

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

Редакционный совет

Р.А. Абрамян, Ю.Т. Алексанян, В.А. Аствацатрян, А.С. Баблоян, 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 *V.P. Hakopian*
Assistant editors *A.V. Zilfian, K.G. Adamian*
Secretary-in-chief *E.A. Ohanian*
V.G. Apoyan, S.Kh. Avdalbekian, V.V. Fanardjian, S.S. Gambarov,
V.M. Haroutyunian, R.P. Stamboltian

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

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՆԵՐՍԻՍԻԱՆԻ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ 70

ԵՎ ՀՀ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿԱԴՐԵՐԻ ՂԱՏԱՍՍՏՐԱՆ

80-ԱՄԹԱ ՏԱՐԵԼԻՅԸ

Յոթ փասնամյակ է արդեն, որ, լինելով հայոց միջնադարյան կրթամշակութային փառապանծ կենտրոնների ավանդների շարունակողն ու զարգացնողը, Երևանի Մ. Ներսիսյան անվան պետական բժշկական համալսարանը պարզվելով որ պարասխանաբարություն է կատարում իր վսեմ առաքելությունը բժշկական կադրերի պատրաստման, բժշկագիտության և առողջապահության զարգացման հույժ կարևոր գործում: Երևանի պետական բժշկական այսօր էլ իր ձեռքում է պահում մեր ժողովրդի առողջության պահպանմանն ուղղված կրթության լուսավոր ջանքը: Նրա հիմնադրումը մեր ազգի նորագույն պարսության ամենաեռանդավոր երևույթներից է:

Աշխարհի հնագույն գրապահոցներից մեկի՝ Մադենադարանի մագաղաթյա էջերը հավաստում են, որ աշխարհում առաջինը քրիստոնեական կրոն ընդունած հայաստանցիների Նաիրյան թագավորությունում, ի թիվս այլ բազմաթիվ գիտությունների, գոյություն է ունեցել նաև մարդկանց բուժելու արվեստը: Այն իր ծաղկումն ու զարգացումն է ապրել առավելապես միջին դարերում: Գրիգոր Մագիստրոսը (11-րդ դար), Մխիթար Ներսիսը (12-րդ դար), Գրիգորիսը (13-րդ դար), Ամիրդովլաթ Ամասիացին (15-րդ դար) եղել են միջնադարյան Հայաստանի նշանավոր բժիշկներ, որոնց գրած բժշկարանները դասագիրք են ծառայել ապագա սերունդներին:

Աներկրայորեն Մ. Ներսիսյան անվան հետ է կապված գիտական բժշկության սկզբնավորումը միջնադարյան Հայաստանում: Նրա ինքնադիպ բժշկագիտական երկի՝ «Ջերմաց մխիթարություն» բժշկաբանի գիտական բնորոշումը դուրս է գալիս ազգային սահմաններից և դառնում միջնադարյան բժշկագիտության նվաճումներից մեկը:

Իր ամենաճակատագրական փորձերից մեկում, Սանահինի, Տաթևի, Անիի, Հադ-պարի, Գլաձորի համալսարաններ ունեցած ու կորցրած ժողովուրդը՝ քսաներորդ դարի սկզբներին, երբ Հայաստանը անկախություն ձեռք բերեց և վերականգնեց դարեր առաջ կորցրած պետականությունը, պետության հեգեմոնիայի առաքյալ կրկին դարձավ հոգևոր կյանքի զարգացումը և 1919 թվականին բացեց իր նոր համալսարանը, որի համակազմում 1920թ. բացվեց բժշկական ֆակուլտետը:

Հայկական ԽՍՀ ժողովուրդների 1922թ. մարտի 15-ի որոշմամբ ստեղծվեց Երևանի պետական համալսարանի բժշկական ֆակուլտետը: Հիմնադրումից անմիջապես հետո այն դարձավ բժշկագիտության հզոր մի օջախ: Երկրի ծայրաստիճան քայքայված պայմաններում, երբ բացակայում էին կյանքի ու կենցաղի կազմակերպման ամենաարդարական հնարավորությունները, երբ մոլեգնում էին սովն ու համաճարակը, հայ մարտիրոսականության և իշխանության ներկայացուցիչները մեծ նվիրումով առասելի ջանքեր էին գործադրում բժշկական բարձրագույն դպրոց հիմնելու ուղղությամբ: Բժշկական ֆակուլտետը՝ քիզադրված էր համալսարանի բախում գրեթե փոքրիկ փոխադրում, որը եղել էր նախկին սեմինարիայի բակնիքի: Բժշկական ֆակուլտետի գործունեության բարելավման համար զգալի աշխատանքներ կատարեցին հանրապետության առժողով Ս. Լազարևը, լուսժողով Մ. Մանուկյանը, համալսարանի ռեկտոր Հ. Հովհաննիսյանը, ֆակուլտետի առաջին ղեկան՝ Մ. Կամսարականը, ամբիոնների վարիչներ՝ Վ. Արծրունին, Գ. Արեշյանը, Լ. Հովհաննիսյանը, Ս. Իսահակյանը և ուրիշներ: Դասախոսական կադրերի պակասը լրացնելու նպատակով Հայաստան հրավիրվեցին Հ. Զեյնկը, Հ. Գաբրիելյանը, Ա. Մելիք-Արամյանը, Ա. Արզումանյանը, Գ. Մեղնիկյանը, Խ. Արխիպյանը, Լ. Զգնալարյանը և ուրիշներ, որոնք հիմնադրեցին ամբիոններ:

1930թ. բժշկական ֆակուլտետի բազայի վրա հիմնադրվեց Երևանի պետական բժշկական ինստիտուտը, որը կարճ ժամկետում դարձավ հանրապետությունում բժշկական կադրերի պատրաստման դարբնոց:

1922-27թթ. ընթացքում հիմնականում ավարտվեց բժշկական ֆակուլտետի ինչպես տեսական, այնպես էլ կլինիկական ամբիոնների կազմավորումը, ընդ որում ոչ թե միանգամից, այլ աստիճանաբար՝ կապված ուսումնական պլանների իրականացման հաջորդականության հետ: 1930թ. ֆակուլտետն արդեն համալրված էր բժշկական բուհին անհրաժեշտ ավելի քան 30 ամբիոններով:

Հայաստանում բժշկական կադրերի պատրաստման պարմության մեջ նոր էջ գրվեց 1927թվականին. բժշկական ֆակուլտետը Կովկասի շրջանավարտները (32 բժիշկ): Պետական պատրաստման բժշկական ֆակուլտետը, չնայած իր համեմատ կարողություններին և շրջանավարտների ոչ մեծ թվին, իր գործունեության 8 տարիների ընթացքում նշանակալից դեր խաղաց հանրապետության առողջապահության համակարգը բժշկական կադրերով ապահովելու գործում:

Բժշկական ինստիտուտը (1995 թվականից՝ համալսարանը) իր գոյության 70 տարիների ընթացքում ոչ միայն Հայաստանի ապահովեց անհրաժեշտ թվով բարձրորակ բժշկական կադրերով, այլև մեծաթիվ բժիշկներ պատրաստեց ԽՍՀՄ մյուս հանրապետությունների ու արտասահմանյան քաղաքներ երկրների համար:

Բժշկական ինստիտուտի առաջին ռեկտորն էր (այն ժամանակ՝ ղեկավարը) Հակոբ Հովհաննիսյանը, որը մինչ այդ՝ 1922-30 թթ. ղեկավարում էր Երևանի պետական համալսարանը:

Մինչև 1931թ. ինստիտուտն ուներ միայն բուժայրոճֆիլակրիկ ֆակուլտետ, իսկ 1931-32 ուսարարում բացվեց նաև սանիտարա-հիգիենիկը: Վերջինիս նպատակն էր հանրապետության համար պատրաստել նաև սանիտարական բժիշկներ ու համաճարակաբաններ, որոնց կարիքը խիստ մեծ էր այդ տարիներին:

Հիմնադրման պահից ինստիտուտում ուսուցումը կադրավում էր միայն մայրենի լեզվով: Նկատի ունենալով, որ Երևանի բժշկական ինստիտուտը ընդունվելու ցանկություն ունեին ինչպես Հայաստանի, այնպես էլ հարևան հանրապետությունների ժուռական կրթությամբ հայազգի երիտասարդներն ու աղջիկները, 1939թ. բացվեց բուժայրոճֆիլակրիկ ֆակուլտետի ժուռական բաժինը:

1931-32 ուսարարում շահագործման հանձնվեց անարտմիական մասնաշենքը, որի մի մասը կառուցվել էր դեռևս 1927թ., և այնտեղ տեղափոխվեցին մորֆոլոգիական պրոֆիլի և դարական բժշկության ամբիոնները: 1939թ. կառուցվեց նաև կենտրոնական, այսպես կոչված կենսաքիմիական մասնաշենքի մի մասը, որտեղ տեղավորվեցին քիմիական ամբիոնները և ինստիտուտի վարչակազմը:

