудистые нарушения в виде отека и микрогеморрагий по периферии посткапиллярных венул. Кровоток в венулах и капиллярах был замедленным, зернистым, местами прерывистым (табл. 3).

Таблица 3

Показатели конъюнктивальных индексов у больных со II степенью СДС на разных этапах лечения (n=70)

| Этап | СИ | ВСИ | ОСИ | ОКИ |
|--------------------------------------|------------|-----------|-----------|------------|
| I | 11,15±0,18 | 2,28±0,12 | 0,54±0,08 | 13,98±0,32 |
| II | 9,82±0,13 | 2,44±0,12 | 0,53±0,08 | 12,78±0,29 |
| III | 8,62±0,13 | 2,15±0,10 | 0,41±0,08 | 11,13±0,25 |
| Достоверность различий между этапами | | | | |
| I–II | <0,001 | >0,1 | >0,1 | <0,01 |
| I–III | <0,001 | >0,1 | >0,1 | <0,001 |
| II–III | 0,001 | >0,1 | >0,1 | <0,001 |

Из данных табл. 3 следует, что показатель ОКИ у больных со II степенью СДС на I этапе превышал уровень нормы на 412,1%, показатели СИ, ВСИ и ОСИ превышали уровень нормы соответственно на 418,6, 385,1 и 390,2%. На II и III этапах ОКИ, по сравнению с I этапом, продолжает достоверно ($p < 0,001$) снижаться. Однако и в конце лечения он все еще значительно (на 307,7%, $p < 0,001$) превышал уровень нормы.

Следует отметить, что снижение ОКИ происходило, главным образом, за счет снижения СИ, который в середине и, тем более, к концу курса лечения значительно снизился по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Показатели ВСИ и ОСИ в процессе лечения практически не изменялись ($p > 0,1$).

Таким образом, СДС II степени, в отличие от I, характеризуется резким увеличением показателя ВСИ как в начале, так и в середине лечения. В процессе лечения конъюнктивальные индексы у больных снижаются медленно и в конце лечения все еще значительно превышают уровень нормы. У 9 больных этой группы показатель ОКИ практически не снижался, и они погибли. Летальность в этой группе составила 12,9%.

СДС III степени был выявлен у 88 больных. У этих больных наблюдался резко выраженный спазм артериол и прекапилляров, вплоть до полного закрытия просвета артериол и почти полного исчезновения капилляров из поля зрения у большинства больных. В поле зрения у них наблюдались дилатированные венулы, забитые агрегатами эритроцитов. У всех больных отмечалась крупнозернистая ВАЭ во всех звеньях МЦ. Кровоток был толчкообразным, прерывистым, местами отмечался стаз крови. Периваскулярный отек носил распространенный характер. Отмечались множественные микрогеморрагии (табл. 4).

Таблица 4

Показатели конъюнктивальных индексов у больных с III степенью на разных этапах лечения СДС (n=88)

| Этап | СИ | ВСИ | ОСИ | ОКИ |
|------------------------|------------|-----------|-----------|------------|
| I | 13,87±0,15 | 2,67±0,11 | 0,65±0,08 | 17,20±0,18 |
| II | 14,03±0,18 | 3,22±0,13 | 1,05±0,09 | 18,34±0,22 |
| III | 13,89±0,23 | 3,67±0,09 | 1,41±0,09 | 18,97±0,21 |
| Достоверность различий | | | | |
| I-II | >0,1 | <0,002 | <0,002 | <0,001 |
| I-III | >0,1 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| II-III | >0,1 | <0,02 | <0,05 | <0,05 |

Как следует из табл.3 показатель ОКИ у больных с III степенью СДС в начале лечения превышал уровень нормы на 530,0%. Повышение ОКИ у этих больных в отличие от больных с I и, отчасти, со II степенью СДС, происходило за счет достоверного увеличения всех конъюнктивальных индексов. Так, СИ в исходе превышал уровень нормы на 545,1, ВСИ — на 468,1, а ОСИ — на 490,9% ($p < 0,001$).

В процессе лечения патологические феномены МЦ у больных с III степенью СДС, в отличие от больных I и II степени, не только не уменьшались, а наоборот, прогрессировали. Так ОКИ на II этапе лечения возрос относительно I этапа на 6,6% ($p < 0,001$). Это увеличение ОКИ происходило в основном за счет повышения ВСИ на 20,6 и ОСИ на 61,5%. СИ же на II этапе относительно I повысился незначительно на 1,2% ($p > 0,1$). Таким образом, у больных с III степенью СДС в процессе интенсивной терапии наблюдалось значительное увеличение внутрисосудистых и околососудистых расстройств МЦ на фоне уже резко выраженных сосудистых феноменов.

В процессе лечения у больных с III степенью СДС отмечались различные осложнения: острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, отек мозга и т.д., вследствие чего к наступлению II этапа лечения погибло 56 больных. У оставшихся под наблюдением 32 больных ОКИ продолжал нарастать. В период от 15 до 30 суток после госпитализации от различных осложнений умерло еще 24 больных. У оставшихся под наблюдением 8 больных с III ОКИ продолжал оставаться на достаточно высоком уровне и спустя 10–15 суток после окончания интенсивной терапии, т.е. улучшения состояния МЦ у них не наблюдалось. Следует отметить, что у этих больных и в отдаленном периоде наблюдались различные осложнения, которые с большим трудом подвергались корригирующей терапии.

Таким образом, III степень СДС, в отличие от I и II, характеризуется резким нарастанием всех конъюнктивных индексов в процессе лечения. Среди больных отмечалась высокая летальность (90,9%). Спустя 10–15 суток после окончания интенсивной терапии показатели ОКИ у выживших больных сохранялись на высоком уровне. Вышесказанное свидетельствует о том, что в развитии СДС у больных с ОНМК ведущую роль играют практически все звенья МЦ.

Таким образом, классификация расстройств МЦ у больных с ОНМК позволяет прогнозировать исход заболевания. Так, у больных с I степенью СДС быстрая нормализация картины МЦ указывает на благоприятный исход заболевания. Более медленный регресс конъюнктивных индексов отмечается у больных со II степенью СДС, что говорит о возможном развитии различных осложнений и в ряде случаев о неблагоприятном исходе. Наличие же III степени СДС указывает на неблагоприятный исход заболевания.

Поступила 09.10.99

ՄԻԿՐՈՑԻՐԿՈՒԼԱՅՑԻԱՅԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ԸՐՉԱՆ ԱՌՈՒՄՆԵՐԻ ՍՈՒՐ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՍՈՏ

Գ.Ա.Հովհաննիսյան

Միկրոցիրկուլյատոր խանգարումների դասակարգումը ՄՂՀ-ի ձևով արյան շրջանառության սուր խանգարումներով հիվանդների մոտ թույլ է տալիս կանխորոշել հիվանդության ելքը: ՄՂՀ-ի առաջին աստիճանով հիվանդների մոտ միկրոցիրկուլյատոր պատկերի արագ կանոնավորումը հիվանդության բարեհաջող ելքի ցուցանիշ է: Եղջրաթաղանթային ինդեքսների ավելի դանդաղ եւ գարգացումը ՄՂՀ-ի երկրորդ աստիճանով հիվանդների մոտ խոսում է տարբեր բարդությունների հնարավոր առաջացման և որոշ դեպքերում, հիվանդության ոչ բարենպաստ ելքի մասին: ՄՂՀ-ի երրորդ աստիճանի առկայությունը հիվանդության վատ ելքի ցուցանիշ է:

Միկրոցիրկուլյատոր խանգարումների դասակարգումը գլխուղեղի արյան շրջանառության սուր խանգարումներով հիվանդների մոտ թույլ է տալիս կանխորոշել հիվանդության ելքը:

DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ACUTE DISTURBANCES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION

G.A.Hovannisyan

The classification of disorders of microcirculation in patients with acute disturbances of blood circulation in brain allows to prognosticate the outcome of the disease. So in patients with the first degree of SDS the quick normalisation of microcirculation shows a favourable outcome of the disease. A slower deviation of conjunctival indices in patients with the second degree of SDS shows a possible development of complications, and, in severe cases, an unfavourable outcome. The third degree of SDS shows an unfavourable outcome of the diseases in all cases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Скворцов М.В. и др. Тер. архив., 1993, 3, с.54.
2. Виленский Б.С. Инсульт. СПб., 1995.
3. Buhse H.A. Die Z.ges.inn. Med., 1972, 27, s. 633.
4. Chemezov S.V. Morfologia, 1995, 108(2): 32.
5. Counsell C., Sandercocock P. Stroke Module of Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration Issue 3. Oxford, Update Software, London, 1996.
6. Dahl T., Abildgaard U., Sandset P.M. J.Intern.Med., 1995, 237 3, p. 323.
7. De Keyser J., Herroelen L., De Klippel N. J. Neurol. Sci., 1997, Jan. 145(1): 93.
8. Del-Zoppo G.J. Cerebrovasc. Brain Metab. Rev., 1994, Spring, 6(1): 47.
9. Djordjevic D., Jovicic A., Lepic T., Raicevic R. Eur. J. Neurology, 1997, 4, 1, p.64.

УДК 616.831+616.155.1/2+577.155.2

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ КОНЬЮНКТИВЫ У БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Г.А.Ованесян

*/Национальный институт здравоохранения МЗ РА,
кафедра неврологии и детской неврологии/
375051 Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: микроциркуляция, биомикроскопия конъюнктивы, цереброваскулярные заболевания

Сосудистые поражения нервной системы являются самой важной из всех проблем современной клинической неврологии. Такое исключительное внимание к цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ) объясняется, прежде всего, их большой распространенностью. Создание и обновление концептуального аппарата исследований существенно изменили наши взгляды на причины и механизмы развития ЦВЗ, а также подходы к их диагностике, предупреждению и лечению [8,10,11]. В связи с этим приоритетным направлением фундаментальных исследований в ангионеврологии является изучение разных аспектов острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [5]. Одним из наиболее неизученных вопросов в клинике ЦВЗ является проблема нарушений микроциркуляции (МЦ). Установлено, что ведущая роль в развитии ЦВЗ далеко не всегда принадлежит только структурным изменениям сосудистого русла, а в значительной мере определяется гемореологическими сдвигами и расстройствами в функционировании систем гемостаза и терминального русла кровообращения [7,12-14]. Учитывая тот факт, что расстройства МЦ являются первоначальным пусковым механизмом любых патологических процессов, представляется целесообразным изучение этих расстройств у больных с ЦВЗ с выявлением закономерностей нарушений МЦ. Все это позволит выяснить роль нарушений МЦ в патогенезе ЦВЗ и выявить ранние скрытые формы этих заболеваний [2,3]. Благодаря методам биомикроскопии стало возможным изучение функциональных особенностей органной МЦ, топографии и взаимоотношений различных микрососудов, прижизненных свойств эндотелия, изменений формы и размеров форменных элементов крови, ее реологических свойств, изменений проницаемости сосудистой стенки и целого ряда других важных вопросов [2,8,10,14].

Материал и методы

Было обследовано 67 больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК). Исследования проводились на следующих этапах: I – начало (1-3 сутки), II – середина (10-14 сутки) и III – конец лечения (20-21 сутки).

Нами было обследовано также 55 практически здоровых лиц в возрасте 15–70 лет. Применялась методика биомикроскопии бульбokonъюнктивы с помощью стереомикроскопа МБС-9, имеющего следующие технические характеристики: увеличение – 100х, поле зрения – 2,4мм, рабочее расстояние – 64мм. Фоторегистрация производилась на черно-белую фотопленку “Микрат-200”, обладающую разрешающей способностью 200 линий/мм. Оценка состояния МЦ производилась визуально в момент наблюдения и по негативу на фотоувеличителе.

Возрастной фактор, как известно из данных литературы [1,6,9], значительно влияет на состояние МЦ бульбokonъюнктивы. Поэтому полученные материалы были проанализированы с учетом возраста обследуемых. На основе классификации ВОЗ с учетом возраста обследованных больных нами были выделены 4 возрастные группы: I – 15–25 лет (15), II – 26–45 лет (10), III – 46–60 лет (10) и IV – 61–70 лет (20 человек).

Полученные данные обработаны статистически методом Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

В I возрастной группе сосудистые изменения в виде некоторой извилистости венул были обнаружены у 10 (66,7%), а внутрисосудистые – в виде внутрисосудистой агрегации эритроцитов (ВАЭ) в мелких венулах у 3 (20%) обследуемых. Околососудистых изменений в I и II группах не отмечалось вообще. Из табл. 1 видно, что от младшей группы к старшей наблюдалось увеличение ОКИ в основном за счет сосудистого сектора. В IV возрастной группе сосудистые изменения были обнаружены у всех обследованных лиц в виде неравномерности калибра и извилистости венул. ВАЭ отмечалась у 15 (75%), а явления периваскулярного отека – у 4 (20%) обследуемых.

Проведенное исследование показывает, что частота обнаружения патологических феноменов МЦ увеличивается с возрастом, что свидетельствует о возрастной перестройке системы МЦ, а следовательно, и о снижении адаптивно-компенсаторных возможностей этой системы.

У всех обследованных больных с НПНМК отмечались расстройства МЦ в основном в сосудистом секторе, которые были представлены сужением артериол, уменьшением артериоло-венулярного коэффициента, уменьшением числа функционирующих капилляров (4–6 на 1 мм²).

В табл. 2 представлены показатели конъюнктивальных индексов у больных с НПНМК на различных этапах лечения. У 45% обследованных больных наблюдались нарушения МЦ во внутрисосудистом секторе, которые были представлены следующими феноменами: мелкозернистая ВАЭ в венулах, замедление кровотока в венулах и капиллярах.

Из приведенной таблицы видно, что у больных с НПНМК ОКИ в начале лечения превышал уровень нормы на 106,9% ($p < 0,05$). Повышение ОКИ объяснялось увеличением СИ, который достоверно (на 123,3%, $p < 0,05$) превышал нормальный уровень.

Повышение показателя ВСИ, по сравнению с уровнем нормы на 44,7%, было недостоверным ($p > 0,05$). Показатель ОСИ у больных с НПНМК на I этапе лечения практически не отличался от нормы ($p > 0,05$).

Показатели конъюнктивальных индексов у здоровых лиц различных возрастных групп

| Возрастные группы | n | Конъюнктивальные индексы | | | |
|---------------------------------------|----|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | СИ | ВСИ | ОСИ | ОКИ |
| I | 15 | 0,80±0,44 | 0,20±0,16 | 0 | 1,00±0,68 |
| II | 10 | 1,50±0,47 | 0,30±0,22 | 0 | 1,80±0,77 |
| III | 10 | 2,10±0,31 | 0,50±0,26 | 0,10±0,09 | 2,70±0,85 |
| IV | 20 | 3,50±0,23 | 0,75±0,23 | 0,25±0,19 | 4,50±0,16 |
| Средние данные | 55 | 2,15±0,48 | 0,47±0,20 | 0,11±0,09 | 2,73±0,71 |
| Достоверность различий между группами | | | | | |
| I-II | | >0,1 | >0,1 | | >0,1 |
| I-III | | <0,05 | >0,1 | | <0,05 |
| I-IV | | <0,001 | >0,1 | | <0,001 |
| II-III | | >0,1 | >0,1 | | >0,1 |
| II-IV | | <0,01 | >0,1 | | <0,01 |
| III-IV | | <0,01 | >0,1 | >0,1 | <0,01 |

Таблица 2

Показатели конъюнктивальных индексов у больных с НПНМК на различных этапах лечения

| Этап | n | СИ | ВСИ | ОСИ | ОКИ |
|--------------------------------------|----|------------|-----------|-----------|------------|
| I | 67 | 4,80±0,26* | 0,68±0,18 | 0,16±0,06 | 5,65±0,38* |
| II | 67 | 2,62±0,32 | 0,57±0,22 | 0,15±0,07 | 3,86±0,31 |
| III | 67 | 2,16±0,41 | 0,50±0,25 | 0,14±0,09 | 2,82±0,49 |
| Достоверность различий между этапами | | | | | |
| I - II | | <0,01 | >0,1 | >0,1 | <0,05 |
| I - III | | <0,01 | >0,05 | >0,1 | <0,01 |
| II - III | | >0,1 | >0,1 | >0,1 | >0,1 |

* Данные, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормы

На фоне проводимой терапии у больных с НПНМК отмечалась быстрая нормализация патологически измененного состояния МЦ: расширение артериол, увеличение числа функционирующих капилляров. На II этапе лечения показатель ОКИ был на 31,7% меньше исходного уровня ($p < 0,05$), а на III этапе лечения – на 50,1% ($p > 0,05$). Снижение ОКИ в процессе лечения происходило, в основном за счет достоверного снижения показателей СИ. Так, на II этапе лечения СИ, по сравнению с предыдущим этапом, понизился на 45,4% ($p < 0,01$),

а в конце лечения на 55,0% ($p < 0,01$). Эти показатели на II и III этапах лечения не отличались от нормы ($p > 0,05$). Показатели ВСИ на II и III этапах лечения, по сравнению с I, имели тенденцию к снижению и практически не отличались от нормы. Показатели ОСИ, не отличающиеся на I этапе от нормы, в процессе лечения практически не изменялись ($p > 0,1$).

Таким образом, состояние МЦ у больных с НПНМК на I этапе лечения характеризуется сужением артериол, уменьшением числа функционирующих капилляров и уменьшением артериоло-венулярного коэффициента.

В процессе лечения эти нарушения МЦ быстро регрессируют и достигают уровня нормы уже на 7–10-е сутки. Можно предположить, что столь скорое восстановление нормальной функции МЦ объясняется относительной сохранностью компенсаторных возможностей системы МЦ, и, в частности, более высокой, по сравнению с системой макроциркуляции (центральная гемодинамика), способностью МЦР к ауторегуляции.

Следовательно, выявление указанных нарушений МЦ у больных с НПНМК является ранним индикатором снижения функциональных резервов этой системы и может служить в качестве критерия "предболезни".

Поступила 09.10.99

**ՎՈՃՂԵԶԱՅԻՆ ԵՂՋՐԱԹՎՂԱՆԹԻ ՄԻԿՐՈՑԻՐԿՈՒԼՅԱՑԻԱՅԻ ՎԻՃԱԿԸ
ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ ԱՆՐԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ
ՍԿՋԲԵԱԿԱՆ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Գ.Ա.Հովհաննիսյան

Միկրոցիրկուլյացիայի վիճակը գլխուղեղի արյան մատակարարման անրավարարության սկզբնական դրսևրման դեպքում առաջին հերթին արտահայտվում է հետևյալ երևույթներով. զարկերակների նեղացում, գործող մազանոթների թվի պակասում և զարկերակա-երակային գործակցի իջեցում:

Գլխուղեղի արյան մատակարարման անրավարարության սկզբնական դրսևրման դեպքում միկրոցիրկուլյացիայի խանգարումը հանդիսանում է այդ համակարգի ֆունկցիոնալ հնարավորությունների իջեցման ցուցանիշ և կարող է համարվել ռիսկի գործոն:

**THE CONDITION OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH INITIAL
MANIFESTATIONS OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISTURBANCES**

G.A.Hovanesyan

The condition of microcirculation in patients with initial manifestations of cerebral blood circulation disturbances is expressed mainly by the following cardinal phenomena: arteriols contraction, decrease in the quantity of functional capillaries and the arteriolo-venular coefficient.

Microcirculation disturbances in patients with initial manifestations of cerebral circulation insufficiency appear to be an early indicator of the functional reserve reduction of this system and can be regarded as a risk factor.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Армеев А.А.* Труды II МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. М., 1971, 3, с.17.
2. *Бунин А.Я., Кацнельсон Л., Яковлев А.А.* В кн.: Микроциркуляция глаза. М., 1984, с.176.
3. *Бурцев Е.М.* Ж. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 1997, 97, 6, с.71.
4. *Виленьский Б.С.* Инсульт. С-Пб., 1995.
5. *Гусев Е.И., Боголепов Н.Н., Бурд Г.С.* В кн.: Сосудистые заболевания головного мозга. М., 1979, с.144.
6. *Дзяк Л.А.* Состояние микроциркуляции и мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью (клинико-инструментальное исследование). Автореф. дис. канд. мед. наук. Днепропетровск, 1976.
7. *Ионова В.Г.* Патогенетические аспекты гемореологических нарушений при ишемических сосудистых заболеваниях мозга. Докт. дисс., М., 1994.
8. *Кухтевич И.И., Животоцук В.С.* В кн.: Материалы межобластной научно-практической конференции по сосудистым заболеваниям головного мозга, посвященной 30-летию Костромского общества невропатологов и психиатров. Кострома, 1984, с.99.
9. *Малая Л.Т., Микляев И.Ю., Кравчун П.Г.* Микроциркуляция в кардиологии. Харьков, 1977.
10. *Мартынов Ю.С., Гирич Т.И., Кунцевич Г.И. и др.* Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 1998, 98, 8, с.14.
11. *Davis E.* *Bibl. Anat.* 1972, 11, p.223.
12. *Kilpatrick T.J., Matcovich L., Davis S.M. et al.* *Stroke.* 1993, 24, 12, p.1945.
13. *Weksler B.B.* *Curr. Opin Neurol.* 1995, 8, 1 D, p. 38.
14. *Yatsu F.M., Pettigrew L., Grotta J. J.* *Cerebrovascular Survey report*, 1, NDS, USA, 1985, p.209.

