

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

"Медицинская наука Армении" — орган Национальной Академии наук Республики Армения. Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием "Экспериментальная и клиническая медицина".

Журнал публикует обобщающие и оригинальные статьи, литературные обзоры по актуальным вопросам современной теоретической и практической медицины и располагает необходимым научно-организационным и техническим потенциалом, позволяющим ученым-медикам всех стран исчерпывающе освещать широкий спектр проблем медицинского профиля.

Периодичность издания 4 номера в год.

Редакционная коллегия

Главный редактор	<i>В.П. Акопян</i>
Заместители главного редактора	<i>А.В. Зильфян, К.Г. Адамян</i>
Ответственный секретарь	<i>Э.А. Оганян</i>
<i>С.Х. Авдалбекян, В.Т. Апоян, В.М. Арутюнян, С.С. Гамбаров, Р.П. Стамболцян, В.В. Фанарджян</i>	

Редакционный совет

Р.А. Абрамян, Ю.Т. Алексанян, В.А. Аствацатрян, А.С. Баблоян, 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), О.В. Саруханян, С.А. Сисакян, Р.М. Ханамирян, С.А. Хачатрян, А. Чобанян (США)

Editorial Board

Editor-In-Chief	<i>V.P. Hakopian</i>
Assistant editors	<i>A.V. Zilfian, K.G. Adamian</i>
Secretary-in-chief	<i>E.A. Ohanian</i>
<i>V.G. Apoyan, S.Kh. Avdalbekian, V.V. Fanardjian, S.S. Gambarov, V.M. Haroutyunian, R.P. Stamboltian</i>	

Editorial Advisory Council

R.A. Abrahamian, Yu.T. Alexanian, V.A. Astvatsatryan, A.S. Babloyan, 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), H.V. Sarukhanian, S.H. Sissakian, N.D. Vardazarian

УДК 612.171.1 89.577.1

НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Р.А. Алексанян, А.А. Галоян

*/Институт биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА/
375014 Ереван, ул. П. Севака, 5/1**Ключевые слова:* гомеостаз, клетки-мишени, нейрогормональный путь

Ранее нами сообщалось о наличии функциональной системы нейросекреторный гипоталамус — эндокринное сердце [10–12]. Речь идет о том, что наряду с осями гипоталамус—гипофиз—надпочечники и гипоталамус—гипофиз—гонады имеется также ось гипоталамус—гипофиз—сердце, с которой имеет нейрогуморальные связи также инкреторный панкреас.

Накопленные данные свидетельствуют о роли вновь открытых нами гормонов инсулярного аппарата и предсердий в выделении кардиоактивных нейрогормонов из гипоталамуса в общий кровоток параадреногипофизарным путем (через нейрогипофиз). Трудно переоценить общее биологическое значение одновременной секреции инсулина и либеринов — коронарорасширяющих нейрогормонов для адаптации организма [10]. Нейрогуморальная интеграция двух возбудимых органов — мозга и сердца через инкреторный панкреас имеет огромное значение как для поддержания оптимальных условий функционирования этих органов, так и для адаптации организма в целом.

Хорошо известна роль оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники в реакциях адаптации организма. Эта система реализует свои функции путем выделения кортикотропиновообождающего фактора гипоталамуса в портальные сосуды, идущие из гипоталамуса в адреногипофиз. Последний стимулирует выход кортикостероидных гормонов из надпочечников в общий кровоток. Кроме указанного трансадреногипофизарного пути регуляции (в котором принимают участие парвоцеллюлярные клетки гипоталамуса), имеется также параадреногипофизарный путь, в котором участвуют макроцеллюлярные клетки гипоталамуса.

Установлено, что коронарорасширяющий эффект, вызванный новыми гормонами, вырабатываемый в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, обладающий высокой коронарорасширяющей активностью, осуществляется сложным нейрогуморальным путем. Показано, что указанная нейрогуморальная регуляция обеспечивает отностительное постоянство кровотока в коронарном русле и осуществляется по принципу обратной связи. Раскрыт смысл создания природой этих двух гормонов (инсулина и коронарорасширяющих гормонов инсулярного аппарата) в β -клетках поджелудочной железы и показано их значение для адекватного кровоснабжения миокарда и потребности в энергетических ресурсах в виде макроэргических фосфатов при максимальной и сверхмаксимальной нагрузке сердца. Предложен ряд рабочих гипотез и предложений для дальнейшего глубокого изучения.

Было установлено, что раздражение периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на $150 \pm 12,8\%$ в течение 3 и более часов [1]. Указанный эффект в своей первоначальной фазе (в течение 40–45') носит рефлекторный характер. При этом непосредственное участие принимают: поджелудочная железа, каротидные клубочки, синусные нервы, гипоталамус, гипофиз, продолговатый и спинной мозг, чревные нервы и надпочечники. Отсутствие обычно наблюдаемого коронарорасширяющего эффекта при

последовательном выключении вышеуказанных образований или нервных связей позволило проследить рефлекторный путь, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой.

При прерывании этого рефлекса путем перерезки синусных или чревных нервов, а также после удаления гипофиза, коронарорасширяющий эффект от раздражения блуждающего нерва наступает позже — по истечении 1 ч и длится в течение всего опыта — 3 ч и более [1,2]. Вторая гуморальная фаза вазодилатации реализуется, минуя гипофиз, т.е. осуществляется парагипофизарным путем.

В целях краткости изложения в данной статье показан коронарорасширяющий эффект, который проявляется через 45–50 мин после прерывания рефлекторного пути и длится 3 ч и более.

Последний длительный коронарорасширяющий эффект отсутствует при селективном разрушении β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, при механическом разрушении переднего гипоталамуса и после удаления надпочечников [1].

Следует отметить, что достоверность указанных выше экспериментальных данных была подтверждена фармакологическими, электрофизиологическими, физико-химическими и биохимическими методами исследования.

Путем комбинации различных методов препаративного и аналитического исследования (гельфильтрация на сефадексах, УФ-спектроскопия бумажной хроматографии, высоковольтный электрофорез и т.д.) нами из венозной крови поджелудочной железы после раздражения блуждающего нерва под диафрагмой были выделены несколько фракций низкомолекулярных веществ. Далее эти вещества подвергались биологическому тестированию на коронарный кровоток. В результате этих исследований было установлено, что выделенные фракции обладают заметным коронарорасширяющим действием. Эти фракции нами условно названы веществами "А" и "Б" [4].

Способ выделения биологически активных веществ из инсулинсодержащего сырья и получения веществ, обладающих высоким коронарорасширяющим действием *in vivo*, запатентован в 4 зарубежных странах — США, ГДР, Франции и Чехословакии [13–15].

Полученные нами фармакологические и физико-химические данные убедительно свидетельствуют, что коронароактивные инкреты инсулярного аппарата, выделенные из инсулинсодержащего сырья, идентичны инкретам, которые были выделены из крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Вещества "А" и "Б", выделенные как из инсулинсодержащего сырья, так и из крови, взятой из вены данной железы, по своим физико-химическим свойствам и коэффициенту распределения на бумажных хроматограммах ничем не отличаются друг от друга: их коэффициент распределения — $R_f=0,5$ и $0,63$, они являются низкомолекулярными веществами, легко растворимыми в воде, коэффициенты распределения этих веществ при гелевой фильтрации также идентичны [4].

Далее было показано, что если при раздражении периферических отрезков панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой и на стадии развития коронарорасширяющего эффекта взять кровь из вены поджелудочной железы у кошки и ввести внутривенно другой кошке-реципиенту, то наблюдается увеличение объемной скорости коронарного кровотока у реципиента [1]. Указанный эффект отсутствует после предварительного разрушения β -клеток поджелудочной железы аллоксаном [4]. Эти данные являются еще одним веским доводом в пользу того, что коронароактивные инкреты вырабатываются в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и секретируются непосредственно в кровь.

Увеличение коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием коронароактивных инкретов, выделенных из инсулинсодержащего сырья, по интенсивности и продолжительности действия сходен с эффектом инкретов, которые были выделены из крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой.

Обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от возбуждения блуждающего нерва под диафрагмой резко снижается при удалении поджелудочной железы и полностью отсутствует после аллоксанового повреждения β -клеток этой железы [1].

В 1973 г. на основании большого фактического материала о выделении коронарорасширяющих гормонов из гипоталамуса в общую циркуляцию под влиянием факторов инкреторного панкреаса А.А. Галоян высказал предположение о наличии в гипоталамусе пептидных нейрогормонов, ингибирующих выделение коронарорасширяющих гормонов из β -клеток поджелудочной железы в общий кровоток. При этом процесс выделения этих нейрогормонов контролируется факторами поджелудочной железы.

Наши опыты показали, что после предварительного внутривенного введения подопытным животным соматостатина в дозе 0,1—1 мкг/кг раздражение N. Vagus больше не вызывает коронарорасширяющего эффекта [5]. Согласно литературным данным, соматостатин, вырабатываясь в Δ -клетках панкреатических островков, ингибирует секреторную активность β -клеток [20,21].

После предварительного аллоксанового повреждения β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы или при предварительном введении соматостатина последующее внутривенное введение коронароактивных инкретов подопытным животным приводит к длительному и интенсивному увеличению объемной скорости коронарного кровотока. Эти данные говорят в пользу того, что указанные инкреты воспроизводят эффект естественного гормона, образно говоря, они ликвидируют симптомы отсутствия данной железы. Забегая вперед, отметим, что коронароактивные инкреты поддерживают относительное постоянство кровотока в коронарном русле, что характерно для истинных гормонов. Указанный эффект коронароактивных инкретов осуществляется по принципу обратной связи.

Установлено, что инкреты по своей химической природе являются пептидными соединениями (неопубликованные данные). Полученные нами физико-химические и фармакологические данные достаточно убедительно показывают, что коронароактивные инкреты вырабатываются в β -клетках поджелудочной железы, воспроизводят коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой. Эти инкреты секретируются в кровь и с кровью, по-видимому, доходят до гипоталамуса, где оказывают влияние на рецепторы магнотеллюлярных клеток.

Совокупность изложенных выше данных свидетельствует о том, что коронароактивные инкреты по своей природе являются пептидными гормонами дистантного действия (телекринный эффект). Эти гормоны вырабатываются в железах внутренней секреции и при соответствующей стимуляции секретируются в кровь. Они отличаются высокой биологической активностью.

С целью выяснения непосредственного участия определенных образований мозга в коронарорасширяющем действии блуждающего нерва были произведены ориентировочные опыты с перерезкой головного мозга на различных уровнях у кошек, находящихся под наркозом.

Было установлено, что после декортикации, а также при сечении головного мозга на 1 см роstralно передних бугорков четверохолмия (когда еще не нарушается целостность гипоталамуса), коронарорасширяющий эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва под диафрагмой, сохраняется. При сечении головного мозга между передними и задними бугорками четверохолмия, т.е. непосредственно каудально (позади) переднего гипоталамуса, указанный эффект отсутствует в течение всего опыта.

Последующие опыты были проведены с передним гипоталамусом. Механическое разрушение переднего гипоталамуса у наркотизированных кошек осуществляли по описанному нами методу [1]. Было установлено, что после механического разрушения переднего гипоталамуса последующее раздражение блуждающего нерва под диафрагмой больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока. Аналогичные результаты мы наблюдали также при электрокоагуляции магнотеллюлярных ядер гипоталамуса и после удаления надпочечников.

В ходе этих исследований нами было обнаружено, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием коронароактивных гормонов инсулярного аппарата, по интенсивности и продолжительности действия напоминает эффект коронарорасширяющих нейрогормонов, впервые выделенных из гипоталамуса крыс, а также крупного рогатого скота А.А. Галояном и предварительно названных веще-

ствами "К" и "С". Принимая во внимание это обстоятельство, мы задались целью дифференцировать обнаруженные нами коронароактивные гормоны "А" и "В" от ранее известных коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" [6, 7, 15].

Было установлено, что при механическом разрушении переднего гипоталамуса следующее внутривенное введение коронароактивных гормонов инсулярного аппарата больше не приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока, тогда как на этом фоне увеличение коронарного кровотока от вещества "С" сохраняется [1]. Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что коронарорасширяющий эффект веществ "А" и "В" осуществляется через гипоталамус.

Выход коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" из мозга в кровь осуществляется под влиянием коронароактивных гормонов инсулярного аппарата. Опыты были проведены на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках. После регистрации коронарного кровотока, когда объемная скорость кровотока достигла максимума (140% и более), из яремной вены брали кровь в объеме 10—20 мл, центрифугировали в плазму, диализировали. Диализат лиофилизировали, полученный порошок выделяли с помощью нисходящей бумажной хроматографии. При этом удалось установить, что в составе этого порошка имеются фракции с $R_f=0,15$ и $0,35$, аналогичные фракциям, полученным из гомогената гипоталамуса. Примечательно, что при этом в гомогенате гипоталамуса обнаруживаются также фракции, R_f которых равняются $0,5$ и $0,63$. Фармакологически также было подтверждено сходство этих веществ. Было установлено, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока, наблюдаемое под влиянием фракций с $R_f=0,35$ и $0,15$, такое же, как и при применении нейрогормонов "С" и "К" [4].

Результаты этих исследований позволяют допустить, что биологически активные вещества, выделенные из поджелудочной железы, по-видимому, доходят до гипоталамуса и способствуют выходу коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С" в кровь. Изучение физико-химических и фармакологических свойств указанных эндогенных вазоактивных веществ показало, что дифференцируемые вещества выделяются из гомогенатов различных органов: "К" и "С" — из гипоталамуса, "А" и "В" — из поджелудочной железы. R_f этих веществ различны: "С"= $0,15$, "К"= $0,35$, "А"= $0,5$, "В"= $0,63$ [4].

Определение коэффициента распределения этих веществ при гелевой фильтрации показало, что коронароактивные гормоны, выделенные из гомогената поджелудочной железы или крови, взятой из вены поджелудочной железы после раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва, являются идентичными и отличаются от коронарорасширяющих нейрогормонов "К" и "С".

Полученные результаты свидетельствуют, что дифференцируемые нами коронароактивные гормоны отличаются от коронарорасширяющих нейрогормонов гипоталамуса "К" и "С" не только по своей природе, но и по характеру фармакологического действия. Эти данные еще раз подтверждают, что указанные эндокринные коронарорасширяющие вещества являются нейрогуморальными звеньями одной сложной цепи коронарорасширяющей реакции.

Таким образом, можно заключить, что из многих образований головного мозга непосредственное участие в коронарорасширяющем действии блуждающего нерва принимает гипоталамус.

Далее было необходимо уточнить, какая часть надпочечников принимает непосредственное участие в коронарорасширяющем эффекте, наблюдаемом при раздражении панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Как известно, надпочечники представляют собой сочетание двух железистых образований — коркового и мозгового (медулярного) с различным функциональным значением. Исходя из этого, мы задались целью выяснить, какая из этих частей принимает участие в коронарорасширяющем эффекте блуждающего нерва.

Исследования показали, что обычно наблюдаемый коронарорасширяющий эффект от раздражения панкреатических ветвей блуждающего нерва полностью сохраняется после выскабливания медулярной части надпочечников.

В следующей серии опытов кошкам (10) внутрибрюшинно вводили резерпин в дозе $0,1-0,2$ мг/кг, который, как известно, вызывает обеднение организма катехолами-

нами. Через 24—48 ч после введения резерпина животных брали в опыт. После наркоза и получения исходного фона коронарного кровотока раздражали панкреатические ветви блуждающего нерва под диафрагмой. Оказалось, что после предварительного применения резерпина последующее раздражение блуждающего нерва приводит к длительному и интенсивному увеличению коронарного кровотока.

Из этих двух серий опытов следует, что именно корковый слой надпочечников принимает непосредственное участие в коронарорасширяющем эффекте от раздражения блуждающего нерва под диафрагмой, где, как известно, вырабатываются стероидные гормоны.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в области изучения передачи афферентных гормональных сигналов на ядра гипоталамуса. Причем, это свойство наиболее подробно изучено по отношению к стероидным гормонам. Как стероидные, так и коронароактивные гормоны инсулярного аппарата обладают дистантным действием, и, что особенно важно, их конечным звеном в ЦНС является гипоталамус.

Известно, что в гипофизотропной области гипоталамуса и вблизи нее имеются рецепторы стероидных гормонов и тироксина, а имплантация препарата этих гормонов в эту область дает результаты, подтверждающие возможную роль гормонов клетками-мишеней в торможении по механизму обратной связи [9].

Непосредственное участие стероидных гормонов в вышеуказанной сложной нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения послужило основанием к предположению — могут ли рецепторы стероидных гормонов гипоталамуса служить клетками-мишенями также и для коронароактивных гормонов инсулярного аппарата на резорптивной стадии поджелудочных факторов в гипоталамусе. Эта гипотеза весьма интересна и заслуживает проверки современными методами нейроэндокринологии.

Известно, что всякая интенсивная нагрузка на сердце требует больших расходов энергии [18,19] и в зависимости от интенсивности работы меняется соотношение аэробных и анаэробных процессов. При физической нагрузке максимальной и сверхмаксимальной мощности преобладают анаэробные процессы, и субстратом окисления для миокарда в основном являются углеводы [16]. Высокая потребность в энергии, возникающая при повышении нагрузки на сердце, требует макроэргических соединений с богатой энергией и легко сгораемого субстрата окисления. Для обеспечения макроэргических соединений с богатой энергией необходим инсулин [8], который обеспечивает переход энергетических ресурсов на более выгодный субстрат окисления (каким является глюкоза), а последняя, в свою очередь, является самостоятельным источником АТФ.

Кроме того, из характерных особенностей миокарда следует также, что механическая активность мышцы линейно связана со скоростью поглощения кислорода тканью миокарда [3]. Дефицит кислорода, образующийся при напряженной работе сердца, как правило, восполняется либо повышением экстракции кислорода из крови, либо усилением притока крови к миокарду. Многие органы в покое экстрагируют O_2 из крови не более чем 20%, тогда как миокард — 70—75% [7]. Эту возросшую потребность в кислороде сердечная мышца обеспечивает за счет увеличения коронарного кровотока [22], а для этого необходимы естественные физиологически активные вещества с высокой коронарорасширяющей активностью. Усиление притока к миокарду необходимо также для транспорта образующихся метаболитов.

Из изложенного становится очевидным, насколько важно совместное действие инсулина и коронароактивных гормонов для адекватного кровоснабжения и энергетической потребности в соответствии с функциональной активностью сердца.

Возникает вполне логичный вопрос, существует ли в организме человека и животных единый механизм регуляции секреции этих двух гормонов. В пользу предполагаемого единого механизма регуляции секреции указанных двух гормонов инсулярного аппарата говорят следующие факты:

1. Создание природой инсулина и коронароактивных гормонов в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы [1].

2. Необходимость наличия этих двух гормонов для обеспечения адекватного кровоснабжения и энергетической потребности миокарда при физической работе интенсивной мощности [3].

3. Одновременное усиление секреции инсулина и коронароактивных гормонов при повышении активности β -клеток поджелудочной железы с помощью раздражения периферических отростков блуждающего нерва под диафрагмой [1].

4. Одновременное повышение концентрации инсулина в плазме крови и улучшение кровоснабжения миокарда, наблюдаемое у практически здоровых лиц при чрезмерной нагрузке на сердце.

Представленный нами фактический материал свидетельствует, что вышеуказанная нейрогормональная регуляция коронарного кровообращения была осуществлена искусственным путем, т.е. электрическим раздражением панкреатических ветвей блуждающего нерва под диафрагмой. Не исключено, что молочная кислота, будучи закономерным следствием анаэробного окисления глюкозы [17], может служить естественным пусковым фактором вышеуказанной сложной нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения у здоровых лиц при чрезмерной нагрузке на сердце.

В заключение необходимо отметить, что нами впервые выявлен феномен — β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы наряду с инсулином вырабатывают пептидные гормоны с высокой коронарорасширяющей активностью. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока, вызванное внутривенным введением указанных коронароактивных гормонов или возбуждением панкреатических ветвей блуждающего нерва, осуществляется сложным нейрогуморальным путем, где принимают непосредственное участие блуждающие нервы, железы внутренней секреции и гипоталамус. Показано, что указанная нейрогуморальная реакция обеспечивает относительно постоянное постоянство кровотока в коронарном русле, которое осуществляется по принципу отрицательной обратной связи.

Необходимо отметить, что литературные данные, касающиеся вопроса о роли блуждающего нерва в регуляции коронарного кровообращения, весьма разноречивы. В этом аспекте полученные нами данные представляют большой интерес как для практической, так и теоретической медицины.

Поступила 15.01.99

ՄՐԱՄԿԱՆԻ ԱՐՅԱՆ ԵՐԶԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՆՅԱՐԳԱՀՈՒՄՈՐԱԼ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ

Ռ.Ա. Ալեքսանյան, Ա.Ա. Գալոյան

Բացահայտվել է, որ թափառող մյարդի ենթաստամոքսային ճյուղերի ծայրային հատվածը առժամու տակ գրգռելիս երկարատև և ինտենսիվ կերպով բարձրանում է սրտի պատկան անոթներով հոսող արյան ծավալի արագությունը: Այդ էֆեկտը առաջանում է ի հաշիվ այն ներածին անոթայինի մյութերի, որոնք արտադրվում են ենթաստամոքսային գեղձի β -բջջիցներում: Վերոհիշյալ անոթայինի ազդեցությունը րացակայում է ենթաստամոքսային գեղձի էնդոկրին ֆունկցիան ախտահարելիս՝ այդ գեղձի β -բջջիցները այդքանով ոչնչացնելիս կամ սոմատոստատինով պաշարելիս: Ուշագրավ է, որ այդ ֆունկցիան մշակված ներածին անոթայինի մյութերը դրսից ներարկելիս վերարտադրվում է թափառող մյարդի գրգռման ժամանակ առաջացած երկարատև անոթայինի էֆեկտը: Պարզվել է, որ այդ ներածին անոթայինի մյութերը ցածր մոլեկուլային կշիռ ունեցող հորմոններ են՝ օժտված հետահար ազդեցությամբ: Նրանք համապատասխան գրգռելի ազդեցության տակ, թափանցում են արյան մեջ և նրա հոսքով հասնում թիրախի բջջիցներին, որոնք գտնվում են հիպոթալամուսի շրջանում:

Բացահայտվել է նաև սրտամկանի արյան մատակարարումը կանոնավորող մի բարդ մյարդահոմոքալ շղթա, որում մասնակցում են թափառող մյարդի սրտային և ենթաստամոքսային ճյուղերը, ենթաստամոքսային գեղձը, մակերիկամը, թիրախի բջջիցները և հիպոթալամուսը: Ի դեպ, եթե այդ թվարկված օրգան-համակարգերից չորսի դերը սկզբունքորեն կարելի է համարել վերջնականապես հաստատված, ապա միայն թիրախի բջջիցներն են, որոնք համար առ այսօր մենք չունենք հավաստի փորձնական տվյալներ: Այդ հարցը լուծվել է էմպիրիկ կերպով, հաշվի առնելով այն ընդհանուր հասկոթյունները, որոնք ընդունված են գրականության մեջ և հաստատվել են բոլոր հորմոններին: Այդ հարցի վերջնական պարզաբանման համար առաջարկվում է վարկած հետագա խորը և բազմակողմանի հետազոտության համար: Հարկ է նշել, որ հիշյալ մյարդահոմոքալ շղթայի միջոցով կանոնավորվում է ոչ միայն սրտամկանի արյան մատակարարումը, այլև սրտամկանի անոթներով հոսող արյան հարաբերական կայունությունը, որը իրականացնում է հակառակ կապի սկզբունքով:

Պարզաբանվել է այդ երկու հորմոնների՝ ինսուլինի և մեր կողմից րացահայտված հորմոնի, համատեղ ներգործության մշակակոթյունը սիրտ-անոթային գործունեության կանոնավորման համար: Այդ երկու հորմոնների համատեղ գործունեությամբ է, որ լիարժեք կերպով ապահովվում է ինչպես սրտամկանի արյան մատակարարումը, այնպես էլ էներգետիկ պահանջը սրտի գերլարվածության ժամանակ: Այս իմաստով, ամենայն հավանականությամբ կաթնաթթուն կարող է ծառայել իբրև վերոհիշյալ մյարդահոմոքալ բարդ շղթայի գործունեության մեկը:

For the first time we have revealed that β -cells of the islets of Langerhans in pancreas besides insulin produce also special low molecular incretions having high coronarodilating activity. It is shown that the increase of volumetric speed of the coronary blood flow observed in case of subdiaphragmatic irritation of vagus nerve is realized by means of the above incretions. In stimulation of the nerve these incretions secret directly into blood. This effect is completely absent in case of alloxanic damage as well as after β -cells blocking by somatostatin.

The coronarodilating effect of these incretions after complete damage of β -cells points to the fact that these incretions abolish the symptoms of absence of pancreas, in other words they produce the effect of the natural hormone. Thus, the revealed incretions are by their nature peptide hormones of a distant effect, which are produced by endocrine gland and possess high biological activity.

A complex neurohumoral way of myocardium blood supply regulation is found, where the main participants are the cardiac and pancreatic branches of vagus nerve, pancreas, adrenocortical layer, target cells and hypothalamus. The participation of four mentioned organ-systems in this neurohumoral regulation may be considered principally proved, as for the role of target cells in this reaction, it is hypothetical as far as we have solved it empirically. It is shown that this neurohumoral regulation of blood supply to myocardium ensures a relatively constant blood flow in coronary bed and is realized by the principle of inverse connection.

The significance of the role of the two hormones (insulin and coronary active hormone) in β -cells of islets of Langerhans is revealed for the adequate blood and energy supply to the myocardium in extremal situations.

It is well known that in case of physical work of maximal capacity anaerobic oxidation takes place where the substrate is glucose. Based on this fact we suggest a hypothesis according to which lactic acid, as a normal consequence of anaerobic oxidation of glucose, may be a natural starting factor in this complex neurohumoral reaction of coronary blood circulation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян Р.А. В кн.: Коронароактивные гормоны инсулярного аппарата. Ереван, 1973.
2. Алексанян Р.А. Анализ механизма действия ганглерона и участие панкреатических факторов. Автореф. докт. дис., Ереван, 1973.
3. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. и др. Фармакологическая корреляция. М., 1984.
4. Галоян А.А., Алексанян Р.А., Оганян М.В. ДАН АрмССР, 1971, 53, 5, с.297.
5. Галоян А.А., Алексанян Р.А. ДАН АрмССР, 1974, 27, с.82.
6. Галоян А.А. ДАН АрмССР, 1962, 34, 3, с.109.
7. Галоян А.А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965.
8. Окинака С., Косака К. и др. Центральная регуляция функции эндокринных желез, М., 1971.
9. Теппермен Д.Ж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ эндокринной системы. М., 1989.
10. Galoyan A.A. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus-Endocrine Heart. 1997, Nauka, Moscow (in English), p.240.
11. Galoyan A.A. News in Physiological Sciences, 1992, 12, 7, p.279.
12. Galoyan A.A. Neurochem. Res., 1986, 11, 6, p.769.
13. Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V. FR 2. 217. 020. "Bulletin officiel de la propriete Industrielle. 1974, N41.
14. Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V. DD111083., Patentschrift "Bekanntmachungendes amtes für Erfindungen und Patentwesen". 1975, N2.
15. Galoyan A.A., Alexanian R.A., Ohanian M.V. US 3. 944. 665 "Official laxette". 1976,944,N3.
16. Exton J.H. Metabolism, 1972, 21, p.945.
17. Hermansen L., Stenvold L. Acta Physiol. Scand., 1972, 86, p.191.
18. Neely J.R., Morgan H.E. Ann. Rev. Physiol., 1973, 35, p.413.
19. Opic L.H. Adv. Cardiol. (Basel), 1974, 12, p.70.
20. Orci L. Diabetologia, 1985, 28, p.528.
21. Orci L., Ravazzola M. Amherdi M. et al. Cell, 1985, 42, p.671.
22. Tolkow B., Nell E. Circulation. London, Toronto, 1971, p.321.

МОРФОЛОГИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.Д. Вартазарян, Г.Л. Давтян

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

Ключевые слова: небные миндалины, бессимптомный стрептококк, инфекционная тонзиллопатия

Широкое распространение стрептококков является причиной многократного инфицирования организма человека в течение всей жизни. Основной ареной взаимодействия хозяин-микроб является зев, слизистые глотки и верхних дыхательных путей. Под воздействием внешней среды инфекционный процесс проявляется большим разнообразием — от бессимптомной формы до тонзиллярной болезни (хронический тонзиллит и аденоидиты), синдромов и сопряженных заболеваний. Бессимптомный период взаимодействия организма-носителя со стрептококком (carrier state) мало изучен [11]. В одном случае носительство стрептококка протекает локальными иммунными реакциями в условиях "здоровья", в другом — формируется очаг хронической инфекции.

Основными элементами глотки, участвующими в иммунной и барьерной функции против инфекции, являются миндалины как лимфоидные структуры, ассоциированные со слизистой оболочкой глотки [6]. Они играют ключевую роль в инициальных иммунных реакциях против антигенов, внедренных из слизистой оболочки в тонзиллярные крипты [7,8]. Однако механизмы, регулирующие функциональную полноценность барьера миндалин, включая эпителий, соединительную и лимфоидную ткани, их адекватную взаимосвязанную реакцию на инфекцию, мало изучены. Все исследования в этой области в основном ограничивались изучением морфогенеза инфекционного процесса и местных тканевых изменений при тонзиллярной болезни. С биологической и медицинской точек зрения, наиболее перспективным является изучение местных клеточных и тканевых изменений в небных миндалинах при "carrier state", т.к. именно в этом периоде инфекции проявляются те локальные клеточные и тканевые сдвиги, которые формируют естественный иммунитет и барьеры, предохраняя организм от инвазии возбудителя. Взаимодействие со стрептококком происходит в основном в глубоких разветвлениях крипт. Здесь, в микроокружении крипт, осуществляется важная функция миндалин как лимфоэпителиального органа [1,18]. Формируются зоны лимфоэпителиального симбиоза (ЛЭС) — участки взаимодействия лимфоцитов с эпителиоцитами. В криптах миндалин, аналогично пейеровым бляшкам кишечника, происходит представление антигена лимфоцитам [1,9]. В результате лимфоцитарной инфильтрации эпителий трансформируется, подвергается ретикуляции, образуя сеть из отростчатых эпителиоцитов [7,10]. Вследствие трансформации полигональных эпителиоцитов в ретикулярные клетки под влиянием лимфоцитов меняется фенотип кератина [17,18].

В зону ЛЭС, в микроокружении крипт, где наряду с лимфоцитами обнаруживаются М-клетки [7], часто проникают стрептококки при инвазии. При внедрении микробов зона ЛЭС превращается в участок более сложного взаимодействия — зону микробно-клеточного симбиоза с участием крипального эпителия, лимфоцитов, М-клеток, макрофагов и лейкоцитов. Иммунные и защитные реакции осуществляются при тесной взаимосвязи всех функционирующих элементов слизистых оболочек и криптолимфонозов миндалин. Как показали наши исследования, при хроническом тонзиллите, а также при здоровом носительстве стрептококка в результате микробной инвазии в миндалинах лимфоцитарного кольца формируются внутритканевые стрептококковые очаги (ВСО) и ко-

лони, поддерживающие очаг хронического воспаления [2]. В зависимости от индивидуальной реакции организма на стрептококк величина персистирующих ВСО варьирует, максимально нарастая при тонзиллярной болезни. Крипты при этом остаются главными участками взаимодействия (рис.1а), однако в результате микробной инвазии в процесс вовлекаются криптомимфоны, перикрипальная соединительная ткань и стенки сосудов.

Для целостного представления о механизмах взаимодействия при carrier state, о процессах естественной иммунизации, пато- и морфогенезе очаговой инфекции, принципиально важное значение имело изучение структурных и гистохимических сдвигов в миндалинах не только у больных хроническим тонзиллитом или аденоидитом, но и у практически здоровых людей-носителей стрептококка. Сопоставляя результаты бактериологического и морфологического исследования слизистой оболочки глотки и миндалин удалось определить характер местных тканевых и клеточных реакций при инвазии стрептококка и его внутритканевой локализации. При этом учитывалось, что выявленные тканевые сдвиги в миндалинах являются следствием действия не только стрептококков, но и других персистирующих микроорганизмов с их синергическими и/или антагонистическими взаимоотношениями и ассоциативными связями [5]. При этом главной ареной взаимодействия стрептококков с клетками хозяина остается система разветвленных крипт, образованная из ветвящихся инвагинатов покровного эпителия.

Нам удалось установить, что при наличии стрептококков в зоне ЛЭС в микроокружении крипт обнаруживаются их короткие, длинные цепочки, отдельные кокки или же мелкие колонии. В связи с контактом микробов с клетками зона ЛЭС превращается в зону микробно-клеточного симбиоза, где высокое содержание цАМФ в лимфоцитах сочетается с заметной активностью аденилатциклазы (АЦ) и простагландинсинтетазы (ПГС) в макрофагах. В миндалинах больных хроническим тонзиллитом и аденоидитом содержание цАМФ и активность АЦ снижены при сохранении ПГС-активности макрофагов, инфильтрирующих эпителий (рис.2а) и подлежащие ткани [3]. Что касается редких полиморфноядерных лейкоцитов, то они, располагаясь диффузно, содержат лизосомально-катионные белки и фагоцитированные микробы, что особенно заметно в миндалинах больных хроническим тонзиллитом.

Результаты наших исследований позволяют процесс взаимодействия хозяин-стрептококк в пределах миндалин при бессимптомной инфекции разделить на следующие последовательно развивающиеся фазы:

1. *Фаза начальных или инициальных сдвигов*, зависящих от функциональной совершенности и целостности механизмов местной защиты. В условиях "здоровья" в стенках крипт лимфоциты вызывают ретикуляцию эпителия, образуя зоны ЛЭС с участием М-клеток, макрофагов и трансформированных ретикулярных эпителиоцитов. В ответ на микробные ассоциации крипт и их антигены путем ретикулярной трансформации эпителия фактически формируется первый активно функционирующий лимфоэпителиальный барьер на пути инфекции.

2. *Фаза инвазии*. Стрептококки преодолевают эпителиальный барьер крипт, проникая в зону ЛЭС и в подэпителиальную ткань. При наличии микробов зона ЛЭС превращается в зону микробно-клеточного симбиоза, который в основном неустойчив. В большинстве крипт при наличии патогенных стрептококков повреждение эпителия приводит к нарушению в системе локальной клеточной регуляции, способствуя внедрению микробов в подлежащую ткань. Важное значение здесь имеют факторы вирулентности стрептококков. В инициальной фазе колонизации как М-позитивные, так и М-негативные штаммы одинаково колонизируют слизистые оболочки. В дальнейшем уровень колонизации снижается лишь для М-негативных стрептококков, что подчеркивает потенциальную роль М-протеина в персистирующей колонизации [14]. В таких миндалинах наступает диффузная и очаговая макрофагальная инфильтрация перикрипальной лимфоидной и соединительной ткани с отложением секреторных IgA, Ср-протеина, комплемента (рис.1 б, в, г) и фибрина. Макрофаги с высокой активностью ПГС инфильтрируют лимфоидную ткань, преимущественно в мантийной зоне фолликулов. Формируются микроочаги воспаления, которые постоянно обнаруживаются в миндалинах практически здоровых людей, документируя динамический процесс защитной и иммунной адекватной реакции

хозяина. На эти очаги обратил внимание И.В. Давыдовский [4], оценивая их как микроангины, постоянно обнаруживаемые у практически здоровых людей. Однако микроочаговое воспаление, будучи непрерывным процессом как в условиях нормы, так и при тонзиллярной болезни не всегда приводит к ликвидации стрептококков. Оно часто ограничивается восстановлением лишь нарушенных симбиотных отношений хозяина и стрептококка, тем самым регулируя естественные механизмы иммунитета и защиты.

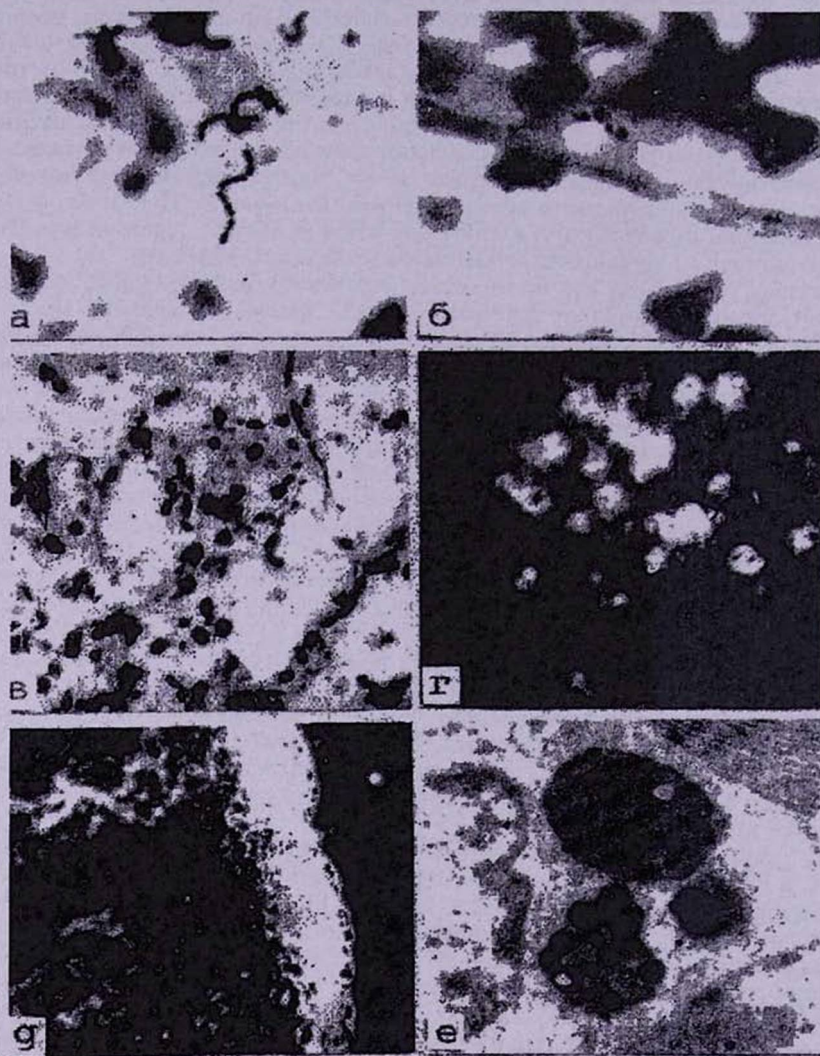


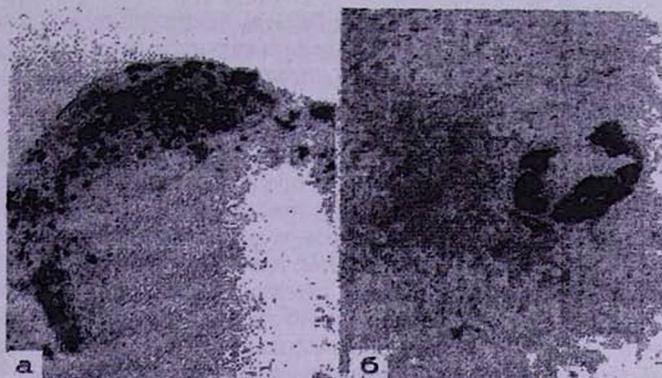
Рис.1. Небные миндалины при микробной тонзиллопатии.

а — стрептококки в просвете крипты небной миндалины, $\times 1000$; б — прилипшие к эндотелию сосуда стрептококки, $\times 1000$; в — высокая активность аденилатциклазы в клетках ЛЭС зоны криптального эпителия "здорового" носителя стрептококка, $\times 400$; г — свечение цАМФ в клетках, инфильтрирующих эпителий крипты (непрямая реакция иммунофлуоресценции, $\times 400$); д — депозиты С3 компонента комплемента в стенке крипты (прямая реакция иммунофлуоресценции, $\times 400$); е — тельца апоптоза в лимфоидной фолликуле миндалины (электроннограмма, $\times 1600$).

а,б — окраска по Грам-Вейгерту

Рис. 2. Простагландинсинтеза в тканях небной миндалины при хроническом тонзиллите.