Ինստիտուտի պարմության մեջ առանձնահատուկ հիշարժան է 1936 թվականը, երբ, նկատի առնելով բուհի աճը և կադրային ներուժը, վերջինիս արենախոսությունների պաշտպանության և գիտությունների թեկնածուի, այնուհետև (1944թ.) նաև դոկտորի գիտական աստիճաններ շնորհելու իրավունք տրվեց: Դոկտորական արենախոսություններ պաշտպանեցին Բ.Ա. Ֆանարջյանը, Լ.Ա. Հովհաննիսյանը, Մ.Ա. Մելիք-Ազատյանը, Հ.Զ. Բունիաթյանը, Ա.Բ. Ալեքսանյանը, Շ. Մ. Մաթևոսյանը, Լ.Ա. Հարությունյանը, Ս.Ս. Շարիմանյանը, որոնք հետագայում դարձան Խորհրդային Միության և նրա սահմաններից դուրս մեծ ճանաչում ստացած վաստակաշատ գիտնականներ և երկար տարիներ գլխավորեցին ինստիտուտի համալսարանական ամբիոնները:

Մտալիկյան բնարարքներն իրենց խոր կնիքը դրեցին նաև բժշկական ինստիտուտի գործունեության վրա՝ խաթարելով նրա բնականոն գործընթացը: 1937թ. մեկը մյուսի հետևից անհիմն մեղադրանքներով ձերբակալվեցին և արտաքին ինստիտուտի տնօրեններ Հ. Հովհաննիսյանը, Ա. Շահվերդյանը, ինչպես նաև պրոֆեսորներ Գ. Տեր-Հակոբյանը, Հ. Միրզա-Ավագյանը և ուրիշներ, որոնք հետագայում արդարացվեցին, և վերականգնվեց նրանց բարի անունը:

Բժշկականի դասախոսական անձնակազմին ու սաներին դժվարին փորձություն էր սպասվում Հայրենական մեծ պատերազմի տարիներին: Այսօր արդեն, պատերազմի հաղթական ավարտից տասնյակ տարիներ անց, կարելի է միանշանակ ու վստահաբար ասել, որ ինստիտուտի կուկերիլը պատվով դուրս եկավ այդ փորձությունից և իր արժանի ներդրումն ունեցավ Մեծ հաղթանակում:

Բժշկական ինստիտուտը օրինակելի կրթօջախ լինելուց բացի եղել և շարունակում է մնալ բժշկագիտական մրցի գարգացման կենտրոն: Դեռևս սկսած 1935 թվականից, ինստիտուտում պարբերաբար ու կանոնավոր հրավիրվել են գիտական նստաշրջաններ, որոնք շարունակվել են նույնիսկ պատերազմական ծանր տարիներին: Պատերազմի ավարտից ընդամենը մի քանի ամիս անց՝ 1945թ. նոյեմբերին, կազմակերպվեց նոր՝ հեղափոխական 16-րդ գիտական նստաշրջանը: Հարկ է նշել, որ դրանք ընթանում էին հետաքրքիր ու գիտական բարձր մակարդակով, զեկուցումների բազմակողմանի ու սկզբունքային քննարկումներով:

Ուսանողների մեջ գիտահետազոտական աշխատանքների հմտություններ զարգացնելու և ապագա գիտամանկավարժական կադրեր պատրաստելու նախապայմաններ ստեղծելու նպատակով 1947թ. հիմնադրվեց ուսանողական գիտական ընկերությունը, որը հետագայում կոչվեց հայ մեծանուն բժիշկ և գիտնական Լ.Ա. Օրբելու անունով: Ինստիտուտի ՈւԳԸ-ն անցել է կատարելագործման ու զարգացման երկար ու բեղմնավոր ուղի՝ ամբիոններին կից գործող առանձին խմբակներից վերածվելով գիտական լուրջ կազմակերպության: Ինստիտուտի ներկա ամբիոնների վարիչներից, պրոֆեսորներից ու դոցենտներից շատերն իրենց սկզբնական գիտական մկրտությունն ստացել են ՈւԳԸ խմբակներում:

Բժշկական ինստիտուտի կյանքում ուշադրության արժանի և անսահման մեծ իրադարձություն տեղի ունեցավ 1957 թվականին: Միջուռաբախյա երիտասարդության ներկայացուցիչները հնարավորություն ստացան մայրենի լեզվով բարձրագույն բժշկական կրթություն ստանալ մայր հայրենիքում: Ստեղծվեց արտասահմանցի ուսանողների բաժինը, և սփյուռքի տարբեր գաղթօջախներից ժամանած հայազգի բազմաթիվ երիտասարդներ կարողացան ձեռք բերել բժշկի մասնագիտություն: 1987 թվականից ինստիտուտում սկսեցին սովորել նաև արտասահմանցի այլազգի ուսանողներ (արաբներ, հնդիկներ, պարսիկներ և այլն): Առ այսօր Երևանի բժշկական ավարտել են արտասահմանցի ավելի քան 1400 քաղաքացիներ:

Այժմ համալսարանում սովորում են 18 երկրներից, այդ թվում՝ Սիրիայից, Նոկաստանից, Լիբանանից, Իրանից, Հունաստանից, ԱՄՆ-ից, Չինաստանից, Բրազիլիայից ժամանած ավելի քան 600 արտասահմանցի քաղաքացիներ: Համալսարանը սերտ կապեր է հաստատել նախկին շրջանավարտների, ինչպես նաև ԱՄՆ-ի, Սիրիայի, Լիբանանի հայկական բժշկական ասոցիացիաների հետ: Մեր նախկին սաներից շատերը դարձել են անվանի բժիշկներ և առողջապահության կազմակերպիչներ՝ իրենց երկրներում առավել բարձրացնելով Երևանի պետական բժշկական համալսարանի հեղինակությունը:

Ինստիտուտում 1958 թվականից հրապարակվում է «Ապագա բժիշկ» բազմադարձակ նակը՝ ուսանողների բարեկամն ու խորհրդատուն: Թերթի էջերում պարբերաբար լուսաբանվում են բուհական կյանքին առնչվող զանազան հարցեր, վեր են հանվում աշխատանքում տեղ գտած թերությունները, տպագրվում են դաստիարակչական, ճանաչողական, բժշկաէթիկական ու պարմական բնույթի հետաքրքիր հոդվածներ: Դրվարանքի է արժանի ուսանողական խորհրդարանի նախաձեռնությամբ հանրապետությունում միակ ուսանողական «Medicus» ամսաթերթի հրապարակությունը, որտեղ ուսանողները հանդես են գալիս հետաքրքիր հրապարակումներով և առաջարկություններով:

Իր գործունեության ողջ ժամանակաշրջանում բժշկական կադրերի պատրաստմանը զուգընթաց ինստիտուտը զբաղվել է նաև պրակտիկ բժիշկների մասնագիտացման ու որակավորման բարձրացման խնդիրներով: Այդ աշխատանքներն առավել նպատակասլաց և կանոնակարգված կազմակերպելու նպատակով 1958թ. ինստիտուտում ստեղծվեց բժիշկների կատարելագործման ֆակուլտետ, որի բազայի վրա էլ 1963թ. հիմնադրվեց բժիշկների կատարելագործման Երևանի համամիութենական ինստիտուտը (ներկայումս՝ Առողջապահության ազգային ինստիտուտ):

Մինչև 50-ական թվականների վերջը բժշկական ինստիտուտը պատրաստել է շուրջ 5000 բժիշկ երկու հիմնական (բուժական գործ և սանիտարական բժիշկ) մասնագիտություններով: Քանակական առումով այդ խնդիրը ինչ-որ չափով կարելի էր լուծված համարել: Սակայն հանրապետությունը մեծ կարիք ուներ մանկաբույժների ու սրտամարդկաների: Նկարի ունենալով վերոնշյալը, 1958թ. կազմակերպվեց մանկաբուժական, իսկ 1961-ին՝ սրտամարդկաբուժական ֆակուլտետները՝ համապատասխան մասնագիտական ամբիոններով:

Համալսարանի մասնագիտացված ստորաբաժանումը՝ կենսորոնական գիտահետազոտական լաբորատորիան (ԿԳՆԼ) հիմնադրվել է 1964 թ.: 1992թ. ԿԳՆԼ-ն վերակազմավորվեց գիտահետազոտական կենտրոնի (ԳՆԿ), որն այժմ համալսարանում գործում է որպես ինքնուրույն ստորաբաժանում:

Բժշկական ինստիտուտի կյանքում տեղի ունեցած կարևոր ու հիշարժան իրադարձություններից մեկն էլ 1972թ. դեղագիտական ֆակուլտետի հիմնումն էր, որը նշանակալի դեր խաղաց հանրապետությունը դեղագիտական բարձրորակ կադրերով ապահովելու գործում: Եվ, վերջապես, 1975թ. ստեղծվում է նախապատրաստական բաժանմունքը, որը խորհրդային տարիներին համալրվում էր արտադրությունից եկած և բանակից զորացրված երիտասարդներով: Այսօր այդ բաժանմունքում սովորում են արտասահմանյան երկրների այլազգի քաղաքացիները և համապատասխան ծրագրով նախապատրաստվում են համալսարան ընդունվելու համար:

Երևանի բժշկականը իր գոյության բոլոր տարիներին պատրաստել է ավելի քան 24.000 բժիշկ, որոնցից 1.400-ը արտասահմանյան 26 երկրների քաղաքացիներ են: Համալսարանի շրջանավարտներից շատերը դարձել են հանրահայտ գիտնականներ, առողջապահության հմուտ կազմակերպիչներ, գիտահետազոտական կենտրոնների, ինստիտուտների տնօրեններ ու գիտական բազմամարդ դպրոցների ղեկավարներ ու ակադեմիկոսներ:

Նախկին ԽՍՀՄ գերագույն խորհրդի նախագահությունը ժողովրդական առողջապահության համար որակյալ մասնագետների պատրաստման և բժշկական գիտությունների զարգացման գործում ծառայությունների համար 1980թ. դեկտեմբերի 15-ի հրամանագրով Երևանի պետական բժշկական ինստիտուտին պարգևատրեց Աշխատանքային կարմիր հիշի շքանշանով:

Ընդառաջելով մեր բուհի ուսանողների և աշխատակիցների ցանկությանը՝ ՄԿՆՊՆ-ի նախարարների խորհուրդը 25.05.1989թ. որոշմամբ Երևանի բժշկական համալսարանը՝ անվանակոչեց միջնադարի մեծ բժշկապետ ու մտածող Մ. Ներսիսյանի անունով:

Բժշկական համալսարանի ուսանողության ու դասախոսների համար՝ քաղաքացիական ու մասնագիտական պարզի դրսևորման մեծ փորձություն եղավ 1988թ. դեկտեմբերից մինչև երկրաշարժը: Առանց երկմտանքի կարելի է արձանագրել, որ այդ ծանր օրերին՝ անպագա բժիշկները գրկվեցին իրենց կոչման բարձրության վրա, ցուցաբերեցին բժշկական պարզի, արիության ու մարդասիրության դրսևորման փայլուն օրինակներ:

Երևանի պետական բժշկական համալսարանի զարգացման պարամության մեջ առանձնահատուկ նշանակություն ունի վերջին տասնամյակը: Այդ ժամանակահատվածը, չնայած անցումային շրջանին բնորոշ օբյեկտիվ լուրջ դժվարությունների, բժշկական համալսարանի համար վստահաբար կարելի է համարել ուսումնական գործընթացի բարեփոխումների, տեխնիկական հագեցվածության և միջազգային համագործակցության ընդլայնման ժամանակաշրջան: Բժշկականի վերելքն ավելի ընդգծվեց 1996 թվականից հետո, երբ հանրապետության սոցիալ-տնտեսական կյանքը սկսեց աստիճանաբար վերակենդանանալ ու նկատելիորեն ակտիվացան համալսարանի կապերը արտասահմանյան երկրների առաջատար բժշկական կենտրոնների հետ:

1999-2000 ուստարում կատարվեց ֆակուլտետների միավորում: Բուժական, մանկաբուժական ու բժշկականինսարգելման ֆակուլտետները միավորվեցին՝ որպես մեկ՝ ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի:

Բժշկական համալսարանի հետխորհրդային շրջանի պարամության մեջ տեղի ունեցած իրադարձություններից իր կարևորությամբ առանձնահատուկ տեղ է զբաղում ռազմաբժշկա-

կան ֆակուլտետի բացումը: Ըստ արժանվույն գնահատելով մեր նորանկախ պետության համար ֆիզիկապես ամուր, առողջ ու մարտունակ բանակ ունենալու, ինչպես նաև բանակը բարձրորակ զինվորական բժշկներով ապահովելու կարևորությունը՝ ՀՀ կառավարության որոշմամբ 1994թ. բժշկական համալսարանի ռազմական պատրաստականության ամբիոնի բազայի վրա հիմնադրվեց և այսօր էլ հաջողությամբ գործում է ռազմաբժշկական ֆակուլտետը: Անցած 6 տարիների ընթացքում համալսարանի ղեկավարության ու ՀՀ պաշտպանության նախարարության համատեղ ջանքերով ֆակուլտետը վերածվեց ժամանակակից ռազմաբժշկական օրինակելի ուսումնական ստորաբաժանման:

Ներքուհական աշխատանքների կազմակերպման գործում մեծ է ուսանողական խորհրդարանի դերը: Վերջինս կազմավորվել է 1992թ. մեր համալսարանի ուսանողների նախաձեռնությամբ և առաջին նմանափայ երիտասարդական կառույցն է հանրապետության բուհական համակարգում:

Զանի որ ԽՍՀՄ կազմալուծման հետևանքով բժշկականի դասախոսները զրկվեցին նախկին միության կենտրոնական քաղաքներում որակավորման բարձրացման հնարավորություններից, 1997թ. բժշկական համալսարանում կազմավորվեց ու հաջողությամբ գործում է «Դասախոսների որակավորման բարձրացման» դասընթացը:

Երևանի պետական բժշկական համալսարանը իր գործունեության ողջ ժամանակաշրջանում բարձրորակ բժշկական կադրեր պատրաստելուց բացի լուրջ ուժանրակշիռ ներդրում է ունեցել խորհրդային ու համաշխարհային բժշկագիտության զարգացման ասպարեզում: Բժշկականի գիտնականները հանդես են եկել մի շարք նորարարական առաջարկներով, որոնց ներդրումը գործնական առողջապահության մեջ նպաստել է հիվանդների բուժման ու հիվանդությունների կանխարգելման հիմնախնդիրների լուծմանը: Բժշկական համալսարանի գիտնականների նվաճումները ակնառու են տեսական ու կիրառական բժշկության բոլոր բնագավառներում: Նրանց ղեկավարությամբ ու ակտիվ մասնակցությամբ Հայաստանում ստեղծվել են բժշկագիտության մի շարք ճյուղեր, այդ թվում բժշկական մանրէաբանություն, համաճարակաբանություն, ռենտգենաբանություն, ակտաբանական անատոմիա, նյարդավիրաբուժություն, սրտաբանություն և այլն: Զգալի են մեր գիտնականների ծառայությունները նաև վիրուսաբանության, կենսաքիմիայի, իմունաբանության, դեղաբանության, մակաբուծաբանության և բժշկագիտության այլ ճյուղերի զարգացման բնագավառներում:

Գոհունակությամբ պետք է նշել մի խումբ ականավոր գիտնականների գիտամանկավարժական արգասաբեր գործունեությունը դուրս է եկել Երևանի պետական բժշկական համալսարանի շրջանակներից: Տարբեր ժամանակաշրջաններում նրանք առողջապահության բնագավառում հատուկ ստորաբաժանումների (ծառայություն, վարչություն և այլն) ձևավորման ուղղությամբ հսկայական կազմակերպչական աշխատանքներ են փարել, որոնք վերակազմավորվել են և այժմ Հայաստանի գիտությունների ազգային ակադեմիայի և առողջապահության համակարգերում գործում են որպես ինքնուրույն հաստատություններ և պարվով կրում նրանց անունները. ինչպես՝ կենսաքիմիայի ինստիտուտը՝ ակադեմիկոս Հ. Խ. Բունիաթյանի, նուրբ օրգանական քիմիային ինստիտուտը՝ ակադեմիկոս Լ. Լ. Մնջոյանի, սրտաբանության ինստիտուտը՝ ակադեմիկոս Լ. Ա. Հովհաննիսյանի, համաճարակաբանության, վարակաբանության և մակաբուծաբանության ինստիտուտը՝ ակադեմիկոս Ա. Բ. Ալեքսանյանի, ուռուցքաբանության գիտահետազոտական կենտրոնը՝ ակադեմիկոս Վ. Բ. Ֆանարյանի, Առողջապահության ազգային ինստիտուտը՝ ակադեմիկոս Ս. Խ. Ավդաբեկյանի, արյունաբանության և արյան փոխներարկման ինստիտուտը՝ պրոֆեսոր Ռ. Օ. Յուլյանի, վնասվածքաբանության և օրթոպեդիայի ինստիտուտը՝ պրոֆեսոր Խ. Ա. Պետրոսյանի, կուրորպաբանության և ֆիզիոթերապիայի ինստիտուտը՝ Ա. Ա. Հակոբյանի անունով:

Բարձրագույն կրթությամբ բժշկական կադրերի պատրաստման և բժշկագիտության տարբեր բնագավառների զարգացման գործում անգնահատելի ծառայություններ ունեն համալսարանի ռեկտորները, որոնց ջանքերի շնորհիվ ասպիճանաբար ընդլայնվել են ուսումնական և գիտական բազաները, ամբիոններն ու լաբորատորիաները հարստացել են նորագույն բժշկական սարքավորումներով: Ռեկտորներից հարկապես պետք է առանձնացնել Վ. Միքա-

յեկանին, որը համալսարանի 70-ամյա պատմության ընթացքում միակ կինն էր, որին վստահվել էր այդ պարասխանաբար պաշտոնը: Հիշատակության են արժանի ռեկտորներ Ն. Նովիանիսյանը, Գ. Ղևոնդյանը, Ն. Նակոբյանը, Ս. Գալստյանը, Է. Գաբրիելյանը, Վ. Աստվածատրյանը, որոնց ղեկավարությամբ համալսարանը հասավ բացառիկ հաջողությունների և ձեռք բերեց մեծ հեղինակություն:

Համալսարանի կառուցվածքային ստորաբաժանումներում այսօր գիտահետազոտական արգասաբեր աշխատանք են կատարում ՏՏ ԳԱԱ չորս լսկադեմիկոսներ, ՌԴ ԲԳԱ երկու թղթակից-անդամներ, գիտությունների 115 դոկտոր, պրոֆեսորներ և 349 թեկնածուներ և դոցենտներ: Տարբեր փորհներին համալսարանում աշխատել են նախկին ԽՍՀՄ ԲԳԱ և Հայաստանի ԳԱ, ինչպես նաև ներկայումս ՏՏ ԳԱԱ և ՌԴ ԲԳԱ 17 ակադեմիկոսներ և թղթակից-անդամներ, ՏՏ գիտության և բարձրագույն դպրոցի 55 վաստակավոր գործիչներ:

1996-97 ուսումնական փարվանից համալսարանը մասնակցում է փրանսեվրոպական համագործակցության շրջանակներում բարձրագույն կրթության բնագավառում Եվրախորհրդի և ԱՊՀ երկրների միջև գործող Tacis-Tempus ծրագրին: Ներկայումս բժշկականի աշխատակիցները լայնորեն մասնակցում են միջեվրոպական մի շարք ծրագրերին: Դրանցից են Tacis-tempus, Եվրախորհրդի, Հունաստանի բարձրագույն կրթության նախարարության, Նիդեռլանդների կառավարության զարգացման ու համագործակցության և Գերմանիայի ակադեմիական փոխանակության ծրագրերը: Շարունակվում և խորացվում է ԱՄՆ ու Կանադայի բժշկական համալսարանների հետ արդեն սկզբնավորված համագործակցությունը:

Նկատի ունենալով Երևանի բժշկական ինստիտուտի մեծ ու ծանրակշիռ ներդրումը բժշկական կադրերի պարրաստման ու բժշկական գիտության զարգացման գործում, ՏՏ կառավարության կողմից 1995թ. նրան փրվեց համալսարանի կարգավիճակ: Այազգա բժիշկների պարրաստման գործում և հետդիպլոմային ուսուցումը լավագույնս կազմակերպելու և համալսարանի ղեկավարության հետևողական աշխատանքի շնորհիվ ՏՏ կառավարության 1995թ. մարտի 15-ի որոշմամբ բժշկական համալսարանի ենթակայությանը հանձնվեց իր հարևանությամբ գրնվող հիվանդանոցային համալիրը որպես համալսարանական կլինիկա:

Այսօր արդեն հալարությամբ կարող ենք արձանագրել, որ համալսարանը հանրապետությունում բժշկական կադրերի պարրաստման պետական ակադեմիական բնույթի միակ բարձրագույն կրթօջախն է, որն իր կուռ կառույցներով մշակել ու ներդրել է ուսումնամեթոդական, գիտագործնական ծրագրեր, որոնց շնորհիվ և արժանացել է միջազգային ճանաչման: Այն, իրավամբ, դասվում է աշխարհի լավագույն բժշկական բուհերի շարքը, պարվավոր փեղ է զբաղեցնում Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության Հաշվեցուցակում, և, որ ամենակարևորն է դիպլոմը ճանաչվում է Եվրոպայի, Ասիայի, Ամերիկայի բազմաթիվ երկրներում:

Ակադեմիկոս Վ. Պ. Նակոբյան
Երևանի Մ. Ներսիսյան անվան պետական
բժշկական համալսարանի ռեկտոր

УДК 616-009.17+616.831-005

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ

В.П.Акопян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра фармакологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* гипокинезия, регуляция мозгового кровообращения, ГАМК

Проблема гипокинезии (ГК), являющейся одним из важнейших факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2,48,51], в эпоху бурного научно-технического прогресса привлекает все большее внимание специалистов разного профиля.

Особый интерес к изучению состояния организма, находящегося в условиях ГК, вызван тем, что малоподвижный образ жизни как одно из проявлений стресса, является своеобразной моделью, создающей большие возможности для раскрытия особенностей биохимических и физиологических процессов, а также их фармакологической коррекции [7,27,87,100].

Как в клинических, так и экспериментальных условиях рядом исследователей установлено, что состояние ГК часто сопровождается нарушениями мозгового кровообращения той или иной степени выраженности [28,33]. Происхождение ряда неврологических симптомов при ГК многие авторы объясняют именно изменениями церебральной гемодинамики [33,37,52].

Вопрос фармакологической регуляции нарушений сердечно-сосудистой системы в целом и мозгового кровообращения, в частности, в условиях ГК пока не решен. На протяжении последних двух десятилетий коллективом кафедры фармакологии Ереванского медицинского университета проводятся исследования, направленные на глубокое и разностороннее изучение этой актуальной проблемы.

Прежде чем представить результаты проведенных исследований, считаем целесообразным коснуться некоторых вопросов регуляции мозгового кровообращения (МК).

За последнее десятилетие отмечаются значительные достижения в области нейробиологии в изучении химического состава и строения различных структур головного мозга, а также течения обменных процессов в них. Открыты новые классы соединений, участвующих в проявлении основных функций головного мозга, выявлены изменения в соотношении нейротрансмиттеров при развитии расстройств мозгового кровообращения. В этом аспекте особенно важное значение приобретает факт открытия эндотелийзависимых дилатации и сокращения мозговых кровеносных сосудов.

Специфичность кровоснабжения головного мозга обусловлена его морфологическими и функциональными особенностями. Говоря об особенностях сосудов головного мозга, во-первых, необходимо отметить, что стенки мозговых сосудов значительно тоньше, чем стенки равного калибра сосудов других органов, а также то, что мозговые артерии и артериолы в отличие от других артерий и артериол имеют один (внутренний) эластичный слой [54]. Отсутствие наружного эластичного слоя в мозговых сосудах, наряду с отсутствием среднего слоя в местах ветвления, возможно, объясняет то, что эти участки ветвления более чувствительны к гемодинамическим воздействиям, вызывающим образование аневризм, которые встречаются в местах разветвления сосудов артериального круга большого мозга (виллизиева круга), а также в граничащих с ними сосудах. Имеются дан-

ные об активных ответах мозговых венул, которые по сравнению с артериолами более умеренны.

Крупные сосуды артериального круга большого мозга и мелкие пияльные артерии и артериолы покрыты сетью нервов, содержащих различные медиаторы. Иногда имеется несколько медиаторов в одном нервном волокне. Каждая артериола располагает таким количеством нервных проводников, которые обуславливают наибольшую надежность нервного контроля. В нейроэффекторной области артерии [63] количество эффекторных холин- и адренергических волокон коррелирует с содержанием миоцитов, и на одних и тех же отрезках артериального русла мягкой мозговой оболочки концентрация их одинакова.

Необходимо обратить внимание на многочисленные анастомозы, которые образуются после вхождения сосудов в мозг. Эти анастомозы столь многочисленны, что кровеносное русло как бы опутывается сетью (паутиной), напоминая руно [98]. Большинство анастомозов образуются на капиллярном уровне, и в их образовании участвуют прекапиллярные сосуды. Крупные межартериальные анастомозы являются редкостью, так же как и артериовенозные шунты. Капиллярные и прекапиллярные анастомозы обеспечивают надежность кровоснабжения всего мозга. Закупорка одной пенетрирующей артериолы эмболом не приводит к некрозу окружающей мозговой ткани, если открыты примыкающие анастомозы.