УДК 616.24-08-036.76+616-008.9

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ
ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРА**

Л.Г. Симонян

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

Ключевые слова: лазерная терапия, хронический обструктивный бронхит, бронхит

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) выделяется среди других бронхолегочных заболеваний значительной распространенностью и неблагоприятным прогнозом [3,5]. Проявления ХОБ возникают вследствие развития хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Биомаркерами воспалительной активности нейтрофилов являются высокая активность миелопероксидазы и генерация активных форм кислорода, в целом отражающие дисбаланс в системе оксидаза — антиоксидаза. Повышенная протеолитическая активность в очаге воспаления слизистой дыхательных путей приводит к деструкции связи коллаген — эластин. При этом активизируются фибробласты, разрастается соединительная ткань, деформируются и облитерируются мелкие бронхи. Это основные процессы, которые развиваются при ХОБ, вследствие чего формируется необратимая обструкция дыхательных путей. Для больных ХОБ характерны признаки как обратимой, так и необратимой обструкции. Обратимый характер обусловлен обострением болезни и активизацией воспалительного процесса в дыхательных путях, что может привести к спазму гладкой мускулатуры дыхательных путей и дальнейшему повышению продукции бронхиального секрета [8].

Арсенал медикаментозных средств, применяемых при лечении хронического бронхита, постоянно пополняется новыми лекарственными препаратами. Вместе с тем далеко не всегда удается получить желаемый эффект. У многих больных ХОБ клиническое улучшение после стационарного лечения не сопровождается восстановлением иммунного статуса, вентиляции легких, гемодинамики в малом круге кровообращения, что создает предпосылки для новых обострений заболевания [2,4].

Все это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению больных ХОБ. Один из перспективных методов лечения ХОБ это применение лазерного излучения, которое оказывает многостороннее лечебное действие: антимикробное, противовоспалительное, иммуностимулирующее, сосудорасширяющее и стимулирующее регенерационную способность биологических тканей [6,9,10,12,13]. Кроме того, лазерное излучение также нормализует микроциркуляцию, снижает проницаемость сосудистых стенок, повышает содержание кислорода в тканях, улучшает бронхиальную проходимость [1,7,11].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности применения низкоинтенсивного полупроводникового лазера в комплексном лечении больных ХОБ.

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 40 больных ХОБ (22 мужчины и 18 женщин) в возрасте: от 40 до 50 лет — 10, от 50 до 60 лет — 16, старше 60 лет — 14 больных.

Больные ХОБ получали медикаментозное лечение (бронхолитики, муколитики, антибактериальные препараты), а также лазерную терапию.

В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 2 группы: I — больные, получившие медикаментозную терапию, II — медикаментозную терапию в сочетании с лазерной. Использовали лазерный терапевтический аппарат «Спектр» (длина волны $0,89 \pm 0,02$ мкм). Число сеансов — 10, частота — 1 в течение суток.

Помимо общеклинического обследования, у больных изучали функцию внешнего дыхания (ФВД) в покое на аппарате „Метатест“. Все клинико-лабораторные исследования проводили до и после лечения. Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Оценка клинических данных показала, что в момент поступления почти у всех больных отмечался кашель, причем у 12,5 % кашель носил сухой характер, у 87,5 % влажный с выделением большого количества мокроты. Одышка наблюдалась у 90 % больных, повышение температуры тела — у 65 %. При аускультации у 72,5 % больных выслушивались сухие хрипы, влажные хрипы — у 27,5 % (табл 1).

Таблица 1

Динамика клинических признаков у больных ХОБ

| Клинические признаки | I группа | | | | II группа | | | | Суммарные данные | | | |
|----------------------|------------|------|---------------|------|------------|------|---------------|------|------------------|------|---------------|------|
| | до лечения | | после лечения | | до лечения | | после лечения | | до лечения | | после лечения | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Кашель | | | | | | | | | | | | |
| сухой | 3 | 7.5 | - | - | 2 | 5 | - | - | 5 | 12.5 | - | - |
| влажный | 17 | 42.5 | 7 | 17.5 | 18 | 45 | 2 | 5 | 35 | 87.5 | 9 | 22.5 |
| Мокрота | | | | | | | | | | | | |
| слизистая | 15 | 37.5 | 6 | 15 | 15 | 37.5 | - | - | 30 | 75 | 6 | 15 |
| гнойная | 5 | 12.5 | 2 | 5 | 5 | 12.5 | 1 | 2.5 | 10 | 25 | 3 | 7.5 |
| Одышка | 19 | 47.5 | 8 | 20 | 17 | 42.5 | 5 | 12.5 | 36 | 90 | 13 | 32.5 |
| Субфебрилитет | 12 | 30 | 3 | 7.5 | 14 | 35 | - | - | 26 | 65 | 3 | 7.5 |
| Хрипы | | | | | | | | | | | | |
| сухие | 15 | 37.5 | 9 | 22.5 | 14 | 35 | 5 | 12.5 | 29 | 72.5 | 14 | 35 |
| влажные | 5 | 12.5 | 3 | 7.5 | 6 | 15 | 2 | 5 | 11 | 27.5 | 5 | 12.5 |

На фоне проводимого лечения раньше других признаков уменьшались сухой кашель, потливость, общая слабость. У больных II группы (комплексное лечение) улучшение клинических данных происходило в более ранние сроки, чем у больных I группы (медикаментозная терапия). У больных II группы улучшение наступало на 4-6-й день проводимой терапии, тогда как в I группе только на 8-10-й день.

Оценка показателей ФВД достоверно указывает на лучшие результаты у больных II группы, по сравнению с I (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей ФВД под влиянием лечения у больных ХОБ

| Показатели ФВД | II гр. (ЛТ+ МТ) n=20 | | I гр. (МТ) n=20 | |
|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| ЖЕЛ (в %) | 55 ± 8,4 | 83 ± 9,9 P ₁ < 0,02 | 52 ± 7,2 | 70 ± 8,0 P ₂ < 0,05 |
| ОФВ ₁ (в мл) | 1120 ± 226,7 | 1407 ± 272,1 P ₁ > 0,2 | 1015 ± 213,8 | 1250 ± 254,4 P ₂ > 0,5 |
| ОФВ ₁ /ДЖЕЛ (в %) | 29 ± 5,0 | 36 ± 3,3 P ₁ < 0,05 | 27 ± 7,4 | 30 ± 8,8 P ₂ > 0,5 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (в %) | 60 ± 2,6 | 56 ± 2,4 P ₁ > 0,2 | 58 ± 2,6 | 52 ± 2,5 P ₂ < 0,05 |

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких,
 ОФВ₁ – объем форсированного выхода за 1-ю секунду,
 ДЖЕЛ – должная жизненная емкость легких,
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;
 P₁, P₂ – по сравнению с данным до лечения
 ЛТ – лазерная терапия
 МТ – медикаментозная терапия

Данные табл. 2 свидетельствуют, что уменьшение обструктивных изменений, улучшение бронхиальной проходимости под влиянием комплексной терапии в сочетании с лазером выражено, чем при медикаментозной.

Таким образом, установлено, что лечение ХОБ сочетанием медикаментозной и лазерной терапии является наиболее эффективным, что можно считать основанием к широкому применению низкоинтенсивного лазера в комплексной терапии при обструктивном бронхите.

Поступила 16.11.99

ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՕԲՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ԲՐՈՆԽԻՏՈՎ ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ԲՈՒԺՈՒՄԸ ՑԱՏՐ ԻՆՏԵՆՍԻՎ ԼԱԶԵՐԻ ԿԻՐԱՍՄԱՄԸ

Լ.Հ.Սիմոնյան

Հետազոտվել է խրոնիկական օբստրուկտիվ բրոնխիտով 40 հիվանդ: Հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի: Առաջին խումբը ստացել է դեղորայքային, երկրորդը՝ դեղորայքից բացի ստացել է նաև լազերային բուժում:

Պարզվել է լազերային բուժման արդյունավետությունը խրոնիկական օբստրուկտիվ բրոնխիտով հիվանդների մոտ:

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS WITH APPLICATION OF LOW INTENSITY LASER

L.H.Simonyan

40 patients with chronic obstructive bronchitis were examined and treated. Combined treatment including lazer radiation produced good results. Lazer therapy improved bronchial permeability and clinical symptoms. Lazer radiation interacted well with pharmacological therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Замотаев И.П., Мамонтова Л.И., Заволовская Л. И.* Клин. мед., 1990, 1, с. 66.
2. *Кевин П., Стулбарг Ф.М.С.* Пульмонология, 1994, 2, с. 6.
3. *Палеев Н.Р., Ильченко В.А.* Болезни органов дыхания (под ред. Н.Р. Палеева), т.3. М., 1990, с. 110.
4. *Прозорова Г.Г., Сильвестеров В.П., Символков С.И., Никитин А.В.* Тер. архив, 1997, 10, с. 34.
5. *Путов Н.В., Федосеев Г.Б.* В кн. Руководство по пульмонологии Л., 1984, с. 89.
6. *Ракита Д.Р., Урясьев О.М., Гермаш В.Я. и др.* Тер. архив, 1997, 12, с. 49.
7. *Чернушенко Е.Ф., Дзюблик А.Е., Найда И.В.* Клин.мед., 1991, 12, с. 51.
8. *Чучалин А.Г.* Хронический обструктивный бронхит. Тер. архив, 3, 1997, с. 5.
9. *Штальмах Н.И., Филиппов С.М.* Врач. дело, 1981, 7, с. 4.
10. *Bahn J.* Akupunktur, 1983, 11, s. 23.
11. *Kamikawa K., Kyoto J.* Lazer. Bolonda, 1986.
12. *Liertzer H., Ditsch Z.* Akupunktur, 1980, 23, s. 36.
13. *Pothmann R.* Akupunktur, 1985, 11, s. 33.

ВЛИЯНИЕ СПЕЛЕОТЕРАПИИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

С.С. Дагбашян

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

Ключевые слова: бронхиальная астма, перекисное окисление липидов, спелеотерапия

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Ее распространенность составляет от 5 до 10% популяции [11]. Несмотря на определенные успехи в лечении этого заболевания, число тяжелых форм и смертность от БА продолжают оставаться высокой [9], что определяет медико-социальное значение БА и обуславливает необходимость дальнейшего изучения ее патогенеза, а также поиска новых методов диагностики и лечения [5].

Важнейшим фактором, определяющим механизм патогенеза БА, является перекисное окисление липидов (ПОЛ) ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов в клеточных мембранах.

Установлено, что такие факторы, как воспаление, гипоксия, инфекция вызывают активацию ПОЛ, являющегося одним из важнейших механизмов регуляции состояния мембран клеток. Известна роль активации ПОЛ в повышении реактивности бронхов [6], нарушении бронхиальной проходимости и барьерной функции стенки бронхов в результате повреждения ферментов клеточных мембран [9]. Данные литературы свидетельствуют, что при БА отмечается усиление активности ПОЛ и снижение антиоксидантной системы [1-3,7].

У больных БА нарушаются механизмы регуляции скорости свободнорадикальных реакций, в результате чего в органах и крови накапливаются токсичные продукты ПОЛ, которые разобщают окислительное фосфорилирование, нарушают целостность биологических мембран [4].

Лечение больных БА — процесс длительный, и детально разработанная медикаментозная терапия, к сожалению, не всегда эффективна. Качественно новым подходом к лечению таких больных является дополнительное применение спелеотерапии [10].

Нами поставлена цель — изучить влияние микроклиматических факторов подземной лечебницы соляных шахт г.Еревана на интенсивность ПОЛ при БА.

Материал и методы

Под наблюдением находились 45 больных БА (24 мужчины и 21 женщина) в возрасте 30-40 лет — 12, 41-50 — 17, старше 50 лет — 16 больных. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Все клинико-лабораторные и биохимические исследования проводились до и после проводимого лечения. Лечение включало курс спелеотерапии, продолжительностью 30 дней, в течение которого больные получали 22 спелеопроцедуры. Одновременно также назначалась и медикаментозная терапия.

Определение активности перекисления липидов проводилось в эритроцитарных мембранах по реакции малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой. Содержание липидных перекисей рассчитывали по коэффициенту мольной экстинкции малонового диальдегида и выражали в нмоль/л [4]. Полученные данные обработаны с помощью биометрических методов по критерию Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При поступлении больные жаловались на удушье — 88,9%, кашель — 66,7%, затрудненное дыхание — 82,2%. Аускультативно — жесткое дыхание, на фоне которого выслушивались рассеянные сухие свистящие хрипы.

Выявлено, что реакция на пребывание в подземной лечебнице в течение первых процедур определяет эффективность спелеотерапии в целом. Наибольшие изменения наблюдались в течение первых пяти спелеопроцедур, независимо от их длительности. У большинства больных уже с первых процедур отмечалось уменьшение кашля, одышки, улучшение дренажа мокроты, уменьшались хрипы в легких.

Результаты наших исследований показали, что БА характеризуется заметным (статистически достоверным) увеличением интенсивности процессов ПОЛ ($416,1 \pm 20,8 \text{ нмоль/л}$ против контрольного $313,4 \pm 25,2 \text{ нмоль/л}$), что согласуется с литературными данными [1–3].

После лечения с применением спелеотерапии наблюдалось значительное снижение скорости процессов ПОЛ ($343,4 \pm 8,1 \text{ нмоль/л}$) с одновременным улучшением клинической картины БА.

Таблица

Интенсивность ПОЛ в эритроцитарных мембранах в зависимости от степени тяжести БА (нмоль/л)

| Практически здоровые | Легкая степень | | Средняя степень | |
|--------------------------|--|---|--|--|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| $313,4 \pm 25,2$ n-20 | $345,6 \pm 12,8$ $P_1 > 0,2$ n-7 | $320,8 \pm 6,6$ $P_2 > 0,5$ $P_3 < 0,05$ n-6 | $498,3 \pm 24,8$ $P_1 > 0,001$ n-6 | $385,3 \pm 10,1$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,001$ n-7 |

Примечание. P_1 — по сравнению данных до лечения со здоровыми, P_2 — по сравнению данных после лечения со здоровыми, P_3 — по сравнению данных до лечения с данными после лечения

Нами также проведены исследования интенсификации ПОЛ в зависимости от степени тяжести БА (таблица). При этом у больных со средней степенью тяжести заболевания наблюдается более высокое содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах по сравнению с больными с легкой степенью тяжести. Основываясь на этом, можно сказать, что существует определенная закономерность между степенью тяжести БА и интенсивностью реакций ПОЛ. Следует отметить, что спелеотерапия в сочетании с медикаментозным лечением

приводит к более существенным изменениям интенсивности ПОЛ во всех изученных группах больных. Причем, у больных с легкой степенью тяжести имеет место почти полная нормализация показателя, а у больных со средней степенью тяжести отмечается лишь тенденция к снижению интенсивности ПОЛ.

Таким образом, из вышеизложенного можно заключить, что при БА происходит значительное (статистически достоверное) усиление процессов ПОЛ в эритроцитарных мембранах. Проводимая медикаментозная терапия в сочетании со спелеотерапией приводит к нормализации как клинического состояния, так и уровня биохимических показателей.

Поступила 16.11.99

ԱՆՉԱՎԱՐՈՒԺՈՒԹՅԱՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼԻՊԻԴՍԵՅԻՆ ԳԵՐՕՔՍԻԳԱՑՄԱՆ ՎՐԱ ԲՐՈՆԽԻԱԼ ԱՍԹՄԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ս.Ս. Դաղբաշյան

Կլինիկական անձալարուժական հիվանդանոցում հետազոտվել է 45 բրոնխիալ ասթմայով հիվանդ: Բուժման տևողությունը եղել է 30 օր, որի ընթացքում հիվանդները 22 անգամ գտնվել են հիվանդանոցի ստորգետնյա բաժանմունքում: Լիպիդների գերօքսիդացման ակտիվությունը որոշվել է բուժումից առաջ և հետո: Պարզվել է, որ բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների էրիթրոցիտների թաղանթներում լիպիդների գերօքսիդացման բարձր ակտիվությունը զգալիորեն կանոնավորվել է անձալարուժությունից հետո:

THE EFFECT OF SPELEOTHERAPY ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION AT BRONCHIAL ASTHMA

S.S. Daghbashyan

45 patients with bronchial asthma were examined in the clinical speleotherapeutic hospital. Treatment duration was 30 days; during these days each patient visited the underground department for 22 times. Lipid peroxidation activity was measured before and after the treatment. It was revealed that in erythrocyte membranes of asthmatic patients lipid peroxidation activity was high and significantly normalized due to speleotherapeutic correction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амадуни В.Г., Карагезян К.Г., Сафарян М.Д. Тер. архив., 1980, 3, с. 96.
2. Амадуни В.Г., Егоян А.К., Нариманов М.З. Тер. архив, 1989, 3, с.34.
3. Амадуни В.Г., Сафарян М.Д. Тер. архив, 1986, 4, с.23.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов биологических мембран. М., 1972.
5. Жмуров В.А., Лапик С.В., Попова Т.В. Пульмонология, 1995, 4, с.60.
6. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М., 1984.
7. Олеханович В.М. Клиническое значение показателей обмена и перекисидации липидов в плазме крови в мембранах эритроцитов при бронхиальной астме у детей. Автореф. дисс. канд.мед.наук. Свердловск, 1979.
8. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Тер. архив, 1991, 3, с.74.
9. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Мамедов Д.Г. и др. Тер. архив, 1989, 5, с.99.
10. Хамзамулин Р.О. Высокогорная спелеотерапия бронхиальной астмы. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1990.
11. Barness P. J. Allergy Clin. Immunol., 1989, 83, 6, p.1013.

УДК 616.24-036.12: 616.124.3-008.1-07]-085.225.2

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Р.Р.Франгулян

*/Медицинское объединение "Диагностика"/
375078 Ереван, Маркаряна 6/1*

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, правый желудочек, диастолическая функция, эхокардиография, энап

Внедрение в клиническую практику ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) стало важным достижением клинической фармакологии 90-х годов. Обладая уникальным спектром клинических и гемодинамических эффектов, эти препараты заняли ведущее место среди средств лечения больных гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью [1,2,10]. Однако до сих пор остаются нерешенными вопросы применения ингибиторов АПФ при лечении сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ингибитора АПФ энапа на диастолическую функцию правого желудочка (ПЖ) на ранних стадиях формирования ХОЗЛ.

Материал и методы

Обследовано 24 больных (средний возраст 39,2 года) ХОЗЛ легкого течения. Тяжесть течения ХОЗЛ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества по объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁): при легкой степени ОФВ₁ ≥ 70%, при средней ОФВ₁ – 50–69% и при тяжелом течении ОФВ₁ < 50% должной величины [4]. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц аналогичного возрастного состава. Критериями включения в группу наблюдения явились отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, и отягощенного аллергологического анамнеза. Энап назначали по 2,5 мг/сут однократно утром в течение 4 недель на фоне стандартной медикаментозной терапии ХОЗЛ (бронхолитики в ингаляциях, секретолитики) [5].

Ультразвуковое исследование сердца производилось на аппаратах Sonos - 100 (Hewlett Packard) и Ultramark-9 по стандартной методике [3]. При анализе доплеровского спектра диастолического наполнения рассчитывали следующие параметры: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ПЖ (Е), максимальную скорость предсердного наполнения (А), их отношение (Е/А), ин-

тегралы скорости потока раннего и позднего наполнения ПЖ (E_i и A_i), время ускорения кровотока в раннюю диастолу (AT), время замедления кровотока в раннюю диастолу (DT), время изометрического расслабления (IVRT) и фракцию предсердного наполнения (ФПН) по формуле: $ФПН = A_i / (E_i + A_i)$. Систолическую функцию ПЖ оценивали по его фракции выброса (EF), процентному укорочению переднезаднего размера ПЖ (ΔS) и по скорости укорочения циркулярных волокон ПЖ (V_{cf}). Все измерения выполнены не менее чем в 5 сердечных циклах и усреднены.

Эхокардиографические исследования проводили до назначения энапа и через 4 недели приема препарата.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы Excel 4,0 с использованием стандартных методов вариационной статистики, а также вычислением критерия t Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены эхокардиографические показатели систолической и диастолической функции ПЖ у больных ХОЗЛ и здоровых (контроль). Анализ полученных данных показал, что у больных ХОЗЛ на фоне ненарушенной систолической функции ПЖ выявлены значительные изменения ряда временных и скоростных параметров диастолического наполнения ПЖ. Наблюдалось достоверное снижение всех скоростных показателей пика E, отражающего период раннего наполнения. В то же время у этих больных отмечено увеличение скорости пика A, что свидетельствует об увеличении вклада предсердия в наполнение ПЖ. Выявлено также значительное повышение DT (в среднем на 20%) — показателя, характеризующего жесткость полости ПЖ, и IVRT (в среднем на 58%), отражающего процесс активного расслабления ПЖ.