а — высокая активность фермента в клетках, инфильтрирующих эпителий крипты (в лимфоидной ткани реакция отрицательная, $\times 1600$); б — повышение активности фермента в высоком эндотелии посткапиллярной вены, $\times 400$



3. Фаза микробной тонзиллопатии. Эта фаза выделяется нами, исходя из структурно-функциональных принципов взаимоотношений хозяин-стрептококк, основанных на адаптации макро- и микроорганизма. В условиях бессимптомной инфекции появляются персистирующие внутритканевые стрептококки и их колонии не только в стенках крипт, в перикрипальной лимфоидной и соединительной ткани, но и в фолликулах и трабекулах. В светлых центрах лимфоидных фолликулов усиливается апоптоз (рис.1.е) по сравнению с нормой. ВСО увеличиваются, играя ключевую роль в морфогенезе инфекционного процесса. Внеклеточные стрептококки и их мелкие колонии повреждают соединительную и лимфоидную ткань, а также стенки мелких сосудов с внедрением их в просвет (рис.1.б.). Ответная воспалительная реакция в большинстве случаев отсутствует. В этой фазе инфекционного процесса проникшие в микроциркуляторное русло миндалин стрептококки еще не поступают в общий кровоток, задерживаясь и инактивируясь в пределах эндотелия сосудов. В осуществление барьерной функции включается терминальное звено микроциркуляции — вены междоликулярной лимфоидной ткани с высоким эндотелием. Циркулирующие в крови стрептококки задерживаются путем прилипания к поверхности высоких эндотелиальных клеток. Создается круг циркуляции микробов и их задержки в пределах миндалин с локализацией и формированием персистирующих очагов хронической инфекции. Как известно, основной функцией венул лимфоидной ткани миндалин с высоким эндотелием является транссосудистая миграция лимфоцитов из крови в ткань [12,13,19]. Наши данные позволяют считать, что включение венул междоликулярной лимфоидной ткани в барьерную функцию миндалин в условиях внутритонзиллярной инфекции является показателем полифункциональности их эндотелия, на поверхности которого обнаруживаются межклеточные адгезивные молекулы [15,16]. Такую реакцию венул с высоким эндотелием на стрептококк можно считать проявлением одного из главных внутритонзиллярных механизмов задержки и инактивации микробов. При длительной персистенции внутритканевой инфекции, в междоликулярной лимфоидной ткани число венул с высоким эндотелием заметно увеличивается, сопровождаясь резким повышением активности ПГС в эндотелиоцитах (рис.2, б). Увеличение количества венул с высоким эндотелием в междоликулярной лимфоидной ткани является ответной реакцией терминального звена микроциркуляторного русла миндалин на внутритканевые стрептококки как морфологическое проявление адаптивных процессов, закрепляющих компенсацию барьера при персистирующей инфекции. Однако они развиваются на фоне общего снижения активности ПГС и АЦ в элементах лимфоидной ткани при параллельном уменьшении числа клеток, содержащих цАМФ. При истощении барьерных механизмов и недостаточности адгезивных свойств эндотелиоцитов включается дополнительный механизм задержки стрептококков путем локальной надэндотелиальной коагуляции плазмы, фиксирующей микробы.

В результате недостаточности внутритонзиллярных компенсаторных механизмов, задерживающих стрептококки в пределах миндалин, наступает периодический выход стрептококков и их антигенов в общий кровоток. Появляются клинические признаки тонзиллярной болезни в виде хронического тонзиллита и аденоидита. При функциональной недоста-

точности лимфоэпителиального барьера крипт усиливается ретикуляция эпителия. Наряду с лимфоцитами и макрофагами здесь появляются плазматические клетки и единичные лейкоциты с высоким содержанием в цитоплазме лизосомальных катионных белков.

Усиливается отложение секреторного IgA, Сr-белка и фибрина. Наряду с колонизацией стрептококков в крипах наблюдается десквамация эпителиоцитов с прилипшими к ним стрептококками. Эти данные указывают, что пассивная задержка микробов в просветах крипт не является совершенным процессом, так как для их инвазии, персистенции и развития хронического воспаления, помимо прямого повреждения возбудителем, немаловажное значение имеет также не прямое повреждение эпителия, опосредованное самим хозяином [10]. В результате в просветах крипт появляются эозинофильные бесструктурные массы вместе с сохранными и распавшимися микробами. Фактически тканевые изменения при хроническом тонзиллите мало отличаются от изменений, наблюдаемых при микробной тонзиллопатии. Микробная инвазия, вызывающая повреждение, в силу местных иммунных реакций во всех случаях приводит к увеличению в тканях иммунных лимфоцитов. Причем, тотальное количество *Streptococcus Pyogenes* на грамм веса миндалин у детей позитивно коррелирует с количеством Т-супрессоров. При этом не наблюдается корреляции между частотой выявления иммуноглобулинсодержащих клеток в эпителии крипт и в окружающей лимфоидной ткани. Поэтому наличие депозитов иммуноглобулинов в просветах крипт, скорее всего, является не результатом местного синтеза, а активной трансфузии плазменных белков из микроциркуляторного русла, связанной с локальным микроочаговым воспалением. Эти изменения, по-видимому, связаны с определенной физиологической функцией крипт, основанной как на общебиологических закономерностях воспаления, так и инактивации возбудителя. Параллельно наблюдаются рост ВСО и изменения микроциркуляторного русла, прежде всего в межфолликулярной лимфоидной ткани миндалин.

Таким образом, микробная тонзиллопатия является растянутым во времени периодом бессимптомной стрептококковой инфекции, когда формируются персистирующие ВСО. Внутритонзиллярные защитные и адаптационные процессы, развиваясь, постепенно истощаются. Она является фазой становления и поддержания тонзиллярной болезни, основанной на недостаточности местных иммунных и защитных механизмов лимфоидных структур, ассоциированных со слизистой глотки. Формируется своеобразная скрытая, клинически еще не проявляющаяся латентная инфекция, когда нарастают персистирующие ВСО. Наблюдается заметная индивидуальная вариабельность величины ВСО, слабо выраженные воспалительные и клеточные реакции, не всегда коррелирующие со степенью повреждения, при котором микробная тонзиллопатия переходит в тонзиллярную болезнь. Из этого следует, что регулирующим процессом в развитии и поддержании микробной тонзиллопатии является воспаление, при котором создаются возможности не только ограничения, но и ликвидации микробов. Фактически микробную тонзиллопатию следует рассматривать обязательным звеном в цепи процесса, лежащим в основе хронической очаговой инфекции. Она может проявляться неодинаково у лиц разного возраста, т.к. в отличие от взрослых в миндалинах детей (до 8 лет), удаленных по поводу хронического тонзиллита, макрофагальная реакция имеет более выраженный и диффузный характер. В связи с этим ВСО редко имеют большие размеры. Формируется очаг хронической инфекции, и каждое новое обострение в итоге может завершаться частичным уменьшением ВСО. Об этом говорят данные, полученные при анализе результатов исследования небных миндалин, удаленных у больных непосредственно в период выздоровления после перенесенной ангины. При хроническом тонзиллите, где крипты миндалин содержат нейтрофильные лейкоциты с фагоцитированными микробами, внутритканевые стрептококки обнаруживаются редко. Неполную ликвидацию и сохранение микробной популяции во внутритонзиллярных стрептококковых очагах после каждого обострения тонзиллита можно считать основной для дальнейшего нарастания микробной тонзиллопатии.

Можно выделить 2 формы микробной тонзиллопатии: 1) бессимптомная, или доклиническая, охватывающая период становления хронической очаговой инфекции; 2) рецидивная, поддерживающая уже сформированный очаг инфекции при тонзиллярной болезни. Выявить и оценить истинную природу микробной тонзиллопатии возможно лишь при сопоставлении данных клинического, бактериологического, иммуноло-

гического и морфологического исследований. При этом в силу variabilityности взаимоотношений хозяин-паразит наступает переход состояния физиологического симбиоза в патологический с периодами бактериемии, представляющей как бы многоступенчатый процесс. Все это следует рассматривать с позиций "типового" анатомического процесса по И.В. Давыдовскому [4], для которого необходим известный цикл, охватывающий целый ряд предварительных процессов макро- и микробиологического порядка, обеспечивающих нарушение иммунного гомеостаза.

Поступила 09.06.99

ՔՄԱՅԻՆ ՆՇԻԿՆԵՐԻ ԶԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՍԻՄՊՏՈՍ ՍՏՐԵՊՏՈԿԿԱԿԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ն.Դ. Վարդապետյան, Գ.Լ. Դավթյան

Ստրեպտոկոկի առողջ վարակակիրների մոտ, որոնք մահացել են վնասվածքի պատճառով, կատարվել է ընդամենը յոթնաթաղամբի և նշիկների մանրէաբանական ու ձևաբանական ուսումնասիրություն: Ձուգահեռաբար հետազոտվել են խրոնիկական տոնզիլիտով և աղեմոխիտով տառապող հիվանդներից հետազոտված նշիկները:

Պարզվել է, որ ստրեպտոկոկի վարակաբերության ժամանակ օրգանիզմի և մանրէի փոխհարաբերությունը տեղի է ունենում նշիկների կոդայտաների խոր հատվածներում: Էպիթելը պատկերվում է անվնաս ցանցաձևան ռետիկուլային բջիջների, առաջացնելով լիմֆոպիթելային սիմբիոզի (ԼԷՍ) գոտիներ: Ստրեպտոկոկի ներկայությունը ԼԷՍ գոտում դարձնում է նրան մանրէբջջային սիմբիոզի գոտի՝ ռետիկուլային M բջիջների, լիմֆոցիտների և մակրոֆագների մասնակցությամբ: Բջիջներում ավելանում է gLUZ-ը, բարձրանում է աղեմոխիտիկազ և պրոստագլանդինսինթետազ ֆերմենտների ակտիվությունը: Ամսիմպտոտ վարակի ժամանակ, օրգանիզմ-ստրեպտոկոկ փոխհարաբերությունը նշիկների մակարդակով անցնում է հետևյալ փուլեր. 1) ճախմական տեղաշարժերի շրջան, երբ առողջ անհատի մոտ ձևավորվում է ԼԷՍ գոտիներից կազմված առաջին ակտիվ ֆունկցիոնալ պատնեշը; 2) թափանցման շրջան, երբ ստրեպտոկոկերը տեղակայվում են ԼԷՍ գոտիներում և ենթադրյալ հյուսվածքներում; 3) մանրէային նշիկների (ՆՍ) շրջան, երբ ամսիմպտոտ վարակի պայմաններում ձևավորվում են ներհյուսվածքային ստրեպտոկոկային օջախներ:

MORPHOLOGY OF PALATINE TONSILS AT ASYMPTOMATIC STREPTOCOCCAL INFECTION

N.D. Vartazaryan, G.L. Davtyan

In healthy carriers of streptococcus, who had died in result of traumas, the pharyngeal mucosa and palatine tonsils were investigated by the bacteriologic and morphologic methods.

The palatine tonsils of patients with chronic tonsillitis served as a control.

It has been established that in streptococcal infection the host - microbe interaction takes place in the deep branchings of tonsillar crypts. The epithelium here undergoes reticulation, forming zones of lymphoepithelial symbiosis (LES). The presence of streptococci in LES zones turns them into zones of microbial-cellular symbiosis with participation of reticulocytes, M-cells, lymphocytes and macrophages. The content of cAMP, the activity of adenylate cyclase and prostaglandin synthetase increase.

At asymptomatic infection the host - streptococcus interaction at tonsillar level has the following stages: 1) initial, when at healthy crypts the first active barrier, consisting of LES zones, is formed; 2) invasion, when streptococci penetrate into LES zones and neighbouring tissues; 3) microbial tonsilopathy, when asymptomatic interstitial streptococcal foci are formed in the tonsils.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В.П. Арх. патол., 1996, 3, с. 23.
2. Вартазарян Н.Д. Арх. патол., 1981, 43, 5, с. 10.
3. Вартазарян Н.Д. Арх. патол., 1988, 50, 7, с. 31.
4. Давыдовский И.В. Учение об инфекции. М., 1956.
5. Зильфян А.В. Мед. наука Армении, 1996, т. XXXVI, 3-4, с. 154.
6. Barchet C., Moller P. Laryngorhinotologie, 1990, 69, 10, p. 515.
7. Belz G.T., Heath T.J. Anat. Rec., 1996, 245, 1, p. 102.
8. Bernstein J.M. Respiration, 1992, 59, 3, p. 3.
9. Brandtzaeg P., Bierke I. Digestion, 1990, 46, Suppl. 2, p. 262.
10. Cole P.J. Clin. Ther., 1991, 13, 1, p. 194.
11. Fishetti V.A. Streptococcus and the Host. Ed. Haurand et al., Plenum Press, New York, 1997.
12. Girard J.P., Springer T.A. J. Biol. Chem., 1996, 271, 8, p. 4511.
13. Holibka V. Acta Univ. Palacki Olmus Fac. Med., 1991, 130, p. 71.
14. Hollingshead S.K., Simecka J.W., Michalek S.M. Infect. Immun., 1993, 61, 6, p. 2277.
15. Perry M.E. J. Anat., 1994, 185 (Pt. 1), p. 111.
16. Perry M.E., Brown K.A., von Gaudecker B. Cell Tissue Res., 1992, 268, 2, 317.
17. Reibel J., Sorensen C.H. APMIS, 1991, 10, p. 905.
18. Sato Y., Wake K., Watanabe I. Arch. Histol. Cytol., 1990, 53, 1, p. 41.
19. Tohya K., Kimura M. Kaibogaku-Zasshi., 1994, 69, 5, p. 661.

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА-СОНИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА УРОВЕНЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ АКУСТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

М.М. Мелконян, С.Х. Егиазарян, Р.М. Симонян, М.А. Бабаян,
А.С. Саргсян, С.С. Алексанян, М.А. Симонян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
Государственный педагогический институт им. М.Налбандяна, г.Гюмри,
Институт биохимии им. Г.Х.Буниятына НАН РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: дельта-сониндуцирующий пептид, акустический стресс, металлопротеины крови, липидная пероксидация, супероксидные анионы

В настоящее время важное значение имеет изучение влияния на организм факторов внешней среды, относящихся к группе риска, в том числе воздействия шума высокого уровня, а также применение профилактических мер с целью предотвращения развития патологических изменений в органах и тканях при воздействии стресс-факторов [9,16]. Результаты проведенных нами ранее исследований позволяют предложить в качестве превентивных мер в условиях акустического стресса соединения, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами [6]. Показано, что ряд физиологически активных соединений обладают в том числе выраженным антистрессорным действием. К подобным соединениям относится дельта-сониндуцирующий пептид (ДСИП), являющийся гипоталамическим гормоном и специфическим фактором сна [3,15,21]. Интенсивное изучение синтетического ДСИП в физиологических, биологических и поведенческих тестах выявило широкий спектр его биологической активности, не связанной со сном. Полученные данные позволили предположить, что основной функцией ДСИП является антистрессорная [2]. Для ДСИП характерны свойства регуляторного пептида, играющего ключевую роль в гипоталамо-гипофизарной секреции [19] и проявляющего гипногенные [18], противосудорожные [2], психотропные, поведенческие и антистрессорные [7,24] эффекты. Данные литературы свидетельствуют, что внутрибрюшинное введение ДСИП подавляет стресс-индуцированные метаболические сдвиги у крыс в условиях гиподинамического и гипердинамического стресса [7,8], оказывает протективное воздействие на активность Т-киллеров и стабильность мембран эритроцитов, сниженных под действием стресса, снижает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге и периферических органах животных [10,11], повышает устойчивость животных к эмоционально-болевым стрессу [4], а также имеет терморегуляторное действие. Для приведенных стрессорных состояний характерным является развитие оксидативного стресса (таковым является и шумовой стресс), при котором наблюдается нарушение метаболизма активных форм кислорода с характерным изменением эндогенных уровней анти- и прооксидантных металлопротеинов крови [5,6,22].

Целью данной работы является изучение уровней анти- и прооксидантных металлопротеинов в крови животных при остром акустическом стрессе у крыс, выявление зависимости между антистрессорной эффективностью ДСИП и состоянием антиоксидантного статуса.

Материал и методы

Экспериментальные животные (белые беспородные крысы обоих полов массой 180–220г), содержащиеся на обычном рационе в вивариуме, были разделены на 3 группы (по 12 в каждой). Животные I опытной группы (ОГ-1) и II (ОГ-2) подвергались воздействию шума уровнем 91 дБА с максимальной энергией в области средних и высоких частот однократно в течение 16 ч (острый акустический стресс – ОАС). Крысам ОГ-2 за 1 ч до

начала воздействия шума внутрибрюшинно вводили ДСИП в дозе 12 мг/100г массы тела. Интактные животные составили контрольную группу (К). Животных всех групп декапитировали под легким эфирным наркозом. Кровь стабилизировали щавелево-кислым натрием. Одновременное выделение и очистка металлопротеинов крови антиоксидантного действия — церулоплазмينا — ЦП и трансферрина — ТФ (из сыворотки), супероксиддисмутазы — СОД и каталазы (из плазматической части эритроцитов), цитохромов прооксидантного действия b_5 (из гемолизата), $b_{558}I + b_{558}II$ (из сыворотки крови), $b_{558}III$, $b_{558}IV$ (из мембран эритроцитов) и супрола (из сыворотки крови) осуществлялась методами М.А. Симонян и соавт. [12,13] с использованием ионно-обменной хроматографии на целлюлозах DE-52 и KM-52 ("Whatman"), сефадексе DEAE A-50 ("Pharmacia") и гельфильтрации на биогелях Р-100 и Р-150 ("Reanal"). В качестве количественного показателя была использована величина плотности характерного максимального оптического поглощения: для ЦП — при 610, ТФ — 490, супрола — 430, цитохрома b_5 — 525, цитохромов $b_{558}I - IV$ — 530 нм. Активность СОД [23] и каталазы [17] выражали в пересчете на 1 мл фракции. Супероксидпродуцирующую активность супрола определяли по проценту прироста плотности оптического поглощения формазана при 560 нм в присутствии супрола (3мг). Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли методом Владимирова и Арчакова [1]. Оптические спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре "Spectord M-40" при длине оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов проводили общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента — Фишера с определением критерия $M \pm m$ и P .

Результаты и обсуждение

Шум является одним из физических факторов, относящихся к наиболее опасным в экологическом отношении факторам загрязнения окружающей среды, воздействие которого нарушает гомеостаз организма с развитием целого ряда хронических заболеваний, метаболических нарушений, в том числе нарушения баланса процессов ПОЛ — антиоксидантная система, регулирующих интенсивность метаболизма активных форм кислорода и проявляющихся повышением интенсивности ПОЛ в различных системах организма [18]. Интенсивность изменений ПОЛ в значительной мере обусловлена уровнем и продолжительностью воздействия шума. Так, 16-часовое шумовое воздействие в значительной мере превышает сдвиги, наблюдаемые при 2- часовом [6], при этом наблюдается снижение уровней не только прооксидантных, но и антиоксидантных металлопротеинов в крови животных (таблица). В этих условиях несколько снижаются (до 20%) уровни цитохромов b_{558} различных типов, локализованных во внешних ($b_{558}III$) и внутренних слоях ($b_{558}IV$) эритроцитов и имеющих резко отличающиеся кислотно-основные характеристики [13]. В указанных условиях эксперимента резко повышается и расход сывороточного липопротеина высокой плотности супрола, что, по-видимому, связано с повышением перекисного окисления собственных фосфолипидных остатков (в результате уровень МДА возрастает). С другой стороны, при шумовом стрессе в ОГ-1 несколько нарушен и метаболизм железа и меди (уровни ЦП, ТФ и цитохромов $b_{558}I + b_{558}II$ заметно снижены), что, возможно, приводит к активированию указанными свободными ионами металлов супрола *in vivo* с соответственным повышением его O_2^- -продуцирующей активности *in vitro* [15].

Отмечаемое в группе ОГ-1 снижение уровня ключевых антиоксидантных металлопротеинов несколько компенсируется повышением активности другого антиоксидантного фермента — каталазы (таблица). В ОГ-2 под воздействием введенного в профилактических целях в организм ДСИП улучшаются показатели анти- и прооксидантных металлопротеинов мембран эритроцитов и гемолизата. Однако уровни сывороточных металлопротеинов (ЦП, ТФ и цитохромов $b_{558}I + b_{558}II$) продолжают снижаться. Интересно отметить, что ДСИП улучшает показатели супрола (его уровень заметно повышается, снижается содержание МДА и O_2^- -продуцирующая активность с приближением этих показателей к норме). Механизм такого явления пока трудно объяснить. Можно лишь

предположить, что адаптационное воздействие ДСИП обусловлено доминирующим влиянием механизмов, ответственных за синтез металлопротеинов, регулирующих интенсивность окислительных процессов в биологических системах, в частности в крови.

Таблица

Уровни металлопротеинов анти- и прооксидантного действия и других биохимических показателей при остром акустическом стрессе в крови подопытных животных

Показатели	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром b_5	-13.3±0.2	-4.4±0.3 ($P>0.05$)
Цитохромы $b_{558}I + b_{558}II$	-32.2±2.4	-41.2±2.8
Цитохром $b_{558}III$	-7.2±0.2	+4.3±0.2 ($P>0.05$)
Цитохром $b_{558}IV$	-7.9±0.1	+6.7±0.2 ($P>0.05$)
Цитохром $b_{558}IV$	-20.2±1.8	8.2±0.2
Супрол	-45.2±3.1	-21.4±1.6
Супероксидпродуцирующая активность супрола	-12.1±0.3	-6.4±0.1 ($P>0.05$)
МДА в супроле	+28.2±1.8	-10.1±1.1
ПП	-40.1±3.6	-52.2±3.9
ТФ	-31.6±0.4	-48.4±2.4
СОД	-10.2±0.4	+8.1±0.2 ($P>0.05$)
Каталаза	+20.1±1.6	+14.1±0.5

Примечание. Контрольные показатели приняты за 100%; $p<0,05$; $n=6$.

Полученные результаты позволяют заключить, что предварительное введение ДСИП (группа ОГ-2) регулирует уровни эритроцитарных функционально-структурных металлопротеинов прооксидантного действия, локализованных в мембранах форменных элементов крови и являющихся компонентами системы продуцирования O_2^- [19], не оказывая существенного воздействия на плазменные металлопротеины. Стабилизация эритроцитов ДСИП, установленная ранее [10,11], как и при шумовом стрессе, очевидно, связана с регулированием, в первую очередь, уровней металлопротеинов анти- и прооксидантного действия – регуляторов свободнорадикальных окислительных биологических процессов с участием активных форм кислорода, под воздействием которых нарушается микроструктура и стабильность эритроцитарных мембран [20].

Поступила 25.01.00

ԴԵԼՏԱ-ՔՈՒՆ ՀՄՐՈՒՑՈՂ ՊԵՊՏԻԴԻ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ՄԵՏԱՂԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԴԱԿԻ ՎՐԱ ՍՈՒՐ ԱՎՈՒՍՏԻԿ ՍԹՐԵՍԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Մ.Մ. Մելքոնյան, Ս.Խ. Եղիազարյան, Ռ.Մ. Միմոնյան, Մ.Ա. Բաբայան, Հ.Ս. Սարգսյան, Ս.Ս. Ալեքսանյան, Մ.Ա. Միմոնյան

16 ժ տևողությամբ աղմուկի (91 դԲԱ մակարդակի) հետևանքով դիտվում է ինչպես առնետի արյան պրոթրոմբինային ազդեցության մետաղապրոտեինների (ցիտոքրոմներ՝ b_5 , ստացված հեմոլիզատից, $b_{558}I + b_{558}II$ արյան շիճուկից, $b_{558}III$, $b_{558}IV$, $b_{558}IV$ էրիթրոցիտների թաղանթներից և սուպրո-սուպրոքսիդոգոյացնող լիպոպրոտեին՝ արյան շիճուկից) մակարդակների նվազում, այնպես էլ արյան շիճուկից ստացված հակաօքսիդանտային բնույթի մետաղապրոտեինների (ցերուլոպլազմին – ՑՊ և տրանսֆերին – ՏՖ և հեմոլիզատից ստացված ՍՕԴ) քանակների նվազում: Բացառությամբ է կազմում կատալազը, որի մակարդակը աճում է մոտ 20%: Դրան զուգընթաց սուպրոտում մալոնային դիալդեհիդի (MDA), սուպրոլի O_2^- - գոյացնող ակտիվության մակարդակները աճում են համապատասխանաբար՝ 12.1 և 23.2%: Աղմուկից 1 ժ առաջ ներդրվածային ներարկված դիտա-քում հարուցող պեպտիդը (ԴԶԿ) 12մկգ դոզայով հիմնականում կարգավորում է էրիթրոցիտային մետաղապրոտեինների մակարդակները: Մակայն ՑՊ, ՏՖ, ցիտոքրոմներ՝ $b_{558}I + b_{558}II$ -ի քանակները ստուգիչ ցուցանիշների համեմատությամբ չարունակում են նվազել: Բացառությամբ է կազմում սուպրոլը, որի մակարդակը, նրանում MDA -ի քանակը և նրա կողմից O_2^- -գոյացման ակտիվությունը մոտենում են ստուգիչ ցուցանիշներին:

THE EFFECT OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE ON THE LEVEL OF METALLOPROTEINS IN THE RAT BLOOD AT ACUTE ACOUSTIC STRESS

M.M. Melkonyan, S.Kh. Egiazyryan, R.M. Simonyan, M.A. Babayan,
A.S. Sargsyan, S.S. Alexanyan, M.A. Simonyan

A marked decrease in the level of rat blood metalloproteins of prooxidant action (cytochromes: b5, isolated from hemolysates, $b_{558}I+b_{558}II$ – from blood serum, $b_{558}III$ $b_{558}IV$, $b_{558}IV$, obtained from membranes of erythrocytes, and suprol-superoxide generating lipoprotein), as well as metalloproteins of antioxidant action (ceruloplasmin-CP and transferrin-TF) obtained from blood serum and Cu, Zn-superoxidedismutase (SOD) – from hemolysates, has been observed in result of noise (91dBA, 16 hours duration) action. The exception is catalase, obtained from hemolysates, the level of which as well as that of malonic dialdehyde (MDA) and O_2^- - generating activity of suprol increases. The preliminary (1 hour before the noise action) intraperitoneal injection of delta-sleep inducing peptide in dose 12mkg per kg keeps the levels of metalloproteins from erythrocytes near the control levels.

Simultaneously the levels of CP, TF and serum cytochromes decrease compared with the control animals. Suprol is an exception as its level decreases less on the background of peptide injection; the amount of MDA and O_2^- -producing activity of suprol reveal tendency to maintain the control values.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирцов Ю.Ф., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М., 1972.
2. Зиганшин Р.Х., Свиричев В.И., Василевский Б.В. и др. Бионеорган. химия. 1994, 20. 8-9, с. 899.
3. Ковальзон В.М. Журнал эволюц. биохимии и физиологии, 1994, 30, 2, с. 112.
4. Коллик Е.В., Ведяев Д.Ф., Михалева И.И. ДАН СССР, 1980, 267, с. 230.
5. Мелконян М.М., Симонян М.А., Овсян Г.А. и др. Нейрохимия, 1999, 16, с. 26.
6. Мелконян М.М., Мкртчян А.Р., Овсян Г.А. и др. Сб. тр. Междунар. симп. "Проблемы биохимии, радиационной и космич. биологии", т.1, М., Дубна, 1997, с.221.
7. Менджерицкий А.М., Ускова Е.А., Маклецова М.Г. и др. В.кн.: Макро- и микроуровни организации мозга, т.9, М., 1990, с. 240.
8. Менджерицкий А.М., Лысенко А.В., Ускова Н.И. и др. Нейрохимия, 1996, 13, 1, с. 23.
9. Ничков С., Кривицкая Г.Н. Акустический стресс и церебровисцеральные нарушения. М., ГДР, 1969.
10. Рихирева Г.Т., Маклецова М.Г., Менджерицкий А.М. и др. Изв. РАН, 1993, 329, 2, с. 243.
11. Сазанова Т.Г., Голанцова Н.Е., Калмыкова С.Н. и др. Бюлл. эксп. биол. мед., 1996, 121, с. 229.
12. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. Лицензия изобр. N341, 1997, Патентное управл. РА, Ереван.
13. Симонян М.А., Галоян А.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. ДНАН РА, 1997, 97,62.
14. Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян Р.М. и др. Биологический журнал Армении, 1999, 52, с. 18.
15. Стрекалова Т.В. Нейрохимия, 1998, 15, 3, с. 227.
16. V Междунар. конф. "Биоантиоксидант". Тез. докл. М., 1998.
17. Abei H. Methods of Enzymatic Analysis, 1974, 2, p. 673.
18. Barbely A.A., Tolber I. Physiol.Rev., 1989, 62, p. 605.
19. Batot G., Paclet M.H., Dousierre J. et al. Biochem. Biophys. Acta, 1998, 1406, p. 188.
20. Broccio M., Della Rovere F., Granata A. Anticancer Res., 1998, 18, p. 1075.
21. Inoue S., Kruger I. (Eds.) SPB Acad.Publ., 1990, p. 310.
22. Melkonyan M.M., Karagevzyan K.G., Hoveyan G.A. et al. Proceeds of the 11th European Society for Neurochemistry Meeting, 1996, Groningen, Netherlands, p. 761.
23. Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 461, p. 849.
24. Sudakov K.V., Coghlan J.P., Kotov A.V. et al. Annals N-Y Acad.Sci., 1995, 771, p. 240.

РЕГУЛИРОВАНИЕ ДЕЛЬТА-СОНИНДУЦИРУЮЩИМ ПЕПТИДОМ ЭНДОГЕННЫХ УРОВНЕЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ

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

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

Ключевые слова: аллоксановый диабет, металлопротеины крови, дельта-сониндуцирующий пептид, окислительный стресс

При аллоксановом диабете (АД) в крови крыс наблюдается нарушение содержания эндогенных металлопротеинов (антиоксидантных и прооксидантных) — регуляторов метаболизма активных форм кислорода (АФК), что является одним из механизмов возникновения окислительного стресса, развивающегося на фоне высокого уровня АФК, в первую очередь супероксидных радикалов ($O_2^{\cdot -}$) [4]. Известно, что дельта-сониндуцирующий пептид (ДСИП) обладает антистрессорным эффектом [7]. Целью данной работы является изучение при АД влияния ДСИП на уровень окислительного стресса.

Материал и методы

АД вызывали однократным внутрибрюшинным введением беспородным крысам аллоксана ("Sigma", США) в дозе 140 мг/кг. Опыты проводили на 30 опытных и 10 контрольных крысах массой 150–180 г. Опытные крысы были разделены на три группы (по 10 в каждой). В первую опытную группу (ОГ-1) вошли животные, которым внутрибрюшинно вводили аллоксан в указанной дозе. В ОГ-2 и ОГ-3 вошли животные, получившие внутрибрюшинно ДСИП (по 12 мкг/100 г) за час до введения аллоксана и спустя трое суток соответственно. Контрольные животные вместо аллоксана получали физиологический раствор в аналогичном режиме. В указанных группах гибели животных не наблюдалось. На 7-е сутки крыс декапитировали под легким эфирным наркозом, кровь забирали на натрийоксаладном буфере.

Из крови выделяли и очищали металлопротеины антиоксидантного (Cu, Zn-супероксиддисмутаза — СОД и каталаза — из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин — ЦП и трансферрин — ТФ — из сыворотки крови) и прооксидантного действия (цитохромы: В-5 — из растворимой фракции эритроцитов, В-558 I и В-558 II — из сыворотки, В-558 III и В-558 IV — из мембран эритроцитов и супрол — супероксидпродуцирующий липопротеин — из сыворотки крови) путем ионообменной хроматографии отделированных против воды белковых фракций сыворотки, мембран эритроцитов (после их сольubilизации) и растворимой фракции эритроцитов на целлюлозах КМ-52, ДЕ-52 ("Whatman", Англия), сефадексе ДЕАЕ А-50 и СМ-С-50 ("Pharmacia", Швеция). Гель-фильтрацию белковых фракций проводили на биогелях Р-100 и Р-150 ("Reanal", Венгрия) [8].

СОД-активность фракций и $O_2^{\cdot -}$ -продуцирующую активность супрола определяли с помощью нитротетразолия синего (НТС) [17] путем определения процента ингибирования или прироста (в случае супрола) образования формазана (при 560 нм) при восстановлении супероксидом НТС в присутствии СОД или супрола, соответственно в расчете на 1 мл эритроцитов (для СОД) и сыворотки (для супрола) [9]. Каталазную активность фракций и ферроксидазную активность ЦП определяли спектрографическим методом из расчета на 1 мл эритроцитов [20]. Содержание металлопротеинов определяли на основании максимальных величин оптических плотностей: для ЦП при 610, ТФ — 490, супрола — 430, цитохрома В-5—525, цитохромов В-558 I—IV — 530 нм [8]. Количество глюкозы в плазме определяли методом Spiro [23]. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Нами было показано, что при семидневном АД окислительный стресс сопровождается характерным изменением уровней продуцирующих и утилизирующих АФК металлопротеинов в крови (таблица). При этом наряду с повышением уровня прооксидантных металлопротеинов (цитохромы В-558 III, В-558 IV, В-5 и супрол) крови, ответственных за продуцирование $O_2^{\cdot-}$ и их производных (H_2O_2 , $HO^{\cdot}$, $ROO^{\cdot}$, $HO^{\cdot}$, $HO^{\cdot}$ и др.) [19], наблюдается снижение уровня сывороточных антиоксидантов – цитохромов В-558 I, В-558 II и СОД. При этом наблюдается потеря $O_2^{\cdot-}$ – продуцирующей активности супрола и ферроксидазной активности ЦП, что приводит к образованию ионов Fe^{+2} , которые способны продуцировать $O_2^{\cdot-}$ в реакции Габера-Вейса [14]. Другим источником $O_2^{\cdot-}$ при диабете является сама глюкоза, которая способна повышать выход $O_2^{\cdot-}$ при расщеплении перекиси водорода и липоперексидов [11, 15] в результате нарушения функции β -клеток, а также путем повышения гликозилирования белков [1, 18]. При АД ЦП и ТФ претерпевают не только количественные, но и качественные изменения [13]. Понижение уровня СОД, возможно, связано с повышенным ее расходом в процессе дисмутации больших количеств $O_2^{\cdot-}$, и в этом каталитическом цикле генерируется H_2O_2 .

Таблица

Влияние профилактического (за 1 час) и лечебного (спустя 3 суток) введения ДСИП на содержание металлопротеинов в крови крыс при семидневном аллоксановом диабете (контрольные показатели приняты за 100%, $p < 0.05$, $n=4$)

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2	ОГ-3
Цитохром В-5	+65.2±2.2	+22.5±1.4	+41.3±1.4
Сумма цитохромов В-558 I и II	-21.2±1.1	-11.3±1.2	-16.1±0.9
Цитохром В-558 III	+52.3±2.4	+8.4±0.8	+40.2±2.1
Цитохром В-558 IV	+67.2±3.2	21.3±1.7	+53.4±3.1
Супрол	55.6±2.9	+12.4±1.3	+50.1±2.8
$O_2^{\cdot-}$ – продуцирующая активность супрола	-23.2±1.2	-12.4±1.4	-18.1±1.3
Окислительная активность ЦП	-15.8±1.9	-9.2±0.5	-12.3±0.8
ЦП	+52.4±2.5	+16.2±1.2	+31.3±1.8
ТФ	+48.1±2.3	+12.3±0.9	+28.5±1.6
СОД	-25.1±1.3	+10.4±1.2	-17.5±0.7
Каталаза	+20.3±1.2	+11.1±0.7	+18.7±1.4

В то же время $O_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 способны инактивировать СОД [22], каталазу [21], ЦП [11] и супрол [9]. Повышение уровня перекиси водорода при АД в крови может увеличить расход сывороточных антиоксидантных цитохромов В-558 I и В-558II [9]. В ОГ-2 и ОГ-3 (таблица) направленность изменений сохраняется, однако их диапазон отличается в зависимости от срока введения ДСИП. В ОГ-2 при профилактическом введении адаптогена ДСИП за 1 час наблюдается острая тенденция к нормализации изученных показателей. Механизм действия ДСИП практически пока не определен, тем не менее существует мнение, что профилактическое введение ДСИП intactным крысам способствует повышению резистентности организма благодаря развитию состояния “преадаптации” в результате пролонгирования влияния ДСИП на суточную динамику концентраций катехоламинов и серотонина в коре и подкорковых структурах, а также фазных изменений в равновесии про- и антиоксидантных систем мозга и крови, в результате чего наблюдается выраженный мембраностабилизирующий эффект пептида в отношении не только нейрональных, но и эритроцитных мембран [2, 6, 7].

Анализируя полученный материал, можно прийти к заключению, что обнаруженные при АД сдвиги в содержании металлопротеинов подтверждают наличие окислительного стресса. Антиоксидантная система не в состоянии компенсировать усиление липидной перекисидации [5], понижается активность основных ферментов антирадикальной защиты, в том числе основного сквенджера активного кислорода – СОД [5].

Введение ДСИП при АД оказывает выраженное адаптогенное действие, подобно действию α -токоферола [5], которое обусловлено снятием мембранотоксического и мембранолитического влияния продуктов свободнорадикального окисления липидов. Наиболее эффективным оказалось профилактическое введение ДСИП (группа ОГ-2), которое выражается как в нормализации уровня глюкозы (45.7 ± 13.5 мг% против 190.8 ± 14.2 в группе ОГ-1), так и приближении к контрольному уровню исследованных металлопротеинов (таблица). Нельзя исключить и лечебный эффект ДСИП, при котором уровень глюкозы в крови понижается по сравнению с АД на 47%, наблюдается тенденция к нормализации металлопротеинов (ОГ-3). Можно предположить, что ДСИП, не являясь истинным антиоксидантом, оказывает модулирующее влияние на активность антиоксидантной системы [3].

Поступила 31.03.00

ԱՐՅԱՆ ԷՆԴՈԳԵՆ ՄԵՏԱՎԱՊՐՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԳԼՅՈՒԿՈԶԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ ԴԵԼՏԱ-ՆԻՆԶ ԻՆԴՈՒՑՈՂ ԳԵՏԵԻՆՈՎ ԱԼՈՔՍԱՆԱՅԻՆ ՇԱՔԱՐԱԽՏՈՎ ԱՌԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա.Ռ. Վարդանյան, Դ.Մ. Գևորգյան, Մ.Ի. Աղաճանյան, Մ.Ա. Սիմոնյան

Դիտա-նինք ինդուցող պեպտիդի (ԴՆԻՊ) կամխարգելիչ ներմուծումը կարգավորելով գլյուկոզի մակարդակը արյան մեջ, միաժամանակ առաջացնում է պրոօքսիդանտային մետաղապրոտեինների ցիտոքրոմներ B-5, B-558 I, II, III, IV և սուպրոլի մակարդակի նվազում պարզամային շաքարախտով առնետների արյան մեջ: Դրան զուգընթաց տեղի է ունենում հակաօքսիդանտային մետաղապրոտեինների կառավարի, Cu, Zn-սուպրօքսիդիդիմուտագի, տրանսֆերինի, ցերուլոպլազմինի և ցերուլոպլազմինի օքսիդանտային ակտիվության կարգավորում:

DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE REGULATION EFFECT ON THE LEVELS OF ENDOGEN METALLOPROTEINS AND GLUCOSE IN RAT BLOOD DURING ALLOXANIC DIABETES

A.R. Vardanyan, D.M. Gevorgyan, M.I. Aghadjanov, M.A. Simonyan

Administration of delta-sleep inducing peptide (DSIP) to rats with alloxanic diabetes decreases in the blood the level of prooxidant metalloproteins cytochromes B-5, B-558 I, II, III, IV, and suprol. At the same time it is demonstrated the elevating effect of DSIP on the level of antioxidant metalloproteins catalase, Cu, Zn-superoxide dismutase, transferrine, ceruloplasmine and its oxidative activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И., Геворкян Д.М., Межлумян Л.М. Тр. 68-й отч. научн. сес. ЕрМИ, 1989, Ереван, с. 9.
2. Альперович Д.В., Лысенков А.В., Михалева И.И. и др. Нейрохимия, 1999, 16, с. 29.
3. Бобырев В.Н., Почеряева В.Ф., Стародубцев С.Г. Экспер. и клинич. фармакология. 1994, 57, 1, с. 47.
4. Ваданян А.Р., Геворкян Д.М., Агаджанов М.И., Симонян М.А. Мед. наука Армении, 1999, 39, 2, с. 38.
5. Геворкян Д.М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1989, 3, с. 298.
6. Лысенко А.В., Альперович Д.В., Ускова Н.И. и др. Нейрохимия, 1999, 16, с. 37.
7. Менджерский А.М., Лысенко А.В., Ускова Н.И. и др. Нейрохимия, 1996, 13, с. 23.
8. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобр. N 341. Патент. управ. РА, Ереван, 1997.
9. Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабалян М.А., Симонян Р.М. Биохимия, 1996, 61, с. 932.
10. Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян М.А., Симонян Р.М. В кн.: Актуальные вопросы медицины, (военно-медицинский факультет ЕРГМУ). Ереван, 1999, с. 48.
11. Симонян М.А. Автореф. докт. дис. Ереван, 1996.
12. Abei H. Methods in Enzymol., 1984, 105, p. 121.
13. Aladzhev E. Exp. Med. Morphol., 1987, 26, p. 39.
14. Gutteridge J.M.C. FEBS Lett., 1982, 150, p. 454.
15. Fujimoto S., Kawakami N., Ohara A. Biol. Pharm. Bull., 1995, 18, p. 396.
16. Kashem A., Nomoto Y., Tanabe R. Perit. Dial. Int., 1998, 18, p. 52.
17. Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
18. Ortwerth B.J., James H., Simpson G. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1998, 245, p. 161.
19. Simonyan M.A. World Congress "Oxidants and Antioxidants in Biology". 1999, California, Santa Barbara.
20. Reilly C.A., Aust S.D. Arch. Biochem. Biophys., 1997, 347, p. 242.
21. Shimizu N., Kobayashi K. J. Biol. Chem., 1984, 259, p. 4414.
22. Smet P.M., Garber P. Arch. Biochem. Biophys., 1981, 212, p. 411.
23. Spiro R.G. Methods in Enzymol., 1966, 8, p. 3.