В кровоснабжении мозга ведущее место занимает микроциркуляция мозговой ткани. Естественно, что микроциркуляция крови органов имеет много общего, но в то же время в каждом органе отмечаются свои особенности (прежде всего в мозге), т.к. микроциркуляция, с одной стороны, является подсистемой всего кровоснабжения, а с другой, — представляет собой подсистему данного органа. В микрососудистом русле в конечном счете реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни тканевой гомеостаз. Предполагают, что главными исполнителями химической регуляции являются мелкие пияльные артерии и артериолы, которые, контактируя с мозговой тканью, облегчают процесс диффузии вазоактивных метаболитов, таких как O_2 , CO_2 , H^+ , аденозин, K^+ , Ca^{++} . Несомненно, важную роль в регуляции тонуса сосудов играет функциональная деятельность ионных каналов, особенно K^+ -, Ca^{++} -, Cl^- -, Na^+ - каналов.

Установлено [78], что постоянство кровотока в корковых структурах головного мозга сохраняется при изменении уровня системного артериального давления в пределах 80—180 мм рт.ст. Необходимо отметить, что эти данные были получены при стабильной величине таких показателей, как $PaCO_2$, PaO_2 и температура тела животного. Парциальное давление кислорода и углекислого газа является наиболее важным фактором обмена веществ, участвующим в регуляции мозгового кровообращения [17,23,87,96,101], причем парциальное давление кислорода мозговой ткани подчиняется закону спроса и предложения. Спрос зависит от функционального состояния мозговой ткани, а предложение определяется содержанием кислорода в артериальной крови, объемом притекающей крови, рН крови, посредством эффекта Бора и некоторыми другими факторами [84]. Установлено, что при медленном снижении PaO_2 до 30 мм рт.ст. мозговой кровоток, артериовенозная разница по кислороду, потребление кислорода мозгом и сопротивление мозговых сосудов не меняются, ауторегуляция сохраняется. Дальнейшее снижение PaO_2 ведет к вазодилатации и увеличению МК на 50%.

Следующим, наиболее лабильным и эффективным эндогенным фактором, изменяющим мозговой кровоток, является углекислый газ. Предполагается, что гипокпапническая вазоконстрикция мозговых сосудов является защитной реакцией после ишемической реперфузии. Иногда при значительной гипоксии кровотока может даже увеличиться (эффект Бора). Более приемлемой является гипотеза участия внеклеточной рН в механизмах гиперкапнической вазодилатации, однако (в отличие от гипоксической версии этой гипотезы) изменения внеклеточной рН происходят слишком медленно и являются незначительными для объяснения гиперкапнической вазодилатации.

Гиперкапническую вазодилатацию могут опосредовать также простагландины. В последнее время предполагается, что решающее значение при этом имеет окись азота.

Обобщая приведенные данные о метаболическом контроле регуляции МК, можно сделать вывод, что гипоксия, непосредственно влияя на мозговую ткань, способствует высвобождению аденозина, а в некоторых случаях и простаноидов, которые существенным образом способствуют церебральной вазодилатации. Гипоксия также непосредственно действует и на гладкую мускулатуру мозговых сосудов, вызывая гиперполяризацию и уменьшение захвата кальция, что приводит к усиленной вазодилатации. По-видимому, гипоксия способствует высвобождению из эндотелия как релаксирующих, так и сократительных факторов, комбинированный эффект которых может либо усиливать, либо снижать вазодилатацию. В гладкомышечных структурах (клетках) сосудов гипоксия понижает уровень АТФ.

В ответ на гиперкапнию нейроны и глия высвобождают ионы водорода и, возможно, NO. Происходит также высвобождение простагландинов. Однако эти данные носят противоречивый характер. Важно отметить, что гиперкапния уменьшает внутриклеточную pH, вызывая церебральную вазодилатацию, посредством механизмов, которые в настоящее время не известны. Кроме того, гиперкапния может модулировать высвобождение вазоактивных факторов из эндотелия сосудов.

По нашим данным, в условиях ГК происходит определенное изменение чувствительности мозговых сосудов к колебаниям парциального давления кислорода и углекислого газа в крови [15]. Для определения реактивности мозговых сосудов на углекислоту и оценки компенсаторных возможностей мозгового кровообращения в ответ на гиперкапнию мы провели серию экспериментов по измерению локального мозгового кровообращения при гиперкапнии ($\text{PaCO}_2 = 60$ мм рт.ст.).

Проведенными исследованиями [13–15] выявлено достоверное снижение скорости локального мозгового кровотока (ЛМК) с увеличением срока гипоккинезии.

Следует отметить, что подобное снижение ЛМК вследствие пребывания в условиях ГК приводит к грубым повреждениям мозговой ткани.

ЛМК измеряли известным методом водородного клиренса и методом лазерной Допплер-флоуметрии; парциальное давление газов крови — системой транскутанного контроля парциального давления газов крови производства фирмы Radiometer.

В основе феномена ауторегуляции лежат сложные и многоступенчатые защитно-приспособительные системы, состоящие из многих звеньев, которые приводятся в действие по принципу цепной реакции. Оценивая современную тенденцию развития фармакологии мозгового кровообращения, следует отметить, что при всем многообразии подходов все больше внимания в вопросах регуляции кровоснабжения и метаболизма мозга уделяется эндогенным физиологически активным веществам. Некоторые авторы пытаются доказывать единство действия гиперкапнии и гипоксии в механизме регуляции МК [69]. Смысл ауторегуляции заключается также в том, что в случаях снижения церебрального метаболизма обычно имеет место и вторичное уменьшение МК [87].

Нейрохимические подходы в изучении регуляции кровоснабжения головного мозга и изменения метаболизма мозга и тканей стенок его артерий позволили открыть принципиально новый механизм ауторегуляции МК [10,13,14,45,46].

Первостепенное значение для характеристики химической специфики функции головного мозга имело обнаружение в нервной системе человека и животных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и определение ее роли в регуляции нервной деятельности.

Началом наших работ по исследованию роли эндогенной ГАМК-ергической системы в регуляции МК [6,76] следует считать обнаружение способности ГАМК вызывать церебральную вазодилатацию, установление значительного количества ГАМК и ее ферментов, способствующих ее биосинтезу и метаболической деградации (глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-трансаминаза) в тканях стенок мозговых сосудов. Открыто ранее неизвестное явление, лежащее в ауторегуляции МК — участие системы ГАМК в этом процессе. Установлено также, что ГАМК обладает не только способностью участвовать в регуляции МК, но и компенсировать нарушенную мозговую гемодинамику. Наши данные свидетельствуют о способности системы ГАМК, ее эндогенных метаболитов активировать капиллярную сеть мозга, способствовать увеличению диаметра функционирующих и уменьшению количества резко суженных капилляров. ГАМК обладает также антигипоксическим действием.

Эндотелий, мономерный слой пограничных клеток между кровью и другим слоем капилляров (сосудов), является важнейшей тканевой структурой, причастной к регуляции и реализации всех перечисленных функций. Эндотелий — более чем барьер или фильтр. Это активный эндокринный орган, самый большой в организме. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса сосудов и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Он контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Он чувствителен к химическим и анатомическим повреждениям, которые могут привести к повышенной агрегации, развитию тромбоза. "Мазетро кровообращения" — так именовал его британский фармаколог Джон Вейн — Нобелевский лауреат.

В регуляции кровоснабжения мозга важное значение придается также эндотелинам и их рецепторам. Эндотелины (ЕТ) являются важными медиаторами для осуществления функции сердца, почек и эндокринной системы. Спазм и расслабление сосудов ЕТ вызывают дозозависимым образом. То же отмечается и в отношении других эффектов.

Эндотелины как потенциальные вазоконстрикторы играют большую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Так, возбуждение симпатической нервной системы, обусловленное субарахноидальным кровоизлиянием, приводит к сужению мозговых сосудов, при котором повышается концентрация ЕТ-1 в спинномозговой жидкости, что можно считать важным маркером при диагностировании мозговой вазоконстрикции после субарахноидального кровоизлияния. Повышение уровня ЕТ-1 отмечается также при таких заболеваниях, как ишемия мозга, приобретенная недостаточность сердца, легочная гипертензия, острый инфаркт миокарда, почечная недостаточность и другие. Это подтверждает, что эндотелиновая система является в фармакотерапевтическом отношении широкой мишенью.