Таблица

Доплер-эхокардиографические показатели функции ПЖ у здоровых лиц и больных ХОЗЛ ($M \pm m$)

| Показатель | Здоровые лица (n = 20) | Больные ХОЗЛ (n = 24) |
|------------------|---------------------------|--------------------------|
| E, см/с | 51,5 ± 1,7 | 47,6 ± 1,2 |
| A, см/с | 36,7 ± 1,4 | 43,5 ± 2,1* |
| E/A | 1,4 ± 0,1 | 1,09 ± 0,07* |
| E_i | 8,6 ± 0,4 | 8,1 ± 1,2 |
| A_i | 2,8 ± 0,7 | 3,4 ± 0,9 |
| ФПН, % | 24,5 ± 1,2 | 29,5 ± 1,9* |
| DT, мс | 187,1 ± 6,3 | 225,8 ± 5,2* |
| AT, мс | 85,8 ± 2,4 | 90,5 ± 3,1 |
| IVRT, мс | 56,6 ± 8,9 | 89,4 ± 7,1* |
| EF, % | 56,7 ± 2,1 | 57,2 ± 3,2 |
| ΔS , % | 29,1 ± 1,3 | 28,4 ± 1,8 |
| V_{cf} , окр/с | 1,14 ± 0,03 | 1,13 ± 0,05 |

* Достоверность различий между показателями контрольной группы и больных ХОЗЛ

На рис. 1 и 2 представлена динамика скоростных и временных параметров диастолического наполнения ПЖ на фоне лечения энапом в течение 4 недель. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что прием препарата приводит к достоверному возрастанию максимальной скорости раннего диастолического наполнения ПЖ (Е) на 12%, к снижению максимальной скорости предсердного наполнения (А) на 14,5%. Соотношение Е/А возросло, составив $1,42 \pm 0,7$. В результате лечения энапом DT и IVRT достоверно снижаются соответственно на 14,7 и 32,7 %.

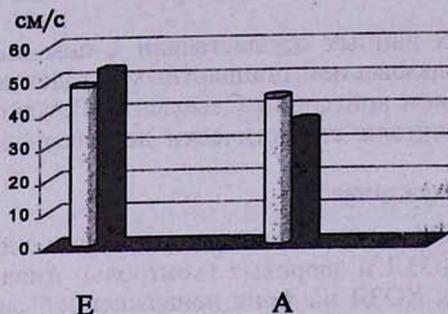


Рис. 1. Динамика скоростных показателей диастолического наполнения ПЖ (Е, А) под влиянием лечения энапом
 ■ — до лечения ■ — после лечения

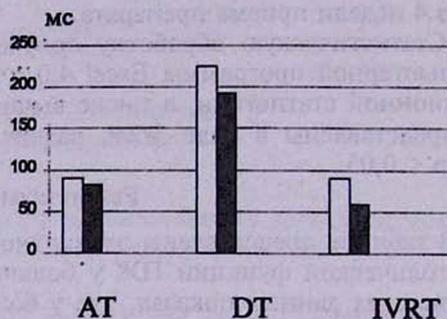


Рис. 2. Динамика временных показателей диастолического наполнения ПЖ под влиянием лечения энапом у больных ХОЗЛ
 □ — до лечения ■ — после лечения

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что на ранних стадиях ХОЗЛ имеет место диастолическая дисфункция ПЖ, выражающаяся в нарушении процессов активного расслабления ПЖ и перераспределении пассивного диастолического наполнения в сторону систолы предсердий. Существенное увеличение DT и IVRT является отражением повышения жесткости полости ПЖ и уменьшения его растяжимости. В соответствии с существующими экспериментальными данными ренин-ангиотензинная система играет важную роль в пролиферации соединительнотканых элементов с непропорциональным увеличением содержания коллагена в миокарде и стенке сосудов с уменьшением их эластичности и податливости [6,9].

Можно предположить, что улучшение диастолической функции миокарда на фоне лечения энапом является следствием устранения известного митогенного эффекта ангиотензина II в отношении фиброзной ткани и изменения соотношения между миоцитами и коллагеном в пользу миоцитов [7,8].

В заключение следует отметить, что уже на начальных стадиях ХОЗЛ является диастолическая дисфункция ПЖ. Применение энапа оказывает нормализующее действие на диастолическую функцию ПЖ на ранних стадиях развития ХОЗЛ.

Поступила 21.01.00

**ԱՆՎԻՏԵՆՉԻՆ ՓՈԽԱԳՐՈՂ ՖԵՐՄԵՆՏԻ ԻՆՀԻԲԻՏՈՐԻ
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՉ ՓՈՐՈՔԻ ԴԻՍՍՏՈԼԻԿ ՅՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՎՐԱ՝
ԹՈՔԵՐԻ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՕՐԲՍՏՐՈՒԿՏԻՎ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ
ՀԻՎԱՆԳՆԵՐԻ ՄՈՏ**

Ռ.Ռ. Ֆրանգույան

Թորքերի խրոնիկական օրստրուկտիվ հիվանդությունների վաղ ցշաններ ունեցող 24 հիվանդների մոտ դոպլեր-արձագանքաարտագրական մեթոդով ուսումնասիրվել է էնապի ազդեցությունը (օրեկան 2,5 մգ, 4 շաբաթվա ընթացքում բուժումից հետո) աչ փորոքի դիաստոլիկ ֆունկցիայի վրա:

Բուժման արդյունքում նկատվել է աչ փորոքի դիաստոլիկ ֆունկցիայի հավաստի լավացում, որն ամենայն հավանականությամբ սլայմանավորված է սրտանկանի վրա էնապի անմիջական ազդեցությամբ:

EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON RIGHT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

R.R. Frangulyan

Right ventricular (RV) diastolic function was studied by doppler-echocardiography before and after treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor enap (2,5 mg/daily, for 4 weeks) in 24 patients with mild chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

Results indicate that enap causes a significant improvement of RV diastolic function in patients with COPD, which can be associated with the direct action of the angiotensin converting enzyme inhibitor on the myocardium.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гургенян С.В., Адамян К.Г., Ватинян С.Х. и др. Кардиол., 1998, 7, с.7.
2. Добротворская Т.Е., Супрун Е.К., Шуков А.А. Кардиол., 1994, 6, с.106.
3. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М., 1981.
4. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am.J.Respir.Crit.Care Med., 1995, 152, p.77.
5. Calverley P., Pride N. Chronic obstructive pulmonary disease. London, Chapman & Hall, 1995.
6. Dubus I., Samuel J. L., Swynghedau W.B. Eur. Heart J., 1993, 14, p.76.
7. Ehlers M.R.W., Riordan J.F. Biochemistry, 1989, 28, p.5311.
8. Fabris B., Chen B., Pupic V. et al. J. Cardiovasc.Pharmacol., 1990, 15, p.6.
9. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Circulation, 1993, 87, p.1816.
10. Wiseman L.R., McTavishi D. Drugs, 1994, 48, p.71.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

В.Б.Акунц

*/Национальный институт здравоохранения МЗ РА,
кафедра клинической аллергологии/
355051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: бронхиальная астма, пищевая аллергия, элиминация

Аллергически предрасположенный детский организм является чувствительным маркером в процессе контакта с пищевыми продуктами. У детей с приемом в первый раз в жизни пищи развивается сенсibilизация к определенным продуктам, а бронхиальная астма является своеобразной ответной реакцией макроорганизма на контакт с аллергеном, которая выражается комплексом сложных иммунных процессов в организме больного [4,5,7,8,10,11,14,15,17].

Развитие атопической астмы в детском возрасте обусловлено формированием гиперчувствительности к экзогенным аллергенам неинфекционного происхождения. У 82% таких больных выявляется сенсibilизация к домашней пыли, у 30% детей — к пыльце растений. Этиологическая структура пыльцевой бронхиальной астмы разнообразна в разных климато-географических зонах. Значительно реже (15%) причиной приступов бронхиальной астмы считаются пищевые аллергены (рыба, цитрусовые, шоколад), являющиеся у 2,8% детей единственной причиной обострения.

По литературным данным [16], пищевая сенсibilизация может быть частой причиной астмы у детей раннего возраста, коррелирующая с атопическим дерматитом и повышенным уровнем сывороточного IgE [12,15].

Установлено [6-8,10], что у детей раннего возраста пищевые продукты играют важную роль в этиологии заболевания. У 92% детей с пищевой сенсibilизацией наблюдаются сопутствующие патологические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Однако пищевая аллергия у детей с бронхиальной астмой редко бывает единственной причиной в этиологической структуре этого заболевания. Установлено, что чаще встречается сенсibilизация к белковым пищевым продуктам (яйца, рыба, коровье молоко, арахис и т.д.). Существует мнение [18], что пищевая аллергия в раннем возрасте является предвестником развития в последующем аллергического ринита или бронхиальной астмы.

Интересно отметить, что путь проникновения аллергена в организм больного влияет на стимуляцию тех или иных иммуноглобулинов. Так, алиментарный путь сенсibilизации стимулирует продукцию IgG, в то время как респираторный путь — преимущественно IgE. Это можно объяснить тем, что IgE синтезируются в основном в лимфоидной ткани респираторного тракта, а IgG — главным образом в лимфоидной ткани кишечника [4,13,15].

Если у ребенка регулярно возникают сильные приступы бронхиальной астмы после употребления в пищу определенных продуктов (орехи, мед, шоколад, пшеничные продукты и т.д.), кожные пробы с соответствующими антигенами должны быть положительными, что может служить подтверждением диагноза пищевой аллергии. Однако в этиологической диагностике пищевой аллергии не всегда кожные аллергические пробы дают адекватные результаты. Проблема диагностирования пищевой аллергии у детей в настоящее время остается нерешенной, особенно при бронхиальной астме. Исходя из этого, на наш взгляд, необходимо подчеркнуть важную роль сбора подробного аллергологического анамнеза и ведение пищевого дневника больных с бронхиальной астмой, что дает возможность установления причинно-следственных связей и в какой-то мере облегчает проблему специфической диагностики. Пищевые антигены, поступая в кровоток, могут провоцировать аллергическую реакцию, и в частности приступ бронхиальной астмы. Достоверная реализация этиологического диагноза представляет значительные трудности. При определении сенсibilизации к пищевым продуктам у детей с бронхиальной астмой мы пользовались следующими методами.

Аллергологическим анамнезом мы не только определяли отдельные эпизоды обострений бронхиальной астмы от приема того или иного пищевого продукта, но и выявляли тот список пищевых продуктов, которыми часто пользовался ребенок. Результаты анамнеза сопоставляли с данными, которые были зафиксированы в пищевом дневнике больного. В анамнезе обращалось внимание и на факт появления дискомфорта в области желудка ребенка, который появлялся после приема подозреваемого продукта и перед приступом удушья.

Ниже приводим примерную форму пищевого дневника.

| Дата | Перечисление применяемых продуктов | Вид и время клинических проявлений | | | |
|------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------|------------|
| | | кожа | дыхательная система | пищеварительная система | примечания |
| | | | | | |

При ведении пищевого дневника были учтены следующие условия:

1. Дневник должен вестись при использовании диеты, состоящей из постоянного отобранного врачом набора пищевых продуктов. В этот набор включаются только продукты и блюда из неспецифической гипоаллергенной диеты.
2. Необходимо полное исключение из диеты пищевых продуктов, "виновность" которых уже установлена анамнестически, а также в процессе ведения дневника.
3. При клиническом проявлении пищевой аллергии ведение пищевого дневника должно начинаться после достижения частичной ремиссии путем активной терапии.
4. Во время ведения пищевого дневника запрещается прием кортикостероидных препаратов и антигистаминных средств.

Пищевой дневник необходимо вести не менее 1–2 месяцев, и не реже 1 раза в неделю должен проводиться анализ полученных данных.

Нами у 1192 детей с бронхиальной астмой, помимо ведения дневника, по необходимости были проведены скарификационные, внутрикожные аллергические пробы по известной методике, которые оценивались линейкой, пред-

ложенной нами. Таким образом, мы не только упростили процесс оценки степени выраженности кожных аллергических проб, но и унифицировали подходы к оценке полученных результатов [2].

С целью установления сенсибилизации к «виновному» продукту, помимо других аллергологических исследований, исходя из клинических показаний, в 42 случаях из 588 была проведена реакция Праустница-Кюстнера с разными пищевыми аллергенами. В роли реципиента был один из родителей ребенка, который в аллергологическом отношении был абсолютно здоровым.

Для постановки кожных аллергических проб нами были использованы пищевые аллергены, изготовленные в лаборатории аллергологии в Софии под руководством профессора Б.Петрунова. При выборе этого сотрудничества мы исходили из той общности, которая имеется между болгарской и армянской кухней. Кроме того, были использованы инфекционные и неинфекционные аллергены российского производства (табл. 1).

Таблица 1

Результаты кожных аллергических проб с инфекционными и неинфекционными аллергенами

| Вид аллергена | Количество положительных проб | |
|---------------|-------------------------------|--------------|
| | абс. | % |
| Бактериальный | 1545 | 51.6 |
| Бытовой | 610 | 20.4 |
| Пищевой | 588 | 19.6 |
| Пыльцевой | 146 | 4.9 |
| Эпидермальный | 106 | 3.5 |
| ВСЕГО | 2995 | 100.0 |

У 1192 детей, больных бронхиальной астмой, получены 2995 положительных кожных аллергических реакций (табл. 1) с инфекционными и неинфекционными аллергенами. Из данных табл.1 следует, что по частоте положительных реакций первое место заняли бактериальные аллергены, затем бытовые и пищевые. Реже отмечались положительные реакции с пыльцевыми и эпидермальными аллергенами. Полученные результаты говорят о сравнительно высоком удельном весе пищевой аллергии при бронхиальной астме у детей. Из полученных положительных реакций только в 33 случаях из 104 гиперчувствительность к пищевым аллергенам была моновалентной, в остальных случаях — поливалентной, либо сочеталась с другими видами аллергии. Это дало основание предположить, что пищевая аллергия в детском возрасте играет важную роль, ибо ребенок со дня рождения в первую очередь тесно контактирует с пищевыми аллергенами.

Пищевые продукты у наблюдаемых больных вызывали не только обострение бронхиальной астмы (непосредственное влияние), но и оказывали косвенное влияние на организм: прием «виновного» аллергена вызывал то или иное аллергическое проявление с последующим развитием затрудненного дыхания (табл. 2).

Частота клинических вариантов пищевой аллергии у больных бронхиальной астмой

| Клинические варианты | абс. | % |
|--|------|-------|
| Рвота, диарея | 2 | 1.9 |
| Малокровие, отек, астения | 3 | 2.9 |
| Крапивница, отек Квинке | 23 | 22.1 |
| Мигрень | 2 | 1.9 |
| Ринит, бронхиальная астма | 42 | 40.4 |
| Аллергический дерматит | 17 | 16.4 |
| Экзема | 8 | 7.7 |
| Кожные проявления экссудативного диатеза | 7 | 6.7 |
| ВСЕГО | 104 | 100.0 |

Из табл.2 следует, что в подавляющем большинстве случаев пищевые аллергены вызывали обострение бронхиальной астмы и ринита, на втором месте по частоте — крапивница и отек Квинке, на третьем — аллергический дерматит, затем экзема, кожные проявления экссудативного диатеза, малокровие, отеки, астения, рвота, диарея, мигрень. Пищевые аллергены, вызывающие кожные проявления, играли роль провоцирующего фактора в процессе возникновения бронхоспазма. Доказательством этого был и тот факт, что после элиминации пищевых аллергенов базисное лечение было более успешным и улучшение у больных наступило в более короткий срок.

В списке пищевых аллергенов ведущее место занимал яичный белок (11.6%), яичный желток (10.7%), шоколад (10%), коровье молоко (7.7%), апельсины (12.6%), мед (7.3%), морковь (7.3%), мандарины (6.6%), помидоры (5.3%), виноград белый (4.42%), гранат (2.2%), телятина (1.7%). Реже отмечались случаи аллергии к следующим пищевым продуктам: виноград черный (0.8%), персики (0.7%), черный перец (1.2%), хек (0.7%), треска (0.5%), скумбрия (1.2%), грецкие орехи (0.8%), клубника (0.3%), фасоль (1.4%), брынза (1%), свинина (1.2%), баранина (0.3%), чечевица (0.2%), кофе (0.2%), лук (0.2%), черешня (0.2%), королек (0.2%), картофель (0.2%), красный перец (0.2%), говядина (0.3%). Интересно отметить случаи аллергии к продуктам, описания которых мы не встретили в доступной нам литературе, — к ишхану (0.3%) и тмину обыкновенному (*Saquin Carvi*) (0.5%). Приводим случай из нашей практики.

Девочка С. 12 лет заболела бронхиальной астмой в 11.6 лет. При поступлении жаловалась на сильные приступы удушья, аллергический насморк и аллергический конъюнктивит. Ухудшение наблюдалось дома круглогодично в ночное время. Приступы всегда возникали во время изготовления дома бастурмы. Ребенок жил в однокомнатной квартире с родителями и младшим братом (отец круглый год занимался изготовлением бастурмы в условиях тесной квартиры). В анамнезе отмечалось обострение приступов удушья не только после приема бастурмы, но и при ее изготовлении. При постановке кожных аллергических проб были получены резкоположительные (++++) реакции. Провокационный назальный тест дал резкоположительный ответ. После элиминации аллергена и проведения курса гистаглобулинотерапии приступы прекратились. В настоящее время больной 37 лет, замужем,

имеет двух здоровых детей. После элиминации на протяжении 25 лет приступы удушья не повторялись несмотря на то, что несколько раз в год она переносила простудные заболевания.

Через 25 лет больная подвергалась кожным аллергическим пробам и провокационному назальному тесту. В обоих случаях получены сомнительные результаты (\pm).

Приведенный случай свидетельствует, что влияние антигена на организм больного происходило комбинированно — ингаляционным путем и через желудочно-кишечный тракт. Аллергия имела моновалентный характер. Благоприятный исход можно объяснить созданием нормальных условий для больной.

В случаях, когда методами специфической диагностики уточняли наличие пищевой аллергии, мы проводили элиминационную терапию. При пищевой аллергии избежать антигена легче, поэтому элиминация является основой терапии. Соблюдение строгой диеты всегда имеет определенные трудности, которые, усложняя социальный статус больного, все же не должны служить помехой в реализации элиминации. Эта проблема приобретает особую актуальность при возникновении острых тяжелых реакций на пищевые аллергены. Кроме «виновных» аллергенов, из пищевого рациона необходимо изъять продукты, которые могли бы дать перекрестные реакции.

В первое время из пищевого рациона исключаются продукты, которые содержат гистаминоподобные вещества или являются либератором гистамина (орехи, мед, цитрусы, клубника, яйцо, икра красная и черная, шоколад, рыба), что должно предостеречь ребенка от провокации приступов болезни. После того как у 104 детей с бронхиальной астмой этиологический диагноз был уточнен (положительные реакции были на аллергены из 588 продуктов), проводили элиминацию этих продуктов. Элиминационная терапия была во всех случаях вспомогательной, дополняющей базисное лечение бронхиальной астмы. В половине случаев были отличные и хорошие результаты, и процесс выздоровления протекал в более короткий срок, чем обычно. В качестве базисной терапии были использованы: специфическая иммунотерапия, лечение гистаглобулином, противоаллергическим иммуноглобулином, аллергоглобулином, инталом, задитеном и т.д. Поскольку пищевая аллергия у детей с бронхиальной астмой имеет тенденцию с годами нивелироваться, то продукты, подлежащие исключению из питания, периодически вводили в рацион питания ребенка с перерывом в один год после провокации симптомов болезни, начиная с небольших количеств под строгим врачебным контролем.

Таким образом, несмотря на сложность диагностики и лечения пищевой аллергии при бронхиальной астме у детей тщательное изучение особенностей клинического течения (аллергологический анамнез и ведение пищевого дневника), применение кожных аллергических проб, реакции Праустница—Кюстнера могут облегчить процесс специфического диагностирования пищевой аллергии у детей.

Поступила 17.08.99

Վ.Բ.Ակունց

Բրոնխիալ ասթմայի ատոպիկ ձևի ժամանակ սննդային ալերգիան ունի որոշակի դեր (26.3%): Սննդային ալերգիայի ախտորոշման նպատակով մեր կողմից կիրառվել են սկարիֆիկացիոն և ներմաշկային ալերգիկ և Պրաստունից-Կյուստների պրոբաները: Նշված հետազոտությունները կատարվել են մանրամասն ալերգոլոգիական անամնեզ հավաքելուց և սննդային օրագրի տվյալները վերլուծելուց հետո:

Տեղային սննդային ալերգեններից հիշատակության են արժանի իշխան ձուկը և չամանը:

THE ROLE OF FOOD ALLERGY IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V.B.Akounts

In the development of atopic asthma food allergy occupies an important place (26.3%). We used scarification, intracutaneous allergic tests and reaction of Praustnitz-Kustner. These methods were used after strict collection of allergologic history and analysis of the food diary data of the patients. Elimination therapy gave positive curative effect.