УДК 616-003.725+616-006

МИКРОВОЛНОВАЯ РЕЗОНАНСНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО

К.А.Алексян

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

Ключевые слова: злокачественные новообразования, циклические нуклеотиды, перекисное окисление липидов, микроволновая резонансная терапия

Сегодня, несмотря на достижения в области генной инженерии, возможность клонирования человеческих генов в ДНК более простых организмов и почти ежедневную информацию об идентификации очередного гена, кодирующего тот или иной компонент морфологической структуры клеток и регулирующего определенные внутриклеточные взаимоотношения, особенно важной представляется целостность организма, которая связана с «наличием единого самосогласованного нелокального потенциала для всей физической системы» [3]. Эффективной дальнедействующей силой, обеспечивающей квантово-механическую целостность организма, является электромагнитный потенциал всего тела, что подтверждается и электромагнитной природой древнекитайской системы меридианов [5,7]. Клеточные мембраны всех живых организмов, находясь под влиянием поля огромной напряженности (около 10^5 В/см), колеблются с частотой в диапазоне 10^{10} – 10^{11} Гц электромагнитных волн в вакууме. В связи с вышеизложенным коррекция нарушений электромагнитного каркаса организма при воздействии на биологически активные точки (БАТ) резонансными с клеточными электромагнитными волнами представляется весьма перспективной. Отсутствие высокоэффективных методов лечения злокачественных опухолей и высокая токсичность основных агентов химиотерапии свидетельствуют о необходимости изыскания новых подходов и средств прямого и опосредованного воздействия на опухолевую клетку в плане поиска новых форм лечения опухолей и, особенно, средств, предотвращающих развитие злокачественных новообразований. Особый интерес представляют исследования воздействия микроволновой резонансной терапии (МРТ) на патогенетические механизмы опухолевого роста, что явилось целью данной работы.

Материал и методы

В исследовании использованы 190 белых беспородных крыс обоего пола. Для изучения противоопухолевой активности МРТ использовался ряд перевивных опухолевых штаммов. Об эффективности проводимой микроволновой терапии судили по индексу терапевтического эффекта (% торможения).

В экспериментальных исследованиях МРТ проводилась в двух сериях – профилактической и лечебной аппаратом «Порог-1». В лечебной серии воздействие осуществлялось спустя 24 ч после перевивки двумя четырехдневными циклами с перерывом в 2 дня, а в профилактической серии процедуры дополнялись применением МРТ в одной трехдневной серии до перевивки. Воздействие было бесконтактным и осуществлялось в области различных БАТ, выбранных для данного вида опухоли, и длилось 1 мин.

Моделью регенерирующей ткани печени служила частично (2/3) резецированная печень белых беспородных крыс-самцов массой 90–100 г. Об антимитотической активности судили по ее изменению в ткани оставшейся части печени, подготовленной для подсчета митозов в виде гистологических препаратов.

Об активности свободнорадикальных процессов в тканях судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в ферментативной и неферментативной системах перекисного окисления липидов (ПОЛ) в микросомах (Мс), полученных методом дифференциального центрифугирования в 0.154М КСl [2]. Содержание МДА в Мс определяли со-

гласно методике, специально разработанной для определения этого показателя в оргanelлах [4], основанной на инкубации оргanelл в двух различных системах. Калориметрирование проводилось при $\lambda=535$ нм. Расчеты производились исходя из коэффициента молярной экстинкции МДА ($1,56 \times 10^5$). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определялась методом Nishikimi M. et al. [6]. Радиоиммунологическое определение содержания циклических нуклеотидов в тканях проводилось с использованием наборов для определения цАМФ и цГМФ ($[^{125}\text{I}]$ RIA KIT, Prague-Czechoslovakia).

МРТ проводилась пациентам с различными опухолевыми заболеваниями (20 чел.) при помощи генератора ГН-142 в диапазоне частот 40–70 Гц ежедневно в течение 7 дней, по 10–15 мин в день. Контрольную группу составили 10 добровольцев.

Результаты и обсуждение

Для изучения механизмов воздействия МРТ на процессы пролиферации в клетках нами была исследована митотическая активность гепатоцитов частично резецированной печени под влиянием МРТ с применением двух разных групп БАТ. Точки воздействия были выбраны исходя из активирующего и ингибирующего действия их на обменные процессы в печени. Полученные результаты показали, что использование различных БАТ может привести к диаметрально противоположным результатам. Последнее также свидетельствует о важности выбора БАТ при проведении МРТ (табл.1).

Таблица 1

Модулирование эффекта МРТ в зависимости от выбора БАТ воздействия в условиях гепатэктомии

Тип влияния	БАТ	МИ (%)	% торм.
Стимуляция регенерации	F-8	21.7	175.3
	V-59		
Торможение регенерации	R-1	6.78	40.9
	V-60		
Контроль (гепатэктомия)		12.38	

Как видно из табл. 1, стимуляция митотической активности гепатоцитов гепатэктомизированной печени интактных крыс превысила контрольный уровень на 75.3%, а торможение митозов — ниже контроля на 59.1%. Понимание важности роли вторичных посредников в реализации внешних сигналов, особенно в связи с тем, что МРТ воздействует на рефлексогенные зоны и реализуется нервнорефлекторным путем, привело нас к необходимости исследования уровня циклических нуклеотидов в условиях торможения или стимуляции митотической активности гепатоцитов гепатэктомизированной печени.

Таблица 2

Содержание циклических нуклеотидов в гепатэктомизированной печени крыс при тормозящем пролиферацию воздействии МРТ

Группа	цАМФ (пкмоль/мл)	цГМФ (пкмоль/мл)
Контроль (гепатэктомия) n=10	9.7 ± 1.09	46.1 ± 2.0
Гепатэктомия + МРТ n=10	22.25 ± 1.4	61.2 ± 1.8 p<0.001
Интактные n=10	19.7 ± 0.83	54.3 ± 2.5

Радиоиммунным исследованием установлено, что при воздействии МРТ на тормозящие митоз БАТ уровень цАМФ в гепатоцитах превышал этот показатель в гепатэктомизированной печени в 2,3 раза, в то время как уровень цГМФ возрос лишь в 1.3 раза. Оба эти показателя превысили уровень циклических нуклеотидов в интактной печени (табл. 2).

Таблица 3

Влияние МРТ на рост некоторых перевивных опухолей в эксперименте (лечебная серия)

Вид опухоли	Группа	Масса опухоли (г)	% торм.
Саркома-45 n=20	контроль	3.1 ± 0.5	59,7
	опыт	1.33 ± 0.42 p<0.001	
Рак почки РА n=60	контроль	29 ± 3.43	13.1
	опыт	25.2 ± 2.4	
Рак почки РА n=20	контроль	10.5 ± 0.95	20.9
	опыт	8.2 ± 1.04 p<0.05	
Лимфосаркома Плисса n=20	контроль	35.4 ± 1.58	нет эффекта
	опыт	36.4 ± 2.4	
Лимфолейкоз Швеца n=20	контроль	25.5 ± 4.56	нет эффекта
	опыт	24.4 ± 3.36	
Гепатома Зайдела n=20	контроль	33.2 ± 3.4	нет эффекта
	опыт	36.5 ± 1.3	

Полученные данные указывают на участие адренорецепторов в реализации тормозящей деление клеток активности. Обнаруженный факт повышения уровня цАМФ может быть использован с целью разработки критериев выбора БАТ для терапии злокачественных опухолей, когда повышение уровня цАМФ будет служить показателем правильности выбора.

Таблица 4

Влияние МРТ на рост некоторых перевивных опухолей (профилактическая серия)

Вид опухоли	Группа	Масса опухоли	% торм.
Саркома-45 n=23	контроль	7.2 ± 0.85	59.7
	опыт	2.9 ± 0.79	
		p<0.001	
Рак почки РА n=20	контроль	13.4 ± 2.2	40.2
	опыт	8.02 ± 1.87	
		p<0.05	
ССК-опухоль МЖ n=20	контроль	2.7 ± 0.4	63
	опыт	1.0 ± 0.22	
		p<0.001	
Лимфосаркома Плисса n=20	контроль	35.4 ± 1.58	нет эффекта
	опыт	33.5 ± 2.0	
Лимфолейкоз Швеца n=20	контроль	25.5 ± 4.56	нет эффекта
	опыт	24.9 ± 4.5	
Гепатома Зайдела n=20	контроль	33.2 ± 3.4	нет эффекта
	опыт	32.5 ± 3.1	
РМЖ n=10	контроль	13.6 ± 1.5	67.6
	опыт	4.42 ± 1.5	

Приведенные выше данные позволили предположить возможность противоопухолевого эффекта МРТ. Особый интерес вызывают данные литературы, показавшие клиническую эффективность лечения на симптоматическом и синдромном уровне (купирование болевого, диспептического, обструктивного синдромов, улучшение "качества жизни") [1]. Эксперименты проводились на перевивных опухолевых штаммах. Как видно из табл. 3, при проведении лечебной серии имело место торможение роста саркомы-45 на

59.7%, почечной опухоли РА — на 20.9%. Интересно, что МРТ, произведенная в различных БАТ, давала разную эффективность, что иллюстрируется на примере рака почки РА.

Процент торможения роста опухолей возрастал, если производилась предварительная профилактическая МРТ (табл. 4). В то же время в ряде случаев получен отрицательный результат, что, на наш взгляд, свидетельствует лишь о неверном выборе БАТ воздействия МРТ.

Необходимо отметить, что при саркоме-45 и почечном раке РА изучены показатели периферической крови, проведено биохимическое исследование крови, изучены показатели одного из важнейших процессов в патогенезе злокачественных новообразований — ПОЛ в Мс печени и почек (табл. 5 и 6). Так, установлено снижение высокого уровня ПОЛ как в ферментативной, так и неферментативной системах липоперекисления в Мс печени и почек. Уменьшение опухоли, вероятно, способствует снижению токсического влияния ее на организм, что и отражается в нормализации антиокислительного потенциала, и обеспечивает нормальное функционирование мембран.

Таблица 5

Влияние МРТ на ПОЛ в Мс печени, почек и опухоли при саркоме-45 и раке почек РА					
Вид опухоли	Ткань	Аскорбатзависимое ПОЛ, нм МДА/мг		НАДФН-зависимое ПОЛ, нм МДА/мг	
		Контроль	Профилактик. серия	Контроль	Профилактик. серия
Саркома-45 n=10	печень	23.1 ± 1.4	14.6 ± 1.0	29 ± 2.1	15.8 ± 1.0
	опухоль	7.0 ± 0.7	6.8 ± 0.6	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.85
Рак почки РА n=10	печень	8.2 ± 0.1	3.8 ± 0.1	8.5 ± 0.3	5.32 ± 0.7
	опухоль	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.05	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.02
	почка	3.1 ± 0.26	1.5 ± 0.05	1.5 ± 0.05	1.6 ± 0.07

Таблица 6

Содержание НЗП и АЗП МДА в Мс и активность СОД в печени крыс с РМЖ при проведении МРТ

Группа	НЗП, нм МДА/мг	АЗП, нм МДА/мг	СОД, ЕД/мг
Контроль (РМЖ)	50.8 ± 3.3	55.9 ± 3.1	2.2 ± 0.1
РМЖ + МРТ	38.8 ± 1.8	38.6 ± 2.1	3.0 ± 0.08

Примечание. $p < 0,001$

Были проведены также исследования на небольшом контингенте лиц с различными опухолевыми заболеваниями. Показано, что высокое содержание МДА в ферментативной и неферментативной системах липоперекисления в мембранах эритроцитов у онкологических больных, превышавшее нормальный уровень в 4 раза, после проведения МРТ значительно снижается, превышая нормальный уровень лишь вдвое. Описанные сдвиги, как правило, сочетались с улучшением общего состояния больных, а в отдельных случаях и уменьшением патологического очага.

Представляется важным дальнейшее изучение возможностей микроволновой резонансной терапии с целью определения ее места в арсенале противоопухолевых средств.

Поступила 05.10.99

ՄԻԿՐՈՆԱԳԱՅԻՆ ՌԵԶՈՆԱՆՍԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱՆ ՈՐՊԵՍ ՆՈՐ ՀԱՎԱՔԱՂՑԿԵՂԱՅԻՆ ՄԻՋՈՑ

Զ.Ա.Ալեքսանյան

Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ միկրոալիքային ռեզոնանսային թերապիան (ՄՌԹ) թաղանթների նկատմամբ որոշակի ակտիվություն է ցուցաբերում: Նրա ներգործությունը ներքին օրգանների վրա իրականացվում է ակտիվացվող միջոցով: Պարզվել է, որ ՄՌԹ, ազդելով տարբեր կենսաակտիվ կետերի վրա, կարող է համապատասխանաբար նվազեցնել կամ ակտիվացնել պրոլիֆերատիվ պրոցեսները առանձին կարգով, վերջինիս մասնակի հատման պայմաններում:

Ռադիոհիմնադրամական քննությունը ցույց է տվել, որ միտոտիկ ակտիվության նվազումը լարդում զուգորդվում է այդ օրգանում ցիկլիկ ԱՄՖ քանակի աճի հետ:

ՄՌԹ հակաքաղցկեղային ակտիվությունը, որը որոշվել է մի շարք փորձառարական ուռուցքների ժամանակ, տատանվում էր 13-57% սահմաններում: Թերապիայի այս ձևի կիրառումը կանխարգելիչ նպատակով ավելի արդյունավետ է: Ֆերմենտատիվ և ոչֆերմենտատիվ լիպիդային պերօքսիդացիան լարդի միկրոտոմներում և սուպերօքսիդիանտազի ակտիվությունը մույն օրգանում ՄՌԹ ազդեցության տակ կանոնավորվում էին:

MICROWAVE RESONANCE THERAPY AS AN ANTICANCER AGENT

K.A.Aleksanian

Microwave resonance therapy (MRT) is shown to be a membrane active agent. Its action is accomplished through acupuncture points on the skin. The experimental data have demonstrated the ability of MRT to regulate proliferation process in the liver of rats with partial hepatectomy, which corresponds to selected biologically active points (BAP). According to radioimmune test the stimulatory effect increases the level of cAMP. The anticancer activity of MRT studied in some animal tumors has been about 13-57 %. Preventive MRT has increased the effectiveness of treatment. The process of lipid peroxidation (fermentative and nonfermentative) and the activity of SOD have shown normalisation of MDA levels and activation of the enzyme.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грубник Г.П., Ситько С.П., Шалимов А.А. Физика живого, 1998, 6, 1, с. 97.
2. Карузина И.И., Арчаков А.И. В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 49.
3. Ситько С.П. Физика живого, 1997, 5, 2, с.8.
4. Стальная И.Д. В кн.: Современные методы в биохимии. М., 1977, с. 63.
5. Jiasan J. The way to Locate Acn-points. Foreign Language Press, Beijing, 1982, 72.
6. Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K. Biophys. Biochem. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
7. Sit'ko S.P., Gizhko V.V. J.Biol. Physics, 1991, 18, 1, p. 1.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ АДРИАМИЦИНА
И ЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ

Т.К. Давтян

/НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Александряна МЗ РА,
Детский иммунологический центр Медицинского центра "Айк"/
375019 Ереван, ул. Кочара, 21а

Ключевые слова: адриамицин, металлокомплексы, опухолевые клетки, свободные радикалы

Противоопухолевые антибиотики группы антрациклинов (адриамицин, даунорубин и др.) являются высокоэффективными препаратами, используемыми в химиотерапии лейкозов, лимфолейкозов, лимфогранулематоза и других опухолей. Основными побочными эффектами адриамицина (АДР) при химиотерапии опухолей являются кардио- и нефротоксичность, что ассоциировано со способностью АДР активировать продукцию свободных радикалов, увеличивать внутриклеточное содержание ионов Ca^{2+} , усиливать синтез простагландинов и взаимодействовать с молекулами иммуноглобулинов, образуя иммунные комплексы [4,5,8,13].

Основной мишенью действия АДР в опухолевых клетках является ядерный белок — ДНК-топоизомераза II, участвующий в репликации суперскрученной спирали ДНК. АДР в силу своей ДНК-интеркалирующей активности стабилизирует комплекс ДНК-ДНК-топоизомераза II, в результате чего раскручивание спирали ДНК становится необратимым [9,10]. При взаимодействии АДР с опухолевыми клетками происходит также индукция синтеза кислородсодержащих свободных радикалов в силу наличия в антрациклиновом кольце хиноидной группы, подвергающейся циклическому окислению — восстановлению [13]. Ионы как железа, так и других переходных металлов принимают активное участие в генерации свободных радикалов при действии АДР путем циклического восстановления хиноидного кольца и переноса электронов из C-14-гидроксильной группы молекулы АДР на ион переходного металла, что имеет место, например, при образовании комплекса АДР- Fe^{3+} [11].

Ранее нами было показано, что АДР и его комплексы с ионами металлов переходной валентности (АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+}) проявляют способность стимулировать как конститутивный, так и индуцибельный синтез и секрецию молекул иммуноглобулинов В-клеточными гибридами и лимфоцитами периферической крови человека в культуре [1,3,6,15], а также стимулируют индукцию гуморального и клеточного иммунного ответа тонзиллярных лимфоцитов к различным бактериальным антигенам [2]. АДР и его металлокомплексы обладают выраженной дозозависимой антибактериальной активностью и способны подавлять рост патогенных бактерий, чувствительных и резистентных как к дезинфектантам, так и к антибиотикам. Нами было обнаружено также, что молекула АДР проявляет способность связываться с моноклональными антителами и сывороточными иммуноглобулинами в участках, отличных от антигенсвязывающих доменов этих молекул, что рассматривается в качестве модели индукции адаптивного ответа В-клеток в условиях действия цитотоксических препаратов *in vitro* [1,6,7]. Нами было показано также, что АДР вызывает увеличение экспрессии гена тяжелой цепи иммуноглобулинов подкласса G_γ в клетках мышинной гибридомы и индуцирует апоптоз клеток в культуре [12].

Целью настоящей работы явилось изучение противоопухолевой активности АДР и его комплексов АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} , а также механизма действия этих препаратов на модели клеток рака гортани линии Нер-2 и тонзиллярных лимфоцитов человека в культуре.

Материал и методы

Комплексы АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} готовили в молярном соотношении АДР-металл 3:1 по методике, предложенной Hasinoff в нашей модификации [4,8,11]. Тонзиллярные лимфоциты выделяли из небных миндалин больных хроническим тонзиллитом по ранее описанной нами методике [2]. Лимфоциты культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 2мМ L-глутамин, 1мМ пирувата натрия, 50мкМ 2-меркаптоэтанол, 50мкг/мл гентамицина и 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Serba). Для поликлональной активации тонзиллярных лимфоцитов 3.5×10^6 в 1 мл клеток культивировали в течение 3 и 6 дней в присутствии 5мкг/мл митогена лаконоса (МЛ) при 37°C. Выживаемость лимфоцитов определяли после 3- или 6-дневного культивирования в присутствии 2мкг/мл АДР, АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} с помощью окрашивания клеток 0.1% раствором трипанового синего (Sigma) в 0.9% растворе NaCl. Для изучения влияния АДР и его комплексов на образование супероксид-аниона культивируемыми лимфоцитами использовали описанный в литературе метод [14] восстановления цитохрома-С и нитросинего тетразола (НСТ). Определение перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили общепринятым методом [9]. Активность миелопероксидазы (АМПО) и цитохимический коэффициент определяли по описанному в литературе методу [10]. Клетки рака гортани человека линии Нер-2 культивировали в среде DMEM, содержащей 2мМ L-глутамин, 1мМ пирувата натрия, 50 мкМ 2-меркаптоэтанол, 50 мкг/мл гентамицина и 20% эмбриональной телячьей сыворотки (Serba). Противоопухолевый эффект препаратов изучали с использованием описанного нами ранее спектрофотометрического метода [1]. Клетки Нер-2 культивировали в 96-луночных планках в присутствии или отсутствии 10–70 мкМ АДР, АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} 5мМ аскорбиновой кислоты и препарата плацентарного гамма-глобулина, содержащего 10мг/мл иммуноглобулина G. Цитотоксический индекс (ЦИ) определяли по формуле

$$\text{ЦИ} = \left(1 - \frac{\text{ОП в опыте}}{\text{ОП в контроле}} \right) \times 100,$$

где ОП — оптическая плотность при длине волны 540нм.

Результаты и обсуждение

Для изучения цитотоксического действия АДР, АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} в культуре нами были проведены эксперименты с использованием тонзиллярных лимфоцитов человека в течение 3 и 6 дней культивации клеток в присутствии или отсутствии поликлонального стимулятора клеток — МЛ (рис. 1). Из представленных данных следует, что АДР, АДР- Co^{2+} и АДР- Fe^{3+} не вызывают гибели нестимулированных тонзиллярных клеток при 3-дневной инкубации. В то же время АДР- Cu^{2+} вызывает гибель незначительного числа клеток по сравнению с контролем. На 6-й день культивирования наблюдалось увеличение гибели клеток под действием АДР- Cu^{2+} , а также гибель незначительного числа нестимулированных МЛ лимфоцитов под влиянием АДР, АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , АДР- Fe^{3+} (рис. 1А). Изучение выживаемости тонзиллярных лимфоцитов, стимулированных МЛ, выявило незначительную гибель клеток под действием АДР- Cu^{2+} на 3-й день культивирования, а также гибель клеток в присутствии АДР и его металлокомплексов на 6-й день инкубации (рис. 1Б).

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что АДР и его металлокомплексы не обладают выраженной цитотоксичностью по отношению к нестимулированным лимфоцитам, но цитотоксический эффект усиливается при индукции синтеза ДНК в клетках в присутствии митогена. Следует отметить, что наибольшей цитотоксической активностью обладает комплекс АДР- Cu^{2+} .

С целью изучения цитотоксического действия АДР и его металлокомплексов на активно пролиферирующие клетки в культуре нами были проведены эксперименты с использованием клеток рака гортани человека линии Нер-2.

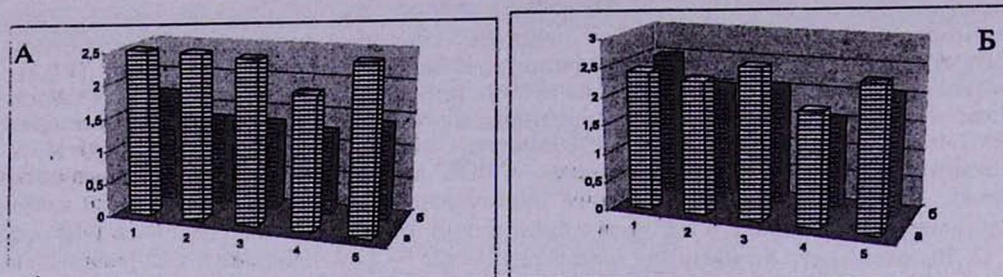


Рис. 1. Выживаемость нестимулированных (А) и МЛ-стимулированных (Б) тонзиллярных лимфоцитов человека под действием АДР и его металлокомплексов.

По оси ординат: количество клеток $\times 10^6$ в 1 мл; по оси абсцисс: а — инкубация клеток в течение 3 дней; б — инкубация клеток в течение 6 дней. 1 — контроль; 2 — АДР; 3 — АДР- Fe^{3+} , 4 — АДР- Cu^{2+} , 5 — АДР- Co^{2+}

Результаты проведенных нами экспериментов представлены на рис. 2. Как следует из представленных данных, при концентрации препаратов 20 и 10 мкг/мл противоопухолевый эффект АДР не отличается от его металлокомплексов. В то же время при низкой концентрации указанных препаратов — 5 мкг/мл противоопухолевое действие АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} выражено более сильно, чем эффекты АДР и АДР- Co^{2+} . Следует отметить также, что, в отличие от АДР и АДР- Co^{2+} противоопухолевый эффект АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} не характеризуется дозозависимостью, так как при различных концентрациях противоопухолевые эффекты АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} в культуре (ЦИ) оказываются весьма сходными. Цитотоксическое действие АДР и АДР- Co^{2+} на клетки Нер-2 оказывается очень сходным и характеризуется дозозависимостью.

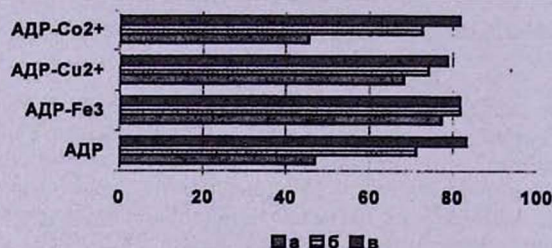


Рис. 2. Противоопухолевое действие АДР и его металлокомплексов на культивируемые клетки линии Нер-2. По оси абсцисс — ЦИ, по оси ординат — концентрация АДР и его металлокомплексов: а — 5, б — 10 и в — 20 мкг/мл

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что комплексообразование АДР с ионами металлов переходной валентности Fe^{3+} и Cu^{2+} приводит к усилению протопухолевого действия АДР. Эти данные согласуются с данными литературы о том, что в механизме цитотоксического действия АДР на опухолевые клетки большое значение имеет процесс внутриклеточного комплексообразования АДР с ионами Fe^{3+} и что при добавлении в среду культивирования хелатирующего железа 2-бипиридина противоопухолевый эффект АДР сильно ингибируется [7].

С целью изучения механизма цитотоксического действия АДР и его металлокомплексов нами были проведены эксперименты по изучению влияния этих препаратов на синтез свободных радикалов тонзиллярными лимфоцитами в культуре. Результаты проведенных нами исследований представлены в табл. 1. Как следует из представленных данных, наибольшей активностью генерировать супероксиданион (по восстановлению НСТ до диформаза) обладает АДР- Fe^{3+} , в присутствии которого на 45% усиливается

восстановление НСТ по сравнению с контролем. Комплексы АДР- Cu^{3+} и АДР- Co^{2+} вызвали увеличение образования супероксиданиона на 23 и 18% соответственно. В то же время АДР проявлял минимальную активность к синтезу O_2^- по сравнению с его металлокомплексами. Аналогичные результаты нами были получены при исследовании реакции восстановления цитохрома С. Максимальной активностью к индукции восстановления цитохрома С обладает комплекс АДР- Fe^{3+} (на 54% больше контроля), затем АДР- Cu^{2+} (на 40%). АДР и АДР- Co^{2+} индуцировали восстановление цитохрома С в одинаковой степени (на 26%). Как показали результаты сравнительного анализа влияния АДР и его металлокомплексов на ПОЛ тонзиллярных лимфоцитов *in vitro*, наиболее выраженный эффект обнаруживается в присутствии АДР- Co^{2+} (на 41%), наименьший АДР- Cu^{2+} (на 9%). АДР и АДР- Fe^{3+} занимали промежуточное положение по своему влиянию на ПОЛ (на 26 и 15% соответственно).

Таблица 1

Влияние АДР и его металлокомплексов на синтез свободных радикалов в лимфоцитах человека

Условия эксперимента	Восстановление		ПОЛ
	НСТ	цитохром С	
Контроль	0.119	0.35	0.054
АДР	0.122	0.44	0.068
АДР- Fe^{3+}	0.173	0.54	0.062
АДР- Cu^{2+}	0.146	0.49	0.059
АДР- Co^{2+}	0.140	0.44	0.076

Примечание. Цифры в таблице обозначают ОП при 540 нм.

Таким образом, как АДР, так и его комплексы с Fe^{3+} , Cu^{2+} и Co^{2+} способны индуцировать синтез свободных радикалов, причем эта способность варьирует в зависимости от металла, используемого для комплексообразования с АДР. Из изученных металлокомплексов наибольшей активностью к индукции синтеза свободных радикалов обладали АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} , а к ПОЛ-АДР- Co^{2+} и АДР.

В табл. 2 представлены результаты проведенных нами экспериментов по изучению влияния АДР и его комплексов с металлами переходной валентности на активность миелопероксидазы (АМП) тонзиллярных лимфоцитов. Как видно из представленных данных, в присутствии АДР, АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} наблюдается некоторое подавление АМП как в процентном отношении, так и в отношении цитохимического коэффициента (ЦК). Наибольшим ингибирующим эффектом при этом обладали АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} .

Таблица 2

Действие АДР и его металлокомплексов на активность миелопероксидазы

Условия эксперимента	АМП, %	ЦК
Контроль	83±2	3±0.3
АДР	78±0.8	1.9±0.5
Контроль	86±5.9	2.2±0.5
АДР- Fe^{3+}	64±2	0.8±0.3
Контроль	83±2	3.2±0.3
АДР- Cu^{2+}	71±1	2.4±0.2
Контроль	81±6	2.8±0.5
АДР- Co^{2+}	83±6	3±0.5

В то же время в присутствии АДР- Co^{2+} наблюдается очень незначительная стимуляция АМП на 2.5% и ЦК на 7%. Способность АДР и его металлокомплексов изменять активность миелопероксидазы, возможно, связана с увеличением продукции свободных

радикалов под влиянием этих препаратов или с потерей фермента при секреторной де-грануляции, индуцированной мембранотропными эффектами АДР и АДР - Co^{2+}

Таким образом, как по активности противоопухолевого действия, так и по способности индуцировать синтез свободных радикалов АДР и его металлокомплексы можно раз- делить на две группы: первую группу составляют молекулы АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} , кото- рые обладают весьма выраженной противоопухолевой (клетки линии Нер-2) и цитоток- сической активностью (тонзиллярные лимфоциты), а также выраженной способностью индуцировать синтез свободных радикалов в культуре. АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} обладают способностью подавлять активность миелопероксидазы и слабо индуцировать ПОЛ.

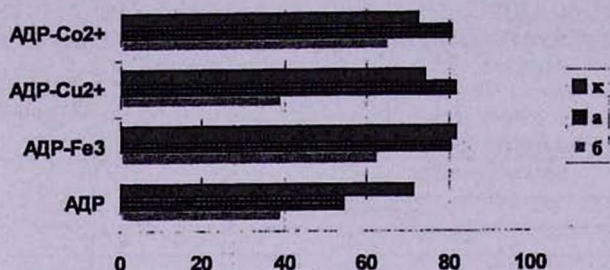


Рис. 3. Влияние аскорбиновой кислоты (а) и иммуноглобулинов (б) на противоопухолевый эффект АДР и его металлокомплексов в культуре.

По оси абсцисс — ЦИ. Концентрация препаратов АДР, АДР- Co^{2+} , АДР- Fe^{3+} и АДР- Cu^{2+} равна 10 мкг/мл. К — контроль (отсутствие аскорбиновой кислоты и иммуноглобулинов)

Во вторую группу вхо- дят АДР и АДР- Co^{2+} , кото- рые характеризуются дозо- зависимой противоопухоле- вой активностью и низкой способностью индуцировать синтез свободных радиа- лов. В то же время АДР и АДР- Co^{2+} обладают способ- ностью индуцировать ПОЛ.

С целью изучения взаи- мосвязанности противоопу- холевой активности препа- ратов АДР с их способно- стью индуцировать синтез свободных радикалов нами были проведены экспери- менты по изучению влияния известного антиоксиданта— аскорбиновой кислоты на

противоопухолевый эффект АДР и его металлокомплексов к клеткам линии Нер-2. Как показали результаты проведенных исследований, в присутствии избыточной концентра- ции аскорбиновой кислоты подавляется цитотоксическая активность лишь АДР (рис. 3). Противоопухолевые эффекты металлокомплексов АДР в культуре при этом характеризо- вались отсутствием чувствительности к антиоксидантному действию аскорбиновой ки- слоты. Неэффективность протективного эффекта аскорбиновой кислоты по отношению к противоопухолевому действию АДР- Fe^{3+} , АДР- Co^{2+} , АДР- Cu^{2+} , по- видимому, связана с протеканием реакций Хабера-Вейса или Фентона при участии ионов переходных ме- таллов и усилением скорости реакций циклического окисления—восстановления хиноид- ной структуры АДР [11].

На рис. 3 представлены также результаты влияния экзогенных иммуноглобулинов на противоопухолевый эффект АДР и его комплексов. Как следует из представленных дан- ных, иммуноглобулин подавляет цитотоксический эффект АДР и АДР- Cu^{2+} , в то время как противоопухолевый эффект АДР- Fe^{3+} и АДР- Co^{2+} в культуре слабо подавляется эк- зогенными иммуноглобулинами.

Ранее нами было показано, что, как АДР, так и его металлокомплексы способны не- специфически взаимодействовать с молекулами иммуноглобулинов, продуцируемыми гибридомными клетками в культуре [1,5,8]. Повышенная способность гибридомных кле- ток с фенотипом множественной лекарственной устойчивости продуцировать монокло- нальные антитела в присутствии селективных агентов АДР и бромистого этидия, а также иммуноглобулин-связывающая активность АДР ранее нами была интерпретирована как развитие адаптивного ответа клеток в условиях действия цитотоксических препаратов в культуре [1,5—7]. Подавление противоопухолевой активности АДР молекулами иммуно- глобулинов, по-видимому, отражает недостаточно высокую клиническую эффективность этого препарата при лечении множественных миелом, которые характеризуются по- вышенной секрецией моноклональных антител и белков Бенс-Джонса [14].

Резюмируя результаты проведенных нами исследований, можно сделать заключение о том, что комплексобразование АДР с ионами переходных металлов приводит к усилению противоопухолевого действия этого препарата.

Поступила 07.02.00

ԱԴՐԻԱՄԻՑԻՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ՄԵՏԱԼԱԿՍԵԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍԵՐԻ ՀԱԿԱՌՈՒՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Տ.Կ. Դավթյան

Ուսումնասիրվել է ադրիամիցինի (ԱԴՐ) և նրա փոփոխական վալենտականությամբ իոններով մետաղային կոմպլեքսների հակաուռուցքային ակտիվությունը մարդու միտոքոնդրիալ և պերիթիոնիալ իմունոցլոբուլինների հեր-2 գծի կուլտուրայում:

Ցույց է տրված, որ ԱԴՐ- Fe^{3+} և ԱԴՐ- Cu^{2+} օժտված են ավելի արտահայտված հակաուռուցքային ակտիվությամբ, քան ԱԴՐ և ԱԴՐ- Co^{2+} :

ԱԴՐ և նրա մետաղային կոմպլեքսները ինդուցում են ազատ ռադիկալների սինթեզը և առաջացնում կուլտիվացվող բջիջների լիպիդների պերօքսիդային օքսիդացում:

Նշված դեղամիջոցները կարող են նույնպես ընկնել մարդու իմունոցլոբուլինների միելոպերօքսիդազային ակտիվությունը կուլտուրայում:

Ցույց է տրված, որ ի տարբերություն ԱԴՐ- Fe^{3+} , ԱԴՐ- Cu^{2+} և ԱԴՐ- Co^{2+} , ԱԴՐ-ի հակաուռուցքային ակտիվությունը ճնշվում է ասկորբինաթթվի և իմունագլոբուլինների ազդեցության տակ:

ANTITUMOR ACTIVITY OF ADRIAMICYN AND ITS METAL COMPLEXES

T.K. Davtyan

The antitumor activity of adriamycin (ADR) and its complexes with transitory metal ions has been investigated on the model of mitogen-activated human lymphocytes and Hep-2 cells line in culture. It has been shown that ADR Fe^{3+} and Cu^{2+} have more potent antitumor activity in comparison with ADR and ADR- Co^{2+} . ADR and its metal complexes are able to induce synthesis of free radicals and cause lipid peroxidation of cells in culture. The indicated agents are able to suppress as well the activity of human lymphocytes myeloperoxidase in vitro. It has been shown as well that ADR cytotoxic action in comparison with ADR- Fe^{3+} , ADR- Cu^{2+} and ADR- Co^{2+} is suppressed in the presence of ascorbic acid and immunoglobulines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексанян Ю.Т., Давтян Т.К. Иммуный ответ культивируемых лимфоцитов и получение гибридом, продуцирующих человеческие моноклональные антитела. Ереван, 1995.
2. Давтян Т.К., Аванесян Л.А., Гукасян В.З., Алексанян Ю.Т. Бюл. эксп. биол. и мед., 1999, 7, с.60.
3. Давтян Т.К., Алексанян Ю.Т., Гринчук Т.М. и др. Иммунология, 1994, 5, с. 33.
4. Давтян Т.К., Гольханданян А.В., Гамбаров С.С. и др. Цитология, 1996, 2, с.135.
5. Давтян Т.К., Меликсетян М.Б., Алексанян Ю.Т., Игнатова Т.Н. Цитология, 1993, 6/7, с. 91.
6. Давтян Т.К., Меликсетян М.Б., Игнатова Т.Н., Алексанян Ю.Т. Цитология, 1993, 4, с. 54.
7. Меликсетян М.Б., Давтян Т.К., Иванова И.В. и др. Цитология, 1993, 6/7, с. 98.
8. Davtyan T.K., Gulkhandanyan A.V., Gambarov S.S. et al. Biochem. Biophys. Acta, 1996. 1297, p.182.
9. Cullinane C., Cutts S.M., van-Rosmalen A., Phillips D.R. Nucleic Acid Res., 1994., 22. p.2296.
10. Gautman S., Chikalla N., Ganapathi R., Gamilton Th. Cancer Res., 1991, 51, p.928.
11. Hasinoff B.B. Biochem. Cell. Biol., 1990., 68. p.1331.
12. Meliksetian M.B., Davtyan T.K., Chirkova I.V. et al. Cell. Biol., Intern., 1997, 2. 69.
13. Olson R.D., Mushlin P.S. FASEB J., 1991., 4, p.3086.
14. Rossi F., Dietrich G., Kazatchkine M. Immunol. Rev., 1989., 110, p. 135.
15. Teillaud J.L., Gruel N., Moncuit J. et al. Biomed. Pharmacother., 1998, 52. p.282

УДК 615.917'2/9:547.772.1+547.792.1

**ТОКСИКОКИНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ НИТРИФИКАЦИИ
И ЕЕ ЗНАЧИМОСТЬ В ПРОЯВЛЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

Ю.А.Бунятян

*/НИИ гигиены окружающей среды и профилактической токсикологии МЗ РА/
375108 Ереван, ул. Алабяна, 46*

Ключевые слова: ингибиторы нитрификации, пиразолы, триазол, параметры токсикометрии, токсикокинетика

Одной из разрабатываемых мер для получения низконитратной продукции растениеводства является использование с аммиачными формами или дающими аммиачные формы (карбамид) азотными удобрениями нового типа агрохимикатов — ингибиторов нитрификации (ИН). ИН значительно замедляют процессы окисления аммиачных форм в нитратные и дают возможность растениям использовать аммонийные формы удобрений, а не накапливать нитраты, которые являются источниками токсичных нитритов — предшественников канцерогенных нитрозосоединений [7]. Однако применение ИН выдвигает ряд гигиенических проблем, связанных, прежде всего, с их токсичностью. В литературе эти вопросы не освещены.

Наиболее перспективными среди ИН являются: 1-карбамоил-3(5)-метилпиразол (КМП); 1-гидроксиметил-3(5)-метилпиразол (ГММП); 4-амино-1,2,4-триазол (АТГ). В токсикологическом аспекте представляет интерес 3(5)-метилпиразол (МП) — метаболит КМП и ГММП.

Целью настоящей работы является выявление закономерных связей токсикокинетических характеристик ИН, представителей пиразолового и триазолового рядов, при пероральном поступлении их в организм теплокровных, с параметрами токсикометрии и проявлением токсического действия.

Материал и методы

Параметры токсикометрии, характер токсикодинамики ИН при однократном и многократном введении, а также в хроническом эксперименте выявлены на белых беспородных крысах и мышках. В статистически сравниваемых группах взяты 6–10 животных.

Показателями токсичности служили выживаемость животных, их поведение, общее состояние, масса тела, время появления клинических симптомов интоксикации и наступления летального исхода. Основным критерием оценки токсического действия при однократном введении препаратов в желудок является среднесмертельная доза (LD_{50}), рассчитанная по методу пробит-анализа. Для установления действия ИН и сроков проявления его на некоторые физиологические функции при однократном введении препарата в желудок были испытаны дозы, равные 1/5, 1/10, 1/20, 1/50 и 1/100 от LD_{50} , при которых определялись и пороговые дозы. Выявленные изменения в изучаемых показателях при действии пороговых и действующих доз, регистрирующиеся как определенные функциональные изменения уже через 1–2 ч после введения препаратов, позволили при изучении кинетики поступления в кровь и выведения препаратов определить значимые сроки отбора биоматериала.

Кумулятивные свойства ИН изучены при ежедневном введении соединений в желудок животных в дозах 1/10, 1/20, 1/50 от LD_{50} , а в хроническом эксперименте использованы дозы 1/100, 1/1000, 1/10000 от LD_{50} .

В ходе выполнения настоящих исследований был использован комплекс различных токсикодинамических методов с привлечением широко применяемых биохимических, морфологических, физиологических и др. тестов и показателей [5].

Токсикокинетические исследования проведены в опытах с использованием доз 1/2, 1/5, 1/10 от ЛД₅₀ при пероральном введении. Биосреды анализировались на содержание ИН и их метаболитов методами, разработанными ранее [1–3], после введения препаратов через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8; 12 и т.д. часов до отрицательного результата. В каждой из экспозиций для каждой дозы и каждого ИН анализировался усредненный биоматериал 6 животных. Исследованию подверглись печень, почки, легкие, сердце, селезенка, мозг, а также кровь. Для описания динамики концентраций ИН в организме избрана одночастевая математическая модель (кровь) токсикокинетики при внесосудистом пути введения [4,6].

Результаты и обсуждение

В табл.1 приведены результаты исследований некоторых параметров токсичности ИН при их пероральном поступлении. Изученные соединения являются малотоксичными для крыс и мышей, за исключением метаболита МП и ГММП, которые для мышей среднетоксичны. Все изученные соединения и их смеси с карбамидом относятся к III классу опасности.