Действие ЕТ опосредуется эндотелиальными специфическими, высокоаффинными рецепторами ЕТ-А, ЕТ-В, ЕТ-С, которые находятся в кровеносных сосудах, сердце, почках, надпочечниках и мозге. В частности, выяснилось, что в дофаминэргических участках мозга существуют многочисленные ЕТ-В рецепторы, причем в развитии ишемии мозга большое место отводится ЕТ-А рецепторам. У человека ЕТ-А рецепторы находятся главным образом в клетках гладкой мускулатуры сосудов, а ЕТ-В рецепторы — в стенках эндотелиальных клеток. Распложенные на 3 видах эндотелиальных клеток ЕТ-В рецепторы могут способствовать высвобождению таких сосудистых релаксантов, как NO и простаноиды. ЕТ-А рецепторы в основном ответственны за процессы сужения сосудов. Они не имеют селективных агонистов, а для ЕТ-В рецепторов селективным агонистом считается Sarafotoxin. Селективные агонисты ЕТ-В рецепторов приводят к усилению высвобождения NO и аденозина. Усиливается также высвобождение цитокинов: интерлейкина-6 и фактора изоляции опухоли. Стимуляция ЕТ-А рецепторов усиливает секрецию интерлейкина-8. Благодаря этому ЕТ считается иммуномодулятором. Из неселективных антагонистов ЕТ-рецепторов известен Bosentan, а селективным антагонистом ЕТ-А рецепторов является Bafilomycin. Введение этих препаратов уменьшает эндотелинзависимые повреждения.

Синтез ЕТ стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином, клеточным и ростовым фактором и др. (высокая реактивность пептида к регуляторным веществам).

В большинстве случаев ЕТ секретируется из эндотелия "внутрь" к мышечным клеткам, где расположены чувствительные к пептиду эндотелиальные А (ЕТ-А) рецепторы. Меньшая часть синтезируемого эндотелина, взаимодействуя с эндотелиальными В рецепторами, стимулирует синтез NO. Таким образом, при помощи одного и того же фактора регулируются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), реализуемые различными химическими механизмами.

Функция ЕТ складывается как баланс противоположно действующих начал: усиление — ослабление сосудистого тонуса, агрегация — дезагрегация клеток крови, пролиферация — антипролиферация сосудистых клеток (строгая зависимость и равновесие, регулируемые физиологическими эффектами). Пептид ЕТ, действуя через различные подтипы своего рецептора, приводит к сокращению или, наоборот, релаксации мышечных клеток.

Современная терапевтическая стратегия в отношении эндотелиальных патологий фокусируется на удержании или восстановлении равновесия описанных выше эндотелиальных факторов. Нитратсодержащие препараты компенсируют дефицит эндогенного NO, антагонисты кальция "сдерживают" активность ангиотензина II и ET в гладких мышцах сосудов, облегчая вазодилаторный эффект NO. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, помимо снижения синтеза ангиотензина II, препятствуют энзиматической деградации кининов. В целом речь идет об ограничении действия эндотелиальных и восстановлении дефицита других факторов. Однако базовое лечение эндотелиальных дисфункций пока отсутствует. Появилось новое стратегическое понятие — "вазкулярная медицина". Вазкулярная медицина будущего должна основываться на базовых знаниях об эндотелии — могучем эндокринном органе и на сложных процессах, происходящих в его клетках.

Брадиканин является надежным средством, опосредующим эндотелийзависимую релаксацию базилярной артерии собак, вызванную антагонистами кальция. Напротив, дилатация пиальных артериол кошек при местном назначении брадикинина, по-видимому, неопосредована NO.

NO — самая простая химическая структура, но большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза NO. Увеличение количества NO происходит при динамическом напряжении мышечных элементов сосуда, снижении PaO_2 в ткани в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме.

Одним из универсальных регуляторов, участвующих в стрессорных и адаптивных механизмах, является NO. На уровне центрального звена она модулирует секрецию основных гипофизарных стресс-гормонов, что обеспечивается широко разветвленной NO-ергической иннервацией, которую получает гипофиз от гипоталамуса. На периферии NO ограничивает выброс симпатических медиаторов как в надпочечниках, так и в нервных окончаниях. Благодаря этому происходит эффективное NO-зависимое подавление стрессорного выброса катехоламинов из надпочечников.

Имеются данные, что NO может предупреждать повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция, тем самым ограничивая их повреждающие эффекты на сердце и сосуды. Наконец, данные о ключевой роли NO в предупреждении агрегации и адгезии тромбоцитов позволяют предположить о ее защитной роли при ишемическом повреждении сердца и мозга.

Значительную роль в регулировании содержания NO в ткани мозга играет гемоглобин, который активно связывает молекулы NO с образованием метгемоглобина и нитратов. NO, синтезируемая в нейронах, эндотелиальных и глиальных клетках, проходит через мембрану этих клеток и проникает в капилляры, где вступает в реакцию с гемоглобином эритроцитов и удаляется током крови. Таким образом, сосудистая система служит своеобразным "сливом" для избытка NO.

NO обладает весьма высокой токсичностью, однако в физиологических концентрациях (в условиях нормального функционирования мозга) не наблюдается каких-либо проявлений нитроцитотоксичности этого соединения.

В опытах на крысах нами установлено, что гипокинетический образ жизни приводит к морфологическим изменениям в мозговой ткани. Следует отметить, что нарушения обнаруживались в тканях головного мозга уже на 15-е сутки ГК, которые в дальнейшем прогрессировали [8,15,75,91,93].

По мере удлинения срока ГК (на 45-е сутки) в коре преобладали явления пикноза гигантских пирамид, последние выглядели мелкими и деформированными. Иногда встречаются крупные многоотростчатые пикнотичные нейроны.

В исследованиях ряда авторов отмечаются снижение пульсового кровенаполнения мозговых сосудов, повышение тонуса крупных и мелких артериальных сосудов, морфологические изменения в различных оболочках стенки позвоночной и сонной артерий [33,37,52]. Так, обращает на себя внимание то, что пиальные сосуды, сосуды сосудистых

сплетений желудочков мозга, а также мозговой ткани, особенно сосуды венозного колена, расширены и полнокровны. Отмечается деформация сосудистой стенки в виде сегментарного сужения и вазодилатации (форма "песочных часов"). Особый интерес представляет то обстоятельство, что в отдельных случаях выявляется тромбоз сосудов глассиальными тромбами [14,16,92].

В отдельных сосудах замечается краевое стояние лейкоцитов. Подобной пристеночной внутрисосудистой адгезии сегментоядерных лейкоцитов у стенок мозговых сосудов в последнее время некоторыми авторами придается решающее значение в нарушении целостности сосудистой стенки в условиях ишемии мозга [57,96]. Местами замечаются периваскулярные кровоизлияния, явления нейронафагии, мелкие, а порой и массивные глассиальные узелки. Скопления мононуклеарных клеточных элементов замечаются также вокруг сосудов, зачастую они формируют периваскулярные "муфты".

Однако в приведенных исследованиях уровень локального мозгового кровотока характеризует кровоснабжение только в момент эксперимента, когда сердечно-сосудистая система находится в более или менее стационарном состоянии. Полученные данные подсказывают, что причина не только и не столько в абсолютном снижении перфузии мозговой ткани кровью, а в нарушении функционирования целого комплекса, обеспечивающего протекание процессов утилизации необходимых веществ. Об этом свидетельствуют изменения активности различных ферментов как дыхательной цепи, так и других систем организма, нарушения перекисного окисления мембранных липидов, утилизации глюкозы и другие нарушения.

С другой стороны, не менее важным является факт изменения реакции мозговых сосудов к различным воздействиям в этих условиях. Особого внимания заслуживают данные о рефлекторной регуляции сосудистого тонуса мозговых сосудов во время проведения ортостатических проб при колебаниях артериального давления. Объяснение причин ухудшения переносимости колебаний артериального давления является центральным вопросом трактовки основных нарушений гемодинамики, возникающих при длительной ГК.

При ограничении двигательной активности происходит также ряд существенных изменений, из которых считаем важным отметить снижение гидростатического давления крови и ее перераспределение. В связи с этим уменьшаются естественные колебания гидростатического давления крови, снижается уровень раздражения сосудистых барорецепторов, затрудняется отток крови из полости черепа [18,28,33]. В подобных условиях для поддержания мозгового кровообращения на адекватном уровне, бесспорно, необходима адаптационная перестройка системы регуляции церебральной гемодинамики.

По нашему мнению, наиболее важным является состояние ауторегулирующих механизмов мозгового кровообращения, призванных обеспечивать мозговую ткань необходимым уровнем кровотока именно при колебаниях артериального давления. Плохая переносимость ортостатических проб является следствием рассогласования рефлекторной координации функций различных систем, ответственных за регуляцию мозговой гемодинамики при длительном ограничении подвижности. Отсутствие ежедневного раздражения систем кровоснабжения при различных движениях тела развивает детренированность компенсаторных механизмов, обеспечивающих адекватную реакцию сердечно-сосудистой системы, и приводит к тому, что в той или иной степени снижает адекватность включения рефлекторной регуляции тонуса мозговых сосудов. Проводя полярографическое измерение PO_2 в ткани мозга при проведении ортостатических проб, авторы наблюдали выраженные отклонения у гипокинетичных крыс. Так, PO_2 мозговой ткани у большинства нормальных животных не претерпевает существенных изменений при придании телу вертикального положения, в то время как у гипокинетичных крыс PO_2 резко изменяется и не возвращается на исходный уровень до конца десятой минуты. Ощутимое ухудшение ортостатической устойчивости отмечают и Evdokimova A.B. et al. [66].