We have noted new marginal food allergens – Ishkhan fish and Carum Carvi used for basturma preparation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акунц В.Б. Мат. XLIX научной сессии Ереванского гос.мед.института. Ереван, 1971, с.323.
2. Акунц В.Б. Тр. Ереванского медицинского института, XVII, кн. 1. Ереван, 1975, с. 59.
3. Адрианова Н.В. Сов. мед., 1973, 11, с. 13.
4. Адо А.Д., Федосеева В.Н. Сов.мед., 1973, 11, с. 3.
5. Балаболкин И.И. Педиатрия, 1998, 4, с. 92.
6. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М., 1985.
7. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. В кн.: Болезни, связанные с пищевой сенсibilизацией у детей. Л., 1986, с. 270.
8. Воронцов И.М., Маталыгина О.А., Подосинников Н.С. и др. Вопр. охраны материнства и детства, 1987, 5, с. 26.
9. Гершвин М.Э. Бронхиальная астма. М., 1984.
10. Терлецкая Р.Н. Значение пищевой аллергии при бронхиальной астме у детей раннего возраста. Автореф. дис.канд.мед.наук. М., 1982.
11. Чумалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997.
12. Businco L., Falconieri P., Giampietro P. et al. Pediatr.Pulmonol., Suppl., 1995, 11, p.59.
13. Chan G., Seah C.C., Yap H.K. et al. Ann. Trop.Pediatr., 1995, Dec. 15(4):280.
14. Ewan P.W. BMJ, 1996, Apr. 27; 312(7038):1074.
15. Jones R.S. Asthma in children. London, 1979.
16. Medina R.R., Mora P.M. Rev.Allerg.Mex., 1996, Jan.- Feb. 43(1), p.9.
17. Subuza Martin E. Allergy and Clin. Immunol., Amsterdam-Oxford, 1977, p. 356.
18. Zeiger R.S., Heller S. J. Allergy. Clin. Immunol., 1995, Jun. 95(6), p. 1179.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ И ЕГО СОЧЕТАНИЯХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Р.П.Мириманова, К.А.Тохунц, Н.Л.Шахназарян, А.В.Мириманов

*/Отделение оперативной репродуктологии Института хирургии
им. А. Л. Микаеляна МЗ РА/
375052, Ереван, ул. Асратяна, 9*

Ключевые слова: поликистоз яичников, эндометриоз, лапароскопия, гистоморфология яичниковой ткани

В структуре гинекологической заболеваемости частота поликистоза яичников (ПКЯ) колеблется от 5 до 11%, являясь причиной эндокринного бесплодия в 60–85% случаев [2,3,10,12]. Несмотря на многочисленные изыскания в области этиопатогенеза, методов диагностики, лечения и их коррекции на сегодняшний день нет полного представления об этой гетерогенной патологии.

В последнее время в связи с появлением новых технологий в гинекологии (эндоскопические методы) появилась возможность выявлять сочетанные формы ПКЯ. В этом плане интерес представляет ПКЯ в сочетании с эндометриозом [4,8].

С целью выявления дифференциальных критериев в данной работе приведены результаты сравнительной оценки клинико-морфологических показателей у больных, страдавших ПКЯ в сочетании с генитальным эндометриозом (ГЭ) и “чистой” формой ПКЯ.

Материал и методы

Обследованию подверглись 56 женщин детородного возраста (19–34 г.), обратившихся в отделение оперативной репродуктологии Института хирургии по поводу бесплодия (первичного – 31 и вторичного – 25).

Основными жалобами являлись: нарушение менструального цикла (89,3%), патологический рост волос (94,6%), тазовые боли (37,5%), различного рода вегето-сосудистые проявления (12,6%).

Были выделены две клинические группы: I – 32 пациентки с ПКЯ в сочетании с ГЭ (в основном “малые” формы) и II – 24 пациентки с “чистой” формой ПКЯ.

Верификация диагноза проводилась на основании клинико-лабораторных данных, УЗИ органов малого таза, лапароскопических показателей и гистоморфологической структуры яичниковой ткани.

УЗИ органов малого таза осуществляли с помощью прибора “Picker-International LS-5000” трансабдоминальным доступом по методике наполненного мочевого пузыря линейным трансдюсером 3,5 МГц.

Лапароскопия проводилась по традиционной методике с применением эндоскопической аппаратуры фирмы "Olympus" (США). В качестве анестезиологического пособия использовался эндотрахеальный наркоз.

Гистоморфоструктура яичниковой ткани изучалась на парафиновых срезах после фиксации в 40° растворе формальдегида. Окраска осуществлялась гематоксилин-эозином.

Результаты и обсуждение

При УЗИ органов малого таза у подавляющего большинства больных в обеих клинических группах были обнаружены увеличенные яичники, множественные жидкостные образования в их паренхиме (кистозно-атрезирующиеся фолликулы), утолщение белочной оболочки, стромальная гиперплазия, а также уменьшение переднезаднего размера матки и превышение (более 3,5) яичниково-маточного индекса.

Таблица

Состояние органов малого таза по данным УЗИ и лапароскопии при ПКЯ в сочетании с ГЭ и у больных с "чистой" формой ПКЯ, %

| Состояние матки, яичников и расположение эндометриoidных гетеротопий | Показатели | Клинические группы | |
|--|--|--------------------|---------------|
| | | I ПКЯ+ГЭ (n=32) | II ПКЯ (n=24) |
| Матка и яичники | матка без видимых изменений | 79,4 | 95,8 |
| | матка шаровидной формы | 20,5 | 4,2 |
| | матка с шероховатой поверхностью | 8,8 | - |
| | нормальные размеры яичников | 46,6 | 41,7 |
| | увеличенные в размерах яичники | 59,4 | 62,5 |
| | уменьшенные в размерах яичники | - | 4,7 |
| Эндометриoidные гетеротопии — генерализованное распространение | яичники, широкая и круглая маточная связки, маточные трубы | 54,5 | - |
| | яичники, маточные трубы | 18,2 | - |
| | яичники, маточные трубы, матка, париетальная брюшина | 18,2 | - |
| | яичники, широкая и круглая маточная связки, париетальная брюшина, маточные трубы, кишечник | 9,1 | - |
| Эндометриoidные гетеротопии на яичниках | односторонние яичниковые кисты размером 0,3—3 см | 6,3 | - |
| | односторонние яичниковые кисты размером меньше 1 см | 18,8 | - |
| | двусторонние яичниковые кисты | 6,3 | - |
| Эндометриoidные гетеротопии вне яичников | на крестцово-маточных связках | 18,8 | - |
| | на матке (различная поверхность) | 12,5 | - |
| | на париетальной брюшине | 12,5 | - |
| | на маточных трубах | 18,8 | - |
| | на кишечнике | 6,3 | - |

Лапароскопически диагноз ПКЯ подтверждался на основании следующих визуальных характеристик: двустороннего увеличения яичников (60,7%), утолщенной и плотной капсулы (87%), наличия подкапсулярных кист и мелких кист на разрезе (100%) (таблица). Почти у всех женщин матка оценивалась как "интактная", за исключением трех случаев (I клиническая группа), когда она имела шаровидную форму со слегка шероховатой поверхностью в некоторых ее отделах. И хотя по данным некоторых авторов [1,11] лапароскопическим признаком аденомиоза является диффузное увеличение матки, ее шаровидная форма и мраморность поверхности, в наших наблюдениях полной уверенности в наличии внутреннего эндометриоза не было.

Яичники обычно осматривались со всех сторон, особенно их поверхность, обращенная к париетальной брюшине, а также fossa ovarica, где довольно часто располагаются эндометриоидные гетеротопии [1].

При "малых" формах эндометриоза в 68,7% случаев обязательно обнаруживалось наличие яичниковых эндометриоидных кист, которые в основном были односторонними (80,2%). Величина кистозных образований не превышала 1,5–2 см.

Лапароскопически эндометриоз подтверждался при нахождении "типичных" сморщивающихся черных или синеватых очагов [9], которые были обнаружены нами у всех женщин I группы. Следует отметить, что очаги темного цвета, наиболее доступные для визуализации, встречались реже, чем слабоокрашенные или даже бесцветные, которые по данным Vengon M.N. et al. [13] имеют большую активность, чем очаги темного цвета.

Локализация гетеротопий, помимо яичников, выявлена в большинстве случаев на крестцово-маточных связках и фаллопиевых трубах.

Нами также обнаружены нетипичные для эндометриоза находки, которые, по данным А.А.Минакова [6], могут иметь место при этой патологии. Так, в I группе в 12,5% случаев лапароскопически обнаружены серозные кисточки размером до 10 мм, локализованные на маточных трубах (в количестве 1–3); дефекты тазовой брюшины в виде "вдавнений" овоидной формы размерами до 15 x 25 мм и глубиной до 5 мм, локализованные чаще на крестцово-маточных связках и, наконец, "карманы" в тазовой брюшине диаметром 5–8 мм, глубиной до 4 мм с локализацией между крестцово-маточными связками, происхождение которых, однако, до сих пор не выяснено.

Спаечный процесс, характерный для эндометриоза, был обнаружен между маткой и фаллопиевыми трубами, яичниками, широкой и круглой маточными связками, мочевым пузырем, большим сальником или сигмовидной кишкой и петлями тонкого кишечника.

Во время лапароскопии хромосальпингоскопией установлена непроходимость маточных труб в ампулярной части в 59,3% — в I группе и в 12,5% — во II; в истмической — у 12,5 и 4,2% (соответственно) и в интрамуральной — только у женщин I группы (3,2%). Пассаж красящего вещества через маточные трубы был нормальным в I группе только в 18,75% случаев, что почти в 4 раза меньше по сравнению со II (75%).

Морфологическое исследование резецированной яичниковой ткани, эндометриоидных кист яичников и гетеротопий, расположенных вне яичниковой ткани, позволили выявить следующую закономерность. При сочетанной форме ПКЯ и эндометриоза сохранность фолликулярного аппарата отмечается в 70%, в то время как при "чистой" форме ПКЯ — только в 25% случаев.

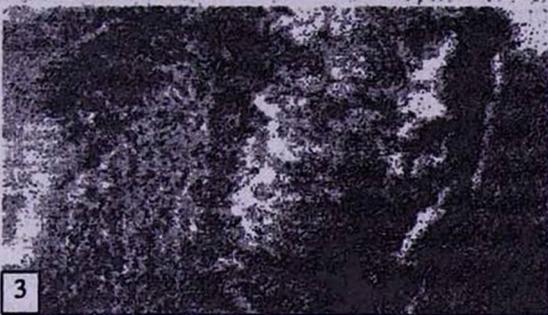


Рис. 1. В яичниковой строме островки эндометриоидной ткани с наличием дилатированных желез.

Рис. 2. Выраженный стромальный компонент и очаги кровоизлияний в стенке эндометриоидной кисты.

Рис. 3. Стенка склерозированной эндометриоидной кисты с полной атрофией эпителия и скоплениями нагруженных гемосидерином макрофагов.

Ув. $\times 100$, окраска — гемтоксилин-эозин

Превалирование процесса персистенции зрелого фолликула, а также уменьшение процессов атрезии у женщин I группы выражены сильнее, по сравнению со II (65 против 46% и 8 против 13,7% соответственно).

Гиперплазия межучочной ткани, лютеинизация theca interna и склеротические изменения периферической части коркового слоя яичников были характерны для больных II группы и выявлены только у 6 (18,8%) больных I группы.

Эндометриоз яичниковой ткани характеризовался гетерогенностью функционального состояния эпителиального и стромального компонентов. В стенке эндометриоидных кист независимо от их размера имелись участки с эпителием, напоминающим эндометрий стадии пролиферации или секреции. Эпителий без признаков активности выявлен в 43% случаев, с наличием дистрофических изменений — в 48%. И в том и другом случае обязательными были участки, лишенные эпителиальной выстилки, в основном в эндометриоидных кистах величиною, не превышающей 1 см (рис. 1). В 60% случаев выявлены изменения эпителия с участками секреторного характера у больных во вторую половину менструального цикла. При секреторной трансформации апикальная поверхность эпителия была неровной. Среди эпителия располагались клетки с базальными вакуолями, в которых содержался гликоген, что свидетельствовало о свершившейся овуляции.

Подэпителиальная строма в стенке эндометриоидных кист характеризовалась гетерогенностью функционального состояния на фоне "голых" клеток, окруженных ретикулярными волокнами, спиральными артериями, очагами старых и свежих кровоизлияний (рис. 2). На одних участках она была представлена относительно большим количеством цитогенной ткани, имеющей некоторое сходство со стромальным компонентом эндометрия стадии пролиферации, на других

— различным содержанием коллагеновых волокон. Местами наблюдались различной выраженности кровоизлияния, отек, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, очаговые скопления гемосидерофагов. Волокнистая соединительная ткань преобладала в стенке крупных кист.

Подобно эпителиальному и стромальному компонентам, переменным был и сосудистый компонент стенки. Сосуды отличались значительным разнообразием с тенденцией к преобладанию капиллярного типа в участках эндометриоидных кист с цитогенной стромой. Наряду с отеком вокруг сосудов, вблизи капилляров выявлялись и очаговые скопления эритроцитов. Появление последних в подэпителиальной строме эндометриоидных кист, вероятно, обусловлено нарушением проницаемости кровеносных сосудов.

Сопоставление структурно-функциональных особенностей эпителиального и стромального компонентов, а также васкуляризация эндометриоидных кист в различные фазы менструального цикла и при ановуляции показали, что способность эпителиальных клеток к пролиферации и секреторной трансформации наблюдается в участках со стромой цитогенного характера и многочисленными кровеносными сосудами, которые располагались в непосредственной близости от выстилающего эпителия.

В участках с нарушенной сосудистой проницаемостью, свежими и старыми очагами кровоизлияний, тенденцией к фиброзным изменениям кубический эпителий становился индифферентным, лишенным признаков функциональной активности; в участках с коллагенизацией стромы и слабой васкуляризацией в эпителиальных клетках появлялись дистрофические изменения, а на отдельных участках — полная десквамация и некрозы выстилающего эпителия (рис. 3). В случаях полной фиброзной перестройки эндометриальной стромы лишь скопления гемосидерофагов могли служить формальным основанием для констатации уже склерозированной эндометриоидной кисты. Этот факт был выявлен в двух случаях, когда кистозные образования яичников превышали 2 см при продолжительности заболевания более 7 лет. В этой связи следует отметить особенно важное значение характера стромы для функционального состояния эпителиального компонента эндометриоидной кисты.

Морфофункциональная характеристика очагов наружного эндометриоза (его яичниковой и перитонеальной формы) идентична в различных возрастных группах и при различных клинических характеристиках, что свидетельствует об относительной автономности их функционирования.

Таким образом, клинико-морфологические показатели у больных ПКЯ в сочетании с генитальным эндометриозом и больных "чистой" формой ПКЯ имеют различные эндоскопические и морфологические характеристики. Лапароскопически в первом случае, кроме характерных для ПКЯ анатомических изменений со стороны яичников, в 100% случаев обнаруживаются эндометриоидные гетеротопии различной локализации как на матке, трубах и яичниках, так и в области связочного аппарата, а также париетальной брюшины.

Гистоморфологически в яичниковой ткани у больных ПКЯ с эндометриозом отмечается сохранность фолликулярного аппарата и не столь значительные проявления процессов склерозирования. Эндометриоидная ткань характеризуется гетерогенностью функционального состояния эпителиального и стромального компонентов. Ее изменения обусловлены давностью заболевания, что проявляется степенью гиперплазии соединительной ткани, наличием повторяющихся кровоизлияний, соотношением эпителиального и стромального компонентов в пользу последнего.

Поступила 10.12.99

ԿԼԻՆԻԿԱԶԵՎԱԲԱՆԱԿԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԸ ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ
ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՉԻ ԵՎ ՆՐԱ ԳԵՆԻՏԱԼ ԷՆԴՈՄԵՏՐԻՈՉՈՎ ՀՍՍԱԿՑՍԱՆ
ԺԱՍՏԱՆԿ

Լ.Պ. Միրիմանովա, Կ.Ա. Թոխունց, Ն.Լ. Շախնազարյան, Ա.Վ. Միրիմանով

Աշխատանքում ներկայացված են պոլիկիստոզ ձվարաններով (ՊՉ) և նրա զենիտալ էնդոմետրիոզի հետ համակցմամբ հիվանդների կլինիկաձևաբանական ցուցանիշների համեմատական գնահատման արդյունքները: Հայտնաբերված են տարբեր էնդոսկոպիկ և ձևաբանական բնութագրեր, որոնք արտահայտվել են ձվարանային հյուսվածքի անատոմիական և հիստոձևաբանական փոփոխություններով, ինչպես նաև էնդոմետրիոլի հետերոտոպիաներով:

CLINICOMORPHOLOGIC INDICES IN POLYCYSTIC OVARIES AND THEIR
COMBINATION WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

R.P. Mirimanova, K.A. Tokhunts, N.L. Shakhnazarian, A.V. Mirimanov

The results of the comparative evaluation of clinicomorphologic indices in patients with polycystic ovaries (PO) combined with genital endometriosis and with "pure" form of PO are brought in the paper.

Different endoscopic and morphologic characteristics have been observed, manifested by anatomical and histomorphologic changes of the ovarian tissue and endometrial heterotopias.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Международный конгресс: "Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", 15-19 июня. М., 1998, с. 233, 269.
2. Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С. Акуш. и гинекол., 1989, 4, с. 3.
3. Гаспаров А.С., Кусаков В.И. Проблемы репродуктологии, 1995, 2, с. 25.
4. Коршунов М.Ю. (1992), цитировано по Туляганову Т.Э.
5. Лищук В.Д. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников в прогностическом аспекте. Автореф. дисс. к.м.н. СПб, 1993.
6. Минаков А.А. Международный конгресс: "Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", 15-19 июня. М., 1998, с. 261.
7. Сметник В.П. Проблемы репродуктологии, 1995, 2, с. 8.
8. Туляганов Т.Э. Комплексная диагностика и лечение женщин с бесплодием при ПКЯ и его сочетании с "малыми" формами эндометриоза. Автореф. дисс. д.м.н. Ташкент, 1994.
9. Buttram V.C. et al. Fertil. Steril., 1985, 43, 2, p.353.
10. Cheung C.C., Thornton Y.E., Kuijper J.L. et al. Endocrinol., 1997, 138, 2, p. 855.
11. Davies J.A. Br. J. Obstet. Gynecol., 1994, 101, 3, p. 267.
12. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81, p. 881.
13. Vernon M.N. et al. Fertil. Steril., 1986, 46, 5, p. 801.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ НА АКТИВНОСТЬ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА

З.С. Мкртчян, М.Г. Газарянц, Г.О. Меликсетян, Ж.И. Акопян

*/Институт молекулярной биологии НАН РА/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: пурииннуклеозидфосфорилаза, фосфолипиды, плацента

Пурииннуклеозидфосфорилаза (ПНФ) играет ведущую роль в усвоении нуклеозидов и нуклеотидов. Фермент катализирует реакцию фосфорилиза пуриновых (дезоксир)рибонуклеозидов с образованием Rib-1-P и соответствующего основания в присутствии фосфата.

Интерес к изучению ПНФ обусловлен рядом факторов, но важнейшим является врожденная недостаточность Т-клеточного иммунитета, что является следствием дефектности ПНФ [5,6]. Определение активности этого фермента в плаценте и амниотической жидкости может иметь важное прогностическое значение.

Важным вопросом является также поиск регуляторов активности ПНФ, в особенности таких, которые не имеют субстратной природы. Как известно, ряд аналогов субстратов ПНФ являются ингибиторами фермента [4,7,8]. Эти соединения можно использовать при некоторых клинических показаниях для подавления Т-клеточного иммунитета. Актуальность вопроса обусловлена тем, что до сих пор не обнаружены активаторы ПНФ.

Материал и методы

Исследована плацента 11 рожениц с физиологическим течением беременности и 25 женщин с неосложненной, но прерванной беременностью или с преждевременными родами на различных сроках. Плацента отмывалась охлажденным 0.02% раствором Версена, удалялись кровеносные сосуды. Затем она гоменизировалась в 0.05М трис-НСl буфере рН 7.6, содержащем 0.005М ДТТ и 0.1М NaCl. Экстракты центрифугировали 20 мин при 20000 об/мин. Полученные гомогенаты использовали для определения активности ПНФ.

Активность фермента определяли по приросту гуанина, количество которого оценивали по цветной реакции с реактивом Фолина [2].

Реакционная смесь объемом 0.3 мл содержала 50мМ KH_2PO_4 -NaOH, 1.5мМ гуанозина, 5-10 мкл ферментного материала. Время инкубации - 6 мин при 37°C. Реакцию останавливали 2.4 мл 2% Na_2CO_3 , в 0.1н NaOH, затем добавляли 0.24 мл р-ра Фолина и через час измеряли интенсивность окраски при 750 нм. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующего образование 1 мкмоль продукта в мин/г ткани.

Результаты и обсуждение

Активность ПНФ определяли в абортивной плаценте и у рожениц с недоношенной и срочной беременностью. Результаты исследования показали, что наиболее высокая активность фермента обнаруживается в плаценте третьего триместра беременности. По сравнению с более ранними сроками активность ПНФ возрастает почти в 1.7 раза, что, по-видимому, связано с более интенсивным протеканием метаболических процессов, обусловленных ростом и развитием плода, а также окончательным формированием функции клеточных белков.

Исследование влияния фосфолипидов на активность ПНФ позволило выявить два активатора. Кардиолипин повышал ферментативную активность на 60%, а фосфатидная кислота — на 40%, причем активирующий эффект достигался при заметно малых концентрациях фосфолипидов (1–8 мМ). Небольшое активирование фермента отмечалось и в присутствии фосфатидилсерина (около 8%). Поскольку исследования проводились на неочищенном препарате фермента, то можно допустить, что эффект активации был бы значительно выше, как в случае креатинкиназы миокарда человека (80–160%) [1].

Механизм активирующего действия названных соединений пока не ясен. ПНФ имеет субъединичное строение. В плаценте человека она представлена тремя молекулярными формами, состоит из трех субъединиц [3] и может находиться в трехмерной и гексомерной формах. Связан ли активирующий эффект действия фосфолипидов в качестве диссоциирующего фактора (как в случае креатинкиназы) или имеет место другой механизм действия, предстоит выяснить в дальнейшем.