Таблица 1

Некоторые параметры токсичности ИН при их однократном пероральном поступлении в организм теплокровных

ИН	Максимально переносимая доза, мг/кг		Абсолютно смертельная доза, мг/кг		ЛД ₅₀ , мг/кг		Сроки гибели, сутки		КВЧ		Порог острого действия (крысы), мг/кг (доза от ЛД ₅₀)	Зона острого действия
	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши	крысы	мыши		
МП	800	50	1200	500	1000±115	240±12,1	1-3	1-3	-	4,2	10(1/100)	100(широкая)
КМП	600	600	2000	1800	1280±129	1040±110	1-3	1-3	-	1,2	64(1/20)	20(средняя)
ГММП	1000	50	2000	600	1650±137	310±53	1-3	1-4	-	5,3	33(1/50)	50(широкая)
АТГ	8000	10000	20000	14000	13600±1159	11680±444	2-3	2-3	-	1,2	1360(1/10)	10(узкая)

Клиническая картина интоксикации подопытных животных в остром эксперименте выявляется уже через час после введения соединений в желудок, а гибель наступает в основном в первые трое суток.

Данные, полученные при изучении процессов всасывания, распределения, элиминации ИН во внутренних органах белых крыс после однократного перорального воздействия, свидетельствуют об их сравнительно быстром поступлении из ЖКТ в кровь и органы. Методическим приемом, которым руководствуются при использовании одночастевой модели токсикокинетики, является пренебрежение рядом элементарных актов перераспределения ксенобиотика между многочисленными частями организма. Вместо этого все количество препарата, находящееся в различных частях организма, приписывается содержанию его в крови, и уменьшение концентрации препарата в организме (крови) описывается с помощью одной константы — константы элиминации. Полученные результаты обобщены и обработаны, исходя из этого упрощения, а затем построены графики зависимости «концентрация—время», определены время полунасыщения (полуабсорбции) и полувыведения (полуэлиминации) и соответствующие константы абсорбции (k) и элиминации (κ) (табл.2). Выявление последних позволяет описать единой функцией поведение вещества в однофазной биологической системе при условии экспоненциального поступления в нее известной дозы вещества и одновременного удаления этой дозы (рис.).

Решение уравнения этой функции $Y = D \cdot \frac{k}{\kappa - k} \cdot (e^{-\kappa t} - e^{-kt})$ позволяет рассчитать ряд

важнейших параметров (время максимального достижения концентрации, величину наибольшего подъема содержания вещества и др.) в прогностических целях.

Некоторые кинетические константы и расчетные характеристики процессов абсорбции и элиминации КМП, ГММП, АТГ в организме теплокровных

ИН	Период полуабсорбции (полунасыщения), ч	Период полужизни (полувыведения), ч	Константа скорости абсорбции, k_a , ч	Константа скорости элиминации, k_e , ч	Биодоступность препарата, f	Время достижения максимальной концентрации препарата в крови, t_{max} , ч	Расчетное время выведения препаратов в остром эксперименте, ч
КМП	0,8	9,20	0,87	0,08	0,01021	3,02	12,53
ГММП	1,70	12,70	0,41	0,05	0,00697	5,84	20,05
АТГ	0,40	3,22	1,73	0,22	0,0058	1,36	4,55

Содержание препарата КМП в крови и в организме в целом достигает максимума через 3–4 ч (расчетное время – 3,02 ч) после введения. К этому времени развивается и клиническая картина острой интоксикации. Уже через час после введения КМП экспериментальные животные проявляют беспокойство, затем забиваются в угол с прикрытыми глазами, шерсть взъерошена, без блеска. Через 2–4 ч нарушается координация движений, у некоторых животных наблюдается парез конечностей. На болевые и тактильные раздражители животные реагируют слабо, часто принимают боковое положение. Через 1–3 суток в зависимости от введенной дозы наступает смерть. Животные погибают с сильными судорогами в боковом положении. У оставшихся животных симптомы интоксикации не исчезают до конца срока наблюдений (15 суток). КМП обнаруживается во всех исследованных органах, в том числе и в головном мозге, максимум содержания в котором также приходится на 2 ч. Именно на это время приходится и наибольший процент выпадения реакций УРД. Однако наибольшие количества КМП обнаруживаются в крови и печени. Через 72 часа практически полностью КМП выводится из организма.

Полученные данные по динамике накопления, распределения и выведения КМП из организма в остром эксперименте свидетельствуют о том, что он выводится из организма, частично метаболизируясь, с образованием нескольких метаболитов. В наибольших количествах обнаруживается соединение идентифицированное как МП. Характер образования и выведения МП из организма во всех органах идентичен.

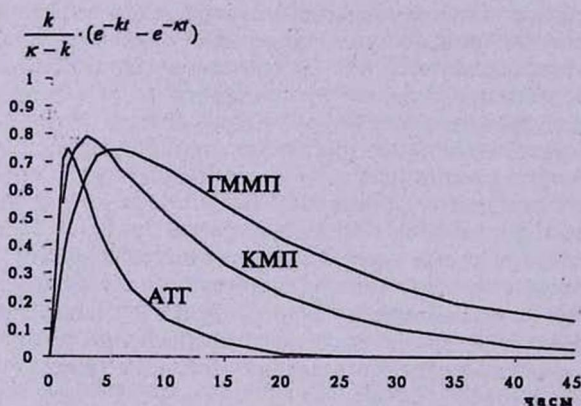


Рис. Кривые суммарного процесса абсорбции и элиминации КМП, ГММП, АТГ

Наиболее интенсивное превращение КМП происходит в печени и крови. Биоконцентрация метаболита в этих объектах достигает максимума через 2–4 ч после поступления КМП. Именно в эти сроки наблюдается ярко выраженная клиническая картина острого отравления. Некоторая продолжительность клинической картины отравления обусловлена постоянным образованием МП из поступающего КМП, в то время как проведенный аналогичный эксперимент с МП дает более яркую и несколько менее продолжительную картину острой интоксикации.

Результаты аналогичного эксперимента с ГММП показывают, что максимальное содержание препарата в организме наблюдается через 6ч (5,84ч — расчетное) после введения препарата. ГММП обнаруживается во всех органах, в том числе и в головном мозге, причем, максимальное содержание препарата во всех органах также приходится на интервал 4–6 ч после введения препарата. Через 96ч препарат обнаруживается в незначительных количествах, а через 5 суток он выводится полностью из организма. Клиническая картина острой интоксикации ГММП идентична с КМП и выражается аналогичными симптомами с той лишь разницей, что развивается несколько позднее (4–6 ч), а гибель животных также наблюдается в первые трое суток.

При введении в организм теплокровных АТГ, он обнаруживается во всех органах, в том числе и в головном мозге, достигая максимума в промежутке 1–2ч после введения (расчетное время — 1,36ч), что регистрировалось и в токсикологическом эксперименте, в частности изменениями УРД. В наибольших количествах АТГ обнаруживается в крови, печени и почках. Основные количества АТГ выводятся уже через сутки, однако незначительные количества определялись в биоматериале до 10–11 суток. При острой интоксикации АТГ клиническая картина не выражена. Уже через час после введения АТГ наблюдается кратковременное беспокойство, затем заторможенность. На болевые и тактильные раздражители животные реагируют с неохотой. Через 2–3 суток, в зависимости от введенной дозы они погибают. Неподлежащие животные через 2–3 суток не отличаются от контрольных.

Клиническая картина острой интоксикации КМП, ГММП и АТГ в основном однотипна. Различия лишь в временном аспекте ее проявления, что наглядно выявилось в процессе кинетических исследований. Клиника интоксикации и время достижения максимумов концентраций в органах животных, головном мозге и крови совпадают.

Учитывая кинетику процессов абсорбции и элиминации ИН, можно утверждать об отсутствии материальной кумуляции, что подтверждается и токсикологическими исследованиями.

Одним из важнейших выводов сопоставления кинетических и токсикологических исследований является соотношение между выделением вещества и уменьшением его действия, т.е. установление связи между дозой препарата и временем ее биологического действия. При условии, что пороговая доза ИН минимальная, при которой биологический эффект еще может быть зарегистрирован, с помощью константы элиминации рассчитывается время, за которое любая доза может снизиться до пороговой (табл. 3).

Таблица 3

Время биологического действия некоторых доз КМП, ГММП, АТГ

Доза	КМП		ГММП		АТГ	
	Доза, мг/кг	Время, ч	Доза, мг/кг	Время, ч	Доза, мг/кг	Время, ч
Абсолютно смертельная	2000	42,84	2000	81,88	20000	12,63
Максимально переносимая	600	27,83	1000	68,08	8000	8,05
	1280	37,38	1650	72,20	13600	10,45
Среднесмертельная, ЛД ₅₀	640	28,75	825	64,40	6800	7,32
1/2 от ЛД ₅₀	256	17,25	330	46,00	2720	3,14
1/5 от ЛД ₅₀	128	8,63	165	32,20	1360*	-
1/10 от ЛД ₅₀	64*	-	82,5	18,40	-	-
1/20 от ЛД ₅₀	-	-	33*	-	-	-
1/50 от ЛД ₅₀	-	-	-	-	-	-

* Пороговые дозы соединений в остром эксперименте

Таким образом, токсикокинетические процессы, описанные одночастевой моделью токсикокинетики на основе экспериментальных констант абсорбции и элиминации ИН представителей пиразолового и триазолового рядов, тесно связанные с показателями токсичности и наблюдаемой клинической картиной острой интоксикации, свидетельствуют об отсутствии материальной кумуляции ИН, низкой биодоступности препаратов и дают возможность установить ряд важнейших характеристик в системе прогностических исследований токсического действия ксенобиотиков.

Поступила 15.10.99

**ՈՐՈՇ ՆԻՏՐԻՖԻԿԱՅՄԱՆ ԱՐԳԵԼԱԿԻՉՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԻՆԵՏԻԿԱՆ
ԵՎ ՆՐԱ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹՈՒՆԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ԱՐՏԱՀԱՅՏՄԱՆ ՀԱՄԱՐ**

Յու. Ա. Բունյատյան

Հետեռոցիկի շարքի միտրիֆիկացիայի արգելակիչների (ՆԱ) մերկայացուցիչների արտոքցիայի և էլիմինացիայի փորձարարական հաստատումների հիման վրա թունաքանակինետիկայի միաքաժին մոդելով նկարագրված թունաքանակինետիկ պրոցեսները, որոնք կապված են թունաքանական ցուցանիշների և դիտվող սուր թունավորման կլինիկական պատկերի հետ, վկայում են պատրաստուկների մյուրական կուտակման քաջակայության, ցածր կենսամատչելիության մասին և հմարավորություն են տալիս հաստատելու մի շարք կարևորագույն բնութագրականներ այլաժին մյուրերի թունաքանական ազդեցության կանխատեսության հետազոտությունների համակարգում:

**TOXICOKINETICS OF SOME NITRIFICATION INHIBITORS AND ITS SIGNIFICANCE IN
EXHIBITION OF TOXIC INFLUENCE**

Y.A. Bunyatyan

Toxicokinetic processes described by means of one-component toxicokinetic model based on the absorption and elimination experimental constants of nitrification inhibitors (NI) — representatives of pyrazolic and triazolic series, which are closely related to the indicators of toxicity and clinical picture of strong intoxication, testify to the absence of material NI cumulating effect, low bioaccessibility of preparations and allow to identify some important characteristics in the system of prognostic studies on toxic influence of xenobiotics.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бунятян Ю.А., Петросян М.С.* В кн.: Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. М., 1992, I, с. 449.
2. *Бунятян Ю.А., Петросян М.С.* Там же, с. 491.
3. *Бунятян Ю.А., Петросян М.С.* Там же, с. 506.
4. *Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филон В.А.* В кн.: Количественная токсикология. Л., 1973, с. 89.
5. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов №4263-87: Утв. МЗ СССР 13.03.87/ МЗ СССР, ВНИИГИНТОКС. Киев, 1988.
6. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П.* В кн.: Клиническая фармакокинетика. М., 1985, с. 419.
7. *Цыганенко О.И., Рымарь-Щербина Н.Б., Лапченко В.С., Ващенко Н.В.* Гигиена и санитария, 1991, с. 38.

УДК 616-003.96+616.12.009:612

ВЛИЯНИЕ СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ НА КОМПЕНСАТОРНУЮ ГИПЕРФУНКЦИЮ СЕРДЦА**М.А.Варосян, А.А.Енгибарян, С.Б.Бабаян**

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
НИИ кардиологии МЗ РА/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: срочная адаптация, сердце, высокогорье, нуклеиновая кислота, биосинтез, РНК, ДНК

В настоящее время с развитием научно-технического прогресса, приводящего к значительным изменениям в соотношении искусственной и естественной географической среды, возросшей миграции населения в связи с освоением новых районов высокогорья, освоением космоса, вопрос адаптации организма приобретает особую актуальность [1,7].

Действие на организм горного климата зависит от ряда факторов, важнейшими из которых являются: снижающееся с увеличением высоты порционное давление кислорода, разреженный воздух, понижение давления, резкие перепады температуры, повышенная солнечная радиация и ионизация воздуха, пониженная влажность.

Срочный этап адаптационной реакции возникает непосредственно с началом действия высокогорья и реализуется на основе готовых ранее сформировавшихся физиологических механизмов, которые характеризуются мобилизацией функциональной системы всего организма и направлены на решение трех задач — обеспечение физической и интеллектуальной деятельности организма, поддержание или восстановление постоянства внутренней среды — гомеостаза и мобилизации функциональной системы для перехода к долговременной адаптации [5, 7, 8].

Целью настоящей работы является изучение основных путей развития срочных адаптационных механизмов сердечной мышцы к высокогорью.

Материал и методы

Исследования проведены на 120 кроликах породы шиншилла массой 1,5 кг, содержащихся в идентичных условиях. Часть животных содержали на высоте 1000 м над у.м. (г. Ереван, неадаптированные), другую — на высоте 3250 м (ст. Арагац) в течение 30 дней.

Электрокардиограмму проводили в 12 отведениях. Проводилось морфологическое изучение, включавшее макроскопическую оценку, а также ультраструктурное и электронно-микроскопическое исследование миокарда обоих желудочков сердца.

Показатели общей и центральной гемодинамики изучались с помощью радиоизотопной кардиографии с использованием альбумина человеческой сыворотки, меченного I^{131} . Для изучения интенсивности коронарного кровообращения проводили радиоизотопное определение миокардиального кровотока с помощью клиренса I^{131} [2,3,9].

В различных отделах сердца определяли биосинтез, содержание и распад информационной, рибосомальной, транспортной, хромосомно-ядрышковой, ядерной и митохондриальной РНК с дальнейшим определением их нуклеотидного состава [3,4,10]. Биосинтез и распад всех типов РНК и их нуклеотидного состава определяли с помощью радиоактивных предшественников P^{32} , C^{14} , H^3 [1-3,6,11]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью ЭВМ.

Результаты и обсуждение

В срочной адаптации к высокогорью выделяются два этапа: I — возникающий сразу в ответ на гипоксию, характеризуется экстренными реакциями системы кровообращения и дыхания (гиперпноз, гипертензия малого круга кровообращения, увеличение минутного объема сердца, тахикардия) и II — с более экономным расходом энергии, при котором сдвиги ряда физиологических функций нивелируются или приближаются к норме.

При гиперфункции сердца, закономерно возникающей в условиях высокогорья, правый желудочек осуществляет изометрическую гиперфункцию, выражающуюся главным образом увеличением систолического напряжения миокарда, а левый желудочек — изотоническую гиперфункцию, проявляющуюся увеличением амплитуды сокращения миокарда.

Динамика изменений электрической активности желудочков (ЭКГ) находится в соответствии с новыми гемодинамическими условиями, т.е. изотонический вариант гиперфункции левого желудочка приводит к возникновению нагрузки и дальнейшей умеренной гипертрофии, а изотонический вариант гиперфункции правого желудочка — к острой перегрузке и выраженной гипертрофии. Наблюдается отклонение электрической оси сердца вправо, появляется отрицательный зубец T_{III} и увеличение зубца R_{III} . Степень выраженности гипертрофического процесса находится в прямой зависимости от длительности влияния фактора высокогорной гипоксии.

Достоверное увеличение чистого веса желудочков наблюдается начиная с 7–15-дневного пребывания животных на высоте и составляет 80 и 42% для правого и левого желудочков соответственно.

Исследование тонкой архитектоники миокардиальной клетки показало, что структурное обеспечение гиперфункции осуществляется путем гиперплазии клеточных оргanelл, развивающейся на основе активации биосинтетических процессов в ядре и цитоплазме, исчезновения гликогена, увеличении размеров ядрышек, появлении в кардиомиоцитах группы лизосом, делящихся и почкующихся форм митохондрий.

Таблица

Гемодинамические показатели в процессе адаптации организма к высокогорью

Высота над уровнем моря	Сроки исследования (в сутках)	МОС мл/мин/кг	ОЦК мл/кг	УОС мл/уд/кг	КЭЦ
1000 м (неадаптированные)		179±5.6	107±3.1	0.70±0.03	1.67±0.03
3250 м	2	280±5.4	152±3.2	0.60±0.02	1.84±0.04
	7	272±5.8	157±3.1	0.76±0.03	1.73±0.03
	15	270±5.1	130±3.5	0.96±0.03	2.07±0.04
	30	268±4.3	120±5.5	0.95±0.03	2.27±0.04

Примечание. Статистически достоверное отличие показателей от неадаптированных животных ($P < 0.05$)

При срочной адаптации острая гипоксия вызывает активацию функций систем, ответственных за транспорт кислорода — увеличение минутного объема сердца (МОС), объема циркулирующей крови (ОЦК), тахикардии и коэффициента эффективности циркуляции (КЭЦ). Эта мобилизация транспортных систем компенсирует гипоксию, но не является достаточно эффективной, так как сопровождается увеличением потребности кислорода миокардом и уменьшением функциональных резервов сердца.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что, начиная с 15-дневного влияния высокогорной гипоксии МОС постепенно уменьшается и к концу наблюдения остается на высоком уровне (на 48% больше по сравнению с неадаптированными животными).

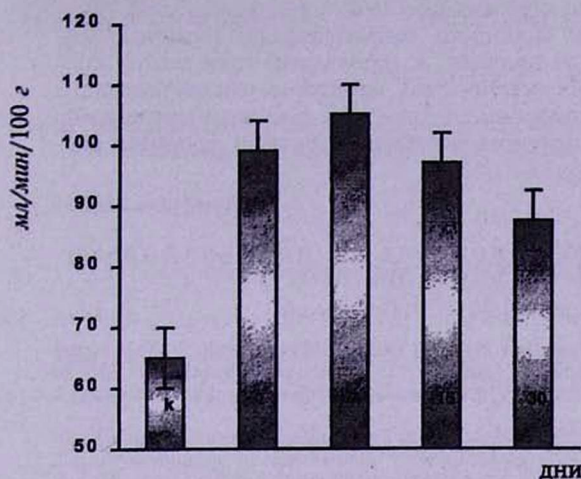


Рис. 1. Миокардиальный кровоток левого желудочка сердца у неадаптированных (К) и адаптированных животных

Рисунок отражает величину коронарного кровообращения до и после адаптации животных к высокогорью. У животных при кратковременном (2, 7 дней) воздействии высокогорья отмечается максимальное увеличение миокардиального кровотока ($105 \pm 3,1$ при норме $65 \pm 3,2$ мл/мин/100г), который на следующих этапах (15, 30 дней) адаптации, постепенно уменьшаясь, остается на высоком уровне по сравнению с кровотоком неадаптированных животных.

При срочной адаптации к высокогорью ускорение коронарного кровообращения обусловлено рефлекторным увеличением коронарной циркуляции, а при поздней — увеличением числа функционирующих коронарных капилляров [5].

При срочной адаптации животных к высокогорью происходят метаболические сдвиги, обусловленные увеличением мощности генетического аппарата миокардиальной клетки, приводящее к активации синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Интересно отметить, что на 7-й день адаптации к высокогорью концентрация рибосомальной РНК (рРНК) в правом желудочке увеличивается на 33%, а в левом — на 22%. Аналогичная закономерность отмечается и для концентрации транспортной РНК (тРНК). Удельная радиоактивность рРНК и тРНК имеет ту же закономерность изменения. В правом желудочке отмечаются более выраженные отклонения от контроля. На 30-е сутки адаптации животных было отмечено некоторое снижение концентрации и биосинтеза РНК миокарда по сравнению с 7-м днем, но по отношению к неадаптированным животным они оставались повышенными. Аналогичная динамика изменения содержания и биосинтеза РНК наблюдается в ядерном, хромосомно-ядрышковом аппарате и в митохондриях.

При изучении нуклеотидного состава рРНК и тРНК выяснилось, что до 7-го дня наблюдался сдвиг от ГЦ-типа к АУ-типу, который в дальнейшем (до 30-го дня) не отличался от контроля.

Совершенно обратная динамика наблюдается при определении распада РНК. Через 2 дня после адаптации животных к высокогорью распад всех типов РНК возрастает и достигает до максимума к 7-му дню, затем через 15 дней восстанавливается, а ускоренный распад РНК через рецепторные механизмы генетического аппарата миокардиальной клетки усиливает синтез РНК и тем самым повышает содержание РНК в миокарде.

Таким образом, активация синтеза нуклеиновых кислот, развивающаяся в сердечной мышце в процессе адаптации к высокогорью, способствует не только развитию гипер-

ми). К этому сроку наблюдается нормализация ОЦК. Ударный объем сердца (УОС), который в период срочной адаптации уменьшается, через месяц увеличивается на 35% по сравнению с неадаптированными животными. Надо отметить, что после пребывания животных на высоте увеличение МОС происходит за счет увеличения скорости сокращения, а в последующем оно связано с увеличением силы сокращения, т.е. УОС.

Полученные данные позволяют заключить, что через месяц после адаптации организма к высокогорной гипоксии происходит увеличение мощности метаболической, нейроэндокринной и других систем регуляции, сопровождающихся повышением сократительной способности сердца.

трофии сердца, но и к возникновению более глубоких адаптационных изменений, обеспечивающих в конечном итоге увеличение мощности сократительной функции мышечной ткани сердца. Комплекс этих сдвигов приводит к увеличению пропускной способности коронарного русла, ускорению биосинтетических процессов, обеспечивающих энергетические и трофические дефициты, активации синтеза РНК в ядрах и цитоплазме, способствуя интенсивной гипертрофии миокарда и увеличению силы и скорости сердечных сокращений.

Поступила 24.09.99

ԲԱՐՅԱՆ ԼԵՆՆԱՅԻՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐԻՆ ԱՐԱԳ ՀԱՐՄԱՐՎԵԼՈՒ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԱՏԻ ԿՈՄՊԵՆՍԱՏՈՐ ՀԻՊԵՐՖՈՒՆԿՅՈՒՆԻ ՎՐԱ

Մ.Հ. Վարսյան, Ա.Ա. Ենգիբարյան, Ս.Բ. Բաբայան

Շինչվա ցեղի 120 ճագարների հսկիչ խումբը պահվել է Երևանի պայմաններում, ծովի մակերևույթից 1000մ բարձրության վրա: Ենթափորձային ճագարները պահվել են «Արագած» կայանում 3250կմ բարձրության վրա: Ռադիոհիդրոտայային մեթոդով ուսումնասիրվել են սրտի հեմոդինամիկ պարամետրերը և կենսապոլիմերների կենսասինթեզի ակտիվությունը:

Հաստատված է, որ բարձր լեռնային պայմաններում արագանում է սրտամկանի հյուսվածքում մուկլինի մաթթուների սինթեզը, որը նպաստում է հեմոդինամիկ ցուցանիշների կոմպենսատոր ադապտացիային, սրտամկանի էներգետիկ ապահովմանը և, որպես հետևանք, սրտամկանի կծկողական ուժի ու արագության մեծացմանը:

INFLUENCE OF FAST ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE ON HEART COMPENSATORY HYPERFUNCTION

M.H.Varosyan, A.A.Yengibarian, S.B.Babayan

For study of the main mechanism for urgent adaptation development on model experiments in 120 rabbits there have been examined electrocardiographical indices of central general hemodynamics, coronary blood circulation, biosynthesis, content and decay of all types of RNA. Microscopic estimation and examination of heart both ventricles on various levels of high altitude (1000 m, 3250 m above sea level) have been conducted.

Activation of nucleic acids synthesis, developed in cardiac muscle in the process of adaptation to the high altitude, leads to the development of hypertrophy of heart and to the increase of myocardial tissue contractability. Acceleration of coronary channel power, activation of synthesis in RNA and cytoplasm lead to the increase of systole's strength and velocity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варосян М.А. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1989, 6, с. 68.
2. Варосян М.А., Кутнар О.Э. Патол. физиология и эксперимент. терапия, 1991, 6, с. 41.
3. Варосян М.А. Механизмы развития сердечной недостаточности. Ереван, 1992.
4. Connor M.K., Takhashi M., Hood D.A. Arch.Biochem.Biophys., 1996, Sep. 1 333(1), p. 103.
5. Dugas L., Dubray C., Herry J.P. et al. Cardiovascular effects of a calcium channel blocker in hypoxia caused by altitude. Press.Med., 1995, Apr., 291, 24 (16), p. 763.
6. Neyses L., Pelzer T. Molecular adaptation of the heart to hypertension. Z.Kardiol., 1995, 84 suppl. 4:71:6.
7. Noel-Jorand M.C., Bunnet H. The sensation of respiration in men experiencing high-altitude chronic hypoxia. Biol.Pathol., 1996, Mar. 8; 43 (1): 1.
8. Saxonrey G., Garcia N., Bernard V. et al. Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: cardio-ventilatory and haematological changes. Eur.J.Appl.Physiol., 1996, 73 (6), p. 329.
9. Varosyan M.A. Metabolic aspects of high altitude hypoxia protective action in myocardial infarction. XIII Congress of the Intern. Society for Heart Res., May 14-18 1989, Michigan.
10. Varosyan M.A. Hypoxia protective effect of organism adaptation in heart failure development. XI World Congr. of Cardiology, 1990, Manila, Philippines.
11. Varosyan M. Influence of oxegenous nucleic acid on myocardial infarction. XI World Congress of Cardiol., 1990, Manila, Philippines.

УДК: 547.96+612.015.3+616-008.441.13

КОРРЕКЦИЯ АДАПТОГЕНОМ ВИТАЖЕН УРОВНЕЙ ЭНДОГЕННЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

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

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацц/
Ереван 375025, ул. Корюна, 2***Ключевые слова:** *хроническая алкогольная интоксикация, металлопротеины, кровь, липидная пероксидация, адаптоген витажен*

Оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе индуцированных этанолом расстройств печени [30]. Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) сопровождается нарушением функции эритроцитарных мембран, увеличением длины цепи жирных кислот [14,27], нарушением функции митохондриальных мембран, возрастанием интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), генерации и содержания продукции активных форм кислорода (АФК) [16]. При ХАИ как в митохондриях, так и микросомах нарастает продуцирование O_2^- , который восстанавливает железо ферритина, отщепляет от него ионы железа, имеющие прооксидантные свойства, и инициирует процесс ПОЛ в различных биосистемах [18]. При ХАИ наблюдается некоторое повышение резистентности эритроцитов к ПОЛ [24], что, возможно, связано со стабилизирующим действием ее на активность $Cu,Zn-SOD$ (этанол является энергетическим скавенджером $HO^{\bullet}$ -радикалов, которые являются не только сильными инициаторами процессов ПОЛ, но и инактиваторами $Cu,Zn-SOD$ [28]). У людей, страдающих алкоголизмом, заметно снижен уровень полиеновых жирных кислот в плазме, эритроцитах и тромбоцитах, особенно при сопутствующих заболеваниях печени [8, 22]. Для ХАИ характерно также снижение уровня карбогидратных остатков трансферрина (ТФ), что используется в качестве чувствительного маркера ХАИ [10], который, однако, не является общепризнанным [25]. При ХАИ, особенно при наличии сердечно-сосудистых осложнений, наблюдается снижение каталазной активности [20], хотя при осложнениях заболеваний печени (цирроз) активность супероксиддисмутазы (СОД) и содержание церулоплазмينا (ЦП) не меняется [13]. Однако нарушение функции ТФ приводит к нарушению обмена железа [9], что в свою очередь снижает процесс ПОЛ [26], в результате чего организм при ХАИ синтезирует соответствующие количества СОД и каталазы в эритроцитах и печени [11, 12].

Нашими предыдущими исследованиями было показано выраженное антиоксидантное действие адаптогена растительного происхождения – витажена при различных проявлениях оксидативного стресса [2], в том числе и при острой алкогольной интоксикации [1]. Однако молекулярные механизмы его патогенеза изучены недостаточно, имеющиеся исследования в основном посвящены выявлению различного характера осложнений в печени. В связи с этим цель настоящей работы сводится к комплексному изучению патогенетических молекулярных механизмов оксидативного стресса в крови крыс при 30-дневной ХАИ путем выявления металлопротеинов антиоксидантного ($Cu,Zn-SOD$; каталаза, ЦП, ТФ) и прооксидантного действия (цитохромы $b_{558} I-IV$, супрол, цитохром b_5), интенсивности процессов липидной пероксидации, а также антиоксидантного действия витажена.

Материал и методы

Опыты проведены на белых половозрелых крысах обоего пола массой 150–180 г. Крысы были разбиты на три группы (по 12 в каждой). В контрольную группу (К) вошли интактные животные; животные, получавшие 25% раствор этанола вместо воды, состави-

ли I опытную группу (ОГ-1), а животные, получавшие ежедневно в течение 30 дней вместе с раствором этанола витажен в дозе 25 мг/кг, составили II опытную группу (ОГ-2). Витажен был примешан к суточному корму. Все животные содержались в идентичных условиях. После 30-дневной алкогольной интоксикации животные были декапитированы под эфирным наркозом. Кровь, стабилизированная в Na-оксалатном буфере, использовалась для выделения металлопротеинов и определения (в сыворотке и мембранах) содержания малонового диальдегида (МДА). Металлопротеины антиоксидантного (Cu, Zn-СОД, каталаза — из гемолизата, ЦП и ТФ — из сыворотки крови) и прооксидантного действия (супрол — из сыворотки, цитохромы b_5 — из гемолизата, b_{558} I и b_{558} II — из сыворотки, b_{558} III, b_{558} IV и b'_{558} IV — из мембран эритроцитов) выделяли и очищали по методу М.А. Симонян [7], путем ионообменной хроматографии отдиализованных против воды белковых фракций: из сыворотки; мембран эритроцитов (после их солубилизации неионными детергентами); гемолизата эритроцитов (после удаления мембран) на целлюлозах КМ-52, DE-52 (Whatman, Англия) и сефадексе DEAE A-50 (Pharmacia, Швеция) и гель-фильтрацией этих фракций на биогелях Р-100 и Р-150 (Reanal, Венгрия).

В качестве количественного показателя для полученных металлопротеинов была использована характерная плотность максимальных поглощений: для ЦП — 610, ТФ — 490, супрола — 430, цитохрома b_5 — 525, цитохромов b_{558} I-IV и b'_{558} IV — 530 нм [6].

Активность СОД определялась методом Nishikimu [21], а каталазная активность — перманганатометрией в расчете на 1 мл эритроцитов. O_2^- продуцирующая активность супрола была определена тем же методом, а за единицу активности принималось то количество супрола, которое способно увеличить образование формазана (A_{588}) на 50% в расчете на 1 мл сыворотки.

Содержание продукта липидной пероксидации — МДА в мембранах эритроцитов и сыворотке определялось методом Ю.А. Арчакова [3]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятым методом Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, в результате 30-дневной ХАИ уровень металлопротеинов прооксидантного действия снижается. Исключение составляет цитохром b_5 , уровень которого повышается. Содержание антиоксидантных металлопротеинов изменяется по-разному. На фоне небольшого повышения уровня ЦП и СОД наблюдается снижение содержания каталазы и ТФ. В сыворотке крови и мембранах эритроцитов наблюдается повышение O_2^- продуцирующей активности супрола и липидной пероксидации (аскорбатзависимое) (табл. 2). При этом стабильность супрола значительно падает, необратимо теряя свою растворимость в течение 8–10 ч. Это можно объяснить тем, что при ХАИ происходит потеря супероксидными радикалами Fe^{+2} из ферритина, в результате в сыворотке крови увеличивается содержание ионов Fe^{+3} , которые могут быть захвачены супролом *in vivo* [4], что приводит к активации супрола с соответственным увеличением его O_2^- продуцирующей активности. В свою очередь это вызывает активацию процесса ПОЛ самого супрола и других липидсодержащих компонентов сыворотки супероксидными радикалами. В результате при ХАИ наблюдается обратная зависимость между уровнями прооксидантных металлопротеинов и МДА в крови животных (эти металлопротеины в основном являются NADPH-зависимыми ферментными системами для продуцирования O_2^- в сыворотке крови и мембранах эритроцитов [5]). Снижение уровня этих прооксидантных металлопротеинов при ХАИ, возможно, связано, во-первых, с их повышенным расходом; во-вторых, с образованием в избытке АФК, которые могут вызывать нарушение функции ДНК [17,19], ответственной за синтез этих металлопротеинов как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови; и в-третьих, со структурными изменениями мембран эритроцитов. Фактически адаптация организма происходит в результате нарушения метаболизма железа, его нагрузочного уровня и токсичности для различных биосистем [15, 19, 29]. Усиление при ХАИ липидной пероксидации в мембранах эритроцитов по сравнению с сывороточной, возможно, связано со снижением каталазной активности в эритроцитах и увеличением уровня ЦП в сыворотке крови.

Таблица 1

Уровень металлопротеинов в крови подопытных крыс при 30-дневной ХАИ, %

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром b_5	$+28,5 \pm 1,2$	$+57,1 \pm 2,2$
Цитохромы b_{558} I + b_{558} II	$-53,3 \pm 2,1$	$-20 \pm 1,1$
Цитохром b_{558} III	$-15,4 \pm 0,5$	$+7,2 \pm 0,2$
Цитохром b_{558} IV	$-56,6 \pm 2,8$	$+13,2 \pm 0,5$
Цитохром b'_{558} IV	$-42,9 \pm 1,9$	$+55,1 \pm 1,8$
Супрол	$-133,3 \pm 6,3$	$-18,2 \pm 0,6$
O_2^- продуцирующая активность супрола	$+103,2 \pm 6,8$	$+122 \pm 7,1$
ЦП	$+19,4 \pm 0,6$	$-10,1 \pm 0,2$
ТФ	$-13,3 \pm 0,4$	$-46,7 \pm 2,1$
Cu, Zn – СОД	$+15,3 \pm 0,4$	$+4,2 \pm 0,1$
Каталаза	$-54,5 \pm 2,4$	$+18,1 \pm 0,6$

Примечание. Здесь и в табл.2 контрольные показатели принимаются за 100%, $n=4$.

Таблица 2

Уровень МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов подопытных крыс, %

Группа	МДА (%)	
	сыворотка	мембраны эритроцитов
ОГ-1	$+45,6 \pm 1,8$	$+76,8 \pm 3,1$
ОГ-2	$+11,4 \pm 0,3$	$+13,8 \pm 0,5$

Таким образом, при 30-дневной ХАИ оксидативный стресс в крови животных вызван в результате воздействия анти- и прооксидантных металлопротеинов, нарушения физиологического равновесия между продуцирующими и утилизирующими АФК, в первую очередь O_2^- , метаболитами. Регулируя нарушенный баланс, витаген оказывает положительный антистрессорный эффект, способствуя приближению уровней анти- и прооксидантных металлопротеинов, а также липидной пероксидации к контрольным показателям. Можно предположить, что витаген путем снижения уровня АФК дает организму возможность постепенно перейти к нормальному физиологическому статусу, нормализации метаболизма активных дериватов кислорода. Однако витаген, оказывая положительный эффект при острой алкогольной интоксикации [1], не играет особой роли в регуляции метаболизма железа, хотя обмен АФК, как отмечено выше, в основном имеет тенденцию к нормализации. Под воздействием витагена уровень цитохромов b_5 и b'_{558} IV, а также супероксидгенирирующая активность супрола продолжает повышаться, а уровень ТФ – снижаться. Возможно, это обусловлено антиоксидантными свойствами витагена [2], не оказывающими особого воздействия на регуляцию метаболизма железа при ХАИ. Подтверждение этого весьма интересного биологического феномена требует дальнейшего детального изучения молекулярных механизмов адаптогенного действия витагена на организм.

Поступила 17.11.99

ԱՐՅԱՆ ԷՆԴՈԳԵՆ ՄԵՏԱԳԼՈԳՈՏԵԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ
ՊԵՐՕՔՍԻԴԱՅՍԱՆ ՄԱԿԱՐԳԱԿԻ ԿԱՆՈՆԱՎՈՐՈՒՄԸ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ
ԱԼԿՈՀՈԼԱՅԻՆ ԻՆՏՈՔՍԻԿԱՅԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԱՂԱՊՏՈՂԵՆ
ՎԻՏԱԺԵՆԻ ՕԳԵՆՈՒԹՅԱՄԸ

Լ.Ա. Ամիրյան, Մ.Ա. Միմոնյան, Գ.Ա. Հովեյան, Ռ.Ղ. Բորոյան

Խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիան (ՋԱԻ) առնետների մոտ առաջ է բերում ակտիվ քթվածի կարգավորիչների՝ մետաղասպիտակուցների, ինչպես նաև ճարպերի պերօքսիդացման մակար-
դակի բարձրացում արյան շիճուկում և էրիթրոցիտար թաղանթներում (ԷԹ), որով և պայմանավորում է

օրսիդատիվ սրբեր: 30 օր տևող ՋՄԻ-ի ժամանակ, բացառությամբ հեմոլիզատից անջատված ցիտոքրոմ b5-ի, տեղի է ունենում աղյան շիճուկի և էթ պրոօքսիդի մետաղապրոտեինների քանակությունների նվազում: Հակաօքսիդի մետաղապրոտեինների քանակությունը փոփոխվում է ոչ միատեսակ: Այսպես, եթե շիճուկային ցերուլոպլազմինի և հեմոլիզատից անջատված Cu, Zn - ՍՕԴ-ի մակարդակները աճում են, ապա շիճուկային տրանսֆերինի և հեմոլիզատից անջատված կատալազի մակարդակները նվազում են: Per os ճամնապարհով ներմուծված բուսական ծագման ադապտոգեն վիտամինի ազդեցության տակ տեղի է ունենում վերը նշված մետաղապրոտեինների քանակության մոտեցում նորմային: Այսպիսով, վիտամինը ցուցաբերում է հակաօքսիդատիվ ակտիվություն փորձի պայմաններում առաջացած խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ:

CORRECTION OF BLOOD ENDOGENOUS METALLOPROTEINS AND LIPID PEROXIDE OXIDATION LEVELS IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION BY ADAPTOGENE VITAJEN

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

Chronic alcohol intoxication (CAI) in white rats causes characteristic changes of metalloproteins — the regulators of active oxygen and lipid peroxidation in blood serum and erythrocyte membranes (EM), leading to oxidative stress. The levels of metalloproteins with prooxidant activity in blood serum and EM, except cytochrom b5 from haemolysate, and suprol decrease. The levels of metalloproteins with antioxidant activity change differently. The levels of transferrin and catalase decrease and those of ceruloplasmin and Cu,Zn-SOD increase. After per os administration of vitajen — adaptogene preparation of herbal origin, the levels of metabolites mentioned above come close to normal. Thus, it is concluded that vitajen possesses antistressory effect in experimental 30-days CAI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирян Л. А., Симонян М. А., Овсепян Г. А., Боросян Р. Г. Медицинская наука Армении, 1999, 39 (2), с. 43.
2. Багдасарян Г. Г., Боросян Р. Г., Овсепян Г. А., Симонян М. А. Мин. здрав. Киргизской респ. и Киргизская Гос. Мед. Акад. Бишкек, 1998, 764-767.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Наука, М., 1972, с. 252.
4. Симонян Г. М., Бабалян М., Симонян Р. М., Симонян М. А. Биол. ж. Армении, 1999, 1 (52), с. 18.
5. Симонян М. А., Бабалян М. А., Симонян Г. М. Биохимия, 1995, 60(12), 1977-1987.
6. Симонян М. А., Симонян Г. М., Мелконян Р. В. ДНАН, РА, 1997, 97, с. 62.
7. Симонян М. А., Симонян Г. М., Мелконян Р. В. Лицензия изобрет. N341. Патентное Упр. РА, Ереван, 1997.
8. Adachi J., Miwa A., Ueno Y. et al. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1998, 22 (3), p. 103.
9. Adams P. C. J. Hepatol., 1998, 1, p. 19 (II ret).
10. De Feo T. M., Fargion S., Duca L., Mattioli M. et al. Hepatology, 1999, 29 (3), p. 658.
11. Del Villano B. C., Bert C., Miller S. I. et al. Science, 1980, 207 (4434), p. 991.
12. Dreosti I. E., Record I. R., Buckley R. A. et al. Trace Elem. Metab. Man. Anim. Proc. Int. Symp. 4th, 1981 (Pub. 1982), p. 67.
13. Garli G., Locatelli G. F., Mongiat R. et al. Am. J. Clin. Pathol., 1992, 97 (5), p. 614.
14. Guarini P., Stanzial A. M., Oliveri O. et al. Clin. Chim. Acta, 1998, 270 (2), p. 139.
15. Gutteridge J. M., Rowley D. A., Halliwell B. Biochem. J., 1982, 206 (30), p. 605.
16. Ishii H., Kurose I., Kato S. J. Gastroenterol., Hepatol., 1997, 12 (9-10), S.272.
17. Kawanishi S., Inoue S. Seikagaku, 1997, 69 (8), p. 1014.
18. Kukjelka E., Cederbaum A. L. ABB, 1996, 332 (1), p. 121.
19. Lina S. Drug Metab. Rev., 1998, 30 (2), p. 313.
20. Mamontova N. S., Beloborodova E. I. Klin. Lab. Diagn., 1994, 1, p. 27.
21. Nishikimi M., Rao N. A., Jagi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
22. Pita M. L., Rubio J. M., Murillo M. L. et al. J. Thromb. Haemost., 1997, 78 (2), p. 808.
23. Porodenko V. A. Sud. Med. Expert., 1997, 40 (3), p. 15.
24. Punchard N. A., Senturk H., Teare J. P., Thompson R. P. Gut., 1994, 35 (12), p. 1753.
25. Schmitt U. M., Stieber P., Jungst D. et al. Eur. J. Clin. Invest., 1998, 28 (8), p. 615.
26. Shaw S., Jayatilaka E., Ross W. A. et al. J. Lab. Clin. Med., 1981, 98 (3), p. 417.
27. Shiraishi K., Matsuzaki S., Itakura M. et al. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1996, 20 (1), p. 56A.
28. Simonyan M. A. BBRC, 1982, 108 940, p. 1751.
29. Tribble D. L. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996, 16 (12), p. 1580.
30. Tsutsumi M., Takase S. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi, 1998, 33 (3), p. 171.

РАДИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АЦЕТИЛХОЛИНА

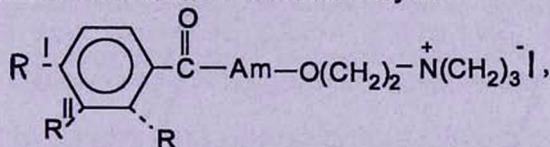
К.П. Григорян

/Центр биофизики, Институт тонкой органической химии НАН РА/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7**Ключевые слова:** аналоги ацетилхолина, холиновые эфиры, протекторы, аминокислоты

В настоящее время исследования по изысканию потенциальных радиопротекторов остаются актуальными. Все чаще в качестве противолучевых средств используются соединения, относящиеся к классам аминокислот и их производных. Это объясняется тем, что модификация структуры противолучевых средств с аминокислотными остатками приводит к значительному снижению токсичности препаратов и уменьшению чувствительности организма к облучению [2,6]. При изучении противолучевых свойств синтетических аналогов нейромедиаторов, в частности соединений, имеющих в качестве исходной молекулы ацетилхолин, было обнаружено, что сам ацетилхолин и другие препараты этой группы, имеющие четвертичный атом азота, обладают некоторым радиозащитным действием [1,4,5]. Можно предполагать, что сочетание в одной структуре высокоактивных медиаторов нервной системы — ацетилхолина [6] и β-аланина [3] может привести к увеличению холиномиметической активности и, следовательно, к проявлению радиозащитных свойств вновь синтезированных аналогов ацетилхолина, т.е. холиновых эфиров N-защищенных аминокислот. С этой целью нами осуществлен синтез холиновых эфиров N-защищенного-β-аланина.

Материал и методы

Синтезированные нами холиновые эфиры N-защищенного-β-аланина содержат алкокси радикалы соответственно в орто- (R) или пара- (R') положениях, м-нитро (R'') или орто-хлор (R) группы в бензоильном остатке молекулы:



где Am=β-аланин,

R = C₃H₇O-, C₄H₉O-, Cl; R', R''=H;R' = C₃H₇O-, C₄H₉O-; R, R''=H;R'' = NO₂; R, R' = H.

Синтез холиновых эфиров N-защищенного-β-аланина и изучение их физико-химических характеристик осуществлен в Институте тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна.

Определение радиопротекторных свойств холиновых эфиров N-защищенного-β-аланина проводили на крысах линии Вистар обоих полов массой 180–200г. Животных подвергали общему равномерному облучению на рентгеновском аппарате РУМ-17 в дозе 8 Гр, при напряжении 210 кВ, силе тока 13 мА с дополнительным фильтром 0,5 мм Cu+1,0 мм Al; кожно-фокусное расстояние — 60 см, мощность дозы — 4,5 Гр/мин. Холиновые эфиры N-защищенной аминокислоты вводили из расчета 20 мг/кг массы тела внутривенно за 15–20 мин до облучения. О противолучевом действии препаратов судили по проценту выживаемости облученных животных к 30-м суткам и по средней продолжительности жизни животных.

Результаты и обсуждение

На рисунке и в таблице приведены данные выживаемости и средней продолжительности жизни облученных животных при действии холиновых эфиров N-защищенного β -аланина.

Как видно из таблицы, определенным радиозащитным действием обладают холиновые эфиры орто-пропокси- и орто-бутоксид-бензоил- β -аланина, которые увеличивают выживаемость животных на $10 \pm 5,3$ и $20 \pm 2,4\%$ по сравнению с контролем (при абсолютной смертности в контрольной группе) (препараты 1, 2). Радиозащитная активность уменьшается до $3,4 \pm 2,9\%$ (препараты 3, 4) или исчезает (препараты 5, 6) при переходе от о-алкокси- к п-алкокси-о-хлор- и м-нитро- производным бензойной кислоты. Как видно из таблицы, средняя продолжительность жизни в контрольной группе животных составляет $8,4 \pm 0,8$ суток. При действии холиновых эфиров орто- и пара-алкоксибензоил- β -аланина наблюдается удлинение средней продолжительности жизни животных до $11,0 \pm 1,24$ — $11,4 \pm 1,37$ суток (на $30,95 \pm 2,4$ — $35,7 \pm 1,9\%$ по сравнению с контролем) (препараты 1, 2, 4, 5). Однако холиновый эфир орто-хлор-бензоил- β -аланина (препарат 3) является слабоактивным, а холиновый эфир мета-нитро-бензоил- β -аланина (препарат 6) — неактивным.

Таблица

Выживаемость и средняя продолжительность жизни облученных крыс (8 Гр) при предварительном внутрибрюшинном введении холиновых эфиров N-защищенного β -аланина

Препарат	Число крыс	Выжив., %	Средняя продолж. жизни	
			дни	%
1. орто-пропокси-	30	$10 \pm 5,3$	$11,0 \pm 1,24^*$	$30,95 \pm 2,4^*$
2. орто-бутоксид-	30	$20 \pm 2,4$	$11,0 \pm 1,63^*$	$30,95 \pm 2,5^*$
3. орто-хлор	30	$3,4 \pm 2,9$	$8,7 \pm 1,06$	$3,57 \pm 2,4$
4. пара-пропокси-	30	$3,4 \pm 2,9$	$11,4 \pm 1,37^*$	$35,7 \pm 1,9^*$
5. пара-бутоксид-	30	0	$11,2 \pm 1,60^*$	$33,3 \pm 5,2^*$
6. мета-нитро	30	0	$8,2 \pm 1,08$	0
7. Контроль на облучение	50	0	$8,4 \pm 0,8$	

* $P < 0,05$

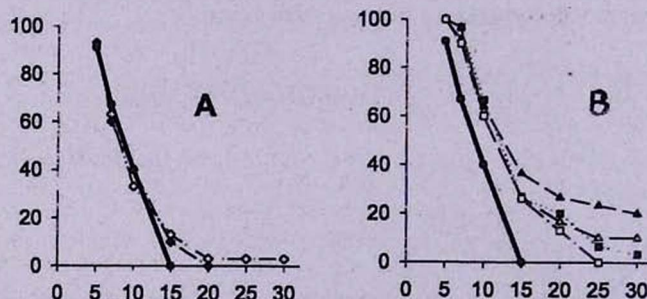


Рис. Влияние холиновых эфиров N-защищенного β -аланина на выживаемость крыс после рентгеновского облучения в дозе 8 Гр на 30-е сутки.

По оси абсцисс — продолжительность жизни после облучения крыс, сутки; по оси ординат — процент выживших крыс.

А: • — контроль; ■ — холиновый эфир мета-нитро-бензоил- β -аланина; □ — холиновый эфир орто-хлор-бензоил- β -аланина.

Б: • — контроль; △ — холиновый эфир орто-пропокси-бензоил- β -аланина; ▲ — холиновый эфир орто-бутоксид-бензоил- β -аланина; ■ — холиновый эфир орто-пропокси-бензоил- β -аланина; □ — холиновый эфир орто-бутоксид-бензоил- β -аланина.

На рисунке (А) приведены кривые выживаемости облученных животных при действии холиновых эфиров N-защищенного- β -аланина. Как видно из рисунка, в контрольной группе к 15-м суткам после облучения наблюдается 100% гибель подопытных животных, при этом средняя продолжительность жизни контрольных животных равнялась $8,4 \pm 0,8$ су-

ток. Приблизительно такой же эффект наблюдается при действии холиновых эфиров метанитро- и орто-хлор-бензоил-β-аланинов. Гибель подопытных животных в обоих случаях в основном наблюдается, как и в контроле, между 3–15-ми сутками, т.е. в ходе развития острой лучевой болезни [5]. При применении м-нитро производного 100% гибель животных происходит на 20-е сутки, а о-хлор производное сохраняет слабую радиозащитную активность. Из рисунка (Б) видно, что холиновые эфиры орто- и пара-бутоксibenzoил-β-аланина к 15-м суткам (в контроле 100% смертность) повышают выживаемость животных на 26,6 и 36,4% соответственно. На 30-е сутки при применении холинового эфира с орто-бутокс-радикалом живыми остаются 20±2,4% животных, с орто- и пара-пропокси-радикалами — 3,4±2,9% и с пара-бутокс радикалом наблюдается абсолютная смертность.

Проведенные исследования позволяют выявить определенную взаимосвязь между химической структурой холиновых эфиров N-защитенного β-аланина и радиозащитной активностью. Среди изученных веществ слабую противолучевую активность проявляют холиновые эфиры орто-алкокси-бензоил-β-аланина, в частности холиновый эфир орто-бутоксibenzoил-β-аланина, который повышает выживаемость животных на 20±2,4%. Замена алкокси радикала из орто-положения в пара-положение бензоильного кольца снизила (препарат 4) или лишила (препарат 5) препараты радиозащитных свойств.

Однако под действием холиновых эфиров с алкокси радикалами как в орто-, так и пара-положениях повышается как выживаемость животных (до 36,4%) в ходе развития острой лучевой болезни (к 3–15-м суткам), так и средняя продолжительность жизни животных к 30-м суткам (30,95±2,4 — 35,7±5,2%). Введение нитро группы в мета положение и хлора в орто положение бензоильного кольца приводило к утрате противолучевых свойств препаратов.

Так как при действии холиновых эфиров орто- и пара-алкокси-бензоил-β-аланинов увеличивается как средняя продолжительность жизни, так и выживаемость облученных животных, особенно в период острой лучевой болезни, можно предположить, что исследования в этом направлении являются перспективными в плане возможности синтеза структурных аналогов ацетилхолина, обладающих выраженным радиозащитным эффектом.

Поступила 26.01.00

ԱՅԵՏԻԼԽՈՒԼԻՆԻ ՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՅԻՆ ՆՍԱՆԱԿՆԵՐԻ ՀԱԿԱՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ՎԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կ.Պ. Գրիգորյան

Ուսումնասիրվել է աղետի խորիմի մմանակների N-օրթո-, պարա-ալկօքսի-, մեթա-միտրո-, օրթո-քլոր-բենզոիլ-β-ալանինի խորիմային էսթերների հակաճառագայթային հատկությունները: Յույց է տրված, որ օրթո- և պարա-ալկօքսի-բենզոիլ-β-ալանինի խորիմային էսթերները մեծացնում են ճառագայթահարված կենդանիների կյանքի միջին տևողությունը 30,95±2,4 — 35,7±1,9%-ով, իսկ օրթո-ալկօքսի-բենզոիլ-β-ալանինի խորիմային էսթերները ցուցաբերում են բոլոր արտահայտված հակաճառագայթային ալկտիվություն մեծացնելով ճառագայթահարված կենդանիների ապրելու մակարդակը 10±5,3 — 20±2,4%-ով:

RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF STRUCTURAL ANALOGUES OF ACETYLCHOLINE

K.P. Grigorian

The radioprotective properties of structural analogues of acetylcholine: choline ethers of N-ortho- and para-alkoxy-, ortho-chlor- and meta-nitro-benzoyl-β-alanines were investigated. It was shown that choline esters of ortho- and para-alkoxy-benzoyl-β-alanines increase mean duration of life of the irradiated animals by 30,95±2,4 — 35,7±1,9%. Choline esters of ortho-alkoxy-benzoyl-β-alanines have poorly expressed radioprotective properties increasing survival duration of the irradiated animals by 10±5,3 — 20±2,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функция. Киев, 1989.
2. *Казарян С.А., Григорян К.П., Айрапетян С.Н. и др.* Хим. фармацевт. ж., 1995, (29), с.11.
3. *Ковалева Г.В.* Фармакология и клиническое применение нейрорактивных аминокислот и их аналогов. Волгоград, 1985.
4. *Костюковский Я.Л., Владимиров В.Г., Стерильников Ю.Е. и др.* Радиобиология, 1971, (11), с.141.
5. *Семенов Л.Ф.* Профилактика острой лучевой болезни в эксперименте. М., 1967.
6. *Суворов Н.Н., Шапков В.С.* Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений. М., 1975.

УДК 618.11-004:616.432

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ
КОРРЕКЦИИ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ**

Р.П. Мириманова, Н.Б. Абгарян, А.М. Тамазян, К.А. Тохунц,
Л.Г. Айвазян

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

Ключевые слова: поликистозные яичники, синтетические эстроген-гестагенные препараты; агонисты - Гн-РГ; прогестагены последнего поколения

Болезнь поликистозных яичников (БПКЯ) — многофакторная патология, возможно, генетически детерминированная, в патогенезе которой участвуют центральные механизмы гонадотропной функции яичников, местные яичниковые факторы, экстраовариальные эндокринные и метаболические нарушения, определяющие клиническую симптоматику и морфологические изменения яичников [1-4].

Несмотря на многочисленные изыскания в области этиопатогенеза, методов диагностики и лечения, полного представления об этой гетерогенной патологии нет. Консервативные методы лечения, в частности коррекция менструальной функции, представлены многообразием гормональных препаратов, которые до сегодняшнего дня не получили должной оценки.

В этой связи представляет интерес определение степени эффективности применения различных гормональных препаратов при консервативном лечении больных ПКЯ.

Материал и методы

Сравнительный анализ результатов консервативного лечения проводился у 123 больных ПКЯ (18-36 лет), которым назначались антигирсутные препараты (I группа — 54 женщины), синтетические эстроген-гестагенные препараты (II группа — 32 женщины), прогестагены нового поколения (ПНП) (III группа — 28 больных) и аналоги Гн-РГ (IV группа — 9 больных).

Препаратами выбора являлись: Diane-35 (2 мг ципротеронацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола), нон-овлон, фемоден, силест, климен с минимальным содержанием количества эстрогенов (этинилэстрадиол 0,03 мг и эстрадиолвалерат 0,03 мг) и производные прогестерона — гестоден (0,075 мг), норгестимат (25 мг) и ципротерон-ацетат (0,75 мг), а из аналогов — Гн-РГ (использовали Zoladex — 3,6 мг).

Критерии оценки — клинические данные, показатели гормонального исследования, характеристики белкового и углеводного обмена, изученные до начала лечения (фоновые данные), в первый год, через 2-3 года и спустя 5 лет. Показатели гормонального профиля — содержание в плазме крови ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е₂, Р, Т на 6-7-й день от последнего маточного кровотечения определялись иммуноферментным методом с тест-наборами.

При изучении основных показателей белкового и липидного обменов в крови использовались современные ферментативные, спектрофотометрические и нефелометрические методы с использованием коммерческих наборов.

Результаты и обсуждение

После установления диагноза БПКЯ назначался Diane-35 по общепринятой схеме: 6-9 месяцев подряд или два раза по 6 циклов с перерывом в 3 месяца. Механизм дейст-

вия этого препарата основан на подавлении гонадотропной секреции и блокаде рецепторов андрогенов в ткани-мишени.

В I клинической группе при приеме Diane-35 менструальный цикл был клинически регулярным в 86,9% случаев. После отмены препарата в 48% случаев сразу же начались нарушения. На фоне ребаунд-эффекта среди живущих половой жизнью в 12,5% случаев (17 из 54) наступила беременность, которая только у 4 была доношена. Антигирсутный эффект у 62% больных проявлялся уже на 3-м месяце приема препарата и сохранялся в течение 9–11 месяцев у 36% женщин.

Гормональные параметры в течение первого года от начала приема препарата характеризуются незначительным снижением ЛГ ($-22,7\%$) и ФСГ ($-10,5\%$) при постоянно сохраняющемся высоким индексе ЛГ/ФСГ. Специфичным для этой группы женщин являлось возрастание уровня ПРЛ, который в динамике составлял в среднем $712,5 \pm 40,3$ мкУЛ/мл, превышая таким образом показатели нормы на 149%. Стероидные гормоны E_2 и Р претерпевали как качественные, так и фазовые изменения. Однако они настолько незначительны, что считать их как восстановление овуляторного цикла не представляется возможным. В первый год приема Diane-35 достоверно ($p < 0,05$) менялась секреция тестостерона ($0,96 \pm 0,08$ против $1,14 \pm 0,07$ мг/мл), однако уже через год все показатели возвращались к исходным величинам.

Основные параметры белкового обмена в первый год лечения характеризовались незначительным повышением уровня общего белка ($+3,9\%$), альбуминов ($+10,8\%$), соотношения А/ОБ ($+7,1\%$), снижением активности АсАТ ($-4,8\%$), индекса АсАТ/АлАТ ($-9,1\%$) и величины тимоловой пробы ($-4,2\%$). Через 2–3 года, а затем и через 5 лет содержание изученных ингредиентов возвращалось к исходному состоянию.

Изменения в липидном спектре характеризовались снижением содержания общего холестерина на 16,9% ($p > 0,05$), ЛПНП — на 17,5%, общих липидов — на 12,4%, β -липопротеидов и триглицеридов — на 18,3 и 14,1% соответственно. Соотношения же ЛПНП/ХОбщ., БЛП/ЛОбщ., ТГ/ЛОбщ. при этом не изменялись. Последнее обстоятельство указывает на тот факт, что проводимое лечение не затрагивает глубинных, интимных механизмов нарушенного обмена и поэтому соотношения ингредиентов липидного обмена оставались на исходном уровне. В отдаленные сроки (через 2–3 года и более 5 лет) все изучаемые параметры возвращались к исходному уровню.

Во II клинической группе больным назначались синтетические эстроген-гестагенные препараты (производные 19-нортестостерона) по общепринятой схеме.

Общая клиническая положительная характеристика определялась регулярным менструальным циклом только во время приема препарата. К отрицательным характеристикам относили продолжавшиеся нарушения, прогрессирующий гирсутизм и нарастание массы тела после отмены препарата.

Анализ гормональных критериев у женщин этой группы в первый год проявлялся незначительным снижением уровня ЛГ и повышением ФСГ ($5,23 \pm 0,46$ при исходной величине $4,58 \pm 0,3$ мкУЛ/мл). На 2–3-й год эта динамика сохранялась только у 20% женщин. В остальных случаях отмечалось значительное увеличение лютропина и снижение фоллитропина, что увеличило индекс ЛГ/ФСГ почти в 300 раз и способствовало увеличению секреции ПРЛ. Со стороны половых стероидов E_2 и Р значительных изменений не выявлялось, в то время как секреция тестостерона и андростендиона увеличивалась по сравнению с нормой на +154 и 29,7% соответственно, что способствовало увеличению индекса $E_2/T+A$.

В отличие от I клинической группы назначение синтетических эстроген-гестагенных препаратов практически не влияло на состояние белкового и липидного обменов. В первый год приема эти изменения колебались в пределах 7–8% и уже к концу первого года не отличались от исходных величин.

Больные III клинической группы получали ПНП — фемоден, силест, климен. Механизм действия ПНП основан на подавлении синтеза ЛГ, а также повышении уровня ПССГ, что снижает концентрацию свободных андрогенов.

Клиническая положительная динамика отмечалась у 64,3% случаев. Уже в первый год приема после их отмены сохранялся клинически регулярный менструальный цикл в 85,7% случаев. В течение ближайших 2–3 лет на фоне восстановленного менструального цикла в 46,4% случаев наступила беременность (из числа страдавших бесплодием). У каждой третьей значительно уменьшился патологический рост волос.

Гормональные критерии характеризовались уже в 1-й год лечения резким изменением в сторону нормализации. Уровень ЛГ достоверно ($p < 0,005$) снижался на 41,2%, ФСГ увеличился на 25,7%. За счет этого индекс ЛГ/ФСГ уменьшился на $-52,8\%$ ($2,21 \pm 0,18$, исход $4,68 \pm 0,38$). Средние показатели E_2 и Р указывали на появление у этих женщин двухфазного цикла. И все это протекало на фоне резкого снижения тестостерона и андростендиона.

В течение первого года выявлена нормализация белкового обмена у 64% больных, что проявлялось повышением содержания общего белка в крови в среднем на 26,5%, альбуминов на 39,6%, в результате чего увеличивался индекс альбумины/общий белок. К концу 3-го года все изученные ингредиенты доходили до показателей нормы. Нарушенный липидный обмен восстанавливался уже в первый год лечения (у 72,6% больных), о чем свидетельствовало не только снижение абсолютного количества основных параметров липидного обмена, но и статистически достоверное повышение соотношений их компонентов.

В IV клинической группе 9 женщинам был назначен а-Гн-РГ (Zoladex 3,6 mg), который вводился на каждый 29-й день. Механизм действия а-Гн-РГ проявляется связыванием гонадолиберина в гонадотрофах аденогипофиза, что проявляется на I этапе активации, а на II – угнетением гонадотропинов и возникновением состояния десенсибилизации. На фоне приема Zoladex у всех женщин наступила “гормональная кастрация”, которая у 3 протекала на фоне вегето-сосудистых проявлений. После отмены препарата спустя 32–65 дней менструальный цикл восстанавливался и оставался регулярным в течение довольно длительного времени, а изученный фолликулогенез у этих больных четко отражал наличие состоявшейся овуляции (наблюдения не превышали 3 лет). Из 4 женщин, страдавших бесплодием, у 3 наступила беременность, доношенная в срок.

Гормональные данные характеризовались резким снижением лютропина и затем его восстановлением до показателей здоровых женщин ($21,96 \pm 1,68 \rightarrow 10,42 \pm 0,76 \rightarrow 8,74 \pm 0,82$ мкУЛ/мл). Фоллитропин повышался сначала на +12,3, а затем на +25%. Закономерно снижался индекс ЛГ/ФСГ – от $4,54 \pm 0,34$ до $1,70 \pm 0,11$. Данные уровней половых стероидов уже через 2 года отражали циклическую секрецию.

Состояние белкового и липидного обменов отражало нормализацию показателей по всем перечисленным параметрам уже к концу первого года. Липидный спектр крови нормализовался быстрее белкового. В 64% случаев снижение холестерина и ЛПНП выявилось сразу же после менструалоподобной реакции на фоне отмены “гормональной кастрации”.

Таким образом, сравнительная оценка эффективности лечения ПКЯ различными гормональными препаратами позволила выявить следующее:

- лечение ПКЯ антигирсутными препаратами типа Diane-35 не является патогенетическим. При его приеме только в первый год имеют место быстро проходящие положительные характеристики как со стороны гормонального статуса, так и белкового и липидного обменов;
- назначение синтетических эстроген-гестагенных препаратов, производных 19-нортестостерона не дает положительной динамики клинко-лабораторных характеристик. Назначение этих препаратов способствует углублению нарушений активности аминотрансфераз и состояния дислипидемии;
- применение прогестагенов нового поколения в 2/3 случаев способствует не только положительной клинической динамике, но и улучшению белкового и липидного обменов, которые сохраняются в течение длительного времени;
- назначение а-Гн-РГ при своих положительных характеристиках может конкурировать с хирургическим вмешательством при поликистозе яичников.

Поступила 29.03.00

**ՈՐՈՇ ՀՈՐՄՈՆԱԼ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՊՈԼԻԿԻՍՏՈՋԻ ԿՈՆՍԵՐՎԱՏԻՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ռ.Պ.Միրիմանովա, Ն.Բ.Աբգարյան, Ա.Մ.Թամազյան, Կ.Ա.Թոխունց, Լ.Գ.Այվազյան

Կատարվել է 123 ձվարանների պոլիկիստոզով հիվանդների բուժման արդյունքների համեմատական հետազոտություն հետևյալ դեղամիջոցների օգտագործման ժամանակ. Դիանե-35, նոն-օվոն, ֆեմոդեն, սիլեստ, Ջոլադեք:

Հիվանդների վիճակի փոփոխության դինամիկայի դիտարկումները թույլ են տալիս հաստատել, որ առավել դրական միտումները հայտնաբերվում են ռիլեզինգ հորմոնների և վերջին սերնդի պրոգեստագենների կիրառման դեպքում: 19 - նորստերոիդների ածանցյալների կիրառումը ցուցված չէ պոլիկիստոզով հիվանդների համար:

**THE EFFECTIVENESS OF CERTAIN HORMONAL PREPARATIONS FOR CONSERVATIVE
TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIES**

R.P. Mirimanova, N.B. Abgaryan, A.M. Tamazian, K.A. Tokhunts, L.G. Aivazian

A comparative analysis of treatment results has been carried out in application of the following drugs in 123 patients with polycystic ovaries: Diane-35, non-ovlon, phemoden, selest, climen, Zoladex.

The observation of dynamics of the patients' conditions allow to conclude that the most positive results are obtained when administering the analogues of release hormones and progestagens of the latest generation. The application of compounds of 19 norsteroids is not indicated for treatment of polycystic ovaries.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных поликистозом яичников. Автореф. дис. д.м.н. М., 1996.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. В кн.: Неоперативная гинекология. М., 1995, с.138.
3. Franks S. N. Engl J. Med., 1995, 339:853.
4. Nestler J.E., Jakubowicz D.J. et al. J.Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 80:2001.

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ И ИЗОФЕРМЕНТНОГО СПЕКТРА КРЕАТИНКИНАЗЫ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.С. Нерсесова, Ж.И. Акопян, А.В. Арутюнян, С.Н. Лызлова

/Институт молекулярной биологии НАН РА; Институт акушерства и гинекологии им. Д. Отта РАМН, Санкт-Петербургский государственный университет/ 375014, Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: креатинкиназа, изоферменты, плацента, патологии беременности, гипоксия плода

Креатинкиназа (КК) катализирует обратимый перенос фосфорильной группы с АТФ на креатин и регулирует связь между энергопроизводящими и энергоиспользующими процессами. По-видимому, именно с этим связана особенность КК тонко отражать морфофункциональное состояние клеток и тканей организма, что и лежит в основе широкого использования определения активности и изоферментного спектра КК в качестве диагностического теста при ряде заболеваний (инфаркт миокарда, мышечные дистрофии, миопатии, новообразования и др.) [5].

Ранее нами была выделена плацентарная КК, изучены физико-химические и каталитические свойства этого фермента [2, 3]. Увеличение в последние годы числа беременных, страдающих гестозами, сердечно-сосудистой и эндокринной патологиями, приводящими нередко к нарушению метаболизма в организме матери и, таким образом, развитию внутриутробной гипоксии плода, подчеркивает актуальность исследований возможных метаболических маркеров таких нарушений и, в частности, фермента КК.

Нами исследована активность и изоферментный состав КК в системе мать—плод—плацента—околоплодные воды в норме и при беременности, осложненной диабетом первого типа, гипертонической болезнью второй половины беременности, алиментарно-обменным ожирением, сердечно-сосудистой недостаточностью, а также при перенесенной беременности и гемолитической болезни плода. Обнаруженные сдвиги в активности и распределении изоферментов КК в этой системе свидетельствуют о возможности использования КК в качестве метаболического маркера внутриутробной гипоксии плода.

Материал и методы

Активность КК оценивали спектрофотометрически по количеству образовавшегося креатина [2, 3]. Изоферментный состав КК определяли ступенчатой ионообменной хроматографией на ДЕАЕ-сефадексе А-50 [7], выражая активность каждого изофермента в % по отношению к суммарной активности изоферментов. Для статистической обработки данных использовали экспресс-методы [1].

Обследованы 53 женщины в возрасте 30,3±2,6 лет, страдающих: диабетом первого типа (7), гипертонической болезнью второй половины беременности (11), недостаточностью митрального клапана в стадии II (5) (без выраженных симптомов ревматического процесса), алиментарно-обменным ожирением (5), с гемолитической болезнью плода (5), обусловленной несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору (сроки беременности 30–36 недель), и перенесенной беременностью (13). Контрольную группу составляли 11 рожениц с физиологическим течением беременности и родов и 23 женщины с неосложненным течением беременности, прерванной по социальным показаниям или в связи с преждевременными родами, наступившими по поводу неполноценности матки.

Функциональное состояние плодов оценивали с помощью кардиографа, регистрируя сердечный ритм и общую двигательную активность плода. Кровь брали из вены локте-

вого сгиба, у новорожденных — из вены пуповины до первого крика. Амниоцентез проводили у всех беременных, находящихся под наблюдением. Образцы амниотической жидкости и крови после свертывания центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин и хранили при -20°C . Плаценту тщательно отмывали от крови охлажденным 0,02% раствором версена, удаляли кровеносные сосуды, измельчали и гомогенизировали в 0,05M трис HCl буфере (pH 7,6), содержащем 0,005M дитиотрейтола и 0,1M NaCl. Гомогенаты центрифугировали при 20000 об/мин и полученные экстракты использовали для определения активности и изоферментного спектра КК.

Результаты и обсуждение

Для оценки активности и изоферментного состава КК при различных патологиях беременности необходимо иметь данные о распределении КК в системе мать—плод—плацента—амниотическая жидкость (АЖ) в норме, тем более что в литературе этот вопрос освещен весьма противоречиво [4,5,8,9].

Согласно нашим данным (таблица), активность и изоферментный спектр КК сыворотки крови беременных остаются неизменными в течение всей неосложненной беременности и почти не отличаются от таковых у небеременных женщин — $23,7 \pm 2,8$ мкм/г/мин.

Активность КК сыворотки крови рожениц почти вдвое выше, чем беременных женщин, причем в кровотоке рожениц дополнительно к ММ- и МВ-изоферментам, присутствующим в крови беременных, появляется некоторое количество ВВ-изофермента. Предполагается, что источником ВВ-изофермента в этом случае являются сокращающаяся при родовых схватках матка и плацента.

Активность КК сыворотки крови новорожденных значительно выше, чем у рожениц и, постепенно снижаясь, доходит до уровня активности в течение первого года жизни [5, 6].

В АЖ обнаруживаются все три изофермента КК, хотя суммарная активность их невелика (таблица). Активность плацентарной КК в течение беременности увеличивается по мере дифференциации тканей и возрастания энергетических потребностей плода, в то же время изоферментный состав остается неизменным (ВВ — 100%). Предварительные данные свидетельствуют о том, что это увеличение активности может быть связано с увеличением сродства фермента к субстратам. В настоящее время получены данные об уменьшении в течение беременности Км плацентарной КК и КФ и Mg-АДФ. В плаценте рожениц активность КК меньше, чем в плаценте беременных в третьем триместре и в плаценте беременных, родоразрешившихся с помощью кесарева сечения ($2,00 \pm 0,25$ мкм/г/мин), что, по-видимому, связано как с выходом фермента в сыворотку крови матери и АЖ во время родовых схваток, так и с дегенерационными процессами в плаценте в конце беременности.

Таблица

Активность и изоферментный спектр (%) КК в системе мать—плод—плацента—амниотическая жидкость в ходе нормальной беременности и родов

Объект		Триместр беременности			Роженицы	Новорожденные
		I	II	III		
Плацента	КК	$0,72 \pm 0,12$	$1,33 \pm 0,25$	$2,09 \pm 0,07$	$1,43 \pm 0,09$	
	ВВ	100	100	100	100	
		(9)	(5)	(7)	(11)	
Сыворотка крови	КК	$25,1 \pm 2,9$	$29,5 \pm 3,2$	$25,8 \pm 1,8$	$49,3 \pm 5,8$	$60,2 \pm 6,7$
	ММ	96	97	94	89	
	МВ	4	3	6	7	
	ВВ				4	
		(12)	(6)	(6)	(10)	(10)
Амниотическая жидкость	КК			$0,20 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,6$	
	ММ			45	40	
	МВ			30	27	
	ВВ			25	33	
				(5)	(6)	

Примечание. В скобках — число обследованных

Исходя из вышеуказанных данных, мы провели исследование активности и изоферментного состава КК в АЖ, плаценте и сыворотке крови матери и плода у беременных, страдающих различными заболеваниями, ведущими к внутриутробной гипоксии плода.

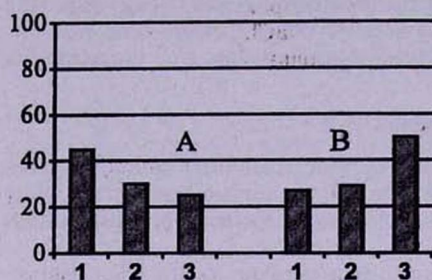


Рис. 1. Изоферментный состав КК амниотической жидкости при гипоксии плода, вызванной диабетом матери. А — норма; В — диабет I типа матери. Здесь и в последующих рисунках: 1 — ММ-изофермент; 2 — МВ-изофермент; 3 — ВВ-изофермент

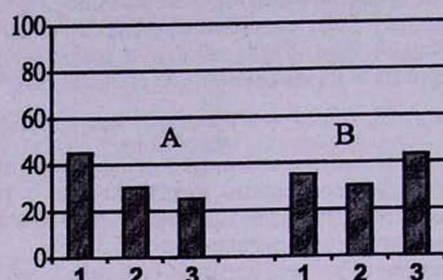


Рис. 2. Изоферментный состав КК амниотической жидкости при гипоксии плода, вызванной гипертонической болезнью второй половины беременности матери. А — норма; В — гипертоническая болезнь матери

Оказалось, что при сахарном диабете I типа в АЖ при небольшом увеличении общей активности КК (на 33%) имеет место значительное перераспределение изоферментов КК (рис. 1) в сторону увеличения доли эмбриональной формы КК — ВВ-изофермента в 1,5 раза. Последнее может свидетельствовать о задержке внутриутробного развития плода. В то же время в сыворотке крови матери статистически достоверные изменения в активности КК не обнаруживаются.

Аналогичные изменения, но менее выраженные, имеют место в АЖ при гипертонической болезни второй половины беременности (рис. 2) и гемолитической болезни плода вследствие резус-конфликта матери и плода. Оценка изменений в активности и изоферментном спектре КК сыворотки крови беременных с гипертонической болезнью оказалась затруднительной из-за большого разброса данных, несмотря на достаточное количество наблюдаемых больных (11 женщин).

При сердечно-сосудистой недостаточности у беременных статистически достоверных изменений в активности КК по сравнению с нормой ни в сыворотке крови матери, ни в АЖ, ни в пуповинной крови новорожденных обнаружить не удалось. Очевидно, компенсаторные механизмы организма матери в этом случае ограждают плод от внутриутробной гипоксии.

Особый интерес представляют данные о резком падении активности КК плаценты и значительном перераспределении в изоферментном спектре в АЖ женщин с переносимой беременностью. Как видно из рис. 3, доля ВВ-изофермента, характерного для плаценты и для всех тканей плода на ранних стадиях развития, возрастает в 1,5 раза. При этом активность КК плаценты этих беременных ($0,63 \pm 0,08$ мкм/г/мин) снижается более чем в два раза по сравнению с активностью КК плаценты здоровых рожениц (таблица). Падение активности КК в дифференцирующихся клетках — известный факт [6]. Таким образом, приведенные данные подтверждают

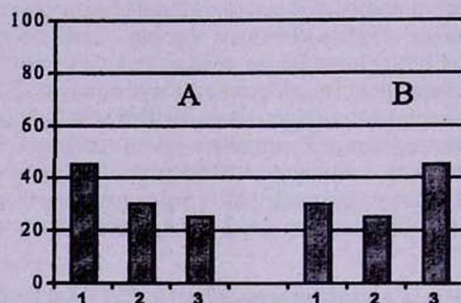


Рис. 3. Изоферментный состав КК амниотической жидкости при гипоксии плода, вызванной переносимой беременностью. А — норма; В — переносимая беременность

наблюдения клиницистов о дегенеративных изменениях в плацентарной ткани при переносимой беременности.

Не менее резкое падение активности КК наблюдается в плаценте беременных женщин, страдающих алиментарно-обменным ожирением ($0,47 \pm 0,05$ мкм/г/мин). Общая активность КК в АЖ этих беременных также падает, что делает затруднительным оценку изоферментного состава.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что при изученных нами патологиях беременности, приводящих к внутриутробной гипоксии плода, активность и изоферментный спектр КК в системе мать—плод—плацента—АЖ указывают на наличие патологии плода. При этом изменение общей активности КК АЖ и перераспределение состава изоферментов в сторону увеличения доли ВВ-изофермента могут быть использованы в качестве диагностического теста на внутриутробную гипоксию плода.

Поступила 09.09.99

ԿՐԵԱՏԻՆԿԻՆԱԶԻՆ ԲԱՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԻՅՈՅԵՐՄԵՆՏԱՅԻՆ ՍՊԵԿՏՐԻ ՀԱՐՄԱՐՈՂԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԸՆԹԱՅԻՆՈՒՄ

Լ.Ս. Ներսեսյան, Ժ.Ի. Հակոբյան, Ա.Վ. Հարությունյան, Ս.Ն. Լիզլովա

Ուսումնասիրվել է էմբրգոնիկ փոխանակման մեջ որոշակի դեր կատարող ֆերմենտներից մեկի կրեատինինազի (ԿԿ) քաշխումը պտուղ—ընկերը—մայր—պտղաբեր համակարգում հղիության նորմալ և քաղցած ընթացքների դեպքում (առաջին կարգի շաքարախտ, հղիության երկրորդ կեսի հիպերտոնիկ հիվանդություն, ճարպակալում, պտղի հեմոլիտիկ հիվանդություն, կեսարյան հատում և այլն):

Ստացված տվյալները վկայում են, որ պաթոլոգիաների ժամանակ, երբ առաջանում է պտղի ներարգանդային հիպոքսիա, տեղի է ունենում պտղաբերի ԿԿ-ի ակտիվության փոփոխություն և նրա իզոֆերմենտների վերաբաշխում դեպի ВВ-իզոֆերմենտի զանգվածի ավելացում, ինչը կարելի է օգտագործել որպես պտղի հիպոքսիայի մետաբոլիկ ցուցանիշ:

ADAPTATIONAL ALTERATIONS OF CREATINE KINASE ACTIVITY AND ISOENZYME SPECTRUM DURING PREGNANCY

L.S. Nersesova, J.I. Hakopian, A.V. Harutyunyan, S.N. Lyzlova

The distribution of creatine kinase, one of the important enzymes of energy metabolism, in the fetus—placenta—mother—amniotic fluid system during normal and complicated pregnancy (maternal diabetes 1, maternal hypertension disease, prolonged pregnancy, haemolytic disease of fetus etc.) has been examined. The results suggest that evaluation of amniotic fluid creatine kinase activity and isoenzyme spectrum can be used as a marker of the fetus intrauterine hypoxia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Васильев Н.Н., Амбросов В.А. В кн.: Быстрые методы статистической обработки и планирование эксперимента. Л., 1971, с. 11.
2. Нерсесова Л.С., Косян С.А., Акопян Ж.И. Ж. Эвол.биохимии и физиологии, 1986, 1, с. 89.
3. Нерсесова Л.С., Косян С.А., Акопян Ж.И. Биол.ж. Армении, 1988, 12, с. 976.
4. Laboda H.M., Britton J. Clin. Chem., 1977, 23, 7, p. 1329.
5. Lang H. Pathophysiology and Clinical Application. Ed.Y.Lang, N-Y, 1981.
6. Lyzlova S.N., Stephanov V.E. Phosphagen kinases. CRC Press, Boston, 1991.
7. Merse D.W. Clin.Chem., 1974, 20, 1, p. 36.
8. Sammor R. Clin.Chem., 1981, 27, 1, p. 61.
9. Tsung S.H. Clin.Chem. 1976, 22, p. 173.

ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ КАРВЕДИЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Л.Р. Тумасян

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

Ключевые слова: сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, диастолическая дисфункция, бета-блокаторы, карведилол, симпатoadренальная система, ремоделирование

По данным эпидемиологических исследований в настоящее время в мире сердечной недостаточностью (СН) страдает не менее 15 миллионов человек и ежегодно диагностируется более 1 миллиона случаев [11]. Количество госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние 15 лет возросло втрое [6].

Переход от традиционной гемодинамической, патофизиологической модели ХСН к новой — нейрогуморальной модели, согласно которой нейрогуморальная активация способствует развитию и прогрессированию СН [21], обусловил широкое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), что привело к улучшению качества жизни, уменьшению числа госпитализаций и повышению выживаемости больных [25]. Однако несмотря на успешное применение ИАПФ прогноз у пациентов с хронической застойной сердечной недостаточностью (ХЗСН) остается неудовлетворительным — трехлетняя выживаемость составляет менее 50% [6]. Поскольку ИАПФ не влияют на симпатoadренальную систему (САС), длительная активация которой приводит к прогрессированию заболевания, а степень ее активации коррелирует с тяжестью гемодинамических нарушений и сниженной выживаемостью [4], то возрос интерес к применению бета-блокаторов, длительное время считавшихся противопоказанными в лечении этого тяжелого клинического синдрома. Как показали проведенные ранее исследования, бета-блокаторы улучшают большинство гемодинамических, функциональных и нейрогуморальных показателей у пациентов с ХЗСН [26]. Влияние бета-блокаторов на показатели систолической и диастолической функций обусловлено наличием у них кардиоселективности и дополнительной вазодилатирующей активности, а также длительностью терапии и этиологией заболевания, приведшего к СН [1,3].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в лечении больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), прогноз жизни при этом заболевании по-прежнему остается неблагоприятным [12]. По современным представлениям, только медикаментозная терапия, способная приостановить процесс сердечно-сосудистого ремоделирования и нейтрализовать последствия избыточной нейрогуморальной активации, может замедлить прогрессирование ХСН и улучшить продолжительность жизни больных с идиопатической ДКМП [5].