Завершающим звеном в системе приспособительных механизмов организма, предотвращающих возможность ухудшения доставки энергетических субстратов и кислорода в мозг в различных условиях и взаимообъединяющих многие системы ауторегуляции, является нейрохимический контроль мозгового кровообращения [42,43,45]. Гипотеза нейрохимического механизма регуляции мозгового кровотока, предложенная С.А. Мирзояном и

В.П.Акопяном, основывается на представлениях об интеграции большого числа биохимических и физиологических реакций, протекающих в головном мозге при участии ГАМК и ее линейных и циклических производных (γ -оксимасляная кислота, γ -бутиролактон, пирролидон-2, γ -аминобутировый альдегид).

Представляют интерес данные о том, что более трети всех синапсов в центральной нервной системе являются ГАМК-ергическими [68,99], а также обнаружение в мозговой ткани иммуногистохимическими методами ГАМК-ергической иннервации церебральных артерий [80,89]. В настоящее время широко дискутируются вопросы о наличии в центральной нервной системе ГАМК-рецепторов трех типов: А, В и С, которые отличаются по локализации, функциям, отношению к различным агонистам и антагонистам [8,100].

С помощью различных методик установлено, что большинство ГАМК-рецепторов имеет постсинаптическую локализацию [50,58,61,82,94,103]. Рецепторный комплекс может специфически связываться отдельными участками с ГАМК, бензодиазепином, пикротоксином, этанолом и барбитуратами.

Обнаружение в относительно высоких концентрациях ГАМК и глутаматдекарбоксилазы (ГДК), считающейся маркер-энзимом ГАМК-ергических нейронов в регионах, участвующих в центральной регуляции артериального давления [85], а также исследование способности антагониста ГАМК-рецепторов — пикротоксина повышать артериальное давление [100] привлекли внимание многих исследователей к изучению роли ГАМК в центральных механизмах регуляции артериального давления [70].

О наличии ГАМК в тканях мозговых артерий сообщено С.А. Мирзояном, Б.А. Казаряном и В.П. Акопяном [47]. Авторы обнаружили, что при нарушениях мозгового кровообращения наступает увеличение содержания ГАМК в мозговой ткани и тканях стенок ее артерий, стимулируя тем самым коллатеральное кровообращение, приводящее к компенсации нарушенной мозговой гемодинамики [44].

О непосредственном влиянии ГАМК на мозговые сосуды впервые было сообщено С.А. Мирзояном и В.П.Акопяном [42] и подтверждено Fujiwara M. и Muramatsu I. [69]. Было выявлено, что ГАМК понижает сопротивление мозговых сосудов, повышает напряжение кислорода в тканях, расслабляет изолированный лоскут мозговых артерий и усиливает локальный мозговой кровоток. При этом в отношении других артерий — брюшной аорты, портальной вены — расслабляющее действие ГАМК не проявляется. Авторами выявлено, что пикротоксин извращает ГАМК-вызванную релаксацию, в то время как фармакологические агенты, активные в отношении других нейротрансмиттерных систем, не оказывают никакого влияния.

Доказательством существенной роли ГАМК в системе регуляции мозгового кровотока послужило обнаружение ферментов обмена ГАМК в тканях стенок мозговых артерий. Впервые ГАМК-синтезирующая способность была описана для крупных артерий, снабжающих мозг собак [47], а впоследствии — крыс и обезьян [76], а также крупного рогатого скота [83]. При этом анализ активности ГДК различных сосудистых сегментов мозга показал, что наибольшая ГДК-активность отмечается в капиллярной фракции [76].

Таким образом, становится очевидным, что физиологическая роль главного тормозного нейротрансмиттера ЦНС не исчерпывается только синаптическими эффектами нейронов, оказывающих тормозное влияние. По существу, систему ГАМК следует рассматривать как регулятор функциональной дилатации мозговых артерий [40].

Эффективность применения ГАМК при нарушениях мозгового кровообращения и в условиях ГК обусловлена улучшением состояния микроциркуляции в мозге. Обнаружено, что под влиянием ГАМК имеет место уменьшение числа резко суженных и полностью закрытых капилляров в пораженных участках мозга [4]. Аспарат, повышая содержание ГАМК в головном мозге мышцей и стимулируя ГДК-реакцию, оказывает защитное действие при острой гипоксии, удляняя среднюю продолжительность жизни животных и отдалая наступление предагональных судорог [56].

В 1977г. В.П.Акопян выявил способность ГАМК расслаблять тонические серотониновые сокращения изолированного лоскута мозговых артерий. Эффект предотвращался предварительной обработкой пикротоксином. Аналогичные результаты были получены на изолированных лоскутах мозговых артерий двух больных, взятых во время операции

[64,65]. Эти данные свидетельствуют о наличии ГАМК-рецепторов в гладких мышцах мозговых артерий.

С целью определения влияния продолжительности постельного режима на различные параметры, характеризующие реологические свойства крови, нами изучалась агрегируемость тромбоцитов (АТ) в цельной крови и плазме доноров — практически здоровых людей. Аналогичные исследования были проведены у больных с переломами нижних конечностей без сопутствующих заболеваний в возрасте 20–45 лет, находившихся на строгом постельном режиме (скелетное вытяжение) в течение 25 суток (ранняя ГК) и свыше 60 суток (поздняя ГК). АТ исследовалась турбидометрическим методом по Born G. [60]. Индукторами агрегации служили АДФ (10^{-6} М) и адреналин (10^{-5} М).

У пациентов травматологических клиник города Еревана, находившихся на строгом постельном режиме в течение 25–30 суток (ранняя ГК), АТ в цельной крови незначительно увеличивалась — на 0,8% по сравнению с контролем. Однако при увеличении сроков ГК до 60 суток и более (поздняя ГК), было отмечено резкое усиление агрегируемости тромбоцитов, индуцированной АДФ в дозе 10^{-5} М. Агрегируемость тромбоцитов в цельной крови возрастала на 20,75% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таким образом, резкое усиление АТ в поздние сроки ГК фактически способствует развитию нарушений системы гемостаза, поддерживающей целостность сосудистой стенки, тем самым входя в систему общего гомеостаза организма [22]. Немаловажное значение может иметь и повреждающее воздействие самих тромбоцитов на сосудистую стенку.

Необходимо также подчеркнуть, что АТ может рассматриваться и как непосредственная причина вазомоторных реакций. Известно, что тромбоциты при их активации и агрегации могут высвобождать из своего гранулярного аппарата или синтезировать огромное количество физиологически активных веществ [22,32,90].

Вопрос о влиянии ГК на клетки крови исследован недостаточно, однако уже выявлены интересные факты, свидетельствующие, что и этот фактор риска способен изменять функциональное состояние тромбоцитов и эритроцитов. Показано, что у кроликов 14-дневная ГК приводит к гиперагрегируемости тромбоцитов с тенденцией к образованию крупных агрегантов и параллельным появлением признаков ишемии миокарда [22].

Таким образом, ограничение физической активности влечет за собой активацию тромбоцитарного гемостаза и расстройства реологических свойств крови.

Существует много параметров, характеризующих кровоток в микрососудах — скорость кровотока, соотношение эритроцитов и плазмы, трансмуральное давление, градиент давления, сопротивление кровотоку, соотношение активных и закрытых капилляров и т.д. Каждый из этих параметров имеет значение с той или иной точки зрения. Однако для более точной оценки микроциркуляции необходимо определить ее главные параметры. Нам представляется, что следующие три параметра микроциркуляции могут быть выделены как главные: скорость кровотока в отдельных капиллярах, кровяное давление в капиллярах и количество функционирующих капилляров в данном микроциркуляторном русле.

Для выяснения объемной скорости капиллярного кровотока коры головного мозга изучались два важнейших параметра: средний диаметр (СД) действующих капилляров (ДК) и количество резко суженных капилляров (РСК) в пересчете на 100 полей зрения. Как обнаружилось, на всем протяжении эксперимента общая направленность изменений сводится к следующему: в условиях ГК резко увеличивается количество РСК и уменьшается СД ДК, притом изменения последнего параметра более инертные.

Резюмируя полученные данные по изучению действия ГАМК-ергических веществ на микроциркуляторное состояние коры головного мозга, можно констатировать, что в условиях ГК пираретам по сосудорасширяющему действию превосходит ГАМК, тогда как в норме наблюдается обратная картина.