Поступила 15.11.99

ՄԱՐԿՈՒ ԸՆԿԵՐՔԱՅԻՆ ՊՈՒՐԻՆՆՈՒԿԼԵՈՉԻԳՏՈՍՅՈՐԻԼԱԶԻ ՎՐԱ ՖՈՍՓՈԼԻՔՈՒՊԻԴՆԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Զ.Ս.Մկրտչյան, Մ.Գ.Գասարյանց, Գ.Ն.Մելիքսեթյան, Ժ.Ի.Հակոբյան

Ընկերային պորինուկլեոզիդֆոսֆորիլազի ակտիվության ուսումնասիրությունը հղիության տարբեր փուլերում ցույց տվեց, որ ֆերմենտի առավել ակտիվությունը հայտնաբերվում է հղիության երրորդ եռամսյակում:

Ֆոսֆոլիպիդների ազդեցության ուսումնասիրությունը ընկերային ֆերմենտի ակտիվության վրա ցույց տվեց, որ կարդիոլիպիդը ակտիվացնում է ֆերմենտը 60, իսկ ֆոսֆատիդային թթուն՝ 40%-ով:

Ակտիվացնող ազդեցության մեխանիզմը ուսումնասիրվում է:

THE INVESTIGATION OF PHOSPHOLIPIDS EFFECT ON ACTIVITY OF HUMAN PLACENTA PURINNUCLEOSIDPHOSPHORILASE

Z.S.Mkrtchyan, M.G.Gasaryants, G.O.Meliksetyan, J.I.Hakopyan

The investigation of placental purinenucleosidphosphorilase activity at various stages of pregnancy showed, that the enzyme activity was increased at the end of pregnancy.

The activating effect of cardiolipin and phosphatidic acid on the enzyme activity has been demonstrated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меликсетян Г.О., Мкртчян З.С., Акопян Ж.И., Карагезян К.Г. *Вопр.мед.химии.*, 1991, 5, с.68.
2. Ahmad S.G., Pritchard R.H. *Mol.and Gen.Genet.*, 1969, 107, p.351.
3. Changas G., Reem G.H. *J.Biol.Chem.*, 1979, 254, 10, p.4233.
4. Gilbertsen R.B., Dong M.K. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1985, 451, p.313.
5. Hirshorn R. *Clin.Immunol.Immunopathol.*, 1986, 40, p.157.
6. Martin D.W., Gelfand E.W. *Ann.Rev.Biochem.*, 1981, 50, p.845.
7. Nakamura C.E., Chu S.H., Stoeckler J.D. *et al. Biochem.Pharmac.*, 1986, 35, 2, p.133.
8. Nishida J., Kamatani N. *et al. Agents and Actions*, 1979, 9, 5-6, p.549.

**ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТАМИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
 α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРА ДОКСАЗОЗИНА НА БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ**

Р.Р.Борян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра хирургических болезней N2/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: трансуретральная резекция простаты, доксазозин, антиоксиданты

Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) и применение α_1 -адреноблокаторов относятся к числу наиболее эффективных методов лечения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1,8,10]. В то же время установлено, что эффективность ТУРП и вероятность развития связанных с ней осложнений во многом зависят от предоперационного состояния пациента, в том числе и от степени выраженности свободнорадикальных процессов в организме. В связи с этим особое внимание должно уделяться проблеме предоперационной подготовки больного, важнейшим компонентом которой является необходимость устранения синдрома обструкции мочевого вывода назначением α_1 -адреноблокаторов [9]. Однако влияние антагонистов α_1 -адренорецепторов на ближайшие и отдаленные результаты ТУРП до настоящего времени остается недостаточно изученным. Известно, что эффективность α_1 -адреноблокаторов при ДГПЖ в значительной степени зависит от функционального состояния адренорецепторов [12,13], причем чувствительность этих рецепторов существенно понижается при оксидативном стрессе и воспалениях, которые, как правило, сопутствуют многим заболеваниям и патологическим состояниям, в том числе и ДГПЖ [2-6].

С этой точки зрения особую значимость представляет изучение влияния предоперационного комбинированного применения α_1 -адреноблокаторов с антиоксидантами с целью возможного потенцирования их действия. Актуальность этой проблемы становится еще более очевидной в связи с тем, что, по данным литературы, после ТУРП примерно у 30% пациентов, не прошедших предоперационную подготовку, нормализации урофлоуметрических показателей не происходит, и симптомы обструкции мочевого вывода не устраняются [11].

В работе приведены результаты изучения возможности потенцирования влияния α_1 -адреноблокатора доксазозина на ближайшие результаты ТУРП путем предоперационного назначения пациентам комбинированного препарата антиоксидантного действия — витажена.

Материал и методы

Обследовались 56 пациентов с симптоматической ДГПЖ в возрасте 54–74 года на базе урологической клиники медицинского центра “Армения”, кафедры хирургии N2 ЕрГМУ и урологической клиники Медицинского университета г.Афины.

Диагноз устанавливался на основании клинического обследования, включающего анамнез заболевания, пальцевое ректальное обследование простаты, определение в крови простатического специфического антигена для исключения рака простаты, общий анализ мочи. У всех обследуемых до и через 7 дней после ТУРП определялись объективные уродинамические параметры по данным урофлоуметрии (общее время мочеиспускания, чистое время мочеиспускания, максимальная скорость мочетока — Q_{max} , время максимальной скорости мочетока, средняя скорость мочетока — Q_{ave}). Урофлоуметрические исследования проведены с использованием урофлоуметра Dantec UD 5500.

У всех пациентов до и через 7 дней после ТУРП определялась общая оценка симптомов по адаптированной международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score — IPSS), которая представляет собой анкету из 7 вопросов, касающихся степени выраженности симптомов нарушения мочеиспускания. Пациенты оценивали свое состояние по пятибалльной системе, выбирая один из 6 готовых ответов. При этом общая сумма баллов может колебаться от 0 до 35.

Пациенты с ДГПЖ были подразделены на три группы: I группа — пациенты, которым не проводилась предоперационной подготовки; II группа — пациенты, которые в течение недели до ТУРП получали α_1 -адреноблокатор доксазозин (суточная доза 2 мг однократно); III группа — пациенты, которые в течение одной недели до ТУРП получали α_1 -адреноблокатор доксазозин (суточная доза 2 мг однократно) и комбинированный препарат антиоксидантного действия витажен (по 1 капсуле 2 раза в день).

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты урофлоуметрических исследований, проведенных после ТУРП, свидетельствуют о более выраженном улучшении уродинамики у больных III группы по сравнению с I и II группами (таблица). Так, через неделю после ТУРП одновременно с субъективным улучшением состояния у всех пациентов этой группы (полное исследование признаков обструкции мочевого выведения и ирритативных симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы) выявлено более значительное повышение показателя Q_{max} по сравнению с I и II группами. По сравнению с контролем он повысился в среднем на 102,1% ($p < 0.05$), приблизившись к нормальным показателям.

Показатель Q_{ave} у больных этой группы через неделю после операции также оказался повышенным более значительно, чем в группах I и II.

Урофлоуметрические показатели и общая оценка симптомов по IPSS после ТУРП у больных, принимавших в предоперационный период доксазозин в сочетании с витаженом

| Показатели | ТУРП (n=16) | |
|---|--------------|------------------------------|
| | до | после |
| Общее время мочеиспускания, сек | 52.1 ± 10.3 | 16.8 ± 1.2 (-67.7%) p<0.01 |
| Чистое время мочеиспускания, сек | 44.0 ± 2.8 | 16.0 ± 1.0 (-63.6%) p<0.01 |
| Q _{max} , мл/сек | 9.5 ± 0.6 | 19.2 ± 1.2 (+102.1%) p<0.02 |
| Q _{med} , мл/сек | 4.4 ± 0.3 | 10.9 ± 0.7 (+147.7%) p<0.05 |
| Время максимальной скорости мочетока, сек | 19.0 ± 1.2 | 7.0 ± 0.5 (-63.2%) p<0.05 |
| Общий объем мочи, мл | 184.4 ± 11.9 | 165.0 ± 10.6 (-10.5%) p>0.05 |
| Общая оценка симптомов по IPSS | 23.0 ± 1.5 | 4.3 ± 0.8 (-83.3%) p<0.05 |

Общее время мочеиспускания у пациентов III группы по сравнению с результатами, полученными у пациентов I и II групп, оказалось существенно сниженным. Чистое время мочеиспускания у пациентов, прошедших предоперационную подготовку обоими препаратами, также спустя неделю после операции статистически достоверно уменьшилось на 63.6% (p<0.01). Время максимальной скорости мочетока у этих больных после операции также значительно и статистически достоверно уменьшалось по сравнению с исходными урофлоуметрическими показателями — на 63.2% (p<0.05). После ТУРП величина общей оценки симптомов по шкале IPSS у пациентов III группы, по сравнению с пациентами I и II групп, уменьшается более значительно.

Полученные результаты со всей очевидностью свидетельствуют, что назначение препарата антиоксидантного действия витажена показано не только с целью потенцирования эффектов предоперационного применения α_1 -адреноблокаторов для улучшения ближайших результатов трансуретральной резекции простаты, но и с целью потенцирования эффектов антагонистов α_1 -адренорецепторов, назначаемых пациентам ДГПЖ с целью устранения обструкции мочевого вывода. Комбинированное применение антиоксидантов и антагонистов α_1 -адренорецепторов позволит достичь большей эффективности последних при минимальных дозах, что понизит вероятность развития побочных эффектов.

Поступила 02.02.00

ՀԱԳԱՆԱԿԱԳԵՂՉԻ ՏՐԱՆՍՈՒՌԵՏՐԱԼ ՄԱՍԵԱՀԱՏՄԱՆ ՄՈՏԱԿԱ
ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՎՐԱ α_1 -ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅԱՆ
ՊՈՏԵՆՅԱՎՈՐՈՒՄԸ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՆԵՐՈՎ

Ռ.Ռ. Բորոյան

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունների արդյունքները հանգեցրին այն եզրակացության, որ շագանակագեղձի տրանսուրետրալ մասնահատման ամփոփական արդյունքները ըստ ուռնիոմետրիկ հետազոտությունների ցուցանիշների արտահայտված են և վկայում են ուռնիոմետրիկ առավել նշանակալից լավացման մասին հիվանդների այն խմբում, որոնք մինչ վիրահատումը միաժամանակ ստացել են α_1 -ադրենալաշարիչ դրոշմ-

գոգիւն և հակաօքսիդանտ ազդեցութիւն ունեցող դեղամիջոց վիտամին, ի տարբերութիւն այն հիվանդներէ, որոնք վերոհիշյալ մախսպատրաստումը չեն ստացել:

Այսպիսով, շագանակագեղձի տրանսուրետրալ մասնահատման մտակա արդյունքները կարող են բարելավվել մախսպիտահատական շրջանում դոքսազոզին և նրա ազդեցութիւնը պոտենցավորող հակաօքսիդանտ վիտամինի համատեղ նշանակման միջոցով:

THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE SHORT-TERM USE OF DOXAZOSIN ON EFFECTIVENESS OF THE PROSTATE TRANSURETHRAL RESECTION AND POTENTIATION OF ITS ACTION BY ANTIOXIDANTS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPEPRLASIA

R.R. Boroyan

The results of studies of short-term preoperative use of doxazosin for improvement of the proximate urodynamic outcome after TURP and the possibility of the potentiation of doxazosin action by vitajen are brought in the paper.

Most prominent improvement of uroflowmetric parameters after TURP was observed in patients of the III group who received doxazosin (2 mg/day) and antioxidant (vitajen 3 caps./day) for 7 days before undergoing TURP: Q_{max} and Q_{ave} increased by 101.7% and 114.5%, respectively, compared to the initial preoperative values. It ought to be emphasized that in spite of considerable improvement of uroflowmetric parameters in 7 days after TURP, Q_{max} and Q_{ave} never reached the normal values.

Thereby ability of doxazosin (used before TURP) to improve the near results of operation is noticeably potentiated by antioxidant action of vitajen.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян И.Г. Симптоматическая гиперплазия предстательной железы. Актовая речь. НИЗ МЗ РА, Ереван 1999.
2. Агаджанов М.И. Липидная пероксидация в патогенезе ожоговой болезни и влияние антиоксиданта на ее течение. Автореф. дис. докт. биол. наук. Ереван, 1979.
3. Акоюян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
4. Бурлакова Е.Б. Кардиол., 1980, 8, с.48.
5. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Вopr. мед. химии, 1982, 4, с.8.
6. Дубинина Е.Е. Труды научн. конф. СПб., 1998, 2, с.386.
7. Abrahamsson P.A. Treatment of benign prostatic hyperplasia. The Norwegian Medicines Control Authority. Uppsala, 1997. 3. p.39.
8. Caine M. J. Urol., 1986, 136, p.1.
9. Chapple C.R., Noble J.G., Milroy E.J.G. Br. J. Urol., 1993, 72, p. 822.
10. Kirby R.S. Am. J. Med., p. 25. 87 (suppl. 2A), 1989.
11. Meyhoff H.H., Nordling J., Hald T. Scand. J. Urol. Nephrol., 1984, 18, p.27.
12. Scheer A., Fanelli F., Diviani D. et al. Eur. Urol., 1999, 36 (suppl. 1), p.11.
13. Yamamoto K., Liki E. Biochem. Biophys. Acta, 1988, 958, p.19.

**ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫМ
РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

А.Э. Авоян

*/РМЦ «Армения», ЕрГМУ им. М.Гераци,
кафедра хирургических болезней N2, курс урологии/
Ереван, ул. Маркарян, 6*

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция, рецидив, регрессионный анализ

Опухоли мочевого пузыря составляют 40–50% всех онкоурологических и 3–4% неопластических заболеваний человека [7]. Около 90% опухолей составляет переходноклеточный рак (ПКР) мочевого пузыря. Около 70% первично выявленного ПКР мочевого пузыря приходится на долю поверхностного рака, остальные являются инвазивными формами. К поверхностному раку относятся опухоли в пределах уротелия (стадия Ta по классификации ВОЗ), собственной пластинки (стадия T1), а также рак на месте (стадия Tis) [12,14]. Пятилетняя выживаемость после лечения составляет 20–50% [5,9].

Рак мочевого пузыря наблюдается преимущественно у лиц старше 40 лет [2, 4]. Соотношение частоты заболевания между мужчинами и женщинами составляет 3:1 – 4:1.

По эпидемиологическим данным Аналитического центра Здравоохранения Армении [1] в конце 1997г. на учете состояло 786 больных ПКР, из коих у 186 диагноз был впервые установлен в том же году. Пятилетняя выживаемость составила 58%.

Общепринятым методом лечения больных с поверхностными опухолями мочевого пузыря является трансуретральная резекция (ТУР). Отдаленные результаты после ТУР проявляются одним из трех возможных вариантов: 1) полное выздоровление без развития рецидивов или новых опухолей; 2) рецидив или развитие новой опухоли в той же стадии и дифференциации, что и первичная опухоль; 3) рецидив или новая опухоль с низкой степенью дифференциации и мышечной инвазией. Первично поверхностные опухоли мочевого пузыря рецидивируют, в 50–85% случаев, а опухолевая прогрессия с мышечной инвазией в 4–30% [6,13,14].

Применение противотуберкулезной вакцины БЦЖ существенно снижает частоту рецидивов рака мочевого пузыря. Внутрипузырные инстиляции БЦЖ высокоэффективны при лечении множественных поверхностных новообразований мочевого пузыря, рецидивов поверхностного ПКР, одновременно являясь средством профилактики опухоли после ее хирургического удаления [3,11].

Степень опухолевой инвазии и клеточной анаплазии играет ведущую роль в определении прогноза, однако результаты лечения больных ПКР мочевого пу-

зья в пределах одной и той же классификационной подгруппы по TNM различаются [8]. Поэтому существующая классификация TNM, предложенная Международным противораковым союзом, не позволяет полноценно прогнозировать течение опухолевого процесса [5, 10].

Для ответа на вопрос, почему в одних случаях рак поддается радикальному лечению, а иногда, будучи морфологически идентичным, рецидивирует, прогрессирует и дает метастазы, нами проведен анализ послеоперационного течения заболевания у больных ПКР мочевого пузыря.

Материал и методы

В настоящей работе представлен анализ клинико-морфологических данных 107 больных раком мочевого пузыря, находившихся на обследовании и лечении в урологическом отделении РМЦ "Армения" с 1995 по 1998г. Возраст больных колебался в пределах от 26 до 84 лет, причем преобладала возрастная категория старше 65 лет — 52 человека (48,6%). Соотношение частоты заболевания между мужчинами и женщинами составило 6:1. Длительность симптомов заболевания к моменту поступления больных колебалась от нескольких дней до 5 лет и более. В первый год от начала заболевания госпитализировано 68 больных, что составило 63,5% от общего числа. При определении стадии опухолевого процесса мы пользовались классификацией по системе TNM. Распределение больных по стадии и степени анаплазии опухоли представлено в табл. 1.

Таблица 1

| Дифференцировка | Стадия | | | | |
|-------------------|--------|---------|----|-----|-----|
| | Tis | T1 и Ta | T2 | T3a | T3b |
| Высокая | 28 | 18 | 2 | 2 | |
| Умеренная | 3 | 13 | 11 | 3 | |
| Низкая | 2 | 2 | 8 | 7 | 1 |
| Недифференцирован | | | 2 | 1 | 1 |
| Смешанная | | | 1 | 2 | |

Наиболее частой локализацией опухоли являлась шейка мочевого пузыря и область мочепузырного треугольника Льетто.

По анатомическому характеру роста опухоли распределяли следующим образом: преимущественно экзофитный рост — 70 (65,5%), инфильтративный рост — 37 (34,5%) больных. Размеры новообразований колебались от нескольких миллиметров до 5 см и более с преобладанием опухолей 2 — 4 см — у 66 больных (62%). Мультифокальный рост отмечен у 13 (12%) больных.

В зависимости от вида оперативного вмешательства больные были разделены на две группы: 1) больные, которым проведена ТУР мочевого пузыря — 60 (56%); 2) больные, которым проведена ТУР пузыря сочетанно с ТУР простаты по поводу доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП) — 47 (44%). Показания к ТУР простаты при ДГП с целью ликвидации обструкции ставились на основании данных урофлоуметрии, международной оценочной шкалы IPSS и уретроцистоскопии. Больным обеих групп проводилась послеоперационная иммунопрофилактика инстилляциями противотуберкулезной вакцины.

Больные находились под наблюдением в течение 3 лет, контрольные исследования проводились каждые полгода. Обследование включало эхоскопию мочевого пузыря и верхних мочевых путей, уроцитологическое исследование, при необходимости цистоскопию с биопсией слизистой.

Проведенный нами однофакторный анализ позволил оценить прогностическую значимость интересующих нас факторов и выявить те из них, которые статистически достоверно влияют на прогноз заболевания. Однако клинический анализ, необходимый для определения роли отдельных факторов в прогнозе заболевания, еще недостаточен при постановке индивидуального прогноза. Для более полного определения индивидуального прогноза, кроме оптимального подбора прогностических факторов, необходимо учитывать совокупное влияние этих показателей на течение заболевания.

С целью достижения поставленной задачи нами проведен многофакторный регрессионный анализ прогноза больных раком мочевого пузыря, который позволяет с высокой точностью провести качественный и количественный анализ и дать комплексную оценку изучаемым признакам. В задачу исследования входило выявление сочетания признаков, которое было бы наиболее информативным в определении как благоприятного, так и неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных раком мочевого пузыря.

Результаты и обсуждение

С помощью клинико-статистического исследования с применением регрессионного анализа нами выделены существенные прогностические факторы, которые вошли в окончательную группу признаков модели индивидуального прогноза. Прогностические признаки и их градация представлены в табл. 2.

Для определения прогноза рецидивирования опухоли были составлены две группы больных: пациенты с трехлетним безрецидивным периодом после ТУР составили благоприятную, а больные с рецидивом или прогрессированием заболевания — неблагоприятную группу.

В процессе многофакторного анализа была разработана индивидуальная прогностическая модель, представляющая собой наиболее значимую для постановки прогноза комбинацию факторов. При моделировании индивидуального прогноза мы исходили из данных таблицы, содержащей положительные или отрицательные числовые значения регрессионных коэффициентов для каждой градации факторов, вошедших в окончательную группу признаков.

Принимая во внимание объем оперативного вмешательства, нами были составлены три варианта модели индивидуального прогноза: модель до начала лечения, при ТУР мочевого пузыря и при сочетанной ТУР пузыря и простаты. Числовые значения регрессионных коэффициентов для каждого прогностического фактора модели представлены в табл. 3.

Индивидуальное прогнозирование течения рака мочевого пузыря осуществлялось при помощи формулы

$$\beta = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m,$$

где β — индекс, определяющий итоговый прогноз,

$\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$ — регрессионные коэффициенты прогностических факторов,

x_1, x_2, \dots, x_m — степень градации прогностических факторов,

m — количество факторов, определяющих прогноз заболевания.