Карведилол — неселективный бета-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими и антиоксидантными свойствами, приводит к увеличению фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХЗСН [20]. В исследовании с карведилолом, выполненном в США [21], показано снижение смертности больных с ХЗСН как ишемического, так и неишемического генеза.

Однако данные о применении карведилола при IV функциональном классе ХЗСН по NYHA крайне малочисленны, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

Материал и методы

У 19 больных (в возрасте 41,6±4,2 лет) с идиопатической ДКМП и ХЗСН (IV ФК по NYHA) изучалось влияние карведилола на клинические показатели, параметры систолической и диастолической функций ЛЖ. Методом эхокардиографии определялись ФВ, фракционное укорочение (ФУ) ЛЖ. Показатели диастолической функции ЛЖ определялись по степени изменения трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое методом импульсно-волновой доплер-эхокардиографии в четырехкамерной апикальной позиции сердца. Оценивались максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (V_e), скорость наполнения в систолу предсердия (V_a), коэффициент V_e/V_a , время замедления (ВЗ) кровотока в фазу быстрого наполнения.

Все больные находились в стабильном состоянии на фоне терапии ИАПФ, диуретиками и дигоксидом, которая продолжалась в течение 12 месяцев. Карведилол назначался в стартовой дозе 3,125 мг 2 раза в день с последующим удвоением дозы препарата через каждые 2 недели до суточной дозы 25 мг. Статистическая обработка данных основывалась на определении коэффициента достоверности t Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения состояние больных было тяжелым, показатели ФВ и ФУ составляли меньше 35 и 18 % соответственно. На фоне терапии карведилолом отмечалось достоверное увеличение ФВ и ФУ на 12,7 и 6,4% ($p < 0,05$) и 19,1 и 9,8% ($p < 0,01$) через 6 и 12 месяцев соответственно. Имело место также достоверное улучшение клинического статуса пациентов.

До назначения карведилола у всех 19 пациентов выявлялись патологически повышенная V_e и пониженные показатели V_a и ВЗ, что явно свидетельствовало о рестриктивном характере ТМДП. У четырех пациентов ТМДП проявлялся в виде единственной волны, расцениваемой в качестве кровотока в фазу быстрого наполнения. Через 6 месяцев терапии у всех этих больных появлялись отдельные волны Е и А. В результате лечения карведилолом отмечено улучшение ТМДП, что проявлялось в снижении коэффициента V_e/V_a на 23,8 и 28,6% ($p < 0,05$) и удлинении ВЗ на 41,7 и 66,7% ($p < 0,05$) через 6 и 12 месяцев соответственно. Таким образом, карведилол приводил к достоверному улучшению клинического статуса, параметров систолической и диастолической функций сердца.

Как показал ряд исследований по определению катехоламинов (КА) в крови, при ХЗСН имеют место как повышенная активация САС, достигающая токсического уровня, так и ее неоднородная иннервация [18]. Последняя изменяет координированное соотношение сокращения/расслабления между соседними миоцитами [7], которое еще более усугубляется вызываемой КА альтернацией в составе контрактильных белков [7]. Эти изменения приводят к асинергии и потере эффективности желудочкового расслабления и сокращения и таким образом снижают производительность желудочков, ухудшающуюся также вызываемыми КА изменениями утилизации субстратов от глюкозы к жирным кислотам [8].

Тахикардия, имеющая место при ХЗСН, ухудшает миокардиальную перфузию за счет укорочения диастолы и вкпе с коронарной вазоконстрикцией, вызываемой КА, уменьшает коронарный кровоток и приводит к субэндокардиальной ишемии [24].

Активация САС и гетерогенность симпатической иннервации обуславливают аномальные электрофизиологические свойства миоцитов при ХЗСН. КА вызывают аномальный автоматизм [22], а также понижают порог фибрилляции желудочков [15]. Более того, стимуляция бета-2-рецепторами уменьшает транспорт ионов калия и таким образом приводит к гипокалиемии, еще более усугубляющейся проведением диуретической терапии [20]. КА также повышают концентрацию внутриклеточного кальция (посредством активации продукции ц-АМФ), что приводит к задержке постдеполяризации и к повышенной триггерной активности [28], которые вкпе с гетерогенностью активации САС еще более повышают риск развития угрожающих жизни аритмий [15].

Итак, бета-блокаторы весьма эффективны при ХЗСН благодаря нескольким механизмам. Антагонизирование САС бета-блокаторами может защитить миоциты от прямого токсического воздействия КА [17]. Клеточный метаболизм улучшается благодаря

предотвращению гипертрофии миоцитов [7], а также переходу от метаболизма свободных жирных кислот к карбогидратному метаболизму [8]. Установлено, что повышенная продукция энергии под влиянием бета-блокаторов приводит к улучшению синтетических и репаративных процессов и мобилизации кальция, которые в свою очередь улучшают релаксацию и сократимость миокарда [2].

Бета-адреноблокаторы приводят к уменьшению вазоконстрикции, вызываемой ренином, простагландинами, вазопрессорином, благодаря уменьшению стимуляции других нейрогуморальных систем [24]. Важную роль играют также антиаритмические и антиангинальные эффекты этих препаратов.

В результате проведенных исследований мы пришли к заключению, что карведилол как неселективный бета-адреноблокатор более эффективен, чем бета-блокаторы второго поколения, блокирующие только бета-1-рецепторы. Вазодилатирующие свойства карведилола уменьшают отрицательные эффекты его бета-блокады [21]. Вместе с тем карведилол также обладает антиоксидантными свойствами и уменьшает пролиферацию и миграцию клеток гладкомышечной мускулатуры и таким образом сохраняет структурную и функциональную целостность сосудов при различных патофизиологических состояниях, предотвращая гипертрофию и ремоделирование сосудов [19]. Эти дополнительные нейрогуморальные свойства играют важную роль при ХЗСН, так как при этом заболевании имеет место повышенное образование свободных радикалов в застойном сердце, ремоделирование гладкой мускулатуры и сердца [28].

Ремоделирование ЛЖ характеризуется изменением его геометрии — формы, размеров, толщины — и приводит к дисфункции и развитию СН [13]. Поэтому профилактика или ослабление ремоделирования ЛЖ является важной терапевтической целью. Процесс ремоделирования при ДКМП зависит от частоты сердечных сокращений, нейроэндокринной активации, инотропного состояния [27]. Прогрессирование ремоделирования ассоциируется с ухудшением функции ЛЖ и худшим прогнозом.

Воздействие карведилола на процесс ремоделирования ЛЖ является мультифакторным. Во-первых, он уменьшает объем ЛЖ как все традиционные бета-блокаторы [9] и, во-вторых, благодаря наличию дополнительной альфа-блокирующей активности уменьшает давление наполнения ЛЖ как при его кратковременном, так и при длительном применении [9]. Вазодилатирующие свойства карведилола могут играть важную роль в уменьшении степени митральной регургитации и поэтому улучшать показатели диастолической функции ЛЖ [11]. Таким образом, карведилол уменьшает степень ремоделирования при ХЗСН благодаря уменьшению потребления кислорода, нагрузки на ЛЖ, снижению нейрогуморальной активации и гипертрофии ЛЖ через 4–12 месяцев терапии [14].

Вместе с другими механизмами действия карведилол также обладает выраженными кардиопротективными свойствами [10], препятствует оксидации липопротеидов низкой плотности и имеет мягкое положительное влияние на липидный профиль [21].

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных с ДКМП и тяжелой ХЗСН (IV ФК по NYHA) карведилол существенно улучшал качество жизни пациентов и параметры систолической и диастолической функций сердца.

Поступила 15.03.00

**ԻՆՏԵՆՍԻՎ ԿԱՐԴԻՈՄԻՈԼՈԳԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԿԱՐՎԵԴԻԼՈԼԻ
ԱՉԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԳՆԱՀԱՏՈՒՄԸ ՄԻՔՏԻ ՄԻՍՏՈՒԼԻԿ ԵՎ ԴԻՍՏՈՒԼԻԿ
ՅՈՒՆԿՑԻԱՆԵՐԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ**

Լ.Ռ.Թումայան

Դիվանագիտական իրիտայտիկ կարդիոմիոլոգիայի հետևանքով խրոնիկական սրտային ծանր անբավարարությամբ (IV ֆու ՍՍ ըստ NYHA) 19 հիվանդների մոտ հետազոտվել է կարվեդիլոլով երկարատև բուժման ազդեցությունը կլինիկական վիճակի, սխտորիկ և դիստոլիկ ցուցանիշների վրա: Կարվեդիլոլի օգտագործումը կոմպլեքսային բուժման մեջ համեցեցրել է ՍՍ կլինիկական ախտանիշների ետընթացին և սխտորիկ ու դիստոլիկ ցուցանիշների բարելավմանը բուժման 6 և 12 ամիսներից հետո:

EVALUATION OF THE EFFECT OF CARVEDILOL ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS IN IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY

L.R.Tumasian

In 19 patients with severe congestive heart failure (IV FC by NYHA) due to idiopathic dilated cardiomyopathy there have been studied the effects of the long-term carvedilol therapy on the clinical status, parameters of the systolic and diastolic functions. Carvedilol has significantly improved the clinical status, indices of the systolic and diastolic functions in six and twelve months of the therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареєв В.Ю. Кардиол., 1995, 2, с. 4.
2. Alderman J, Grossman W. Circulation, 1985, 71:854.
3. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb J. Circulation, 1989, 79:483.
4. Cohn J.N., Levin T.B., Olivari M.T. N.Engl.J.Med., 1984, 311:819.
5. Cohn J.N. Clin.Cardiol., 1995, 18; suppl.IV:4.
6. Cowie M.R., Master A., Wood D.A. Eur.Heart J., 1997, 18:208.
7. Daly P.A., Sole M.J. Circulation, 1990, 82 (suppl. I) I.35, I, p. 35.
8. Davis D., Sinoway L., Robinson J.J. Circ. Res., 1987, 61:187.
9. Erbel R., Schweizer P., Krehs W., Langer H. et al. Am. J. Cardiol., 1984, 53:590.
10. Feurstein G.Z., Hamburger S.A., Smith E.F. et al. J.Cardiovasc. Pharmacolog., 1992, 26:518.
11. Kennel W.B., Ho K., Thom T. Br.Heart J., 1994, 72: suppl. 3.
12. Lenarda A., Secoli G., Percan A. Ibid, 1994, 72:suppl.46.
13. Litwin S.E., Sarah K.E., Morgan J.P., Douglas R.S. Circulation, 1994, 89:345.
14. Lowes B.D., Gill E.A., Rodrigues-Larrain, Abraam W.T. et al. Circulation, 1996, 94 (suppl.) I:1407.
15. Lown B., Verrie R.N. Engl. J. Med., 1978, 294:1165.
16. Maggi E., Marchesi E., D., Negro C. et al. Cardiovasc. Pharmacolog., 1996, 27:532.
17. Mann D., Kent R., Parson R. Circulation, 1992, 85:790.
18. Meredith I., Eisenchover G., Lamber C. Circulation, 1993, 88:136.
19. Ohlstein E.H., Vickery L., Arleth A., Barone F. Clin. Exp. Hypertens., 1994, 16:163.
20. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G., Taylor D.O. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 25:1225.
21. Packer M., Bristow M., Cohn J. N.Engl.J.Med., 1996, 334:1349.
22. Podrid P., Fuchs T. Circulation, 1990, 82 (suppl. I), I, 103, p. 1.
23. Raftery E. Eur. Heart J., 1996, 17(suppl. B), p.30.
24. Sackner-Bernstein J., Mancini D. JAMA, 1995, 274:1462.
25. SOLVD Investigators. N.Engl.J.Med., 1991, 325:293.
26. Swedberg K., Hjalmarson A., Waagstein I. Br.Heart J., 1984, 44:117.
27. Vaughan D., Lames G., Pfeffer M.A. Am. J. Cardiol., 1990, 66:529.
28. Wroblewski H., Kastrup J. Am. J. Cardiol., 1992, 69:769.

СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Л.Л. Джанджапанян

*/Медицинское объединение "Диагностика"/
Ереван, ул. Маркарян, 6/1**Ключевые слова:* стресс-эхокардиография, ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день является наиболее частой причиной смерти и инвалидизации среди трудоспособного населения [4–6]. Ранняя и своевременная диагностика, несомненно, позволяет организовать мероприятия по первичной профилактике ИБС, оказывает влияние на результаты лечения, что, в свою очередь, отражается на качестве жизни и трудоспособности пациентов [3,5,6,13].

Цель данного исследования заключалась в оценке возможностей различных стресс-эхокардиографических (ЭхоКГ) методик в ранней диагностике ИБС.

Материал и методы

Обследовано 137 лиц с различными жалобами. Из них у 74 пациентов (I группа) установлен диагноз ИБС (стенокардия напряжения ФК 1-2), 63 пациента (II группа), страдали кардиалгиями. Контрольную группу составили 70 лиц без каких-либо проявлений сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст больных — 40–50 лет.

ЭхоКГ проводилась на аппаратах "Ultramark-9" и "Hewlett-Packard" (модель SONOS-100 и SONOS-1000, США) с использованием датчиков частотой 2,5–3,5 МГц с переменноволновым и постоянным доплеровским анализом. ЭхоКГ исследование в покое проводили по общепринятой методике, в положении пациента на левом боку согласно рекомендациям ASE [11,12].

В целях оценки систолической функции ЛЖ измерялись следующие параметры: конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) (с помощью формулы "площадь-длина" Симпсона), индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС).

Все пациенты проходили пробу с дозированной физической нагрузкой. Проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле проводилась по модифицированному протоколу Bruce [2] с учетом общепринятых ЭКГ, клинических критериев, а также противопоказаний [1,9]. ЭхоКГ исследование проводилось непосредственно до и сразу после прекращения пробы с учетом всех общепринятых правил и принципов [8]. Проводился полуколичественный анализ регионарной сократимости ЛЖ.

В случае невозможности проведения пробы с дозированной физической нагрузкой проводилось дипиридамо-стресс-ЭхоКГ исследование. Общая доза дипиридамола составляла 0,84 мг/кг. При появлении побочных эффектов (головная боль, прилив к лицу, пульсация сосудов головы, тошнота и др.), в течение 1–3 мин внутривенно вводилось 70–240 мг раствора эуфиллина.

Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM PC AT Pentium-II–300 Mhz при помощи программы "Microsoft Excel" версия 7.0, и "Access 97". Статистическая обработка проводилась методом многомерного корреляционного анализа (число r) и вариационной статистики ($M \pm m$) с выведением критерия достоверности по Student (p).

Результаты и обсуждение

Сравнительные результаты ЭхоКГ показателей в покое и после проведения стресс-теста на тредмиле в контрольной группе выявили достоверное повышение ЧСС и уменьшение КСО ЛЖ. Изменения КДО и ФВ не носят достоверного характера (табл. 1). Аналогичные данные получены во II группе обследуемых (без ИБС).

Таблица 1

Частота сердечных сокращений (ЧСС) и показатели систолической функции ЛЖ в контрольной группе в покое и после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой (n=70)

Показатели	Покой	Стресс	Разница	%	P
ЧСС, уд/мин	73,37±10,91	166,45±14,43	93,08±18,95	131,97±40,99	<0,0001
КДО, мл	96,94±16,73	98,59±9,41	1,65±12,85	3,62±13,68	>0,001
КСО, мл	61,41±5,26	33,83±6,67	-4,20±5,26	-9,73±13,81	<0,0001
ФВ, %	61,41±3,31	62,94±4,35	1,53±4,60	2,67±7,57	>0,001

Сравнительный анализ результатов этих двух групп не выявил достоверных различий как в изменениях ЭхоКГ параметров, так и таких важных показателей, как достигнутый процент от максимальной ЧСС для возраста, МЕТ, а также толерантность к физической нагрузке, т.е. показателей резервных функциональных способностей сердечно-сосудистой системы.

У 43 обследуемых II группы результат теста отрицательный по данным стресс ЭКГ и ЭхоКГ при высокой толерантности к физической нагрузке. У 18 из них проба была положительной по данным ЭКГ при высокой толерантности к физической нагрузке и у 2 — при средней.

По данным стресс ЭхоКГ в этой же группе не было выявлено нарушений локальной сократимости, либо снижения показателей глобальной сократимости ЛЖ. Наоборот, отмечалось уменьшение КСО, повышение ФВ, т.е. нормальный гиперкинетический тип ответа на нагрузку.

В группе пациентов с ИБС (I группа) после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой наблюдалось увеличение КДО, уменьшение ФВ и увеличение ИНРС (табл. 2).

Необходимо отметить, что в ряде случаев из-за распространенности атеросклеротического процесса с поражением артерий нижних конечностей и брахиоцефальных ветвей затрудняется доведение теста до диагностических критериев [7].

В этих случаях проводилась фармакологическая проба с дигипиридамолом по вышеуказанной методике. В ходе фармакологической пробы с дигипиридамолом ни у одного обследуемого II группы не было обнаружено признаков ишемии при ЭКГ и ЭхоКГ исследованиях, а также в течение последующих 20 мин наблюдения (табл. 3).

Таблица 2

ЧСС и показатели систолической функции ЛЖ в покое и после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой в группе пациентов с ИБС (n=74)

Показатели	Покой	Стресс	Разница	%	P
ЧСС, уд/мин	73,80±9,82	150,96±22,12	77,16±23,71	107,96±41,03	<0,0001
КДО, мл	103,89±15,82	110,76±16,88	6,86±12,33	7,28±12,43	<0,0058
КСО, мл	43,08±10,34	50,78±15,14	7,70±12,36	19,03±28,41	<0,0002
ФВ, %	58,76±5,55	55,14±8,09	-3,62±6,73	-6,00±11,72	<0,0009
ИНРС	1,11±0,19	1,36±0,20	0,25±0,13	23,99±13,01	<0,0001

Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой в контрольной, I и II группах

Показатели	Контрольная группа (n=70)	II группа (n=63)	I группа (n=74)	P
ЧСС, уд/мин	166,45±14,43	166,86±13,02	150,96±22,12	<0,0001
КДО, мл	98,59±9,41	98,16±8,51	110,76±16,88	<0,0001
КСО, мл	33,83±6,67	33,63±6,02	50,78±15,14	<0,0001
ФВ, %	62,94±4,35	62,54±4,17	55,14±8,09	<0,0001
Мощность, кгм/мин	879,41±127,35	883,33±114,65	628,38±237,72	<0,0001
МЕТ	10,49±1,65	10,59±1,50	7,15±2,95	<0,0001
% ЧСС	85,93±8,78	86,54±8,24	84,16±12,04	<0,0001

Одним из достоинств фармакологической пробы с дигипиридамом является возможность изучения изменения параметров трансмитрального кровотока (ТМК), которые наиболее полно характеризуют нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с ИБС. Известно, что при повышении ЧСС больше 100 мин происходят изменения показателей ТМК у здоровых лиц, что затрудняет их оценку. С другой стороны, при большом увеличении ЧСС может произойти наложение кривых двух скоростей раннего и позднего расслабления и сделать их оценку практически невозможной. Это касается как скоростных показателей, так и временных параметров. Исходя из этих же соображений, нами не проводилась оценка параметров ТМК при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. Преимущество фармакологических проб состоит также в том, что при их проведении гипервентиляция не мешает воспроизводству изображения. Кроме того, при дигипиридамовой пробе не требуется наличия дорогостоящей аппаратуры (бегущая дорожка). Трудности возникают также при получении изображения сразу после прекращения тредмил-теста, т.к. известно, что необходимо зафиксировать изображение до разрешения возможной ишемии, т.е. в пределах первых 2 мин фазы восстановления (предпочтительнее в первые 90 сек после прекращения теста).

Несомненно, что проба с дозированной физической нагрузкой на тредмиле на сегодняшний день самая физиологическая и признана "парадигмой" всех стресс-тестов. Тем не менее, по сравнению с ЭКГ с физической нагрузкой дигипиридамом ЭхоКГ проявляет идентичную чувствительность и более высокую специфичность.

Очевидно, ЭКГ с физической нагрузкой предоставляет уникальную информацию о сердечно-сосудистой недостаточности, которая недоступна при фармакологических тестах. Наоборот, ЭхоКГ предоставляет информацию о расположении и степени ишемии миокарда, как и о данных о ФВ, гипертрофии миокарда и функции клапанов в условиях покоя, которые могут иметь первостепенное значение для клинициста.

С точки зрения относительно низкой стоимости, короткого времени визуализации распространенности возможности ЭхоКГ и прогностической информации, получаемой при стресс-тесте, потенциальная роль стресс-ЭхоКГ может быть рассмотрена как дополнение к стресс-ЭКГ в сложных случаях у пациентов с болями в области сердца и при отсутствии инфаркта миокарда и /или диссинергии в покое [9].

Выбор метода обследования у каждого пациента должен основываться на информации, необходимой в данный момент; тип выбранного стресса — фармакологический или физическая нагрузка — в зависимости от конкретного пациента.

Дигипиридамом ЭхоКГ особенно показана при наличии условий, снижающих надежность индуцированных физической нагрузкой ЭКГ изменений, таких как пол пациента, наличие гипертензии. Эта стратегия тестирования в настоящее время является наиболее обоснованной, учитывая относительно низкую себестоимость методики при ее адекватной чувствительности и специфичности в плане раннего обнаружения ИБС у пациентов с болями в области сердца.

Поступила 14.02.00

L. L. Դանճապանյան

Մթնա-արձագանքարտագրությունը արժեքավոր, ճշգրիտ, բարձր զգայունությամբ օժտված մեթոդ է սրտի իշեմիկ հիվանդության վաղ ախտորոշման համար և առավել արժեքավոր է սրտեի ձևի (ֆիզիկական թեղեղորայքային) որոշման ժամանակ: Հաշվի առնելով հետազոտության անվտանգությունը, բավարար գերձայնային պատուհանի առկայությունը, առաջարկվում է ավելի լայնորեն կիրառել այն սրտի իշեմիկ հիվանդության վաղ ախտորոշման նպատակով:

STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

L.L. Janjapian

Taking into account the high accuracy, informativity and specificity of the method the author recommends to apply stress-echocardiography test for early diagnosis of ischemic heart disease in patients with chest pain.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г., Оганесян Л.С. Современные методы функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. Ереван, 1990.
2. Аронов Д.М. Кардиол., 1995, 3, с. 74.
3. Браунвальд Е. (под ред.). В кн.: Болезни сердечно-сосудистой системы. М., 1995, с. 270.
4. Иванов Г.Г., Сметнев А.С. Сыркин А.Л. Кардиол., 1998, 12, с. 64.
5. Зяблов Ю. И. Округин С.А., Орлова С. Д. Кардиол., 1999, 11, с. 47.
6. Оганов Р.Г. Кардиол. 1999, 2, с. 4.
7. Султанян Т. Л., Белов Ю.В., Баяндин Н.Л., Косенков А.Н. Мат. I Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ. М., 1997, с. 108.
8. Armstrong W.F., Pellikka P.A., Ryan Th. et al. J. Am. Soc. Echocardiography, 1998; 11: 97.
9. Fletcher G.F., Balady G., Froelicher V.F. et al. Circulation, 1995; 91: 581.
10. Severi S., Picano E., Michelassi C., Lattanzi F. et al. Circulation, 1994, 89: 1160.
11. Shiller N.B. 1989 Circulation, 1991, 84(suppl. I): I-280.
12. Shiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. J. of the Am. Soc. of Echocard., 1989; 2:358.
13. Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, 26: 654.

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ
ОРНИТИНКАРБАМОИЛТРАНСФЕРАЗЫ**

Н.Г. Багдасарян, С.А. Карапетян, Р.Г. Барсегян, Н.И. Гарибян

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

Ключевые слова: органоспецифический фермент, функциональное состояние печени, энзимодиагностика

Как известно, в диагностике функционального состояния печени существенное значение имеет определение активности ряда ферментов, особенно органоспецифических ферментов печени.

Исходя из того, что активность органоспецифических ферментов печени орнитин-карбамоилтрансферазы (ОКТ) в печени в 10 раз выше, чем в слизистой оболочке тонких кишок и приблизительно в 100 раз выше активности в других тканях, ОКТ-емия является в большей степени специфическим признаком поражения печени.

ОКТ является ферментом орнитинового цикла, обеспечивающего нейтрализацию аммиака путем его вовлечения в биосинтез мочевины.

В настоящее время предполагается, что воспаление печени — это скорее клинический и морфологический синдромы, вызываемые различными причинами и характеризующиеся различной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза. И независимо от вызвавшего его этиологического фактора важным является понимание механизмов взаимодействия эндотоксинов с печенью.

Гепатоцеллюлярный ответ на эндотоксемию проявляется синтезом и секрецией первичных медиаторов воспаления — цитокинов, среди которых основным провоспалительным действием обладают TNF- α , IL-6, IL-8. Мишенью "цитокиновой атаки" служат преимущественно гепатоциты, поражение которых приводит к усилению выделения в кровь одних ферментов и уменьшению других [1,2,4].

Повышение активности органоспецифических ферментов сигнализирует о тканевом повреждении печени (цитоллиз гепатоцитов или повышение проницаемости клетки и субклеточных структур, включая митохондрии) [3,6].

Целью настоящего исследования является попытка оценки функционального состояния печени определением активности ОКТ у больных с различными гастроэнтерологическими заболеваниями.

Материал и методы

Под наблюдением находились 60 детей (38 девочек и 22 мальчика) в возрасте от 2 до 10 лет с различными заболеваниями органов ЖКТ, из них 35 — с билиарной патологией, 13 — гастродуоденитом и 12 — хроническим персистирующим гепатитом (ХПГ). Контрольную группу составили 11 соматически здоровых детей того же возраста. Клинический диагноз ставился на основании комплексного исследования, включавшего тщательный анализ анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных. Функциональное состояние печени изучали путем определения активности трансаминаз, концентрации билирубина и его фракций, общего белка, белковых фракций, липопротеидов.

Исследование билиарной системы включало дуоденальное зондирование с последующей микроскопией и биохимическим исследованием дуоденального содержимого.

Структурные изменения в печени определялись ультразвуковым методом. С помощью реогепаграфии оценивались гемодинамические сдвиги.

Активность ОКТ в сыворотке крови определялась методом Reichard, определение аммиака – по Selingson [5,7].

Результаты и обсуждение

Результаты определения активности ОКТ у больных различными гастроэнтерологическими заболеваниями отражены в табл. 1.

Таблица 1

Группа	Число больных	Активность ОКТ
Контрольная	11	0,45
Билиарная патология	35	2,5–3,5
Гастродуодениты	13	1,0–2,0
ХПГ	12	3,0 и выше

Из приведенных данных следует, что слабое повышение активности ОКТ обнаружено при гастродуоденитах, наивысшее – при ХПГ и умеренное – при патологиях билиарной системы. Было установлено также, что активность ОКТ повышалась на высоте клинических проявлений и снижалась в период ремиссии. Умеренное повышение активности ОКТ сопровождалось увеличением печени на 1,5–2 см из-под реберной дуги, а при высоких показателях активности фермента – гепатомегалия выражалась сильнее.

Нами определялась также активность ферментов и биохимические показатели, изменение которых являются характерными для печеночных поражений (табл. 2).

Сравнительный анализ диагностических показателей функционального состояния печени свидетельствует, что определение активности фермента ОКТ является более чувствительным тестом, нежели показатели трансаминаз (только у половины больных с высокими показателями ОКТ обнаружено повышение активности АСТ и АЛТ).

Таблица 2

Показатели	Контроль	Билиарная патология	Гастродуодениты	ХПГ
АСТ	0,3	0,4–0,1	0,2–0,01	0,5–0,2
АЛТ	0,4	0,45–0,4	0,4–0,1	0,6–0,3
Липопротеиды	35,0–55,0	40,0–10,0	30,0–10,0	50,0–20,0
ОКТ	0,45	2,5–1,5	2,0–0,4	3,5–0,6
Общ. билирубин	8,5–20,5	17,5–4,0	18,5–2,05	20,0–4,0
Билирубин. фракции	15,4–8,55	12,5–1,5	16,0–2,0	14,1–4,0
	0–5,1	12,1–1,5	6,5–2,5	7,0–4,0
Общ. белок	65,0–85,0	85,0–15,0	75,0–8,0	70,0–60,0

Таким образом, нами установлено, что определение активности ОКТ в крови имеет существенное диагностическое значение при оценке функционального состояния печени. Показатели ОКТ позволяют установить степень печеночных поражений при различных гастроэнтерологических патологиях, что весьма важно для проведения полноценного комплексного лечения.

Поступила 10.01.00

**ՕՐՆԻՏԻՆԿԱՐԲԱՄՈՒԼՏՐԱՆՍՖԵՐԱԶԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇՄԱՆ
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ ԱԽՏՈՐՈՇԻՉ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ն.Գ. Բաղդասարյան, Ս.Ա. Կարապետյան, Ռ.Հ. Բարսեղյան, Ն.Ի. Դարիբյան

Լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը գնահատելու համար որոշվել է օրնիտինկարբամոյլտրանսֆերազի (ՕԿՏ) ակտիվությունը արյան շիճուկում զաստրոպաֆիաներով տառապող երեխաների մոտ: Ելնելով հետազոտության արդյունքներից կարելի է ենթադրել, որ ՕԿՏ ակտիվության որոշումը ավելի զգայուն տեստ է, քան ցիտոլիզը բնորոշող այլ ցուցանիշները: ՕԿՏ որոշումը հնարավորություն է տալիս գնահատել լյարդի ախտահարման ծանրության աստիճանը տարրեր պաթոլոգիական վիճակների ժամանակ, որն անչափ էական է լիարժեք բուժման կազմակերպման համար:

**THE CLINICO-DIAGNOSTICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION
OF ORNITTINOCARBAMOYL TRANSFERRASE ACTIVITY**

N.A. Bagdassaryan, S.A. Karapetyan, R.G. Barseganyan, N.I. Garibyan

The activity of ornittinocarbamoyltransferase (OCT) in the blood of patients with gastrointestinal diseases has been determined. The results obtained allow to regard it as a valuable diagnostic index for estimation of the functional state of the liver, as it allows to evaluate the degree of liver disorders, is quite sensitive, more than other well-known indicators of citolysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В.Т.* Российский журнал гастроэнтеролог., гепатолог., 1998, 5, с. 15.
2. *Маянский Д.Н.* Патологофизиологическая экспериментальная терапия, 1994, 2, с. 51.
3. *Рыманек К., Витек В.* Ферменты в клинических и экспериментальных исследованиях. Омск, 1975.
4. *Cohen N.S., Cheung C.W., Rajman L. J.* Biol. Chem., 1987, 262(1); 203.
5. *Reichard* Acta Chem. Scand., 1957, II, p. 523.
6. *Rognstad R.* Biochim. Biophys. Acta, 1977, 28; 496(2):249.
7. *Selingson D.* Lab. and Clin., 1951, 38, p. 324.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА АЮРВЕДЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПУЛЬМОФЛЕКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М.З. Нариманян, А.Г. Паносян, Г.Л. Асланян

*/Армянское агентство по лекарствам и медицинским технологиям/
375001 Ереван, ул. Московская, 15**Ключевые слова:* пульмофлекс, бронхиальная астма, эффективность, лейкотриены

Бронхиальная астма (БА) — хроническое мультифакториальное заболевание, важным механизмом развития которого является повышение неспецифической бронхиальной реактивности, выражающееся в преходящей обструкции дыхательных путей с пароксизмами экспираторного удушья, кашля, свистящего дыхания [1].

Фармакотерапия БА представляет собой достаточно сложную проблему, что, прежде всего, обусловлено многообразием патогенетических механизмов развития БА. При всем многочисленном арсенале современных лекарственных средств, не всегда удается добиться устранения всех причин нарушения проходимости дыхательных путей, а также предупреждения обострений заболевания. Поэтому поиск и разработка новых препаратов для лечения БА продолжает оставаться актуальной проблемой.

В течение последнего десятилетия новые клинические испытания свидетельствуют о высокой эффективности антагонистов цистеинил-лейкотриеновых рецепторов и ингибиторов синтеза лейкотриенов в лечении БА и других аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Доказано, что лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 являются активными медиаторами патогенеза БА и гиперреактивности бронхов [9,10]. Они вызывают бронхоспазм, стимулируют секрецию слизи, угнетают мукоцилиарный транспорт, повышают проницаемость сосудов [4,10,11], в 1000 раз сильнее гистамина действуют на выпотевание плазмы и спазм гладких мышц бронхов [10]. LTB_4 является активатором нейтрофилов (хемотаксис, хемотаксис, агрегация, высвобождение лизосомальных ферментов, генерация супероксидных анионов, увеличение проницаемости сосудов) [2,13].

В многочисленных публикациях отмечается значительно более высокий уровень лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 в крови больных БА по сравнению со здоровыми. Также предполагается их участие в развитии приступа БА, исходя из корреляции их уровня в крови с функциональным состоянием легких и соотношением в периоды обострения и ремиссии [7,12]. Более того, уровень лейкотриенов в крови у пациентов в приступе БА понижается при лечении гидрокортизоном [14].

В связи с недостаточной эффективностью общепринятой медикаментозной терапии возникла необходимость исследования возможностей традиционной медицины, и в частности фитотерапии, в лечении БА. Применение лекарственных растений при лечении бронхообструктивного синдрома широко используется в различных системах восточной медицины.

Целью данной работы является клиническое исследование препарата аюрведческой медицины пульмофлекс (фирмы Indian Herbs Research and Supply) при лечении различных форм БА и хронического астматического бронхита. Пульмофлекс является смесью экстрактов десяти лекарственных растений, каждое из которых, по данным многочисленных исследований, обладает различной фармакологической активностью.

В различных экспериментах обнаружен антигистаминный и антихолинергический эффект препарата пульмофлекс, его способность стабилизировать мембраны тучных клеток [5,6], блокировать H_1 -рецепторы трахеобронхиального дерева [6], ингибировать агрегацию тромбоцитов [3].

Наши исследования *in vitro* показали, что пульмофлекс ингибирует биосинтез ЛТВ₄, возможно, посредством ингибирования 5-липоксигеназы, что дало основание к проведению клинического изучения эффективности препарата у больных БА.

Материал и методы

Клиническое слепое, плацебоконтролируемое исследование препарата пульмофлекс было проведено АЛМТА на базе Клиники пульмонологии Республиканского медицинского центра "Армения". Изучались индивидуальные регистрационные карты больных. Статистическая обработка данных и достоверность результатов проводилась с помощью компьютерных пакетов программ Microsoft Access, SAS и EPIINFO 6.02, GraphPAD и t-case.

Выбор больных производился по следующим принципам: критерии включения — пациенты старше 25 лет с различными формами БА и хроническим астматическим бронхитом; критерии исключения — пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца и (или) артериальной гипертензией, бронхоэктазами.

Всего в исследование было вовлечено 49 человек (21 мужчина и 28 женщин) в возрасте 25–65 лет. В группе больных, получавших пульмофлекс, было 40, плацебо — 9 человек. Распределение по полу и возрасту в обеих группах было одинаковым. Длительность заболевания колебалась от одного года до 25 лет.

Все пациенты были информированы о ходе исследования, получено осведомительное согласие на участие в испытании в соответствии с международными этическими требованиями к проведению биомедицинских исследований на людях.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивались на основании динамики следующих показателей до и после лечения: 1) общее самочувствие; 2) частота и тяжесть приступов; 3) состояние в межприступном периоде по данным физикальных методов исследования; 4) изменение количества и характера мокроты; 5) спирография; 6) пневмотахометрия; 7) толерантность к физической нагрузке; 8) медикаментозный статус, возможность его изменения под влиянием изучаемого препарата; 9) лейкоформула; 10) количество эозинофилов в 1 мл крови; 11) количество лейкотриенов C₄, D₄, E₄ в крови.

В результате исследования было установлено, что в группе больных, получавших пульмофлекс, отмечались следующие эффекты:

1. Все больные выписаны без поддерживающей дозы гормонов.
2. Побочных эффектов от применения препарата не отмечалось.
3. У всех больных отмечался выраженный седативный эффект, сравнимый с эффектом тавегила.

До начала лечения 37.5% больных жаловались на кашель, 70% — на приступы удушья и периодическое затруднение дыхания, 30% — на одышку. После проведенного лечения у 47.5% больных не отмечалось никаких жалоб ($p=0.04$), у 20% больных сохранились приступы удушья, периодическое затруднение дыхания и кашель, у 7.5% — одышка. У всех больных наблюдалось изменение характера мокроты в сторону разжижения — жидкая, слизистая, обильная, легко отходит. У 80% больных приступы удушья прекратились (рис.1, табл. 1–3).

Таблица 1

Показатели спирографии до и после лечения пульмофлексом ($p<0,05$)

Спирография		До лечения, %	После лечения, %
Норма		35	60
Нарушение ФВД	I ст. по обструкт.типу	17.50	20
	II ст. по обструкт.типу	32.50	2.50
	I ст. по смеш.типу	10	7.50
	II ст. по смеш.типу	5	5

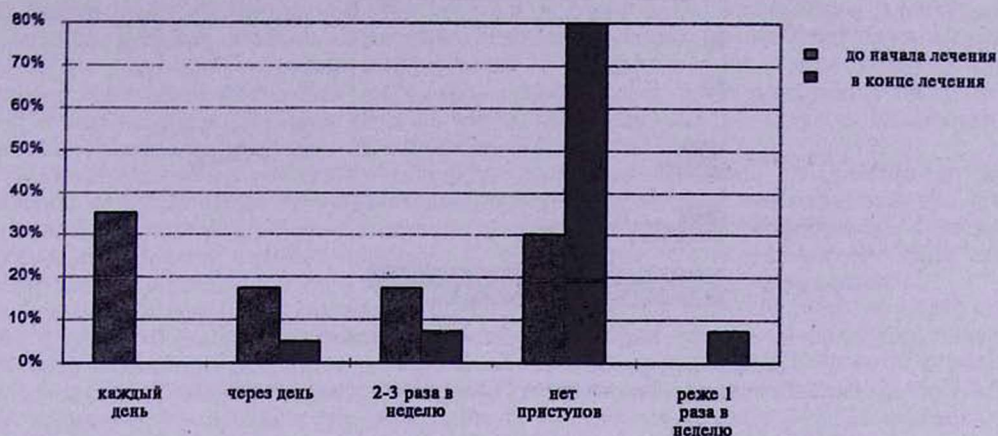


Рис.1. Частота приступов удушья при БА до и после лечения пульмофлексом

Таблица 2

Показатели пневмотахометрии до и после лечения пульмофлексом ($p < 0,05$)

Пневмотахометрия	До лечения, %	После лечения, %
Норма	32.50	67.50
Ист.наруш.М выдел.	50	25
Ист.наруш.М выдел.	17.50	7.50

Таблица 3

Показатель толерантности к физической нагрузке (ТФН) до и после лечения пульмофлексом ($p = 0,25$)

ТФН	До лечения, %	После лечения, %
Сохранена	32.50	45
Снижена	42.50	35
Резко снижена	25	20

В группе получавших плацебо у 44.4% больных наблюдалось ухудшение клинической картины — усиление одышки, учащение приступов удушья и затруднения дыхания, усиление кашля и одышки, ухудшение аускультативной картины ($p = 0.38$). Показатели физических методов исследования во всех случаях были одинаковыми до и после лечения. У остальных больных состояние не изменилось.

Лабораторные показатели (лейкоформула, количество эозинофилов в 1 $\mu\text{кл}$ и лейкотриены C_4) были оценены у 21 больного, получавшего пульмофлекс и у 9 — плацебо. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения было повышено у всех больных (норма 40–70 нг/мл). После окончания курса у 57.2% больных наблюдалось уменьшение количества лейкотриенов C_4 , причем у 14.3% — более чем на 1000 нг/мл , у 38.1% — увеличение этого показателя (рис. 2).

В группе получавших плацебо в 44.4% случаев количество лейкотриенов после лечения понизилось, в остальных — повысилось, причем в 33.3% — более чем на 1000 нг/мл (рис. 3) ($\text{Pulm v P } p = 0.43$).

Увеличение количества эозинофилов в крови исследуемых до лечения отмечалось в 28.4% случаев. В конце лечения у всех пациентов, получавших пульмофлекс, этот показатель нормализовался. В группе плацебо количество эозинофилов в крови исследуемых до и после лечения не менялось.