Таблица 2

| Прогностический признак | Градация признака |
|---|----------------------------------|
| Возраст | 1 до 45 |
| | 2 45 – 49 |
| | 3 50 – 54 |
| | 4 55 – 59 |
| | 5 60 – 64 |
| | 6 65 – 69 |
| | 7 старше 70 |
| Длительность симптомов заболевания | 1 до года |
| | 2 до 2 лет |
| | 3 до 3 лет и более |
| Количество опухолей | 1 солитарная |
| | 2 множественная |
| Размеры опухоли, см | 1 до 2 |
| | 2 2 – 4 |
| | 3 больше 4 |
| Характер роста опухоли | 1 экзофитный |
| | 2 эндофитный |
| Локализация опухоли в мочевом пузыре | 1 правая боковая стенка |
| | 2 левая боковая |
| | 3 дно |
| | 4 шейка |
| | 5 передняя стенка |
| | 6 задняя |
| | 7 мультифокальная |
| Стадия заболевания | 1 Tis |
| | 2 Ta |
| | 3 T1 |
| | 4 T2 |
| | 5 T3a |
| | 6 T3b |
| Дифференцировка опухоли | 1 высокая |
| | 2 умеренная |
| | 3 низкая |
| | 4 недифференцированная |
| | 5 смешанная |
| Размеры предстательной железы, см | 1 не увеличены |
| | 2 увеличены до 2 |
| | 3 до 4 |
| | 4 свыше 4 |
| Наличие остаточной мочи, мл | 1 нет |
| | 2 до 100 |
| | 3 свыше 100 |
| Максимальная объемная скорость мочетока, мл/сек | 1 выше 30 |
| | 2 от 30 до 20 |
| | 3 от 19 до 10 |
| | 4 ниже 9 |
| Урофлоуметрический индекс, % | 1 более 100 |
| | 2 100 – 75 |
| | 3 74 – 50 |
| | 4 49 – 25 |
| | 5 меньше 25 |
| Вид оперативного вмешательства | 1 ТУР мочевого пузыря |
| | 2 ТУР мочевого пузыря и простаты |

Таблица 3

| Прогностические факторы | Регрессионные коэффициенты | | |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------------|
| | до лечения | ТУР мочевого пузыря | ТУР мочевого пузыря и простаты |
| Возраст | -0,0170 | 0,0284 | -0,0691 |
| Длительность симптомов | -0,0215 | 0,0099 | -0,0314 |
| Стадия опухоли | 0,2225 | 0,1495 | 0,2139 |
| Дифференцировка | 0,2340 | 0,2989 | 0,1736 |
| Характер роста опухоли | 0,1897 | -0,3292 | -0,0216 |
| Локализация | 0,0121 | -0,0030 | 0,0269 |
| Количество опухолей | 0,1629 | 0,1421 | 0,0914 |
| Размеры опухолей | 0,0460 | 0,0629 | 0,0609 |
| Размеры простаты | 0,0421 | 0,0876 | -0,0265 |
| Максимальная скорость мочеточка | -0,2155 | -0,2362 | -0,1047 |
| Урофлоуметрический индекс | 0,1163 | 0,0881 | 0,1062 |
| Остаточная моча | -0,1713 | -0,1268 | 0,1197 |

Примечание. $p < 0,001$

При суммации коэффициентов необходимо учитывать знак коэффициента. Модель индивидуального прогноза больных с ПКР позволяет вычислить итоговый прогностический индекс (β) и выбрать оптимальный вариант лечения, используя данные о степени градации каждого фактора (табл. 2) и значения регрессионных коэффициентов (табл. 3). Предпочтение отдается тому методу лечения, при котором значение прогностического индекса наименьшее.

Благоприятный прогноз при соответствующем варианте лечения определялся значением $\beta < 0,3$. При прогностическом индексе $\beta = 0,3-0,5$ прогноз сомнительный и при $\beta > 0,3$ — неблагоприятный.

Для демонстрации прогностических возможностей приводим следующие примеры.

Больной П., 53 лет (длительность заболевания 3 месяца), с одиночной папиллярной опухолью мочевого пузыря шеечной локализации размером около 3 см. Простата не увеличена, максимальная скорость мочеточка 23мл/сек, урофлоуметрический индекс $> 100\%$, остаточной мочи нет. Произведена ТУР мочевого пузыря, гистологическое заключение — ПКР стадии pT1 высокой степени дифференцировки.

Используя данные табл. 2 и табл.3, вычислен итоговый индекс прогноза для данного больного до начала лечения:

$$\beta = (-0,0170) \times 3 + (-0,0215) + 0,2225 \times 2 + 0,2340 + (-0,1897) + 0,0121 \times 4 + 0,1629 + 0,0460 \times 2 + 0,0421 + (-0,2155) \times 2 + 0,1163 + (-0,1713) = 0,2762.$$

Прогноз оказался благоприятным, т.к. $\beta = 0,2762 < 0,3$.

Высчитываем прогностический индекс для того же больного, используя значения регрессионных коэффициентов при ТУР мочевого пузыря: $\beta = 0,1962 < 0,3$, т.е. прогноз благоприятный.

Контрольные обследования больного в течение 3 лет после ТУР мочевого пузыря показали отсутствие рецидивов заболевания.

Больной А., 62 лет, длительность заболевания около 1 года, одиночная папиллярная опухоль размером 4 см на левой боковой стенке. Выявлена доброкачественная гиперплазия простаты размером около 3 см, остаточная моча в объеме 70 мл, максимальная скорость мочетока 15 мл/сек, урофлуометрический индекс 78%. Произведена ТУР мочевого пузыря и простаты, гистологическое заключение — низкодифференцированный ПКР мочевого пузыря в стадии T2.

Определяем итоговый прогностический индекс до начала лечения: $\beta=0,7222>0,3$, прогноз неблагоприятный.

Наименьший индекс прогноза для данного больного получен при ТУР пузыря и простаты — 0,6104, тогда как при ТУР пузыря индекс равен 0,9070. Однако в том и другом случае $\beta>0,3$, то есть прогноз неблагоприятный. По данным послеоперационного контрольного обследования больного выявлен рецидив опухоли через 9 месяцев после ТУР. Исходя из вышеизложенного, для достижения хороших отдаленных результатов данному больному необходимо было произвести радикальную цистэктомию.

Модель индивидуального прогнозирования применена на выборке из 20 больных ПКР, которым произведена ТУР. Больные наблюдались в течение года, совпадение прогноза с послеоперационным течением заболевания отмечено у 16 больных (80%).

Таким образом, модель индивидуального прогнозирования позволяет дать прогноз течения опухолевого процесса для каждого конкретного больного раком мочевого пузыря и, основываясь на полученных данных, выбрать оптимальное лечение. Больным с прогнозируемым неблагоприятным течением болезни показано применение более радикальных комбинированных и комплексных методов лечения.

Поступила 24.01.00

ՄԻԶՊՊԱՐԿԻ ԱՆՑՈՒՄՆԱԲԶՁԱՅԻՆ ՔԱՂՑԿԵՂԻ ԸՆԹԱՑՔԸ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ՏԲԱՆՍՈՒՐԵՏՏՐԱԼ ՄԱՍՆԱՀԱՏՈՒՄԻՑ ՀԵՏՈ

Ա.Է. Ավոյան

Ուսումնասիրված են 107 անցումնաբջջային քաղցկեղով հիվանդների բուժման հետազոտությունները տրանստրանսլյու մասնահատումից հետո: Բազմագործոնային ռեգրեսիվ հետազոտության հիման վրա մշակված է որոշակի կանոն, որը թույլ է տալիս կանխորոշել միզապարկի անցումնաբջջային քաղցկեղի կրկնությունը տրանստրանսլյու մասնահատումից հետո: Միագործոնային հետազոտության ժամանակ առանձնացված կանխորոշիչ գործոններ են հանդիսանում հիվանդի տարիքը, հիվանդության տևողությունը, ուռուցքի շրջանը, դիֆերենցիացիան, չափսերը, տեղակայումը, քանակը և աճի բնույթը, ստորին միզուղիների ձևաբանաֆունկցիոնալ վիճակը: Հիվանդության ոչ բարենպաստ կանխորոշմամբ հիվանդների բուժման համար ցուցված է կիրառել ավելի արմատական գուրակցված և համալիր մեթոդներ:

FOLLOW-UP OF CONDITION OF PATIENTS WITH URINARY BLADDER TRANSITIONAL CELL CARCINOMA AFTER TRANSURETHRAL RESECTION

A.E. Avoyan

Long-term treatment results of 107 patients, who had suffered from transitional cell carcinoma of urinary bladder were studied. Above mentioned patients had undergone transurethral resection (TUR). Based on multifactor regression analysis a determining rule was developed, which makes possible to predict recurrence of bladder transitional cell carcinoma after TUR. Factors based on which a prognosis is made (using one-factor analysis) are the following: the age of patients, the duration of illness, stage of disease, the grade, size, location, quantity and growth characteristics of cancer; morphological and functional condition of lower urinary tract. For those patients, who has a poor prognosis of the disease, more radical combined and complex methods of treatment are indicated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический вестник Министерства здравоохранения РА. Ереван, 1998.
2. Двойрин В.В., Матвеев Б.П., Аксель Е.М. Урология и нефрология, 1995, 6, с. 2.
3. Карякин О.Б., Пантелеева Е.С., Неприна Г.С. и др. Материалы Международного конгресса по реабилитации в медицине, Сочи-Дагомыс, 1995, с. 88.
4. Лопаткин Н.А. Всероссийское общество урологов. Пленум 130:1083 Тез. докл. - Кемерово, 1995, с. 157.
5. Матвеев Б.П., Богатырев В.Н., Ермилова В.Д. и др. Урология и нефрология, 1994, 5, с. 43.
6. Heney N.M., Ahmed S., Flanagan M.J. et al. J.Urol., 1983.
7. Karoltchouk V., Stanley K., Sfirmsward J., Mou K. Bull. Wld. Hlth. Org., 1987, 65, 4, p.513.
8. Lipponen P.K., Eskelinen M.J., Jauhiainen K. et al. Eur. J. Cancer., 1992, 29A, 1, p.61.
9. Miao T., Wang Z., Sang N. et al. Europ. Urol., 1992, 21, 2, p.98.
10. Mohamed S.R., Mishriki S.F., Persad R.A. et al. Brit. J. Urol., 1992., 70., 2, p.156.
11. Nseyo V.O., Lamm D.L. Semin. Surg. Oncol., 1997, Sep. 13(5):342.
12. Rozanski T.A., Grossman H.B. Am. J. Roentgenol., 1994, Oct. 163(4):789.
13. Rubben H., Lutreyer W., Fischer N. et al. J. Urol., 1988, 139:283.
14. Soloway M.S., Perito P.E. J. Cell Biochem. Suppl., 1992, 161:120.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А.С.Варданян, Э.М.Микаелян

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

Ключевые слова: острый панкреатит, перекисное окисление липидов, лекарственная коррекция

Перекисное окисление липидов (ПОЛ), один из видов нормального метаболизма, непрерывно протекает на определенном стационарном уровне во всех тканях организма. В физиологических процессах ПОЛ играет важную роль в регуляции проницаемости биомембран, стабильности их липопротеинового комплекса, скорости клеточного деления, состояния окислительного фосфорилирования, синтеза простагландинов и фагоцитоза. Регуляция ПОЛ, предотвращение избыточного накопления в организме высокотоксичных продуктов при различных патологических состояниях обеспечивается эндогенной антиоксидантной системой (АОС) [1,3].

В экспериментальных и клинических условиях показано, что интегральным моментом, предопределяющим последующее развитие патофизиологических и биохимических нарушений в поджелудочной железе (ПЖ) и в организме в целом при остром панкреатите (ОП), являются функциональные, а затем и структурные изменения мембран экзокринных панкреоцитов [8]. Причем в условиях гипоксии, ацидоза и фокальной недостаточности энергии, доминирующих при данном заболевании, возможна резкая интенсификация в клетках процессов ПОЛ, приводящая к повреждению мембран лизосом с последующей внутрижелезистой активацией ферментов и ее самоперевариванием [9]. Немногочисленные исследования достоверно подтверждают значение процессов ПОЛ в патогенезе ОП, но данных о диагностическом значении содержания в крови продуктов ПОЛ, позволяющих верифицировать форму заболевания, нет [6,10]. Отсутствуют указания на возможность предварительной оценки характера повреждения ПЖ, а также динамики развития патологического процесса на основании анализа состояния ПОЛ. Нет достоверной информации о степени участия процессов липопероксидации и влиянии количества токсических соединений ПОЛ на состояние тяжелого эндотоксикоза, которым сопровождается ОП.

Цель настоящего исследования заключается в изучении процессов ПОЛ и возможности его лекарственной коррекции при ОП в экспериментальных и клинических условиях.

Материал и методы

Исследования проведены на 160 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Животные были подразделены на 3 группы: I – интактные животные (контрольная), n=10; II – животные с ЭОП, не получавшие лечения (n=25); III – животные с ЭОП, получавшие лекарственные препараты: гордокс (n=25), 5-фторурацил (n=25), даларгин (n=25), тиосульфат натрия (n=25), ксилокаин (n=25). Модель ЭОП воспроизводили путем заморозки селезеночного сегмента ПЖ хлорэтилом по П.С. Симаворяну (1974). Препараты вводили ежедневно внутрибрюшинно в стандартных фармакопейных дозировках. Состояние процессов ПОЛ в крови крыс оценивалось в динамике спустя 1, 3 и 24 ч, а также на 3- и 7-е сутки после воспроизведения ЭОП.

Для клинической характеристики процессов ПОЛ при ОП и сравнения полученных результатов с экспериментальными было обследовано 42 больных с данной патологией, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Медицинского центра “Эребуни” с 1998г. Средний возраст больных составлял 47±16 лет. Соотношение женщин и мужчин – 67.5 и 32.5%. Диагноз ОП во всех случаях верифицировался на основании стандартных клинико-лабораторных, инструментальных, интраоперационных и патологоморфологических данных. ОП билиарной этиологии составлял подавляющее большинство – 33 больных (54,8%), из них 10 с механической желтухой; алкогольный ОП был выявлен в 13 случаях (31%), послеоперационный ОП, в том числе и после ЭРПХГ – в 3 (7,1%), идиопатический – в 3 случаях (7,1%). В исследуемой группе выделяли следующие клинико-морфологические формы: отечный ОП – 23 больных, геморрагический панкреонекроз – 12, жировой, или паренхимный, – 4, смешанная форма – 2, гнойный ОП – 1. Оперировано 23 больных (59,5%). У 19 из них наблюдалась выраженная картина разлитого перитонита: в 16 случаях – серозно-геморрагический выпот, в 2 – серозно-фибринозный и в 1 – гнойный. Лекарственная терапия ОП проводилась по общепринятой схеме с применением в качестве средств этиопатогенетической терапии тиосульфата натрия и ксилокаина на основании данных, полученных в эксперименте. Последний вводился как внутривенно, так и внутрибрюшинно по дренажу в “сальниковой сумке”. Состояние компонентов ПОЛ, АОС и маркерных ферментов в крови больных ОП оценивалось в динамике: при поступлении больных, на 1-, 3-, 5-, 7-е сутки проводимого лечения и перед выпиской.

Активность процессов ПОЛ и АОС определяли как в плазме крови, так и в эритроцитарных мембранах. В качестве модели биомембран была выбрана эритроцитарная, поскольку изменения в ней наиболее четко отражают характер изменений в биомембранах вообще. Мембраны эритроцитов выделяли по методу Limberg [11]. Активность ПОЛ в эритроцитарных мембранах определяли в системах индуцированного аскорбатзависимого (АЗП) и NADPH-зависимого (НЗП) переокисления калориметрическим методом [3]. В плазме крови и эритроцитарных мембранах определяли содержание продуктов ПОЛ, характеризующих различные стадии процесса пероксидации: ацилгидроперекиси (АГП) [4] и диеновые конъюгаты (ДК) – спектрофотометрически [6]; малоновый диальдегид (МДА) – калориметрически [12]; шиффовые основания (ШО) – флуорометрически. Уровень α -токоферола (α -ТФ) как основного компонента АОС организма определяли флуорометрически [5]. Активность гистидазы и урокиназазы в плазме крови определяли спектрофотометрически [2]. Содержание белка в пробах рассчитывали по Lowry [13].

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП, содержание АГП, ДК, МДА и ШО в эритроцитарных мембранах и плазме крови при отечно-геморрагической и некротической формах ЭОП

| Группа | АЗП | НЗП | АГП | | ДК | | МДА | | ШО | | |
|----------------------------|--|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| | эритроцитарная мембрана нМ МДА/мг белка | | плазма ед/мл | эрит. мембр. ед/мг | плазма нМ/мл | эрит. мембр. нМ/мг | плазма нМ/мл | эрит. мембр. нМ/мг | плазма ед/мл | эрит. мембр. ед/мг | |
| I Контрольная (n-10) | 1,51 ± 0,23 | 2,47 ± 0,29 | 2,78 ± 0,25 | 1,39 ± 0,09 | 3,35 ± 0,19 | 11,66 ± 0,51 | 6,22 ± 0,12 | 1,58 ± 00,09 | 0,061±0,005 | 0,0049±0,0002 | |
| II гр. (n-25) | отечно-гемор. фаза (3ч) | 6,31 ± 2,5* p<0,02 | 2,49 ± 1,38 | 1,45 ± 0,24* p<0,01 | 1,27 ± 0,42* p>0,5 | 5,34 ± 1,15* p>0,1 | 11,99 ± 2,96* p>0,5 | 13,2 ± 2,19* p>0,5 | 9,1 ± 1,64* p<0,001 | 0,046±0,016* p>0,2 | 0,0084±0,002* p>0,1 |
| | некрот. фаза (24-72ч) | 15,2 ± 2,2* p<0,001 | 5,83 ± 0,42* p<0,001 | 3,8 ± 0,20* p<0,05 | 1,05 ± 0,19* p=0,2 | 4,73 ± 0,42* p<0,02 | 26,69 ± 3,67* p<0,01 | 8,27 ± 0,31* p<0,001 | 4,6 ± 0,3* p<0,001 | 0,036±0,004* p<0,01 | 0,0195±0,006* p<0,05 |

* Различия статистически достоверны по отношению к показателям контрольной группы

Результаты и обсуждение

Как показали полученные результаты, при ЭОП отмечались существенные сдвиги в содержании продуктов ПОЛ, АОС и маркерных ферментов в зависимости от формы-фазы заболевания. Наиболее выраженные изменения концентрации этих продуктов регистрировались в отечно-геморрагической (3 ч) и некротической (24–72 ч) фазах ЭОП.

Как следует из табл. 1, у подопытных животных значительно активируется как ферментативное (НЗП), так и неферментативное звено (АЗП) свободно-радикального окисления липидов, причем последнее в большей степени (в 4–10 раз по сравнению с контрольной группой). Интенсификация ПОЛ сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных токсических продуктов. При ЭОП наиболее чувствительными оказались первичные и вторичные продукты ПОЛ–ДК и МДА, содержание которых достоверно возрастало во все сроки эксперимента, особенно в геморрагической и некротической фазах. Содержание АГП превышало контрольные величины лишь при деструктивных формах заболевания (1–3 сутки). Концентрация конечных продуктов ПОЛ–ШО практически не претерпевала изменений на протяжении всего эксперимента.

Таблица 2

Содержание α -ТФ (в плазме крови и эритроцитарных мембранах), гистидазы и уроканиназы (в плазме крови) при отечно-геморрагической и некротической фазах ЭОП

| Группа | | α -ТФ | | Гистидаза | Уроканиназа |
|-------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|------------------|------------------|
| | | плазма, мг% | эр. мембр, мкг/мг белка | плазма, мкМ/л | плазма, мкМ/л |
| I Контрольная (n=10) | | 0,117 ± 0,022 | 0,122 ± 0,019 | 1,1 ± 0,26 | 0,093 ± 0,035 |
| II ЭОП (n=25) | отечно-гемор. фаза (3ч) | 0,042 ± 0,018* | 0,016 ± 0,002* | 4,75 ± 1,68* | 0,129 ± 0,069* |
| | некрот. фаза (24–72ч) | 0,043 ± 0,002* | 0,035 ± 0,0097* | 5,85 ± 0,053* | 0,083 ± 0,027* |

* Различия статистически достоверны по отношению к показателям контрольной группы

Увеличение содержания цитоплазматических маркерных ферментов (гистидаза, уроканиназа) в крови животных в отечно-геморрагической и, особенно, некротической фазах ЭОП указывает на повышенную проницаемость и повреждение клеточных мембран.

Что касается АОС, представленной в нашем исследовании α -ТФ, необходимо отметить, что при ЭОП после адаптационных перестроек, связанных с мобилизацией витамина Е из депо и перераспределением его между тканями, развивается антиоксидантный дефицит как в плазме крови, так и в эритроцитарных мембранах.

В результате проводимого лечения ЭОП вышеуказанными лекарственными препаратами оказалось, что активность процессов липопероксидации наиболее выражено подавляется под влиянием тиосульфата натрия и ксиллокаина. Причем последний резко снижает активность обоих звеньев свободнорадикаль-

ного окисления липидов на протяжении всего эксперимента, уменьшает содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови (в 2.2 раза, $p < 0.05$). Проведенное экспериментальное исследование подтвердило также выраженные мембранопротективные свойства ксилокаина: применение данного препарата в 2.7 раза снижает уровень гистидазы в сравнении с нелечеными животными ($p < 0.01$), а уроканиназа в плазме крови животных данной группы вообще не определяется. Тиосульфат натрия значительно подавляет активность НЗП (в 1.7 раза, $p > 0.2$), резко уменьшая содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах. Оба препарата обладают также антиоксидантными свойствами, значительно повышая содержание витамина Е в плазме и эритроцитарных мембранах (в 1.5–2.8 раза, $p < 0.05$).

В обследуемой клинической группе больных ОП также наблюдалась резкая активация процессов ПОЛ с накоплением в крови высокотоксичных продуктов.

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитарных мембранах больных различными формами ОП

| Клин.-морфол. формы | АГП | | ДК | | МДА | |
|-------------------------------|--------------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|
| | плазма ед/мл | эр. мембр. ед/мг | плазма нМ/мл | эр. мембр. нМ/мг | плазма нМ/мл | эр. мембр. нМ/мг |
| Контроль | 2,3 ± 0,2 | 1,59 ± 0,2 | 4,55 ± 0,4 | 1,85 ± 0,2 | 5,5 ± 0,3 | 1,5 ± 0,2 |
| Отечный ОП | 3,26 ± 0,27* | 1,58 ± 0,19* | 7,17 ± 1,18* | 5 ± 0,8* | 6,9 ± 0,56* | 2,12 ± 0,25* |
| Геморрагический панкреонекроз | 5,2 ± 0,63* | 1,58 ± 0,42* | 15,27 ± 2,3* | 10,53 ± 2,64* | 19,83 ± 5,53* | 2,28 ± 0,39* |
| Жировой панкреонекроз | 5,67 ± 0,74* | 1,81 ± 0,56* | 11,15 ± 1,47* | 7,65 ± 0,8 | 11,45 ± 1,32 | 2,63 ± 0,26* |

* различия статистически достоверны по отношению к контрольным показателям

В сравнении с экспериментальными данными необходимо подчеркнуть, что у больных пик липопероксидации также приходится на деструктивные формы заболевания и значительно превышает соответствующие данные при отежном ОП. Так, содержание ДК в плазме крови и эритроцитарных мембранах до начала лечения у больных отежным ОП превышало нормальные величины в 1.57 ($p > 0.5$) и в 2.7 раза ($p < 0.1$), а у больных с геморрагическим панкреонекрозом – в 3.4 ($p < 0.001$) и 5.7 раза ($p < 0.01$) соответственно. Содержание МДА при отежном ОП в плазме крови превышало контрольные величины в 1.25 раза ($p < 0.05$), в эритроцитарных мембранах – в 1.4 раза ($p > 0.05$), при жировом панкреонекрозе содержание МДА превышало контроль в 2.1 раза ($p < 0.001$) в плазме крови и 1.7 раза в эритроцитарных мембранах. Обнаруженная высокая достоверность между подгруппами больных ОП ($p < 0.01$), а также между группой больных ОП и контрольными величинами свидетельствует о диагностической значимости определения содержания исследуемых продуктов ПОЛ в крови. В клинических условиях наиболее чувствительными оказались именно первичные и вторичные продукты ПОЛ, в то время как уровень ШО изменялся в пределах нормальных величин. Проведенные исследования активности маркерных ферментов в крови больных ОП выявили статистически достоверное увеличение активности гисти-

дазы и уроканиназы, особенно при деструктивных формах заболевания (от 2 до 20 раз). Появление внутриклеточных ферментов в плазме крови дает возможность судить о выраженности нарушений клеточных мембран, а значительное повышение их концентрации — о разрушении клеток. При сопоставлении результатов определения активности процессов ПОЛ, клинической картины и морфологических форм при ОП становится очевидной зависимость тяжести течения заболевания от уровня продуктов ПОЛ в крови больных. Так, у больных с острым геморрагическим панкреонекрозом, отличавшимся наиболее тяжелым течением заболевания, отмечался максимум активности процессов ПОЛ. В связи с поздней обращаемостью и госпитализацией больных ОП (в среднем двое-трое суток от начала заболевания) уже при поступлении выявлялся выраженный антиоксидантный дефицит, свидетельствующий о глубине патологического процесса в ПЖ. Дефицит α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах больных с отечной формой составлял 57 и 71% при поступлении, а при деструктивных формах заболевания—69 и 77% соответственно.

Важным является и достоверное различие ($p < 0.001$) уровней некоторых показателей ПОЛ (АЗП, НЗП, ДК, МДА) у больных, получавших исключительно консервативное лечение, и больных, которым наряду с консервативным лечением проводилось и оперативное вмешательство, причем показатели липопероксидации и клеточного повреждения в 1.5–3 раза превышали соответствующие данные в группе больных с консервативной терапией ОП. Анализ полученных результатов свидетельствует о различной степени вовлеченности процессов ПОЛ в патофизиологический механизм при ОП различной этиологии. У больных с билиарным ОП, осложненным механической желтухой, а также при послеоперационном ОП регистрировались наиболее высокие показатели, однако достоверных различий с другими группами не выявлено.

Данные, полученные в результате лечения ЭОП вышеперечисленными лекарственными препаратами, получили свое подтверждение и в клинических условиях. В результате комплексной терапии больных различными формами ОП, основными компонентами которой являлись тиосульфат натрия и ксилокаин, наблюдались положительные сдвиги в содержании продуктов ПОЛ и тенденция к нормализации АОС. Показатели ПОЛ у больных с отечным ОП, незначительно повышенные до начала лечения, нормализовались, как правило, к 4–6 суткам лечения. К этому периоду нормализовались также клинические, лабораторные и сонографические показатели. У больных с деструктивными формами заболевания под влиянием проводимого лечения эти процессы нормализовались в среднем на 10–12 сутки.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при ОП имеет место резкая активация свободнорадикального окисления липидов в биомембранах, что сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных токсических продуктов ПОЛ, определяющих тяжесть эндогенной интоксикации на фоне значительного истощения защитной антиоксидантной системы. Высокая концентрация в организме продуктов ПОЛ, а также недостаточность естественной АОС приводят к реализации окислительного стресса, во многом определяющего исход заболевания. Полученные данные свидетельствуют, что неспецифические показатели системы ПОЛ могут служить маркерами, характеризующими форму-фазу (стадию) ОП, тяжесть течения и прогноз заболевания, а также свидетельствовать об эффективности проводимого лекарственного лечения. Применение тиосульфата на-

трия и ксилокаина в качестве средств терапии ОП патогенетически обосновано, поскольку данные препараты обладают антиоксидантными свойствами, значительно подавляют активность процессов липопероксидации, устраняя тем самым дисбаланс в системе ПОЛ-АОС.

Поступила 28.12.99

**ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՅԻՆ ԵՎ ՆԻՐԱ ԳԵՂՈՐԱՅՔԱՅԻՆ
ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ ՍՈՒՐ ՊԱՆԿՐԵՏԻՏՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա.Ս. Վարդանյան, Է.Ս. Միքայելյան

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սուր պանկրեատիտների ժամանակ կարևոր նշանակություն ունի բխմանը քանակական և որակական փոփոխություններում տեղի ունեցող լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացիայի կտրուկ ակտիվացումը, որը բերում է պլազմայում և էրիթրոցիտային քաղամթերում թունավոր նյութերի կուտակման և պաշտպանական հակաօքսիդանտային համակարգի հյուծման, հաճախ պայմանավորելով հիվանդության ելքը: Այսպիսով՝ սուր պանկրեատիտների ժամանակ ԼԳՕ-ի որոշումը հնարավորություն կտա բնութագրել հիվանդության զարգացման փուլը, ծանրության աստիճանը և կանխորոշել հնարավոր ելքը, ինչպես նաև տարվող բուժման արդյունավետությունը: Նատրիում թիոսուլֆատի և քսիլոկաինի օգտագործումը սուր պանկրեատիտների ժամանակ կարելի է համարել հիմնավորված, քանի որ նրանք ընկնում են ԼԳՕ-ն և վերացնում հակաօքսիդանտային դիրքայինը:

**THE LIPID PEROXIDATION AND POSSIBILITY OF ITS DRUG CORRECTION
IN ACUTE PANCREATITIS**

A.S. Vardanyan, E.M. Mikaelyan

The results of investigations in acute experimental and clinical pancreatitis have shown that the activation of lipoperoxidation takes place, because of which the quantity of toxic products highly increases in blood and erythrocyte membranes in acute pancreatitis, weakening the protective antioxidant system. The high concentration of lipoperoxidation products and insufficiency of antioxidant system causes oxidative stress. Such nonspecific data as lipoperoxidation products could be the markers of acute pancreatitis phase, prognostication of the outcome and effectiveness of the treatment. The use of natrium thiosulfate and xylocaine in acute pancreatitis is justified because of their antioxidant properties.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И., Межлумян Л.М., Миракян Ж.Е. ДАН Арм.ССР, 1988, 37, 3.
2. Бурбин В.А., Лихачева Н.В., Абгарова Е.А. Лаб.дело, 1978, 11, с. 650.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М., 1972.
4. Гаврилов В.В., Меликорудко М.И. Лаб.дело, 1983, 3, с.11.
5. Голиков П.П., Давыдов П.П., Матвеев С.Б. Вopr.мед.химии, 1987, 33, 1, с.47.
6. Кирилов Ю.Б., Потапов А.А., Смирнов Ф.А. и др. Хирургия, 1991, 11, с. 53.
7. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Казан Э.М. Холестериноз. М., 1983.
8. Пермяков Н.К. В кн.: Диагностика и лечение осложненных форм острого панкреатита. М., 1985.
9. Савельев В.С., Фидимонов В.И., Бурневич С.З. Анналы хир., 1998, 1, с.34.
10. Смирнов Д.А., Ходосевич Л.С. Хирургия, 1990, 1, с.49.
11. Limber G.B., Davie R.E., Vat A.M. Blood., 1970, 36, 2, p.111.
12. Yoshioka T., Shinado T., Mori M. Amer.J.Obst.Gynecol., 1979, 135, 3, p.372.
13. Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Fars A.L. J.Biol.Chem., 1952, 193, 1, p.265.

ИЗУЧЕНИЕ МЫСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДВУЯЗЫЧИЯ

А.А. Айрапетян, В.А. Малоян, Н.А. Айрапетян, Н.М. Малоян,
К.А. Манасян

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

Ключевые слова: ассоциация, обучение, вербальные стимулы, двуязычие

Одной из актуальных проблем психофизиологии человека является выявление механизмов перцепции слов, обучения, ассоциации и взаимосвязанных с ними процессов языковой деятельности. Современная нейрофизиология рассматривает языковую активность как комплекс процессов, включающих не только восприятие и обработку воспринимаемой информации, но и реализацию лексических форм переноса результатов языкового мышления. С функциональной точки зрения целостность последнего является комбинацией таких нейрофизиологических процессов, как различные типы ассоциативной активности, обучение, кратковременная и долговременная память, а также широкий спектр эмоциональных состояний.

При переходе с одного языка обучения на другой и, соответственно, с одной формы языкового мышления к другой возникают новые системы взаимосвязей между вышеназванными процессами. Исходя из отсутствия экспериментальных работ в этом направлении нам представлялось целесообразным провести исследования по изучению мыслительной деятельности человека для выявления качественных и количественных показателей вышеназванных мозговых функций в таких сложных с психофизиологической точки зрения условиях как двуязычие (билингвизм) с помощью некоторых тестов.

Материал и методы

Для выполнения поставленных перед нами задач были использованы тесты "Ассоциация слов" и "Сочетанное обучение парных слов". Эти методические приемы, ранее успешно апробированные в экспериментальных и клинических условиях [2], оказались для нас также весьма адекватными и информативными [3, 4]. Объектами исследования служили дети – 15 школьников в возрасте 11–12 лет, обучавшиеся в 5-ом классе русской средней школы, и взрослые (15 человек) с русским образованием. Перед началом опытов испытуемым давался инструктаж: на предъявляемые экспериментатором 5 вербальных (словесных) стимулов поочередно отвечать вначале семантически сходными, а затем, спустя 30 сек, семантически не сходными словами. Для регистрации скрытых периодов

их ответных реакций использовался частотомер типа ЧЗ-33, получивший сигналы из формирователя, обеспечивавшего микрофонную связь между экспериментатором и субъектами.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены усредненные данные величин скрытых периодов испытуемых на вербальные стимулы при использовании теста "Ассоциация слов" (I серия опытов). Согласно этим показателям, во временных параметрах ответных реакций субъектов были обнаружены заметные сдвиги, которые особенно выражались в условиях двуязычия, т.е. при переходе с одного языка обучения на другой.

Так, если при предъявлении семантически сходных слов (I вариант) скрытые периоды ответов детей до перехода составляли 2390 мс, а у взрослых 1720 мс, то при ответах на семантически не сходные слова (II вариант) скрытые периоды соответственно составили 2360 и 2420 мс.

Что касается величин скрытых периодов ответных реакций испытуемых в условиях двуязычия, то в I варианте у детей они достигали 3500 и у взрослых 1830 мс, а во II варианте соответственно 3740 и 2750 мс.

Полученные результаты были статистически достоверны.

Таблица 1

Величины скрытых периодов ответных реакций испытуемых при использовании теста "Ассоциация слов" в условиях двуязычия

| Испытуемые | | Скрытый период ответов, мс | | Результаты стат. обработки, % |
|------------|----------|----------------------------|----------------|-------------------------------|
| | | русский язык | армянский язык | |
| I вариант | Дети | 2390 | 3500 | 46 |
| | Взрослые | 1720 | 1830 | 10 |
| II вариант | Дети | 2360 | 3470 | 47 |
| | Взрослые | 2420 | 2750 | 11 |

Таблица 2

Величины скрытых периодов ответных реакций испытуемых при использовании теста "Сочетанное обучение парных слов" в условиях двуязычия

| Испытуемые | | Скрытый период ответов, мс | | Результаты стат. обработки, % |
|------------|----------|----------------------------|----------------|-------------------------------|
| | | русский язык | армянский язык | |
| I вариант | Дети | 1110 | 2170 | 94 |
| | Взрослые | 660 | 1190 | 65 |
| II вариант | Дети | 1200 | 1840 | 53 |
| | Взрослые | 840 | 1220 | 45 |

В табл. 2 даны изменения величин скрытых периодов ответных реакций субъектов на предъявляемые вербальные стимулы в условиях, аналогичных предыдущей серии, но при использовании другого теста — "Сочетанное обучение парных слов" (II серия опытов). Отличительной особенностью данной серии явилось то, что перед испытуемым была поставлена задача: запоминать вторые слова каждой из 5 пар слов, зачитываемых экспериментатором вслух

вначале семантически сходных (I вариант), а затем не сходных слов (II вариант), после чего спустя 30 сек воспроизводить запоминавшиеся слова вслух. В таком же порядке субъекты отвечали и на предъявляемые семантически не сходные слова.

Согласно табл. 2, скрытые периоды ответных реакций испытуемых претерпевали заметные изменения в условиях двуязычия, по сравнению с исходными значениями. Так, если в I варианте опытов скрытые периоды ответов до перехода на армянский язык, т.е. к двуязычию, составили у детей 1110, а у взрослых 660 мс, то в условиях двуязычия они составили соответственно 2170 и 1190 мс. Что касается указанных временных характеристик ответов на предъявленные парные вербальные стимулы во II варианте опытов, то они выражались следующими показателями: у детей до перехода — 1200 и 840 мс у взрослых; в условиях двуязычия соответственно: 1840 и 1220 мс. Полученные данные были статистически достоверны.

Данные обеих серий опытов позволяют высказать следующие соображения: выявленное существенное отличие во временных параметрах ответных реакций испытуемых в условиях наших экспериментов обусловлено вовлечением процессов как кратковременной, так и долговременной памяти, связанным со значительным увеличением объема умственной деятельности, которая в своей динамике детерминирована структурно-функциональными изменениями систем языкового мышления. С функциональной точки зрения, интегративное понятие языкового мышления включает в себя целый комплекс процессов, каковыми являются обучение, ассоциативные связи и память.

Использование феномена “двуязычие” аргументировано нами имеющимся в социологической литературе его толкованием [1], согласно которому “двуязычие (билингвизм) — это способность индивидуума пользоваться двумя языками в равной или приблизительно равной степени”. Автор далее отмечает, что “нередко под двуязычием понимается и элементарная способность выражать свои мысли на другом языке. В то же время не вызывает сомнений, что под тезисом “русский язык — второй родной язык” подразумевается именно полное двуязычие”. Нам представляется вероятным, что во всех этих процессах генетическим механизмам родного языка дается определенное предпочтение во всей сложности протекания процесса перехода от одного языка обучения к другому, иначе говоря, от одного уровня языкового мышления к другому. Этим можно также объяснить выявленное нами различие в скрытых периодах ответов испытуемых, причем, оно обусловлено влиянием языка школьного образования (русский), которым дети владели в лучшей степени, чем своим родным армянским языком, хотя в них генетически запрограммировано усвоение одного языка, а не двух одновременно.

Таким образом, на основании полученных экспериментальных данных, их теоретического обобщения, а также учета имеющейся зарубежной научной информации [5—8] нами выявлены возрастные особенности мыслительной деятельности человека с помощью использованных психофизиологических тестов, которые выражаются в происходящих в головном мозге временных затратах, необходимых для перехода с одного языка обучения к другому, т.е. с одного уровня языкового мышления к другому в процессе ассоциации и обучения дискретным и групповым вербальным стимулам.

Поступила 08.11.99

ՄԱՐԴՈՒ ՄՏԱՎՈՐ ԳՈՐԾՈՒՆԵՌՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ
«ԵՐԿԼԵԶՎԱՅՆՈՒԹՅԱՆ» ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա.Ա. Հայրապետյան, Վ.Հ. Մալոյան, Ն.Ա. Հայրապետյան,
Ե.Ս.Մալոյան, Կ.Ա. Մանասյան

Երեխաների և մեծահասակների մտա տարվել է մտավոր գործունեության ուսումնասիրություն: Այդ նպատակով օգտագործվել են հոգեֆիզիոլոգիական երկու տեսակեր. «Մեմանտիկորեն նման ու ոչ նման բառերի ասոցիացիա» և «Մեմանտիկորեն նման ու ոչ նման զուգորդված բառերի սովորեցում»: Դրանց միջոցով հետազոտվել են փորձարկվողների կողմից տրված պատասխանների զաղտմի շրջանների բնութագրերը բառային/վերբալ/ խթանիչների ազդեցության ներքո: Հայտնաբերվել են այդ պատասխանների ժամանակային ցուցանիշների էական փոփոխություններ, որոնք արտահայտվել էին զգալի երկարացումով հիմնական՝ ռուսական լեզվից/դպրոցական կրթության լեզուն/ դեպի ոչ հիմնական՝ հայկական լեզվին անցնելիս: Այս օրինաչափությունը դիտվում էր երկու տեսակերի փորձարկման ժամանակ, քի՛ սեմանտիկորեն, քի՛ ոչ նման բառերի ընկալման դեպքում:

Մտացված տվյալների շնորհիվ մեզ հաջողվեց պարզել գլխուղեղում տեղի ունեցած այն ժամանակային ծախսերը, որոնք կապված են երկլեզվային բառային խթանիչների ազդեցության հետ: Ենթադրվում է, որ ուղեղի կողմից կատարված ժամանակային ծախսերի հիմքում դրված են լեզվային մտածողության կառուցվածքաֆունկցիոնալ համակարգի տարբեր օղակների փոփոխությունները:

THE STUDY OF HUMAN THINKING ACTIVITY IN BILINGUAL CONDITIONS

A.A. Hayrapetian, V.H. Maloyan, N.A. Hayrapetian,
N.M. Maloyan, K.A. Manasyan

In "Word Association" and "Paired Words Learning" tests response latency changes were investigated in 11-12-year-old children and adults.

Semantically similar or not similar Russian (first, but not mother tongue) and Armenian (second, but maternal) word presentations were used in two separate but analogous series of experiments. A considerable increase in response latency duration during the applications of Armenian words has been revealed. In general, these latency prolongations were more remarkable during the "Word Association" performance. Different durations of latency were recorded depending on the semantical nature of word associations and aging as well. Some theoretical aspects of the obtained data are discussed closely corresponding to the contemporary findings of functional-structural organization of bilingual activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хитт М. Радуга, 1987, 6, с. 72.
2. Ban Th. A., Lehmann H.E., Charles S. Thomas Publ., 1971, Springfield, Illinois, USA.
3. Hayrapetian A.A., Maloian V.H. IV IBRO World Congress of Neuroscience, Kyoto, Japan, 1995, p. 470, E. 3.2.
4. Hayrapetian A.A., Maloyan V.H. Abstracts of XXVI Intern. Congress of Psychol., Montreal, 1996, p. 178.1.
5. Ogeman A.A.G. J. of Neuroscience, 1991, 5., 11, p. 2281.
6. Weber-Fox Ch. M., Noville H.Y. Brain and Cognition, 1996, 30, 264.
7. Wilson M.D., Tyler L. Cognition, 1980, 8, 7-71.
8. Woodward S.H., Justin O., Larry W., Thompson Brain and Language, 1990, 38, p. 488.

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ БЮДЖЕТНОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТРАХОВОЙ МЕДИЦИНЕ**

М.К. Назаретян

Как известно, задачи государственной страховой медицины (ГСМ) складываются из следующих приоритетных направлений: обеспечение адекватной и гарантированной медицинской помощи, особенно лицам с ограниченным доступом к медицинским услугам; обеспечение качества оказываемой медицинской помощи и сдерживание роста стоимости оказываемых медицинских услуг.