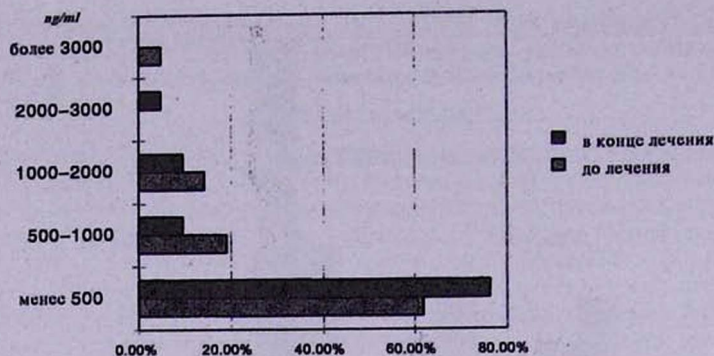


Рис.2. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения пульмофлексом

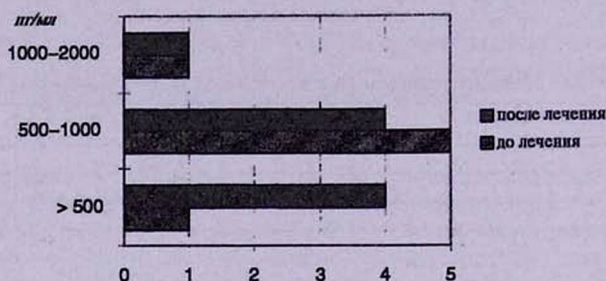


Рис.3. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения плацебо

Отклонение от нормы до лечения было обнаружено для следующих показателей лейкоформулы: палочкоядерных нейтрофилов (выше нормы в 62% случаев), моноцитов (выше нормы в 36.6% случаев), лимфоцитов (ниже нормы в 43% случаев). В конце лечения пульмофлексом количество палочкоядерных нейтрофилов было в пределах нормы в 70% случаев. В обеих группах в конце лечения не выявлено существенных изменений количества моноцитов. Количество лимфоцитов у больных, принимавших пульмофлекс, в конце лечения было в пределах нормы в 82% случаев.

Уровень иммунореактивных цистенил — лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 в плазме крови исследуемых был в среднем 508 ± 66 и 423 ± 56 нг/мл ($n=21$) соответственно до и после лечения пульмофлексом (различие — 84 нг/мл, $p=0.32$). В группе плацебо это различие было меньше — только 55 нг/мл (740 ± 108 и 684 ± 137 нг/мл соответственно до и после лечения, $p=0.88$).

Снижение уровня лейкотриенов в плазме в группе, получавшей пульмофлекс, наблюдалось у 13 пациентов, 614 ± 87 и 316 ± 25 нг/мл соответственно до и после лечения (различие — 298 нг/мл, $p=0.0019$). В то же время в группе плацебо оно наблюдалось только у 5 пациентов (различие — 55 нг/мл, $p=0.78$). Эти результаты показывают, что в 62% случаев пульмофлекс понижает уровень лейкотриенов в плазме больных БА. Наблюдалась корреляция между понижением уровня лейкотриенов и нормализацией других показателей (частота приступов, показатели функционального состояния легких, уменьшение количества эозинофилов, нейтрофилов и увеличение количества лимфоцитов) у одних и тех же пациентов.

Эффективность лечения пульмофлексом оценивалась по изменению клинических, функциональных и лабораторных показателей. Показанный выше клинический эффект

стал проявляться на второй неделе лечения урежением и ослаблением приступов, улучшением дренажа бронхов, разжижением мокроты, однако в некоторых случаях пока требовалось применение β_2 -адреномиметиков. В конце лечения у всех больных отмечалось стабильное улучшение состояния, в 80% случаев приступы удушья прекратились, хрипы не выслушивались. В то же время, выяснено, что пульмофлекс неэффективен в качестве бронходилататора при приступе БА.

Положительные изменения функционального состояния легких, проявляющиеся уже со второй недели лечения пульмофлексом, также доказывают его эффективность при БА. Нормализация показателей объема форсированного выдоха и пневмотахометрии является главным индикатором влияния препарата на патогенетические механизмы БА, такие как гиперчувствительность бронхов к экзогенным и (или) эндогенным раздражителям.

Другим основным индикатором является толерантность к физической нагрузке, которая в группе больных, получавших пульмофлекс значительно повысилась. Это свидетельствует о влиянии препарата на механизмы гиперчувствительности бронхов к эндогенным медиаторам, концентрация которых в крови стимулируется мышечной работой, вызывающим бронхоспазм и гиперсекрецию слизи. Возможно, этот эффект обусловлен блокадой медиаторов, высвобождающихся из тучных клеток, или воздействием на рецепторы бронхиальных мышц и секреторных клеток.

Снижение уровня лейкотриенов в крови больных БА под влиянием пульмофлекса коррелирует с позитивными изменениями в клинике и показателями функции легких. Эта связь отсутствует в группе плацебо. У пациентов со стабильным улучшением функции легких, особенно объема выдоха, также отмечалось понижение уровня лейкотриенов в крови.

В литературе описан замечательный эффект препарата Saiboku-to (ТЈ-96) при комбинированном применении с кортикостероидами у больных с гормонзависимой БА. Применение препарата позволяет значительно снизить дозу кортикостероидов и, следовательно, вероятность развития побочных реакций [8,15]. Предполагается, что этот эффект может быть обусловлен структурным подобием одного из активных компонентов препарата глицеризина с кортикостероидами. Если при дальнейших исследованиях это предположение будет доказано, значительно расширятся возможности рекомендации препарата для включения в различные оптимальные схемы лечения БА и бронхообструктивного синдрома. Перспективы исследования в этом направлении доказываются влиянием пульмофлекса на различные клетки-эффекторы воспалительных и аллергических реакций.

Результаты данного исследования показали эффективность применения препарата пульмофлекс в дозе 800мг в день для лечения БА. Пульмофлекс оказывает статистически достоверное влияние на урежение и ослабление приступов БА, имеет выраженный отхаркивающий и седативный эффект, корригирует функциональное состояние легких. Установлено, что одним из фармакологических механизмов его воздействия является ингибирование синтеза лейкотриенов, однако этот эффект статистически недостоверен и может носить вторичный характер. Необходимы дальнейшие исследования для изучения механизма действия препарата при БА.

Поступила 16.03.00

ԱՅՈՒՐԿԵՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՊՈՒԼՄՈՖԼԵՔՍ ԳԵՂԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲՐՈՆԽԻԱԼ ԱՍԹՄԱԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Մ.Չ.Նարինյան, Ա.Գ. Փանոսյան, Գ.Լ.Ասլանյան

ՀՀ ԱՆ Դեղագործակալությունը ՀԲԿ-ի բազայի վրա անց է կացրել այսօրվերական բժշկության պոլիմոֆեր ղեկի կլինիկական հետազոտությունը բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ: Հետազոտվել է 49 հիվանդ, որոնցից 40-ը ստացել են պոլիմոֆեր, 9-ը պլազեբո: Տվյալները մշակվել են համակարգչային "Epiinfo 6.02" ծրագրի փաթեթի օգնությամբ: Հետազոտության ընթացքում պարզվել է, որ պոլիմոֆերում ունի արտահայտված կլինիկական արդյունավետություն՝ բարելավում է հիվանդների ինքնագագաղությունը, պակասեցնում է հազը, մոսպաների հաճախականությունը, նվազեցնում է խորխի մածուցիկությունը: Դրական տվյալներ են ստացվել նաև հետազոտությունների ֆիզիկալ մեթոդներով (սպիրոգրաֆիա, պնևմոտալոմետրիա, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դիմակայունության փորձ): Բոժման վերջում

հիվանդների մեծամասնության մոտ զրանցվել է մեյտրոֆիլների և լիմֆոցիտների քանակության կարգավորում, ինչպես նաև լեյկոտրիենների մակարդակի իջեցում: Վերջին տարիներին ապացուցված է դրանց ակտիվ մասնակցությունը բրոնխիալ ասթմայի զարգացման մեխանիզմում: Պլազմոցիտ ստացած հիվանդների խմբում նշված փոփոխությունները չեն արձանագրվել:

Այսպիսով՝ հետազոտությունը ցույց տվեց պոլմոֆլեքսի հավաստի կլինիկական արդյունավետությունը բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների բուժման ընթացքում, որը հավանականորեն կապված է լեյկոտրիենների ընկճման հետ: Առաջարկվում է շարունակել դեղի հետազոտությունները՝ նրա ազդեցության մեխանիզմները ճշտելու և բուժման օպտիմալ սխեմաներում այն ընդգրկելու նպատակով:

A CLINICAL STUDY OF AN AYURVEDIC DRUG PULMOFLEX IN BRONCHIAL ASTHMA

M.Z.Narimanian, A.G.Panosian, G.L.Aslianian.

The study has been conducted by Armenian Drug and Medical Technology Agency on the base of "Armenia" Republican Medical Centre. 49 persons with bronchial asthma were examined, 40 of them were treated with Pulmoflex and 9 – with a placebo. The data were analyzed by computer program "EpiInfo", issued by WHO and CDC (USA). It was found out the high clinical effect of Pulmoflex manifested by the improvement of the patients' condition, severity of cough, frequency and severity of asthmatic attacks and expiratory dyspnoe, viscosity of sputum. Positive changes were observed in data of forced expiratory volume per sec (FEV₁) and volume capacity (VC), peak flow and tolerance to physical load. In most of the the patients decrease in the quantity of neutrophils, lymphocytes and level of leukotriens at the end of treatment was established. During last years leukotriens active participation in pathogenesis of asthma was demonstrated.

In result of our study of Pulmoflex in treatment of bronchial asthma it is concluded that its effect is connected with the inhibition of leukotriens.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пытов Н.В., Федосеев Г.Б.* В кн.: Руководство по пульмонологии. Л., 1984, с. 282.
2. *Bray M.A., Ford-Hutchinson A.W., Smith M.J.H.* Prostaglandins, 1981, 22, p. 313.
3. *Dahlen S.E., Bjork J., Hedqvist P. et al.* Proc. Natl.Acad.Sci.USA, 1981, 78, p. 3887.
4. *Dahlen S.E., Bjork J., Hedqvist P. et al.* Proc. Natl.Acad.Sci.USA, 1981, 78, p. 3887.
5. *Das S.N., Das J., Mukerjee B.* Indian J.Ind.Med., 1995, 16(2), p. 129.
6. *Das S.N., Nidhi Sharma, Chatterjee S.* Indian J.Ind.Med., 1995, 17 (1).
7. How to investigate drug use in health facilities, WHO, 1993.
8. *Nakajima S., Tohda Y., Ohkawa K. et al.* Ann. New York Acad.Sci., 1993, 685, p. 549.
9. *O'Byrne P.M.* Ann.New York Acad.Sci., 1994, 744, p.251.
10. *Samson A.P.* Clinical and Experimental Allergy, 1996 26, p. 995.
11. *Samuelson B., Dahlen S.E., Lindgren J.A.* Sciences, 1987, 237, 117.
12. *Sasagawa M., Satoh T., Takemoto A., Hasegawa T. et al.* Arerugi, 1994, 43(1), p. 28.
13. *Serhan C.N., Radin A., Smolen J.E. et al.* Biochem. Biophys.Res. Commun., 1982, 107, p. 1006.
14. *Shiratsuki N., Uyama O., Kitada O. et al.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 40(1), 1990, p. 285.
15. *Toda M., Motojima S., Fukuda T., Makino S.* Ann.New York Acad.Sci., 1993, 685, p. 561.

**ФОРМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
И ПУТИ ИХ ИДЕНТИФИКАЦИИ****В.Б. Акунц***/Кафедра клинической аллергологии НИЗ МЗ РА/
375051, Ереван, ул. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: бронхиальная астма, атопическая, инфекционно-аллергическая, смешанная формы

Проблема бронхиальной астмы (БА) в настоящее время не потеряла своей актуальности. Известно, что возникновение БА может быть обусловлено как иммунологическим, так и неиммунологическим механизмом [1,3,6,8,10]. Предметом обсуждения данной работы является БА, в основе возникновения которой лежит иммунологическая перестройка организма.

Аллергическая БА — заболевание, которое будучи наследственно и экологически обусловленным, протекает с сенсibilизацией организма больного к какому-либо аллергену или группе аллергенов. Болезнь, имея хронический рецидивирующий характер, выражается гиперреактивностью дыхательных путей, вследствие которой сужается просвет бронхов и возникает экспираторное удушье.

За последние годы клиническая аллергология обогатилась новыми методами исследования, дающими возможность более точно идентифицировать не только этиопатогенетические формы БА, но и клинические особенности течения этого тяжелого заболевания [6,8-10].

При раннем распознавании болезни и своевременном направлении к врачу-аллергологу облегчается не только проблема решения этиологической диагностики, но и назначения специфической иммунотерапии. В противном случае при условии неспецифического лечения формируется поливалентная аллергия, что затрудняет специфическую иммунотерапию или делает ее невозможной.

В настоящее время нет общепринятой классификации БА. В этом, на наш взгляд, играет роль тот факт, что БА, являющейся аллергической патологией, занимаются педиатры, терапевты или пульмонологи, владеющие только общеклиническими методами исследования. На современном этапе развития клинической аллергологии имеется возможность раскрыть этиопатогенетические механизмы БА, а это, безусловно, шаг вперед в клинической характеристике БА.

В настоящее время признаны две основные формы заболевания — атопическая (неинфекционно-аллергическая) и неатопическая (инфекционно-аллергическая). При таком делении из поля зрения выпадает смешанная форма сенсibilизации.

Таким образом, хотя обе формы БА имеют, несомненно, аллергический генез, однако они различаются по патогенезу: при атопической форме отмечается немедленная, а при инфекционно-аллергической — замедленная реакция.

При неинфекционно-аллергической БА, как и при других атопических заболеваниях, иммунные процессы определяются не только прямым взаимодействием антигена с антителом, но и образованием антител второго порядка (антител к иммунным комплексам).

Инфекционно-аллергическая форма БА характеризуется сенсibilизацией к бактериальным аллергенам, в первую очередь к микробным аллергенам дыхательного тракта больного (в том числе к условнопатогенным микроорганизмам и сапрофитам).

В педиатрической клинике разграничение этих двух форм астмы у больных часто бывает затруднено, но крайне необходимо, ибо только при их дифференциации можно проводить адекватную терапию. Нередко у одного и того же больного БА имеются признаки атопической и инфекционно-аллергической форм БА, и речь может идти лишь о преобладании того или иного типа БА. Исходя из этих соображений, смешанную форму БА целесообразно делить на две подгруппы. Критерием идентификации этих форм являются, в первую очередь, специфические методы диагностики:

- 1) смешанная форма БА с преобладанием замедленной реакции (инфекционно-аллергическая сенсibilизация);
- 2) смешанная форма БА с преобладанием немедленной реакции (неинфекционно-аллергическая сенсibilизация).

Материал и методы

Настоящее сообщение основано на исследовании 1.192 больных БА (725 мальчиков и 467 девочек), из коих в 395 (33,1%) случаях была атопическая (неинфекционно-аллергическая) форма БА, в 792 (66,9%) — инфекционно-аллергическая. Из 414 больных БА смешанной формы превалировала замедленная реакция. По возрасту и форме болезни больные распределялись следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Возраст больных и форма БА

Возрастная группа	Число больных	Форма БА					
		инфекционно-аллергическая		атопическая		смешанная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-1	8	0	0	6	75,0	2	25,0
1,1-3	317	47	14,8	203	64,0	67	21,2
3,1-6	305	77	25,4	104	34,2	124	40,6
6,1-9	210	74	35,2	29	13,8	107	51,0
9,1-12	215	99	46,0	38	17,6	78	36,4
12,1 и старше	137	86	62,8	15	10,9	36	26,4
Всего	1.192	383	32,1	395	33,1	414	34,7

Результаты и обсуждение

Всем больным БА проведено более 17880 кожных аллергических проб с инфекционными и неинфекционными аллергенами. При их постановке использовали все существующие модификации этих методов исследования, но чаще — прик-тест, скарификационные и внутрикожные аллергические пробы. В результате было получено 2.995 положительных проб, подтвержденных провокационными и другими диагностическими пробами (табл. 2).

Таблица 2

Положительные аллергические пробы с инфекционными и неинфекционными аллергенами

Вид аллергенов	Абс.	%
Бактериальные	1.545	51,6
Бытовые	610	20,4
Пищевые	588	19,6
Пыльцевые	146	4,9
Эпидермальные	106	3,5
Всего	2.995	100

Данные таблицы свидетельствуют о большой роли в этиологической структуре БА не только инфекционных, но и неинфекционных аллергенов.

Мы не согласны с мнением авторов, считающих, что критерием для разграничения форм БА служит лишь результат кожных аллергических проб, умаляя при этом значение остальных дополняющих достаточно достоверных аллергических методов исследования [10]. В процессе идентификации форм БА нами придавалось большое значение особенностям течения болезни. Руководством при идентификации форм БА служили следующие параметры (табл. 3).

Во время сбора аллергологического анамнеза особое место уделялось проблеме перенесенных аллергических заболеваний и аллергической наследственности. Из 908 больных БА наследственность отягощена у детей, страдавших атопической БА — в 136 (58,87%), смешанной формой — в 176 (47,06%), инфекционно-аллергической формой — в 110 (36,3%) случаях.

Наследственность пробандов была отягощена не только БА, но и другими аллергическими заболеваниями: экссудативный диатез (63,9%), крапивница и отек Квинке (18,7%), аллергический дерматит (3,9%), экзема (2,9%), пищевая аллергия (5,3%), поствакцинальные осложнения (3,6%), нейродермит (1,7%). В аллергологическом анамнезе наиболее частыми были экссудативный диатез, крапивница и отек Квинке.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют не только о роли наследственного фактора в возникновении БА у детей, но и его особом значении при atopической форме, что может служить дифференциальным диагностическим признаком при разных формах БА [4].

Таблица 3

Идентификация форм БА у детей

Признаки	Форма БА	
	атопическая	инфекционно-аллергическая
Наследственность	отягощена чаще	отягощена реже
Ранее перенесенные аллергические заболевания	чаще	реже
Начало болезни	бурное	вялое
Температура тела	в пределах нормы	варьирование между субфебрильной и фебрильной
Мокрота	слизистая	слизисто-гнойная
Эффективность противовоспалительных средств	не эффективно	удовлетворительный эффект
Сопутствующие аллергические заболевания	чаще	реже
Сопутствующие воспалительные заболевания	реже	чаще
Тяжелое течение приступов удушья, переходящее в статус астматический	сравнительно реже	сравнительно чаще
Наличие аллергического ринита	чаще	реже
Наличие аллергического конъюнктивита	чаще	реже
Влияние спазмолитических препаратов	полное	частичное
Лейкоформула	в пределах нормы	нейтрофильный лейкоцитоз
Эозинофилия	нет	чаще
СОЭ	в пределах нормы	чаще умеренно ускорена
Рентген. иссл. грудной клетки	при наличии патологических отклонений — выражаются симметрично	при наличии патологических отклонений — выражаются асимметрично
Рентген. околоносовых пазух	при наличии патологических отклонений — выражаются симметрично	при наличии патологических отклонений — выражаются асимметрично
Наличие хронического тонзиллита	реже	чаще
Результаты специфической диагностики с нейнфекционными аллергенами	да	нет
Результаты специфической диагностики с инфекционными аллергенами	нет	да

Специфическими методами диагностики были определены формы сенсибилизации (нейнфекционная и инфекционная), которые способствовали постановке клинического диагноза [2,5,9]. Анализ клинических особенностей приступного и межприступного периодов позволил констатировать существенные различия этих периодов при atopической и инфекционной формах астмы у детей. Эти особенности, несомненно, отражают специфику этиопатогенеза каждой из этих форм. Так, для atopической формы характерны четко очерченные "классические" приступы удушья, легко купируемые. Болезнь в данном случае проявляет свой "взрывной" характер: начало и течение приступов до полного их развития приобретает "бешеный темп" и купируется спазмолитическими препаратами.

ми. Если атопическая БА легко купируется независимо от степени тяжести этого приступа, то инфекционно-аллергическая форма — с большим трудом. Если при атопической форме кашель наблюдается только в начале и в конце приступа, то при инфекционно-аллергической форме также во время приступа. В конце приступа при атопической форме БА мокрота была слизистая, а при инфекционно-аллергической — приобретала слизисто-гнойный характер. У детей с инфекционной формой БА часто отмечалась субфебрильная температура, а при атопии высокая температура свидетельствовала о наличии вирусной или бактериальной инфекции.

Анамнестические данные свидетельствуют, что инфекционно-аллергическая БА часто сочеталась с пневмонией (87%), ОРЗ (6%), хроническим тонзиллитом (27%), ангиной (10%), бронхитом (92%). В этиологической структуре инфекционно-аллергической и смешанной форм БА наблюдалось значительное преобладание бактериальных аллергенов (42,78%), а также их сочетание с другими аллергенами: бытовыми (13,79%), пищевыми (13,4%), лекарственными (5,8%), бытовыми и пищевыми (5,15%), эпидермальными и бытовыми (2,58%), эпидермальными (2,45%).

У всех детей более тяжелые приступы удушья, сопровождавшиеся дистанционными хрипами, чаще отмечались в вечернее и ночное время, что можно объяснить влиянием блуждающего нерва, приводящего в это время суток к усилению отека слизистой оболочки дыхательных путей и сужению просвета бронхиального дерева. При инфекционно-аллергической форме БА к описанному фактору присоединялся и воспалительный отек слизистой. Возможно, этим можно объяснить более тяжелое течение инфекционно-аллергической формы БА у детей, трудно поддающейся лечению, а иногда переходящей в астматический статус.

Клиническая картина экспираторного удушья при инфекционной форме иная. Если пролонгированное затрудненное дыхание встречалось реже (затрудненное дыхание длилось от нескольких часов до нескольких дней), то чаще отмечались приступы, похожие на классический приступ удушья, но с менее четким началом и концом. Атопическая БА приблизительно в 90% случаев сопровождалась аллергическим ринитом, чего не наблюдалось при инфекционно-аллергической форме заболевания.

Таким образом, специфические методы диагностики позволяют дифференцировать разные этиопатогенетические формы БА у детей. При этом необходимо учитывать особенности течения данного заболевания, дающие возможность идентификации форм бронхиальной астмы у детей.

Поступила 27.03.00

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄՈՏ ԱԼԵՐԳԻԿ ԲՐՈՆԽԻՏԱԼ ԱՍԹՄԱԶԻ ԶԵԿԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՏԱՐԲԵՐԱԿԱՆ ՈՒՂԻՆԵՐԸ Վ.Բ. Ակունց

Տարբերակվում է ալերգիկ բրոնխիալ ասթմայի 3 ձև՝ ատոպիկ, վարակական-ալերգիկ և խառը: Խառը ձևը ստորաբաժանվում է 2 ենթաձևերի՝ ատոպիայի և վարակական ֆակտորի գերակայությամբ: Նշված ձևերը և ենթաձևերը հնարավոր է տարբերակել մեկը մյուսից հատուկ ալերգոլոգիական հետազոտություններով և հիվանդության կլինիկական ընթացքով:

FORMS OF ALLERGIC ASTHMA IN CHILDREN AND THE WAYS OF THEIR IDENTIFICATION

V.B. Akunts

There exist 3 forms of allergic bronchial asthma: atopic, infectious-allergic and mixed forms. The mixed form has 2 subforms, depending on the prevalence of the atopic or infectious factor. These forms and subforms can be distinguished by application of special allergologic investigations and observation of the clinical course of the disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Клини. ед., 1987, 7, с. 23.
2. Адо А.Д., Польнер А.А. Современная практическая аллергология. М., 1963.
3. Адрианова Н.В., Акунц В.Б., Порошина Ю.А. Сов. мед., 1970, 9, с. 16.
4. Акунц В.Б. Мат. II съезда педиатров Армении. Ереван, 1972, с. 179.
5. Акунц В.Б. Педиатрия, 1966, 11, с. 41.
6. Гавалов С.М., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. Intern. J. Immunorehabil., Apr, 1999, 11, p. 127.
7. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Минск, 1991.
8. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Intern. J. Immunorehabil., Apr. 1999, 11, p. 5.
9. Сепиашвили Р.И., Мачарадзе Д.Ш. Intern. J. Immunorehabil., Apr. 1999, 11, p. 133.
10. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л., 1988.

**ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ТРУДОВЫХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВА
СТРОИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ****А.С. Казарян***/НИИЗ МЗ РА, кафедра гигиены/
375051 Ереван, ул. Комитаса, 49/4***Ключевые слова:** вибрация, шум, репродуктивная функция, железобетон

На производстве строительных материалов, в частности на заводах железобетонных изделий (ЖБИ), на работников действует ряд неблагоприятных гигиенических факторов: вибрация, шум, физические нагрузки, пыль, метеорологические факторы и др. Проведенные исследования в различных отраслях промышленности говорят об отрицательном воздействии многих из этих факторов на репродуктивную функцию работающих [3,4,7]. Аналогичные результаты получены у работающих в промышленности строительных материалов [1,2]. В опытах на животных выявлены нарушения функции воспроизводства при воздействии вибрации и шума, которые, как известно, являются одним из ведущих вредных производственных факторов почти во всех отраслях народного хозяйства, в том числе и в производстве ЖБИ [5,6].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния профессионально-трудовых факторов на репродуктивную функцию рабочих производства железобетона.

Материал и методы

Исследования проведены методом анонимного анкетного опроса 410 рабочих различных профессий 7 заводов ЖБИ Армении (73 рабочих бетоносмесительных цехов (БЦС), 115 формовщиков, 60 арматурщиков, 64 электросварщика, контрольную группу составили 52 ИТР цехов и 46 ИТР заводских управлений). В анкету были включены следующие показатели: возраст, общий и профессиональный стаж, семейное положение, семейный доход, обеспеченность жильем, состояние здоровья, отношение к табаку и алкоголю, число детей в семье, беременностей жены, нормальных родов, искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей и мертворожденных детей. Оценку половой активности и сексуальных расстройств опрошенных производили по жалобам на половую функцию (число половых актов в течение недели и месяца и их полноценность).

Действие общей вибрации и шума на функции воспроизводства изучали в 10 сериях опытов на 220 белых беспородных крысах обоего пола. Вибрацию и шум моделировали по частоте и интенсивности на уровне, наблюдаемом на заводах ЖБИ: частота вибрации 42,4–50,4 Гц, виброскорость – 70–100 дБ, виброускорение – 3,5–3,9 м/с²; шум – частота – 63 – 4000 Гц, уровень – 80–93 дБА. Экспозиция вибрации и шума для самцов – 1ч в сутки, ежедневно 5 дней в неделю в течение всего срока беременности – 21 день. Для оценки гонадотропного эффекта применяли функциональные (концентрация сперматозоидов, процент мертвых форм, осмотическая резистентность и длительность движения сперматозоидов) и морфометрические методы исследования (массовый коэффициент семенников, индекс сперматогенеза, количество канальцев со слущенным эпителием и число нормальных сперматогоний). Эмбриотропный эффект вибрации и шума оценивали по приросту массы беременных животных, числу желтых тел беременности, живых плодов, мест резорбции и мест имплантации, по которым определяли общую эмбриональную, доимплантационную и постимплантационную смертность. Определяли также массу и размер плодов и плацент, подсчитывали плацентарно-плодный коэффициент. При изучении эмбриотропного эффекта действию вибрации и шума подвергали в различных сочетаниях как самок, так и самцов, с которыми они спаривались.

Анализ результатов опроса показал, что из 410 опрошенных работников женаты 389 человек. У жен работников основных профессий количество мертворожденных детей и самопроизвольных выкидышей было больше, чем в контрольных группах (ИТР). Хотя статистическая значимость установлена лишь в случае самопроизвольных выкидышей у жен сварщиков и формовщиков (соответственно $0,37 \pm 0,05$ и $0,41 \pm 0,04$, против $0,15 \pm 0,03$ ($P < 0,05$) в контроле), тем не менее повышенные показатели мертворождений и самопроизвольных выкидышей у жен рабочих исследуемых профессий указывают на неблагоприятное действие производственных факторов заводов ЖБИ на функцию воспроизводства работников-мужчин.

Изучение половой активности работников выявило заметное, но статистически недостоверное снижение числа половых актов по сравнению с контрольным контингентом. По самооценке опрошенных, несмотря на известную долю субъективности оценки, число жалоб на неполноценность половых актов у занятых на производстве работников в 2,4–3,4 раза больше, чем у лиц контрольных групп. По указанным двум показателям больше жалоб выявляли у сварщиков (51,6%), формовщиков (44,3%) и рабочих БСЦ (41,1%) при 15,2% в контроле. При исследовании этих показателей в возрастном аспекте установлено, что несравненно больше жалоб у рабочих в возрасте старше 40 лет: у сварщиков — 25,8% до 40-летнего возраста, 75,7% — старше 40 лет, у формовщиков соответственно — 31 и 53%, в контроле — 11 и 21%. При анализе анкет выявлено также, что 5,4% обследуемых работников не употребляют алкоголь, 66,8% употребляют умеренно, а 27,8% — регулярно. Причем последних больше среди рабочих БСЦ и сварщиков, соответственно 34,2 и 40,6%. Установлен высокий процент курящих работников — в целом 84,6%, а среди сварщиков — 90,7%.

Результаты экспериментального исследования репродуктивной функции крыс-самцов показал, что хроническая общая вибрация в течение трех месяцев вызывает недостоверное снижение концентрации сперматозоидов и их подвижности, а также увеличение количества канальцев со слущенным эпителием и канальцев с 12-й стадией мейоза. При одновременном воздействии вибрации и шума наблюдались более выраженные, чем при действии одной только вибрации, функциональные и морфометрические нарушения: статистически значимое уменьшение длительности движения сперматозоидов, снижение индекса сперматогенеза и увеличение количества канальцев со слущенным эпителием.

Эмбриотропное действие вибрации и шума изучалось в различных сочетаниях. Установлено, что спаривание интактных самок с самцами, подвергнутыми действию хронической вибрации в течение трех месяцев (II серия), не приводило, по сравнению с контролем (I серия), к существенным сдвигам показателей.

При вибрационном воздействии на самок в течение всей беременности и спаренных с интактными самцами (III серия) был отмечен эмбриотропный эффект, характеризующийся статистически достоверным повышением общей эмбриональной и постимплантационной смертности, снижением массы и размеров плодов, уменьшением числа нормальных плодов и увеличением количества плодов с отеком в подкожной клетчатке.

Действие вибрации одновременно на самцов и спаренных с ними самок (IV серия) вызывало более выраженные изменения со стороны указанных выше показателей.

Спаривание интактных самок с самцами, подвергнутыми комбинированному воздействию вибрации и шума в течение трех месяцев (V серия) приводило лишь к статистически значимым изменениям числа нормальных плодов и плодов с отеком в подкожной клетчатке.

При комбинированном действии вибрации и шума в течение всей беременности на крыс, спаренных с интактными самцами (VI серия), выраженность эмбриотропного эффекта была почти на уровне II серии.

Воздействие вибрации и шума одновременно на самцов и беременных самок, спаренных между собой (VII серия) приводило к наиболее выраженному эмбриотоксическому эффекту — увеличению числа резорбций, общей и постимплантационной гибели, снижению массы и размеров плодов.

Таким образом, при изолированном действии вибрации или ее сочетании с шумом только на мужских особей у спаренных с ними самок не наблюдается значительного эмбриотропного эффекта, а при комбинированном действии шума и вибрации самцов и спаренных с ними самок развивается выраженный эмбриотропный эффект, интенсивность которого возрастает по сериям опытов следующим образом 1>2>5>3>4>6>7.

В заключение необходимо отметить, что у рабочих — мужчин заводов ЖБИ выявлены некоторые нарушения в сексуальной сфере и репродуктивной функции, обусловленные действием на них вредных производственно-профессиональных факторов в совокупности с вредными привычками в быту (курение, злоупотребление алкоголем).

Учитывая результаты натурных и экспериментальных исследований можно полагать, что на производстве ЖБИ имеется относительно выраженный риск повреждения потомства, что говорит о необходимости принятия радикальных мер, направленных на минимизацию этого риска.

Поступила 15.11.1999

ՇԻՆԱՐԱՐԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱՐՏԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ԱՇԽԱՏԱՆՔԱՅԻՆ- ՄԱՍՆԱԳԻՏԱԿԱՆ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ՖԱԿՏՈՐՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա.Ս. Կազարյան

Երևանի երկաթ-բետոնյա իրերի գործարանների տղամարդ-բանվորների մոտ հայտնաբերվել են սեռական ոլորտի և վերարտադրողական ֆունկցիայի որոշ խանգարումներ, որոնք պայմանավորված են արտադրական-մասնագիտական վնասակար գործոնների ազդեցությամբ կենցաղային վնասակար սովորույթների հետ միասին (ծխամոլություն, ակոհոլի չարաշահում):

Կենդանիների վրա կատարված փորձերում հաստատվել է, որ վիբրացիան և աղմուկը շեղալին մակարդակներով առաջացնում են բույլ արտահայտված գոնադոտրոպ և էմբրիոտրոպ ազդեցություն, իսկ այդ նույն գործոնների միաժամանակային զուգակցված ազդեցության դեպքում երկու սեռերի մոտ զարգանում է ակտիվ արտահայտված հեռավոր էֆեկտ:

THE INFLUENCE OF PROFESSIONAL WORKING FACTORS OF THE FERRO-CONCRETE PRODUCTION ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION

A.S. Kazaryan

Among the men workers of ferro-concrete item factories there were observed some shifts in reproductive function and sexual sphere conditioned by the influence of productive professional factors and pernicious living habits (smoking, alcohol abuse).

From the experiments carried out in animals it was determined that vibration and noise of threshold levels have a slightly expressed gonadotropic and embryotropic impact, while in case of simultaneous influence of these two factors in both sexes the negative effect is increased.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианская Л.Н. и др. Гигиена труда и проф. заболевания, 1974, 8, с. 7.
2. Иванчук Ю.В., Каренов Г.В. Гигиена труда и проф. заболевания, 1968, 6, с. 35.
3. Кочарян Г.С. В кн: Современные проблемы гигиены труда и профпатологии в машиностроительной и химической промышленности. Харьков, 1983, с. 46.
4. Науменко Б.С. и др. Врач. дело, 1974, 2, с. 102.
5. Тарасова А.В., Сечач С.М. Гигиена труда и проф. заболевания, 1971, 12, с. 40.
6. Шенаева Т.А. Гигиена труда и проф. заболевания, 1990, 9, с. 16.
7. Яглов В.В. и др. Гигиена труда и проф. заболевания, 1987, 5, с. 47.

ПРОЦЕНТНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА С В ПИЩЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

И.Г. Сохикян, Д.Г. Бадалян

*/Ереванский государственный медицинский университет им.М.Гераци/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* витамин С, авитаминоз, гиповитаминоз, кристаллизационный фактор

Для полноценного питания, обеспечивающего нормальный обмен веществ, повседневная пища должна содержать углеводы, жиры, белки, макро- и микроэлементы, растительные волокна, витамины.

В ранневесенний период организм человека особо нуждается в витамине С, и недостаток его в условиях Закавказья восполняется пищевой зеленью и ранневесенними овощами. При патологических состояниях, авитаминозе, гиповитаминозе для быстрого терапевтического эффекта используют химически чистые витамины, однако лучшие результаты дает использование пищевых растений (свежих и сухих), содержащих комплекс витаминов, минеральных солей, сопутствующих природных соединений, пищевых волокон, обладающих способностью связывать такие вещества, как холестерин, микотоксины, тяжелые металлы, излишки жидкости.

Результаты количественного определения витамина С в пищевых растениях показали его недостаточность, однако сочетание аскорбиновой кислоты со стабилизаторами и активаторами (витамин Р, каротиноиды) способствует его лучшему усвоению в организме человека и животных. К весне содержание витамина С в витаминном сырье предыдущего года значительно снижается (в плодах шиповника на 50%, в яблоках — на 85–90%, в чесночных луковичках количество аскорбиновой кислоты определяется в следах).

Целью исследования является определение процентного содержания витамина С в весенних пищевых растениях.

Материал и методы

Материалом исследования являются 19 наименований пищевых лекарственных растений ранневесенне-летнего сезона (с марта по июнь). Плоды шиповника сбора текущего года образцов из Араратской долины и высокогорья исследованы в марте–июне и ноябре–декабре. Объекты исследования анализу подвергались в свежем и высушенном состоянии.

Метод количественного определения аскорбиновой кислоты в растительных объектах основан на способности восстанавливать 2,6-дихлорфенолиндифенол, который в щелочной среде имеет синюю окраску, в кислой — красную, при восстановлении обесцвечивается. Сырье (5–10г) растирается со стекляннным порошком при постепенном добавлении 300мл дистиллированной воды, настаивается 10мин, затем размешивается и фильтруется. 1мл фильтрата с 1мл 2% раствора HCL и 13мл воды титруют 0,001н раствором 2,6-дихлорфенолиндифенолята натрия до появления розовой окраски, не исчезающей в течение 1мин.

Исходя из результатов анализа содержания витамина С в съедобных растениях весенне-летнего периода, считаем целесообразным рекомендацию включения весной в пищевой рацион С-витаминного сырья, в частности настоя плодов шиповника. Шиповник, являясь "витаминной лабораторией", содержит значительное количество оксалата кальция, что при нарушении минерального обмена может служить кристаллизационным фактором в образовании конкрементов.

Таблица

Название растений	Период анализа	Витамин С, %
Петрушка посевная	март-апрель	0,16-0,18
Сельдерей пахучий	апрель	0,12-0,18
Укроп пахучий	март-июнь	0,15-0,16
Перец сладкий	"-"-"	0,1-0,3
Перец горький	апрель-июнь	0,2-0,3
Горох стручковый	июнь	0,1-0,2
Фасоль стручковая	"-"	0,12-0,22
Кресс-салат	март-июнь	0,1-0,2
Капуста цветная	июнь	0,1-0,15
Шпинат	март-июнь	0,1-0,12
Щавель	"-"-"	0,1-0,12
Конский щавель	"-"-"	0,1-0,13
Лук зеленый	"-"-"	0,1-0,13
Чеснок (листья)	"-"-"	0,12-0,15
Чеснок (луковица)	"-"-"	следы
Купена лекарственная	апрель	0,1-0,13
Тархун (эстрагон)	март-апрель	0,15-0,2
Плоды шиповника (сухие, предыдущего года)	апрель-июнь	0,5-0,35
Мякоть плодов лимона	март-июнь	0,08-0,09
по высокогорью (выше 1100м)	март-июнь	1-1,8
осенний сбор	ноябрь-декабрь	2,0-4,2

Этот процесс предотвращается продуктами, содержащими значительные количества цитратов, т.е. в настой шиповника можно добавить щепотку лимонной кислоты или сок цитрусов. Процессу кристаллизации может способствовать приготовление настоя шиповника способом кипячения, поэтому наиболее приемлемым методом приготовления является настаивание (24 часа в термосе — 1 стакан плодов шиповника на литр кипятка). Повторное настаивание также обеспечивает требуемое качество.

Поступила 19.11.99

Տ ՎԻՏԱՄԻՆԻ ՏՈԿՈՍԱՅԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲՈՒԺԱԿԱՆ ՄԵՆԴԱՅԻՆ ԲՈՒՅՄԵՐԻ ՄԵՋ

Ի.Գ. Սոխիկյան, Դ.Գ. Բադալյան

Որոշ սննդային քույսերի (19 մմուշ) աւիորրինաթթվի տոկոսային վերլուծության արդյունքները ապացուցում են, որ մասրի պտուղները զարմանալիքով շրջանում գերազանցում են մյուսներին 5-10 անգամով: Ելնելով սակորրինաթթվի քանակությունից ռստումնասիրվող 19 մմուշներում եզրակացնում ենք, որ անհրաժեշտ է զարմանալիքով հատվածում օգտագործել Տ վիտամինային հումք, տվյալ դեպքում նպատակահարմար է մասրի պտուղը, չնայած քուսական սննդատեսակների առատությամբ:

PERCENTAGE CONTENT OF C VITAMIN IN MEAL PLANTS

I.G. Sokhikyan, D.G. Badalyan

The results of the analyses of percentage contents of vitamin C in several meal plant products (19 objects) have shown that wild rose hips in spring-summer period are rich in it in at least 5-10 times, in comparison with other meal plants containing ascorbinic acid.

КОМПРЕССИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ ПЛАСТИНКАМИ

Ц.А.Саакян, Э.С.Гарибян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацц/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: компрессия, устройство съемное, кость, перелом диафизарный, лечение, операция, пластинка

Для создания плотного взаимосдавления (копрессии) между костными отломками при остеосинтезе диафизарных переломов, в частности большеберцовой кости, разработаны и внедрены в клинику различные компрессирующие устройства. Они по техническому решению разделены на две группы: 1) съемные (когда компрессирующее устройство является дополнительным приспособлением и монтируется для создания одномоментного плотного контакта между отломками); 2) постоянно действующие (пластинки с аутокомпрессией, в которых сдвигающее устройство является их неотъемлемой частью).

Для этих же целей нами было разработано и успешно применяется в клинике устройство, которое относится к съемным. Принципиально не отличаясь от подобных устройств, оно имеет иное биомеханическое решение и определенное преимущество по сравнению с ними, т.к. подходит ко всем стандартным пластинкам с симметричными и несимметричными овальными отверстиями на обеих половинках или же на одной — с осевым расположением.

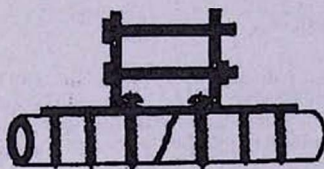


Рис. Схема
компрессирующего
устройства

Компрессирующее устройство нашей конструкции состоит из двух металлических стоек, которые заканчиваются клиновидными лапками с центральным пазом для металлических винтов и под углом 90° прилегают к кости. Обе стойки корпусами соединяются друг с другом двумя поперечными стержнями со сплошной резьбой и гайками для их сближения. При монтаже устройства лапка вклинивается между пластиной и головкой винта, прочно охватывая их с наружно-боковых сторон (рис.).

Техника установления устройства следующая: после сопоставления отломков диафизарного перелома на кость накладывается металлическая пла-

стинка, которая удерживается костодержателем между двумя центральными отверстиями. Через эти отверстия ближе к их наружной границе просверливаются костные каналы, в которые наполовину ввинчиваются винты. На эти винты монтируется заведомо подготовленное компрессирующее устройство. Лапки обеих стоек, вклиниваясь между винтами и пластиной, при закручивании гаек поперечных стержней механически действуют в двух направлениях, сближая костные отломки и прижимая пластинку к кости, и создают плотный контакт между ними. Далее просверливаются остальные каналы, ввинчиваются винты и закручиваются до конца. Стойки компрессирующего устройства снимаются поочередно и докручиваются первые два винта.

Предлагаемое устройство имеет большие возможности для достижения одномоментного плотного взаимосдавления между костными отломками, а также между пластиной и костью практически при любом виде диафизарного перелома.

Простота конструкции и монтажа устройства во время операции и отдаленные благоприятные результаты лечения 7 больных с диафизарными переломами голени позволяют нам рекомендовать предлагаемое нами компрессирующее устройство для применения в травматологической клинике.

Поступила 11.07.99

**ՍԵՂՄԻՉ ՄԱՐՔ՝ ՄԵՏԱՂՅԱ ԹԻԹԵՂՆԵՐԻ ՕԳՆՈՒԹՅԱՄ
ԵՐԿԱՐ ՈՍԿՐԵՐԻ ԴԻԱՖԻԶԱՐ ԿՈՏՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ
ՀԱՄԱՐ**

Յ. Ա. Սահակյան, Է.Ս. Դարիբյան

Հոդվածում նկարագրված են մեր կողմից առաջարկված սարքի առանձնահատկությունները և նրա կիրառման տեխնիկան, մետաղյա թիթեղների միջոցով երկար ոսկրերի դիաֆիզար կոտրվածքների վիրահատական բուժման համար:

A COMPRESSIVE DEVICE FOR SURGICAL TREATMENT OF LONG BONES' DIAPHYSAR FRACTURES WITH PLATES

Ts.A. Sahakyan, E.S. Gharibyan

The constructive features and technique of application of a new device for surgical treatment of the long bones' diaphysar fractures with metal plates are described.

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

УДК 614.7

ПРОБЛЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕСТИЦИДОВ В АРМЕНИИ
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

А.Э.Татевосян

*/Ереванский Государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра социальной медицины и организации здравоохранения/
375025 Ереван, ул.Корюна, 5*

Ключевые слова: пестициды, экология, здоровье населения, управление, контроль, система профилактических мероприятий

В последние годы возросла озабоченность мирового сообщества состоянием окружающей среды и здоровьем населения. Эта проблема являлась одной из главных тем Конференции ООН "Окружающая среда и развитие" (Рио-де-Жанейро, 1992г.). В принятой Декларации указывалось, что внимание стран должно быть сконцентрировано на праве человека на здоровую полноценную жизнь в гармонии с природой [19].

Одним из основных источников поступления чужеродных веществ в окружающую среду является сельскохозяйственное производство — применение химических средств защиты растений (ХСЗР), регуляторов роста, минеральных удобрений. Проблема применения ХСЗР мировым сообществом рассматривается как главная среди других глобальных проблем [15].

В отличие от других химических веществ пестициды вносятся в окружающую среду намеренно и в больших количествах, что создает реальную возможность для широкой циркуляции пестицидов в объектах окружающей среды. Многочисленные публикации указывают на связь между уровнем заболеваемости сельского населения, состоянием здоровья и физического развития детей и интенсивностью применения пестицидов [5–7, 10–13, 18]. Неправильное использование пестицидов и минеральных удобрений может отрицательно сказаться на пищевой и биологической ценности продуктов, снизить их качество, а в некоторых случаях, накапливаясь в них, может сделать просто опасными и вредными для использования.

В Армении экологические и гигиенические проблемы применения пестицидов возникли в 70-х годах [1–4, 9] и значительно обострились в последние годы. Это обусловлено тем, что в бывшем Советском Союзе действовала единая строго отлаженная система учета и контроля за производством, испытанием и применением ХСЗР в сельском хозяйстве, которая была построена на абсолютной централизации, строгом администрировании и распределении всех потоков пестицидов от их производства и/или закупа по импорту до непосредственного потребителя — бригады сельскохозяйственных рабочих и коллективных хозяйств. Система эта была оправдана существующей тогда административно-командной экономикой с ее всеохватывающей централизацией и распределением ресурсов. С распадом СССР и образованием новых независимых государств с рыночной экономикой возникли проблемы контроля и регулирования применения ХСЗР в сельском хозяйстве, обострились также вопросы здоровья населения и охраны окружающей среды. Эти проблемы существуют и в других бывших республиках, входивших в состав СССР [8, 14, 17]. Однако для Армении они приобретают особую остроту по ряду причин. Армения в годы СССР была одной из республик с наиболее интенсивным применением пестицидов, что связано с климато-географическими особенностями и местной спецификой сельскохозяйственного производства. Суммарная территориальная нагрузка пестицидов в Армении превышала среднесоюзные значения в 20 раз [16]. Кроме того, рес-

публика не располагает собственным производством ХСЗР и минеральных удобрений и целиком их импортирует. Причем, в СССР импорт пестицидов являлся монополией центральных органов, и в республике нет не только опыта, но даже нормативно-правовой базы, регламентирующей этот вид коммерческой деятельности. Необходимо отметить также, что в настоящий переходный период, когда реформируются не только экономика, но и все властные структуры, в процессе перераспределения зон ответственностей данный участок работы выпал из поля зрения всех министерств и ведомств, которые должны были осуществлять управление и контроль над применением пестицидов — министерства здравоохранения, экологии, сельского хозяйства. И, наконец, в связи с проведенной земельной реформой в сельском хозяйстве произошли коренные изменения — были расформированы все коллективные и государственные предприятия с квалифицированными кадрами и вертикальной подчиненностью. Прекратили деятельность не только районные организации объединения "Армсельхозхимия", но и работавшие непосредственно в хозяйствах главные агрономы и агрономы-специалисты по защите растений. Это были квалифицированные специалисты с высшим специальным образованием, которые несли ответственность не только за защиту урожая от вредителей и болезней, но и за правильное, безопасное применение ХСЗР и минеральных удобрений.

В условиях бесконтрольного и нерегулируемого ввоза и продажи пестицидов сомнительного качества в Армении складывается угрожающая экологическая ситуация, что обусловлено, с одной стороны, низкой покупательной способностью крестьян, которые не могут предложить реальную цену за качественный товар, и, с другой, — низкой производственной культурой и малограмотностью частного предпринимателя-фермера.

Для предотвращения дальнейшего ухудшения экологической обстановки требуется принятие срочных государственных мер. В первую очередь, необходимо создание правовой, законодательной базы — принятие закона о пестицидах с последующей разработкой единой системы регистрации, сертификации, учета и контроля используемых пестицидов, создание нормативно-методической документации по пестицидам, согласованной как с потребителями, так и санитарными органами.

К сожалению, предыдущий опыт, накопленный как учеными, так и практиками санитарной службы республики, в новых условиях недостаточен. Требуется новая система регулирования, которая будет действовать в условиях рыночной экономики и должна быть основана на совершенно иных принципах.

Усилия заинтересованных ведомств должны быть направлены также на решение таких организационных и экономических вопросов, как получение образцов продукции для проведения анализов, их механизмы и правовое регулирование, источники финансирования и платы. Очень важны также вопросы взаимодействия и взаимоотношений ряда контролирующих организаций, ведомственной подчиненности лабораторий, распределение ответственности между ними. Если раньше в проведении анализов отсутствовала финансовая заинтересованность, то сегодня в условиях свободного предпринимательства может появиться множество служб и организаций, претендующих на роль защитников интересов общества и природы. В этой связи потребуются тщательная разработка механизмов, с одной стороны, надежно охраняющих население от вредного влияния ХСЗР, и, с другой, — не допускающих неоправданного давления на производителя.

Другим важным аспектом проблемы являются вопросы экологического воспитания и образования потребителей ХСЗР и всего населения в целом. В Армении отсутствует система профессионального обучения фермеров. В условиях многочисленных мелких собственников на землю при отсутствии организованной квалифицированной службы защиты растений, низкой культуры производства важное значение приобретают вопросы воспитания экологической культуры, самосознания у всего населения, прежде всего у потребителей сельскохозяйственной продукции, общественные меры воздействия. Необходимо создание атмосферы неприятия незаконных, пусть даже и эффективных, мероприятий по защите растений. В этом отношении интересен опыт деятельности различных неправительственных организаций, в том числе таких, как "Green Peace", Общество защиты прав потребителей и др.

Таким образом, для преодоления сложившейся сложной ситуации, а также выполнения обязательств Армении перед мировым сообществом по ряду международных конвенций и договоров необходимо безотлагательное принятие энергичных мер на государственном уровне. В первую очередь — это создание законодательной базы и специализированного межведомственного органа, координирующего работу по управлению и контролю за применением пестицидов и наделенного соответствующими полномочиями. Перечисленные проблемы выполнимы, т.к. республика располагает достаточным научным потенциалом в области токсикологии и гигиены применения пестицидов.

Поступила 14.03.00

ЛИТЕРАТУРА

1. Айриян А.П. В сб.: Информационное обеспечение генетического мониторинга. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения в сельской местности. Ереван, 1979, с.74.
2. Айриян А.П. О социально-экологической очаговости болезней человека. Ереван, 1985.
3. Амбарцумян Г.Ш. Влияние пестицидов на состояние здоровья сельского населения Армянской ССР. Автореф. дис. докт. мед. наук. Киев, 1989.
4. Асатрян Р.С. В сб.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, 1971, с.315.
5. Безуглый В.П., Ткач Л.И., Ильина В.И., Байда Л.К. В сб.: Информационное обеспечение генетического мониторинга. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения в сельской местности. Ереван, 1979, с.77.
6. Борисенко Н.Ф., Хижняк Н.И. Гигиена и санитария, 1992, 1, с.47.
7. Вавилов Л.В., Василос А.Ф., Стратулат П.М. и др. Гигиена и санитария, 1993, 1, с. 49.
8. Великий В.И., Моложанова Е.Г. Мат. междунаучно-практ. конф. Киев, 1998, ч.2, с.40.
9. Геворкян С.Г., Габриелян А.Г. В сб.: Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. Киев, 1970, с.58.
10. Довжанский И.С., Герштейн Е.Г. Гигиена и санитария, 1994, 9, с.30.
11. Зинченко Д.В. Актуальные проблемы экогигиены и токсикологии. Мат. междунаучно-практ. конф. Киев, 1998, ч.1, с.120.
12. Золотникова Г.П. Гигиена и санитария, 1990, 5, с.59.
13. Майрапетян А.Х., Татевосян Н.С., Петросян М.С. и др. Мат. X Всероссийской конф. по медицинской географии с международным участием: Медицинская география на пороге XXI века. С.Пб., 1999, с.239.
14. Некрасова Л.С. Актуальные проблемы экогигиены и токсикологии. Мат. междунаучно-практ. конф. Киев, 1998, ч.1, с.196.
15. Окружающая среда и охрана здоровья. Европейская хартия и комментарии. I Европейская конф. по окружающей среде и охране здоровья. Копенгаген, 1990.
16. Польшенко В.И., Хижняк Н.И. Защита растений, 1989, 2, с.46.
17. Потапов А.И., Шицкова А.П., Ракитский В.Н. Гигиена и санитария, 1996, 3, с.33.
18. Чугунишина Н.В., Хасанова М.И. Гигиена и санитария, 1994, 1, с.19.
19. Earth Summit'92. The UN Conference on Environment and Development, Rio de Janeiro 1992, London Regency Press Inc., 1993.

УДК 614.2-083.53 (048)

**ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԳՈՐԾԵՆԹԵԶԻ, ԲՈՒԺԱԿԱՆ ՕԳՆՈՒԹՅԱՆ ՈՐԱԿԻ ԵՎ ՎԵՐՋՆԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔԻ ԲԱՐԵԼԱՎՄԱՆ ՀԻՄՆԱԽԴԻՐՆԵՐԸ
ԱՌՈՂՋԱԳԱՀԱԿԱՆ ԵՆԴԱՎՈՐՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ**

Ժ. Ա. Մահակյան

/ՀՀ ԱՆ Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ/
375051 Երևան, Կոմիտասի պող. 49/4

Բանալի բառեր, բուժօգնություն, արդյունավետություն, ինտենսիվություն, սկրինինգ, շուկա

Առողջապահական շուկայի ձևավորման արդի փուլում առողջապահության համակարգի առջև ծառացած բազմաթիվ խնդիրների շարքում առաջնահերթ է կարևորագույն տեղ են զբաղեցնում բժշկական անձնակազմի աշխատանքի արդյունավետության բարձրացման, բուժական օգնության որակի բարելավման և ցանկալի վերջնական արդյունքի՝ ձեռք բերման հարցերը:

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ցանկալի արդյունքի հասնելու հնարավորությունները մեծապես կախված են բժշկի կողմից կատարված աշխատանքի ծավալից, ցուցաբերած բուժական օգնության որակից և սպասվելիք վերջնական արդյունքին համարժեք տարբերակված վճարից: Ուստի, անհրաժեշտ է մշակել այնպիսի մեխանիզմներ, որոնք հնարավորություն կտան, յուրաքանչյուր դեպքում, օբյեկտիվորեն գնահատել և որոշել բժշկի կողմից կատարված աշխատանքի ծավալը, որակը, սպասվելիք վերջնական արդյունքը, ինչպես նաև, համարժեք վճարի չափը: Այդ առնչությամբ մեզ համար մատչելի հրապարակումներում տարբեր հեղինակների կողմից [1-9] առաջարկվում են աշխատանքի վճարման տարբեր մեթոդներ, որոնք իրենց նշանակությամբ գրեթե նույն նպատակն են հետապնդում, սակայն տարբեր են աշխատանքի գնահատման և ծախսերի հաշվարկման եղանակները, որոնց գիտական վերլուծությունից և արդյունավետության ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ ներկա պայմանների պահանջներին համապատասխան, անհրաժեշտ է հստակեցնել մի քանի էիմնահարցեր, որոնք կարևոր դեր ունեն առաջադրված խնդիրների լուծման համար: Դրանք են.

- աշխատանքի արտադրողականության խթանում
- աշխատանքի ինտենսիվության թույլատրելի սահմանի որոշում
- բուժական օգնության և բժշկական ծառայությունների քանակի և որակի հարաբերակցության օբյեկտիվ օրինաչափությունների սահմանում
- բուժօգնության և սպասարկումների որակի փորձաքննություն:

Միս այն խնդիրները, որոնք որոշակի դեր ու նշանակություն ունեն առողջապահական շուկայի ձևավորման ընթացքում, որպես աշխատանքի որակի նկատմամբ բժշկի շահագրգռվածությունը խթանող գործոն, ինչը մեր օրերում մեծ մաս բուժաշխատողների, մասնավորապես, բժշկների մոտ անտեսվում է և հիմնականում կապված է աշխատանքի որակի և աշխատավարձի չափի փոխկախվածության բացակայության հետ: Զննարկվող խնդրին վերաբերող հնարավոր արդյունքների ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ բժշկի աշխատանքի որակի, ծավալի և վերջնական արդյունքի գնահատման, ինչպես նաև կատարած աշխատանքին համարժեք վճարի մեծությունը որոշելու համար օգտագործում են աշխատանքային ստանդարտներ (նորմատիվներ), և քանի որ, ՀՀ առողջապահության համակարգում մինչև օրս գիտականորեն հիմնավորված, ըստ բժշկական մասնագիտությունների, աշխատանքային ստանդարտներ չեն կիրառվում, հետևաբար, տվյալ դեպքում կիրառելի ենք համարում Ռուսաստանյան Դաշնությունում (ՌԴ) ընդունված ստանդարտները [3]: Առաջարկվող մեթոդի հիմքում ընկած են՝ բժշկ-մասնագետի գիտելիքների մակարդակն ու արհեստավարժությունը, աշխատանքի և այցելուի նկատմամբ մասնագետի վերաբերմունքը, կատարած աշխատանքի ծավալը (աշխատանքային ստանդարտի համեմատությամբ), բուժական օգնության որակը՝ խստորոշման ճշտությունը և բուժման տակտիկայի ընտրության համարժեքությունը, ծախսված ժամանակը (ըստ նորմատիվի) և այլն:

Առաջնորդվելով վերը նկարագրված գաղափարով, առաջարկվում է բժշկ-մասնագետի աշխատավարձը հաշվարկելու համար օգտվել հետևյալ բանաձևից.

$$S = G \cdot V \cdot R \cdot Cr \cdot P(1)$$

որտեղ՝ S- աշխատավարձն է

G- վարձագուցակային հաստիքն է

V- կատարած աշխատանքի ծավալն է, ստանդարտի հաշվարկով

R- ռեալ ծախսված աշխատանքի ծավալի գործակիցն է

Cr- արտակարգ (էքստրենալ) ռեժիմում աշխատելու արտադրական անհրաժեշտության գործակիցն է

Icc- արտադրական ուղղման գործակիցն է
Qcc- որակական ուղղման գործակիցն է
P- արհեստավարժության գործակիցն է
 Աշխատանքի ծավալի (v) հաշվարկը կատարում են հաստիքներով, փաստացի կատարված աշխատանքի ծավալի հարաբերակցությամբ նորմատիվին, որի համար սահմանում են պայմանական հաշվարկային միավոր (1միավ. = 10րուպ.):

Ուսով ծախսված աշխատանքի ծավալի գործակիցը (R) հաշվարկում են ուղիղ կախվածությամբ աշխատանքի ինտենսիվության ռեժիմից:

Տարբերում են աշխատանքի ինտենսիվության ռեժիմի հետևյալ տեսակները՝

- կանոնավոր (կամ նորմալ) աշխատանքային ռեժիմ՝ աշխատանքի այնպիսի ինտենսիվություն, որի դեպքում կատարվում է մեկ լրիվ ստանդարտ (նորմատիվ)
- ինտենսիվ (կամ լարված) ռեժիմ, որի դեպքում ի հաշիվ ժամանակի ռացիոնալ օգտագործման, բժշկի փորձի և առանց ստանդարտի (նորմատիվի) տեխնոլոգիայից շեղումների կատարվում է առավել մեծ ծավալի աշխատանք
- կիսասկզբինգի ռեժիմ՝ աշխատանքի այնպիսի ռեժիմ, որի դեպքում ստանդարտի ոչ հիմնական տեխնոլոգիական օղակները պարզեցվում են, սակայն ռազմավարականները՝ կատարվում են որակով
- սկրինինգի ռեժիմ՝ աշխատանքի այնպիսի ինտենսիվություն, որի դեպքում ստանդարտի ոչ հիմնական տեխնոլոգիական օղակները և՛ պարզեցվում են, և՛ չեն կատարվում:

Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում սահմանում են աշխատանքի ինտենսիվության գործակից:

Այսպես՝

- կանոնավոր և ինտենսիվ ռեժիմների դեպքում աշխատանքի ինտենսիվության գործակիցը ընդունում են որպես ելակետային և սահմանում $=1,0$:
- Աշխատանքի առավել թույլատրելի ինտենսիվության ռեժիմը ($\max R1$) հանդիսանում է սահմանային ինտենսիվ և կիսասկզբինգ ռեժիմների միջև:
- Գերինտենսիվ ռեժիմների դեպքում (կիսասկզբինգ և սկրինինգ) աշխատանքի ինտենսիվության գործակիցը (R) փոքրանում է R1-ի մեծացմանը համապատասխան և հաշվարկում են հետևյալ բանաձևով՝ $R = \max R1 : R1$ գերինտենսիվ:

Հիշատակված ռեժիմներում գործակիցը սահմանում են ստանդարտի (նորմատիվի) տեխնոլոգիական օղակներին համապատասխան:

- Գերինտենսիվ ռեժիմում աշխատելու արտադրական անհրաժեշտության դեպքում, խթանող գործոնը հանդիսանում է Cr, որը սահմանում է հաշվարկում են հետևյալ դեպքերում՝
 - աշխատանքի երկարատև կատարման դեպքում (արձակուրդ, հիվանդություն և այլն) $Cr = (1-R) \cdot n + R \cdot T = N : 100\%$, որտեղ N հիմնարկի ղեկավարի կողմից պայմանագրով սահմանված փոխհատուցման %-ն է:
 - կարճաժամկետ և շտապ կարգով (cito) աշխատանքի լրացուցիչ ծավալի կատարման դեպքում $Cr = \frac{v(cito)}{v(common)} + 1$

- **Icc-** ն բնութագրում է բուժաշխատողի (բժշկի) վերաբերմունքն ինչպես՝ աշխատանքի, այնպես էլ այցելուների նկատմամբ և ստորաբաժանվում է բարձրացնող (կամ խրախուսական) և նվազեցնող (կամ տուգանքային) գործակիցների:

- Բարձրացնող գործակիցը սահմանում են բուժական և ախտորոշման գործընթացներում խախտումները կանխելու նպատակով, կապված հարակից ծառայությունների կողմից թույլ տրված կազմակերպչական սխալների հետ, ինչպես նաև, երիտասարդ մասնագետների պատրաստման, ուրիշին անձնական փորձի հաղորդման, նորագույն տեխնոլոգիաների և ապարատների յուրացման, նորարարության համար և այլն:
- Նվազեցնող գործակիցը սահմանում են աշխատանքային կարգապահության խանգարման, երկնային և դեմոտոլոգիայի չպահպանման, ծառայությունների թերի և ապարատորային ոչ ռացիոնալ օգտագործման, աշխատանքները ժամանակին չկատարելու, սանիտար-հակահամաճարակային ռեժիմի խախտումների, տեխնիկայի անվտանգությունը չապահովելու համար և այլն:

- **Qcc-** ն բնութագրում է կոնկրետ դեպքում աշխատանքի կատարման որակը, և մույնպես ստորաբաժանվում է բարձրացնող (կամ խրախուսական) և նվազեցնող (կամ տուգանքային) գործակիցների:

- Բարձրացնող գործակիցն, այս դեպքում, սահմանում են վերջնական արդյունքը բարելավող յուրաքանչյուր կոնկրետ որակյալ օգնության և հիվանդի կյանքի համար տագնապալից իրավիճակում կատարված յուրաքանչյուր բարձր որակի օգնության համար:
- Նվազեցնող գործակիցը սահմանում են յուրաքանչյուր ախտորոշման կուպիտ սխալի (բուժական գործընթացի վրա չազդող, բուժական գործընթացը վատացնող, մահվան ելքի

հանգեցնող), հաջորդական կապերի խանգարման, կանոնավոր և ինտենսիվ ռեժիմներում բուժական օգնության (կամ ծառայությունների) իրականացման տեխնոլոգիաների խախտման համար:

- P-ն հարաբերորեն հաստատուն մեծություն է և բնորոշում է յուրաքանչյուր բժշկի մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակը: Այն հաշվարկում են Qcc-ի հիման վրա որոշակի ժամանակահատվածի ընթացքում (ճամփա, 1 տարի):
- Բժշկի մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակի չափանիշները որոշում են ելնելով վիճակագրական տվյալների վերլուծությունից, աշխատանքային պայմաններից և վերջնական արդյունքից:

Բժշկի մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակի չափանիշները ըստ միջին Qcc-ի 6 ամիսների համար

Տարբերում են բժշկի մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակի հետևյալ չափանիշները

- որակագրվում 0,8-ից ցածր (1)
- ցածր մակարդակ 0,8-0,95(2)
- միջին մակարդակ 0,95-1,1 (3)
- առաջին մակարդակի արհեստավարժություն 1,1-1,3(4)
- երկրորդ մակարդակի արհեստավարժություն 1,3-1,5(5)
- արտակարգ արհեստավարժություն 1,5-ից բարձր (6)

Աշխատավարձի հաշվարկի օրինակներ (գերձայնային հետազոտության բաժանմունքի համար)

Երակետային տվյալներ (ըստ Ռ-ի ընդունված նորմատիվների)

- բժշկի ամենամսյա ծանրաբեռնվածությունը 1 հաստիքի դիմաց 816 միավոր գերձայնային հետազոտություն
- ամենօրյա ժամանակածախսը հետազոտություն կատարելու համար (5 օրյա շաբաթով) 6 ժամ 30 րոպե
- աշխատանքի առավել թույլատրելի ինտենսիվությունը (max R1) $R=1,0$ դեպքում կազմում է 1,96 հաստիք

Օրինակ 1

Բժիշկ Գ-ն 1 ամսվա ընթացքում կատարել է՝

- 1468,8 միավոր ծավալի (v) աշխատանք
- ամենօրյա հեղազոտական աշխատանքի համար ծախսել է 7 ժամ ($t=7$)
- կատարված աշխատանքի ծավալից 80 միավոր իրականացրել է չորսպ կարգով (cito)
- հայրենաբերել է 5 դժվար ախտորոշվող հիվանդություն, որի բուժման փակցիկան չի փոխվել ($Qcc=1,02$ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար)
- հայրենաբերել է 2 դժվար ախտորոշվող հիվանդություն, որոնց բուժման փակցիկան հիվանդի կյանքի համար կրիտիկական իրավիճակում փոխվել է ($Qcc=1,1$ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար)
- բժիշկը համարվում է արտակարգ արհեստավարժ ($P=1,5$)

Հաշվարկի ընթացքը

- կատարված աշխատանքի ծավալը հպարդքներով (Vg)
 $Vg=1468,8:816=1,8$
- ծախսված ժամանակը հապրդքներով (tg)
 $tg=7$ ժամ: 6 ժամ 30 րոպե=1,1
- աշխատանքի ինտենսիվությունը ($R1=Vg:tg=1,8:1,1=1,64$) համապատասխանում է ինտենսիվ ռեժիմին $R=1,0$
- աշխատանքի արտակարգ (էքստրենալ) ռեժիմի դեպքում արտադրական անհրաժեշտության գործակիցը
 $Cr=V(cito):v(common)+1=1,05$
- $Icc=1,0$
- $Qcc=1,02 \times 1,0 \times 2 \times 1,02 \times 1,02 \times 1,1 \times 1,1=1,33$
- $P=1,5$

Ընդհանուր $S=G \times 1,8(v) \times 1,0(R) \times 1,05(Cr) \times 1,0(Icc) \times 1,33(Qcc) \times 1,5(P)=G \times 3,77$

Օրինակ 2

Բժիշկ Խ-ն 1 ամսվա ընթացքում կատարել է՝

- 2448 միավոր ծավալի (v) աշխատանք
- ամենօրյա հեղազոտական աշխատանքի վրա ծախսել է 5 ժամ ($t=5$)
- 2 անգամ չախտել է հիվանդների ընդունելության ժամանակացույցը ($Icc=0,98$ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար)
- այցելությունից ունեցել է 1 հիմնավորված բողոք ($Icc=0,95$)

- թույլ է տրվել բուժման տակտիկայի վրա չազդող ախտորոշման 2 կոպիտ սխալ ($Qcc=0,99$ յուրաքանչյուր կոմկրեպ դեպքի համար)
- թույլ է տրվել բուժման տակտիկայի վրա ազդող ախտորոշման 1 կոպիտ սխալ ($Qcc=0,98$)
- ունի մասնագիտական միջին մակարդակ ($P=1,0$)

Հաշվարկի ընթացքը

$$Y_g = 2448 : 816 = 3,0$$

$$T_g = 5 \text{ ժամ} : 6 \text{ ժամ } 30 \text{րոպե} = 0,77$$

$$R1 = 3,0 : 0,77 = 3,9$$

$$R = \max R1 \text{ ինքնենք} : R1 = 1,96 : 3,9 = 0,5$$

$$Icc = 0,98 \times 0,98 \times 0,95 = 0,91$$

$$Qcc = 0,99 \times 0,99 \times 0,98 = 0,96$$

$$P = 1,0$$

$$L_{\text{նրհամենը}} S = Gx3,0(v)x0,5(R)x1,0(Cr)x0,91(Icc)x0,96(Qcc)x1,0(P) = Gx1,31$$

Այսպիսով, քերված օրինակներից երևում է, որ աշխատանքային հավասար պայմանների դեպքում, ամկախ կատարված աշխատանքի ծավալից, աշխատավարձի չափը մեծապես կախված է բժշկի կողմից ցուցաբերած բուժական օգնության, մատուցած ծառայությունների և վերջնական արդյունքի որակից: Առաջին դեպքում բժշկը նույն աշխատանքային պայմաններում և աշխատանքի ինտենսիվության միևնույն ռեժիմում կատարել է փոքր ծավալի աշխատանք (1,8 հաստիքի չափով), սակայն ցուցաբերել է որակական լավ ցուցանիշներ, այսինքն՝ աշխատանքի և այցելուների նկատմամբ եղել է ուշադիր, ժամանակը և առողջապահական միջոցները օգտագործել է ռացիոնալ, հիվանդությունների ախտորոշման ընթացքում կուպիտ սխալներ չի թույլ տվել, այցելուներից հիմնավորված բողոքներ չեն եղել, որի արդյունքում ստացել է 3,77 հաստիքին համարժեք աշխատավարձ: Մինչդեռ, երկրորդ բժշկը, որը կատարել է ավելի մեծ ծավալի աշխատանք (3,0 հաստիքի չափով), բայց ցուցաբերել է վատ որակական ցուցանիշներ, այսինքն՝ պատշաճ ուշադրություն չի դրսևորել աշխատանքի և այցելուների նկատմամբ, թույլ է տվել հիվանդությունների ախտորոշման 3 կոպիտ սխալ, 2 անգամ ձայնորել է հիվանդների ընդունելության ժամանակացույցը, այցելուներից եղել է 1 հիմնավորված բողոք և այլն, ինչի արդյունքում ստացել է մոտ 3 անգամ պակաս աշխատավարձ քան առաջին բժշկը:

Այսպիսով, մեր կողմից կատարված գրական ակնարկից պարզ է դառնում, որ առողջապահական շուկայի ձևավորման ընթացքում, ամկախ սեփականության ձևից, բուժաշխատողների աշխատանքի արդյունավետության բարձրացման (հիվանդությունների ժամանակին ու ճիշտ ախտորոշում, հիվանդների բուժման տակտիկայի ճիշտ ընտրություն և վերջնական արդյունքի որակի բարելավում) դժվարագույն խնդրի լուծման գործընթացում, որպես խոչընդոտող համգամաքներ, հանդես են գալիս 2 կարևորագույն գործոններ՝

- բուժաշխատողների մասնագիտական պատասխանատվությունը աշխատանքի և այցելուների (հիվանդների) նկատմամբ
 - բուժաշխատողների նյութական շահագրգռվածությունը տվյալ աշխատանքը պահանջվող որակով կատարելու համար:
- Հիշատակված գործոնների խթանման համար շատ հետազոտողների կողմից [7-9], ելնելով առողջապահության համակարգի կառուցվածքից, սեփականության ձևից և գործող համակարգի տեսակից, առաջարկվում են բազմաթիվ և տարբեր պայմաններ, մեր կարծիքով սակայն, առավել կարևորվում են չորսը՝
- բուժաշխատողների համար ամիրաժեշտ աշխատանքային պայմանների ստեղծումը (տեխնիկատեխնոլոգիական ապահովվածություն, բժշկական և գիտական տեղեկատվության ապահովում)
 - բուժաշխատողների մասնագիտական պատրաստվածության մակարդակը (բարձր արհեստավարժություն)
 - յուրաքանչյուր կոմկրեպ բուժաշխատողի աշխատանքի ինտենսիվության, ծավալի և որակի առարկայական փորձագիտական գնահատում
 - յուրաքանչյուր կոմկրեպ բուժաշխատողի կողմից կատարված աշխատանքին համարժեք աշխատավարձի չափի որոշում և վճարում:

Ընդունվել է 09.03.2000թ.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Գոլովսկոյ Բ. Վ. և համահեղ. Ռ-ի առողջապահություն, 6, 1996, էջ 26.
2. Ֆեդորովս Բ. Վ. և համահեղ. Ռ-ի առողջապահություն, 1, 1996, էջ 40.
3. Շիլովս Բ. Վ., Մուսակյան Լ. Մ. Ռ-ի առողջապահություն, 3, 1997, էջ 16.
4. Մակարովս Լ. Վ. Ռ-ի առողջապահություն, 6, 1997, էջ 50.
5. Կուլագինս Է. Բ., Վելդենակյայ Բ. Բ. Ռ-ի առողջապահություն, 5, 1998, էջ 36.
6. Գալկին Բ. Մ. և համահեղ. Ռ-ի առողջապահություն, 6, 1998, էջ 35.
7. Բելովենկո Ն. Ն., Կրասնոբակս Բ. Ռ-ի առողջապահություն, 7, 1999, էջ 21.
8. Կազման Մ. Վ. Առողջապահության էկոնոմիկա, 2-3/36, 1999, էջ 44.
9. Կալաշնիկով Վ. Վ. Մոցիալական հիգիենայի, առողջապահության և բժշկության պատմության պորտբլաններ, 2, 1999, էջ 43.

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

На диске 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.

INFORMATION FOR AUTHORS

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original clinical and experimental articles concerning the problems of fundamental and practical medicine, contemporary approaches to traditional and nontraditional methods of diagnosis, prophylaxis and treatment of diseases as well as the application of preparations and modern medical technique.

Design of the articles

1. Two copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It would be more preferable if the article were presented on a disk for IBM compatible computer (5,25", 3,5"), using Microsoft Word for Windows 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

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Алексанян Р.А., Галоян А.А. НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	3
Вартазарян Н.Д., Давтян Г.Л. МОРФОЛОГИЯ НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ.....	10
Мелконян М.М., Егиазарян С.Х., Симонян Р.М., Бабалян М.А., Саргсян А.С., Алексанян С.С., Симонян М.А. ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА-СОНИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА УРОВЕНЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ АКУСТИЧЕСКОМ СТРЕССЕ.....	16
Варданян А.Р., Геворкян Д.М., Агаджанов М.И., Симонян М.А. РЕГУЛИРОВАНИЕ ДЕЛЬТА-СОНИНДУЦИРУЮЩИМ ПЕПТИДОМ ЭНДОГЕННЫХ УРОВНЕЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ.....	20
Алексанян К.А. МИКРОВОЛНОВАЯ РЕЗОНАНСНАЯ ТЕРАПИЯ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО.....	23
Давтян Т.К. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ АДРИАМИЦИНА И ЕГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ.....	28
Бунятыян Ю.А. ТОКСИКОКИНЕТИКА НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ НИТРИФИКАЦИИ И ЕЕ ЗНАЧИМОСТЬ В ПРОЯВЛЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ.....	34
Варосян М.А., Енгибарян А.А., Бабалян С.Б. ВЛИЯНИЕ СРОЧНОЙ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ НА КОМПЕНСАТОРНУЮ ГИПЕРФУНКЦИЮ СЕРДЦА.....	39
Амирян Л.А., Симонян М.А., Овсепян Г.А., Боролян Р.Г. КОРРЕКЦИЯ АДАПТОГЕНОМ ВИТАЖЕН УРОВНЕЙ ЭНДОГЕННЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНОВ И ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	43
Григорян К.П. РАДИОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ АЦЕТИЛХОЛИНА.....	47

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Мириманова Р.П., Абгарян Н.Б., Тамазян А.М., Тохунц К.А., Айвазян Л.Г. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ.....	50
Нерсисова Л.С., Акопян Ж.И., Арутюнян А.В., Лызова С.Н. АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ И ИЗОФЕРМЕНТНОГО СПЕКТРА КРЕАТИНКИНАЗЫ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	54
Тумасян Л.Р. ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ КАРВЕДИЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТОЛИЧЕСКОЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ.....	58
Джанджапанян Л.Л. СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	62
Багдасарян Н.Г., Карапетян С.А., Барсегян Р.Г., Гарибян Н.И. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОРНИТИНКАРБАМОИЛТРАНСФЕРАЗЫ.....	66
Нариманян М.З., Паносян А.Г., Асланян Г.Л. КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА АЮРВЕДСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПУЛЬМОФЛЕКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ.....	69
Акунц В.Б. ФОРМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ПУТИ ИХ ИДЕНТИФИКАЦИИ.....	75
Казарян А.С. ВЛИЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ТРУДОВЫХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВА СТРОИТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ.....	79
Сохилян И.Г., Бадалян Д.Г. ПРОЦЕНТОЕ СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА С В ПИЩЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ.....	82
Саакян Ц.А., Гарибян Э.С. КОМПРЕССИРУЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ ПЛАСТИНКАМИ.....	84

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Татевосян А.Э. ПРОБЛЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕСТИЦИДОВ В АРМЕНИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	86
Саакян Ж.А. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПО УЛУЧШЕНИЮ ПРОЦЕССА ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И КОНЕЧНОГО РЕЗУЛЬТАТА В ХОДЕ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАННОГО РЫНКА.....	89

CONTENTS

THEORETICAL MEDICINE

<i>Alexanian R.A., Galoyan A.A.</i> NEUROHUMORAL REGULATION OF CORONARY BLOOD CIRCULATION.....	3
<i>Vartazaryan N.D., Davtyan G.L.</i> MORPHOLOGY OF PALATINE TONSILS AT ASYMPTOMATIC STREPTOCOCCAL INFECTION	10
<i>Melkonyan M.M., Eglazaryan S.Kh., Simonyan R.M., Babayan M.A., Sargsyan A.S., Alexanyan S.S., Simonyan M.A.</i> THE EFFECT OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE ON THE LEVEL OF METALLOPROTEINS IN THE RAT BLOOD AT ACUTE ACOUSTIC STRESS.....	16
<i>Vardanyan A.R., Gevorkyan D.M., Aghadjanov M.I., Simonyan M.A.</i> DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE REGULATION EFFECT ON THE LEVELS OF ENDOGEN METALLOPROTEINS AND GLUCOSE IN RAT BLOOD DURING ALLOXANIC DIABETES	20
<i>Aleksanian K.A.</i> MICROWAVE RESONANCE THERAPY AS AN ANTICANCER AGENT	23
<i>Davtyan T.K.</i> ANTITUMOR ACTIVITY OF ADRIAMICYN AND ITS METAL COMPLEXES	28
<i>Bunyatyany Y.A.</i> TOXICOKINETICS OF SOME NITRIFICATION INHIBITORS AND ITS SIGNIFICANCE IN EXHIBITION OF TOXIC INFLUENCE	34
<i>Varosyan M.H., Yengibarian A.A., Babayan S.B.</i> INFLUENCE OF FAST ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE ON HEART COMPENSATORY HYPERFUNCTION	39
<i>Amiryan L.A., Simonyan M.A., Hoveyan G.A., Boroyan R.G.</i> CORRECTION OF BLOOD ENDOGENOUS METALLOPROTEINS AND LIPID PEROXIDE OXIDATION LEVELS IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION BY ADAPTOGENE VITAJEN.....	43
<i>Grigorian K.P.</i> RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF STRUCTURAL ANALOGUES OF ACETYLCHOLINE	47

CLINICAL MEDICINE

<i>Mirmanova R.P., Abgaryan N.B., Tamazian A.M., Tokhunts K.A., Aivazian L.G.</i> THE EFFECTIVENESS OF CERTAIN HORMONAL PREPARATIONS FOR CONSERVATIVE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIES	50
<i>Neresova L.S., Hakopian J.I., Harutyunyan A.V., Lyzlova S.N.</i> ADAPTATIONAL ALTERATIONS OF CREATINE KINASE ACTIVITY AND ISOENZYME SPECTRUM DURING PREGNANCY	54
<i>Tumasyan L.R.</i> EVALUATION OF THE EFFECT OF CARVEDILOL ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS IN IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY	58
<i>Janjapyan L.L.</i> STRESS ECHOCARDIOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE	62
<i>Bagdassaryan N.A., Karapetyan S.A., Barseganyan R.G., Garibyan N.I.</i> THE CLINICO-DIAGNOSTICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF ORNITHINOCARBAMOYL TRANSFERRASE ACTIVITY	66
<i>Narimanian M.Z., Panosian A.G., Aslanian G.L.</i> A CLINICAL STUDY OF AN AYURVEDIC DRUG PULMOFLEX IN BRONCHIAL ASTHMA	69
<i>Akounts V.B.</i> FORMS OF ALLERGIC ASTHMA IN CHILDREN AND THE WAYS OF THEIR IDENTIFICATION	75
<i>Kazaryan A.S.</i> THE INFLUENCE OF PROFESSIONAL WORKING FACTORS OF THE FERRO-CONCRETE PRODUCTION ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION	79
<i>Sokhikyan I.G., Badalyan D.G.</i> PERCENTAGE CONTENT OF C VITAMIN IN MEAL PLANTS.....	82
<i>Sahakyan Ts.A., Gharibyan E.S.</i> A COMPRESSIVE DEVICE FOR SURGICAL TREATMENT OF LONG BONES' DIAPHYSAR FRACTURES WITH PLATES	84

SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES

<i>Tatevosyan A.E.</i> MANAGEMENT AND CONTROL PROBLEMS OF PESTICIDES APPLICATION IN ARMENIA IN MODERN CONDITIONS.....	86
<i>Sahakyan Zh.A.</i> MAIN PROBLEMS OF THE DIAGNOSTIC PROCESS, HEALTH CARE QUALITY AND FINAL RESULT IMPROVEMENT DURING THE HEALTH CARE MARKET FORMATION.....	89