ГСМ как программа социальной политики государства в области охраны здоровья населения предусматривает определение контингентов, подлежащих включению в программу, способы мобилизации средств и выбор механизмов возмещения (оплаты) медицинских услуг.

Основными характерными признаками программы ГСМ являются:

- 1) универсальность — доступность медицинских услуг исключительно для всех участников, включенных в программу;
- 2) равноправие — пользование, при необходимости, медицинскими услугами независимо от финансовых возможностей потребителя;
- 3) сохранение “социальной солидарности” — все участники программы оплачивают медицинские услуги для каждого из них;
- 4) обязательность — включение в программу всего контингента работающих граждан;
- 5) эффективность — сохранение положительного баланса между рациональным использованием экономических ресурсов и качеством медицинской помощи.

Хотя эти основные признаки являются одинаковыми для любой национальной программы страховой медицины, они при всей их обоснованности остаются во многом скорее пожеланиями, чем достижимой реальностью.

Так, выявлено, что почти в каждой стране, имеющей программу ГСМ, семьи с низким доходом часто имеют меньше возможностей получить необходимую медицинскую помощь, чем семьи с высокими доходами [4]. Оказывается, что доступ к медицинским услугам в этих странах практически гарантирован только тем, кто имеет либо частные страховки, либо согласны заплатить “из своего кармана” (Великобритания, Новая Зеландия, Канада). Что же касается эффективности использования имеющихся ресурсов в этих странах, то снижение стоимости медицинских услуг не всегда свидетельствует о благоприятных тенденциях.

Зачастую это достигается просто сокращением их объема или предоставлением менее сложных и менее дорогостоящих услуг. Кроме того, даже если выявлен источник неэффективного использования средств из-за различных объективных и субъективных причин, практически мало что удается сделать, чтобы исправить положение.

Перечисленные выше обстоятельства могут отрицательным образом влиять на процесс внедрения программы ГСМ, а в случаях их игнорирования, они могут привести к снижению уровня и качества оказываемой медицинской помощи населению [4]. Поэтому чрезвычайно важно проанализировать те возможные причины, которые могут вызвать определенные сомнения как в самой идее страховой медицинской помощи, так и при реализации каждого из основных вышеперечисленных признаков ГСМ.

Непрерывно возрастающая стоимость медицинских услуг, сочетающаяся с экономическими трудностями и финансовой нестабильностью, также диктует необходимость детального анализа тех условий, в которых может оказаться программа страховой медицины в процессе ее претворения в жизнь.

В Армении — это пока не сформировавшийся и во многом стихийно регулируемый рынок услуг и товаров, находящийся постоянно под воздействием опасности инфляционных процессов, избытка незанятой рабочей силы и трудноподдающейся учету и налогообложению статьи доходов населения.

В этих условиях взаимоотношения между потребителями и поставщиками услуг (в том числе и в секторе здравоохранения) регулируются в основном соотношением “спрос—предложение”, не только в сфере частной медицинской практики, но и в структурах государственного (общественного) здравоохранения.

Однако при оказании услуг медицинской помощи приходится иметь дело с еще одной медико-социальной категорией — необходимостью в медицинских услугах. Если спрос или потребность населения в медицинской помощи определяется желанием или стремлением людей обратиться за медицинской помощью, получить ее и оплатить конкретно оказанные услуги, то термин “необходимость” имеет более широкое значение, связанное с объективным состоянием здоровья, его оценкой на основе научно разработанных нормативов, демографической структуры, социально-экономических условий и т.д. [1–2].

В то время как рынок товаров и услуг регулируется в основном под влиянием диспропорций между спросом и предложением, процесс реализации медицинских услуг осуществляется под сочетанным воздействием еще, как минимум, двух возможных факторов: несоответствием между ресурсами и потребностью, с одной стороны, и ресурсами и необходимостью, — с другой.

Концепция диспропорциональных соотношений или дисбаланса между необходимостью, потребностью и ресурсами (предложением) представлена на рисунке и имеет форму неправильного треугольника.



Длина каждой из сторон представленного треугольника условно соответствует степени выраженности диспропорций между двумя его вершинами (категориями), а положение вершин — значимости категории: преобладающая по значимости категория располагается на верху треугольника, ей уступает ее вершина, находящаяся справа, а вершина треугольника, располагающаяся слева, имеет наименьшую значимость.

На рисунке видно, что необходимость превосходит, то есть находится выше потребности, а потребность превосходит предложение (ресурсы), а также, что необходимость, в свою очередь, превосходит предложение (ресурсы). В целом, представленный на рисунке треугольник характеризует систему с выраженными диспропорциями. По периметру треугольника представлены те возможные причины, которыми определяется имеющийся дисбаланс категорий в системе, а общая площадь треугольника отражает масштабы проблемы. Площадь треугольника будет уменьшаться, если две из трех категорий (катетов треугольника) будут сближаться и даже сливаться (при условии выравнивания необходимости с потребностью), однако уменьшение масштабов (площади треугольника) не устраняет диспропорций полностью, так как третья вершина (категория) практически никак не может быть совмещена с двумя другими.

Поскольку любой неравносторонний треугольник может иметь лишь одну короткую сторону и две длинные, то это означает, что анализируемая нами система в любой отрезок времени может иметь, как минимум, две или три диспропорции (но никак не одну, единственную, проблему).

Так как дисбаланс двух категорий может быть вызван лишь единственной причиной (например, недостаточными ресурсами), то число диспропорций в системе не обязательно равно числу причин, их вызвавших. С другой стороны, устранение только одной из причин может устранить сразу две диспропорции.

В идеальных условиях необходимость в обоснованных медицинских услугах должна быть равноценна потребности населения в их удовлетворении обеспеченными соответствующими и достаточными ресурсами. В этом случае, естественно, система будет представлена правильным равносторонним треугольником.

Какие же факторы могут способствовать развитию и сохранению диспропорций в системе? Недостаточная информированность или пренебрежение ее важной ролью является наиболее универсальной причиной возникновения диспропорций между всеми тремя категориями. Так, если необходимость в медицинских услугах не выражена соответствующей потребностью из-за того, что население плохо информировано о болезнях и способах их предупреждения и лечения, то это незамедлительно ведет к дисбалансу между категориями необходимости и потребности. С другой стороны, недостаточная информированность поставщиков медицинских услуг о том, в каких именно услугах более всего нуждается население, создает дисбаланс между ресурсами и необходимостью.

Возникновение диспропорции между поставщиком медицинских услуг и потребителями (больными), слабые финансовые мотивации для медицинских работников и оплата услуг т.н. "третьей" стороной (госзаказ, страховые компании и т.д.) могут привести к явлению, известному как "потребность, диктуемая поставщиком", и может сопровождаться увеличением количества медицинских услуг, которые, однако, не всегда могут быть клинически обоснованы. Это, в свою очередь, особенно в условиях зарождающегося и неконкурентоспособного

рынка, ведет к разрыву между имеющимися ресурсами и потребностью населения [5].

Кроме того, дисбаланс между категориями может возникнуть из-за несоответствия между стоимостью необходимых медицинских услуг и возможностью населения оплатить эти услуги (обнищание, неоправданно высокие цены и т.д.). Когда стоимость услуг чрезмерно высока, то необходимость в медицинской помощи не ведет механически к соответствующему увеличению спроса, так как больные не готовы оплатить предлагаемые услуги [3]. Поэтому категория необходимости медицинской помощи всегда оказывается более значимой у лиц с материальным достатком, а дисбаланс между необходимостью и потребностью указывает на неравный доступ к медицинской помощи. Эти диспропорции становятся более выраженными в случае оплаты услуг в одинаковых размерах для неимущих и состоятельных граждан.

Отсутствие конкурентных рыночных отношений и мотиваций может также создавать дисбаланс между потребностью (спросом) и наличными ресурсами, так как держателям ресурсов без достаточного стимула нецелесообразно возмещать дорогостоящие услуги (игнорирование потребности), и они более ориентированы на обеспечение необходимости, чем потребности населения [6]. В условиях же конкурентного рынка, если имеется разрыв между необходимостью и потребностью в медицинских услугах, обеспечение ресурсами, в первую очередь, ориентировано на удовлетворение потребности, а не необходимости. Если бы не категория "необходимости", то в условиях конкурентного рынка, ресурсы могли бы достаточно легко нивелировать диспропорцию, связанную с неудовлетворенной потребностью. До тех пор, пока категории необходимости и потребности не идентичны, конфликт между этическими (связанными с необходимостью) и экономическими (связанными с потребностью) критериями, определяющими соответствие ресурсов, будет сохраняться.

Таким образом, сокращение диспропорций между необходимостью и потребностью требует обеспечения более полной информации населения о формах организации и доступности медицинской помощи, причинах заболеваний, методах их профилактики и т.д.

Так как одной из весомых причин дисбаланса между потребностью и необходимостью является высокая стоимость услуг, то субсидирование расходов посредством страховых взносов сокращает разрыв между этими категориями (иногда почти до их полного совпадения), что позволяет более рационально распределять ресурсы, то есть делать их более ориентированными на потребителя.

Из представленного анализа следует, что каждая форма дисбаланса возникает из-за конкретных причин, которые могут быть устранены с помощью правильно спланированных и проведенных мероприятий. Трудность заключается в том, что устранение одной из причин не решает проблемы в целом. Обычно для этого необходимо одновременное выравнивание двух или трех диспропорций, то есть элиминирование комплекса причин, их вызывающих.

Из вышеизложенного следует, что для успешного претворения программы перехода от бюджетного финансирования к ГСМ, необходимо выработать стратегические решения, которые носят комплексный или всеобъемлющий характер.

Практика принятия разрозненных решений и попыток устранения отдельных нежелательных факторов способствует лишь дальнейшему углублению диспропорций и кризисных процессов, имеющих в секторе здравоохранения.

С нашей точки зрения, в сложившихся реальных условиях возможность реализации ГСМ должна предусматривать следующие мероприятия:

— постепенный (в течение нескольких лет) переход от чисто бюджетных взаимоотношений к смешанной бюджетно-страховой форме возмещения медицинских услуг;

— постепенное (в течение нескольких лет) вовлечение отдельных категорий населения в систему страховой медицины, показателями чего будут не только общее число выпущенных страховых полисов или число застрахованных, а реальные объемы собранных ежегодных страховых взносов;

— постепенное выравнивание имеющихся выраженных диспропорций между основными категориями (ресурсами, необходимостью и потребностью населения в медицинской помощи), в первую очередь, за счет более короткого катета неправильного треугольника, то есть, за счет максимального сближения (уменьшения дисбаланса) категорий необходимости и потребности;

— переход к страховой форме возмещения, в первую очередь, тех услуг, по которым, как правило, отмечается максимальное сближение категорий необходимости и потребности (услуги скорой и неотложной помощи, профессиональная заболеваемость и травматизм и т.д.);

— сохранение, наряду с страховой формой возмещения медицинских услуг, централизованных государственных бюджетных инвестиций, как источника финансирования отдельных социально значимых программ здравоохранения (первичная медико-санитарная помощь, профилактика заболеваний, медицинская помощь наиболее нуждающемуся контингенту населения и т.д.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Einthoven A.* Innovations in Health Care Financing. Proceedings of a World Bank Conference, March, 1997, p. 10.
2. *Frankel S.* Lancet, 337,29, June 1991, p. 1588.
3. *Gertler P., van der Gaag J.* The Willingness to Pay for Medical Care: Evidence from Two Developing Countries. Johns Hopkins University for the World Bank, Baltimore, 1990.
4. *Goodman J., Musgrove G.* Twenty Myths About National Health Insurance, NCPA Policy Report, 128, Dec. 1991.
5. *Hammer J., Berman P.* Health Sector Reform in Developing Countries, 1995, p. 35.
6. *Musgrove Ph.* HCO Working Papers, August 1995, HCOWP 59.

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 редактор 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 прилагаются на отдельной странице. В тексте указываются номера рисунков и схем, на полях — место их расположения. Число рисунков должно быть ограничено (3-4).

На дискете рисунки представляются отдельными файлами с расширением bmp, tif, jpg и разрешающей способностью не менее 300 dpi.

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.

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 editor.

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.

Each figure must be given with resolution not less than 300 dpi in a separate file of a bmp, tif or jpg type.

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

- Карагезян К.Г., Меликсетян Г.О., Акопян Ж.И., Овсепян Л.М., Данилова Л.Л., Мкртчян З.С., Ордян В.В.*
УЧАСТИЕ ФОСФОЛИПИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ КРЕАТИНКИНАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ В МИОКАРДИАЛЬНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ 5
- Варосян М.А., Адамян К.Г.*
ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ВЫСОКОГОРЬЮ 14
- Бегларян Г.А., Варданян Р.С., Фролов В.Г.*
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИНТРААМНИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ 21

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Карагезян К.Г., Овсепян Г.А., Казинян А.А., Карабахян Л.В., Овсепян Л.М., Бадалян М.А., Карагезян М.К.*
ФОСФОЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МИКРОСОМАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ДВУСТОРОННЕЙ ПОДДИАФРАГМАЛЬНОЙ ВАГОТОМИИ 28
- Баблоян Р.С., Ерицян Л.Н.*
ВЛИЯНИЕ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ВСАСЫВАНИЕ В КРОВЬ И ПЕРЕХОД В ЦНС СМЕСИ МЕЧЕННЫХ ¹⁴C-АМИНОКИСЛОТ 35
- Карапетян И.Ц.*
ВЛИЯНИЕ ФОСФОЛИПАЗЫ А₂ НА ДЕЙСТВИЕ СВЕРХНИЗКИХ ДОЗ АЦЕТИЛХОЛИНА И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ВХОД ⁴⁵Ca В МОЗГ И СЕЛЕЗЕНКУ КРЫС 39
- Геворкян Г.А., Марухян Г.Л., Аракелян Л.Н., Кнарян В.А., Марикян Г.Г., Геворкян А.Г.*
УТИЛИЗАЦИЯ ¹⁴C-ГЛЮКОЗЫ В ТКАНИ МОЗГА И СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ 44
- Казарян С.А., Агааронян А.С., Григорян К.П., Авор К.С., Басмаджян Г.Ф.*
ИЗУЧЕНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ β -ФЕНИЛ- β -АЛАНИНА И L-ТИРОЗИНА 50

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.*
ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ 53
- Саакян К.Р.*
ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВТОРИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ 57
- Григорян Н.Ф.*
РИТМОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕОМАГНИТНОЙ АКТИВНОСТИ 63
- Ованесян Г.А.*
НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 67

Ованесян Г.А.

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ БУЛЬБАРНОЙ КОНЪЮНКТИВЫ У БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 72

Симолян Л.Г.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРА 77

Дагбашян С.С.

ВЛИЯНИЕ СПЕЛЕОТЕРАПИИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ 81

Франгулян Р.Р.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ 84

Акунц В.Б.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ 88

Мириманова Р.П., Тохунц К.А., Шахназарян Н.Л., Мириманов А.В.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ И ЕГО СОЧЕТАНИЯХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ 94

Мкртчян З.С., Газарянц М.Г., Меликсетян Г.О., Акопян Ж.И.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ НА АКТИВНОСТЬ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА 100

Бороян Р.Р.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТАМИ ВОЗДЕЙСТВИЯ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРА ДОКСАЗОЗИНА НА БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ 103

Авоян А.Э.

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ 107

Варданян А.С., Микаелян Э.М.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ 114

Айрапетян А.А., Малоян В.А., Айрапетян Н.А., Малоян Н.М., Манасян К.А.

ИЗУЧЕНИЕ МЫСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДВУЯЗЫЧИЯ 121

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Назаретян М.К.

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ БЮДЖЕТНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТРАХОВОЙ МЕДИЦИНЕ 125

CONTENTS

REVIEWS

*Karageuzyan K.G., Meliksetyan G.O., Akopyan J.I., Hovsepyan L.M.,
Danilova L.L., Mkrtchyan Z.S., Ordyan V.V.*

PARTICIPATION OF PHOSPHOLIPIDS IN REGULATION OF THE ACTIVITY OF CREATINE KINASE
AND ITS ISOENZYMES IN MYOCARDIAL TISSUE IN NORM AND PATHOLOGY 5

Varosyan M.A., Adamyan K.G.

WAYS OF IMPROVEMENT OF CARDIOVASCULAR SYSTEM RESISTIVITY
BY MEANS OF ORGANISM ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE.....14

Beglaryan G.A., Vardanyan R.S., Frolov V.G.

CONTEMPORARY ASPECTS OF INTRAAMNIOTIC INFECTION21

THEORETICAL MEDICINE

*Karageuzyan K.G., Hoveyan G.A., Ghazinyan A.A., Karabashyan L.V.,
Hovsepyan L.M., Badalyan M.A., Karagyouzian M.K.*

PHOSPHOLIPID SPECTRUM IN MICROSOMAL FRACTION OF WHITE RAT HEPATOCYTES AFTER
BILATERAL SUBDIAPHRAGMATIC VAGOTOMY.....28

Babloyan R.S., Yeritsyan L.N.

THE INFLUENCE OF DISTURBED FUNCTION OF PARATHYROID GLANDS ON THE ABSORPTION
INTO BLOOD AND TRANSITION INTO CENTRAL NERVOUS SYSTEM
OF THE MIXTURE OF LABELED ¹⁴C-AMINOACIDS.....35

Karapetyan I.Tz.

ON THE INFLUENCE OF PHOSPHOLIPASE A₂ ON ACETYLCHOLINE AND GABA
EXTRA-LOW DOSES EFFECT ON ⁴⁵Ca INFLUX INTO RAT BRAIN AND SPLEEN CELLS39

*Kevorkian G.A., Maroukhyan G.L., Arakelyan L.N., Knaryan V.H.,
Marikyan G.G., Guevorkian A.G.*

UTILIZATION OF ¹⁴C-GLUCOSE IN BRAIN AND HEART DURING
EXPERIMENTAL CRUSH-SYNDROME44

Kazaryan S.H., Aharonian A.S., Grigorian K.P., Avor K. S., Basmadjian G.P.

STUDY OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF β -PHENYL- β -ALANINE AND L-TYROSINE.....50

CLINICAL MEDICINE

Nazaretyan E.Ye., Gasparyan A.Yu.

CARDIAC AFFECTION IN PERIODIC DISEASE53

Sahakyan K.R.

LEFT VENTRICULAR GEOMETRIC PATTERN AT ESSENTIAL HYPERTENSION
AND SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION IN COMPARATIVE ASPECT57

Grigoryan N.F.

RHYTHMOLOGIC ANALYSIS OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC INDICES IN PATIENTS
WITH UNSTABLE STENOCARDIA DEPENDING ON GEOMAGNETIC ACTIVITY63

| | |
|---|-----|
| <i>Hovanisyan G.A.</i> DISORDERS OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ACUTE DISTURBANCES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION | 67 |
| <i>Hovanisyan G.A.</i> THE CONDITION OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH INITIAL MANIFESTATIONS OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION DISTURBANCES..... | 72 |
| <i>Simonyan L.H.</i> TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS WITH APPLICATION OF LOW INTENSITY LASER..... | 77 |
| <i>Daghabashyan S.S.</i> THE EFFECT OF SPELEOTHERAPY ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION AT BRONCHIAL ASTHMA | 81 |
| <i>Frangulyan R.R.</i> EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR ON RIGHT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES | 84 |
| <i>Akounts V.B.</i> THE ROLE OF FOOD ALLERGY IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN..... | 88 |
| <i>Mirimanova R.P., Tokhunts K.A., Shakhnazarian N.L., Mirimanov A.V.</i> CLINICOMORPHOLOGIC INDICES IN POLYCYSTIC OVARIES AND THEIR COMBINATION WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS..... | 94 |
| <i>Mkrtychyan Z.S., Gasaryants M.G., Meliksetyan G.O., Hakopyan J.I.</i> THE INVESTIGATION OF PHOSPHOLIPIDS EFFECT ON ACTIVITY OF HUMAN PLACENTA PURINNUCLEOSIDPHOSPHORILASE | 100 |
| <i>Boroyan R.R.</i> THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE SHORT-TERM USE OF DOXAZOSIN ON EFFECTIVENESS OF THE PROSTATE TRANSURETHRAL RESECTION AND POTENTIATION OF ITS ACTION BY ANTIOXIDANTS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY..... | 103 |
| <i>Avoyan A.E.</i> FOLLOW-UP OF CONDITION OF PATIENTS WITH URINARY BLADDER TRANSITIONAL CELL CARCINOMA AFTER TRANSURETHRAL RESECTION..... | 107 |
| <i>Vardanyan A.S., Mikaelyan E.M.</i> THE LIPID PEROXIDATION AND POSSIBILITY OF ITS DRUG CORRECTION IN ACUTE PANCREATITIS..... | 114 |
| <u>Hayrapetian A.A.</u> , <i>Maloyan V.H., Hayrapetian N.A., Maloyan N.M., Manasyan K.A.</i> THE STUDY OF HUMAN THINKING ACTIVITY IN BILINGUAL CONDITIONS..... | 121 |

SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES

| | |
|--|-----|
| <i>Nazaretyan M.</i> POSSIBLE CAUSES OF FAILURES DURING TRANSITION FROM THE STATE REVENUE ALLOCATIONS TO THE NATIONAL HEALTH INSURANCE | 125 |
|--|-----|