Анализируя возможные механизмы вазоактивного действия пираретама в условиях ГК, можно предположить, что при нарушении мозговой гемодинамики под действием пираретама увеличивается содержание ГАМК в мозге. Предполагается, что активность пираретама может быть более выражена именно в условиях дефицита кровотока [9]. Аналогичная картина наблюдается и в условиях ГК. Не исключается также прямое ГАМК-миметическое действие пираретама.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что в условиях ГК ухудшается микроциркуляция крови коры головного мозга, что может стать причиной развития сосудистых патологических изменений в нем [91]. Выяснилось также, что в процессах регуляции нарушений мозговой гемодинамики велика роль ГАМК-ергических структур головного мозга.

За последние годы научные изыскания в области физиологии и патофизиологии нервной системы существенно пополнились сведениями о структурах и функциях глубинных отделов мозга. Мы считаем необходимым остановиться на некоторых вопросах, касающихся процессов адаптации, особенно активной адаптации в постгипокнетический период.

В процессе пассивной адаптации происходят многочисленные сдвиги в организме, включающие изменения клеточных характеристик ферментных систем цитохромных участков дыхательной цепи митохондрий мозга крыс [20,24,25], иммунологической реактивности [24,25] и известные адаптационные сдвиги, указывающие на высокий уровень резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [31,35,36].

При активной же адаптации (физическая нагрузка) необходимо учитывать исходное состояние функциональных систем, а также адекватность нагрузки, поскольку при недостаточности резервных возможностей любая степень активности может иметь не стимулирующий, а повреждающий характер [38,49,53,55].

Исследования, направленные на изучение влияния двигательной активности на содержание нейрональных аминокислот в коре и гипоталамической области экспериментальных животных, на микроциркуляторное русло коры головного мозга в условиях редуцированного мозгового кровотока [9,11,60], свидетельствуют о важнейшей роли лимитированной мышечной нагрузки в сочетании с ГАМК-позитивными средствами в развитии процесса быстрой и полной компенсации нарушенной мозговой гемодинамики [9,15,19].

Усиленная двигательная активность у животных с ишемией мозга сопровождается выраженным повышением уровня ГАМК в исследуемых структурах мозга, особенно на 6-й день после окклюзии. При этом содержание ГАМК по сравнению с контролем возрастает более чем в 2 раза.

Основу метаболической адаптации мозга составляет ферментативная регуляция, направленная на частичное и полное восстановление гомеостаза ткани. Экспериментальное изучение стрессорной гипоксии мозга показало, что в нервной ткани в ранние сроки происходит комплекс отрицательных изменений в энергетических функциях митохондрий. Исключительно важную роль в нервной ткани в качестве основного энергетического субстрата выполняет глюкоза. Для обеспечения оптимального уровня функционирования нервных клеток мозговая ткань нуждается в постоянном притоке с кровью глюкозы и кислорода. Указанные данные послужили основанием для выявления биоэнергетического статуса мозговой ткани в условиях ГК.

Ранняя ГК сопровождалась резким возрастанием интенсивности утилизации ^{14}C -глюкозы, что проявлялось существенным многократным увеличением содержания $^{14}\text{CO}_2$.

Резюмируя полученные данные по изучению скорости утилизации глюкозы, можно заключить, что ГК сопровождается усилением продукции CO_2 в мозговой ткани, особенно в ткани гипоталамуса, что может иметь компенсаторное значение, направленное на предотвращение развивающегося энергетического дефицита в условиях ГК. Одновременно установлено, что ГАМК-ергические соединения стимулируют скорость утилизации глюкозы, проявляя большую биоэнергетическую значимость.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности крови является сбалансированное поступление ионов кальция в клетки. Как выявлено многочисленными электрофизиологическими исследованиями, гиперполяризация мембраны приводит к вазорелаксации посредством подавления кальциевой проводимости вольтажзависимых мембранных кальциевых каналов [95]. В соответствии с этим механизмом, который был выдвинут в начале 1980 годов Ebeigbe A. [62], задолго до того, как было установлено существование АТФ-чувствительных калиевых каналов, предполагается, что "понижение захвата кальция может стать механизмом гипоксической релаксации".



В свете представлений последних лет основной причиной гибели нейронов при ишемии является пусковой механизм глутаматного каскада [81,102], активация которого приводит к интенсификации клеточных деструктивных повреждений, а также к усиленному аномальному потоку ионов Ca^{++} внутрь клеток. Внутриклеточным ионам кальция приписывается определенная роль в изменении функциональной емкости капиллярной сети головного мозга [39,91].

С целью правильной оценки развивающихся в условиях ГК физиологических и биохимических механизмов, различных гемодинамических, метаболических и морфологических изменений проведены исследования по выявлению изменений уровня внутриклеточного кальция и его транслокации в субклеточных фракциях в головном мозге, сердце и печени в различные сроки ГК. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном росте уровня внутриклеточного Ca^{++} в головном мозге, миокарде и печени, который возрастает с увеличением сроков ГК [71,92,93]. Заслуживает внимания тот факт, что наиболее выраженное накопление радиоактивного $^{45}\text{Ca}^{++}$ наблюдается в митохондриальной фракции клеток.

Результаты проведенных исследований дают основание заключить, что указанные изменения вызывают нарушение кальциевого гомеостаза, которое, в свою очередь, способствует развитию реологических, вазомоторных, метаболических расстройств в условиях ГК и является одним из важнейших патогенетических звеньев в развитии гипокинетического синдрома.

Необходимо подчеркнуть, что в условиях ГК изучаемые препараты проявляют определенное влияние на это явление. Как было выявлено, из изучаемых нами препаратов наиболее выраженным органопротективным свойством обладает бикуккуллин, способствующий выбросу возросшего количества кальция из митохондриальной и эндоплазматической фракций в цитоплазматическую, тем самым предохраняя их от повреждения. Морфометрия, проведенная нами, также показала положительное воздействие бикуккулина на ход развития ГК [39,71,92].

Благодаря бурному развитию мембранологии за последнее время были получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что липидные компоненты мембраны, и особенно фосфолипиды (ФЛ), играют столь же важную роль в ее функционировании, что и белковые. Немаловажное значение имеет то обстоятельство, что ФЛ являются мощными регуляторами деятельности натриевого насоса в нервной ткани за счет четкого функционирования Na^+, K^+ -АТФ-азы.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости изучения нарушений филогенетически стабилизированного статуса ФЛ-ФЛ отношений в мозговой ткани при различных экстремальных и патологических состояниях организма, обретающих особо важное значение в условиях ГК [1,21,26,29,30,34].

Исходя из анализа данных можно прийти к заключению, что у животных, находящихся в течение 15 суток в состоянии ограничения двигательной активности, наблюдаются выраженные качественные и количественные сдвиги в фосфолипидном составе мозговой ткани, направленность которых свидетельствует об интенсификации обмена фосфолипидов, в частности синтеза фосфолипидов, что, возможно, связано с активацией адаптационных механизмов в мозговой ткани. Об этом свидетельствует увеличение общего количества фосфолипидов, уровня кислых фосфолипидов по сравнению с группой интактных животных.

Итак, изучение фосфолипидного состава мозговой ткани в условиях хронического стресса, вызванного ограничением двигательной активности, выявило изменения в содержании суммарных ФЛ; в абсолютном уровне отдельных представителей ФЛ и в их процентном соотношении. Примечательным, на наш взгляд, является увеличение количества суммарных фосфолипидов на 15-е сутки ГК и их заметное снижение на 30- и 60-е сутки. Сдвиги в общем количестве фосфолипидов носят фазовый волнообразный характер и отображают, по всей вероятности, на уровне фосфолипидного обмена степень выраженности нарушений в метаболизме мозга. Наиболее выраженные сдвиги в соотношении отдельных фракций ФЛ наблюдаются на 30- и 60-е сутки ГК.

Введение ноотропных препаратов (ГАМК и пирацетам) животным на фоне длительного ограничения двигательной активности смягчает степень выраженности сдвигов в

фосфолипидном составе мозговой ткани, вызванных хроническим стрессом. На это указывает отсутствие резко выраженных сдвигов как в общем количестве фосфолипидов, так и в количестве их отдельных фракций.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях в фосфолипидном обмене мозговой ткани в условиях ограничения двигательной активности. Интересно, что ГАМК и особенно пирacetам проявляют в этих условиях тенденцию к нормализации качественного и количественного состава ФЛ, тем самым оказывая протективное влияние на мембранные структуры нервной ткани.

Исследуя различные стороны мозговой гемодинамики, мы попытались выявить основные патогенетические механизмы, способствующие запуску и развитию нарушений мозгового кровообращения при ограничении двигательной активности.

Существуют неоднозначные представления о патогенетических механизмах малоподвижного образа жизни, что резко осложняет разработку принципов фармакологической коррекции проявлений ГК. Поэтому очевидно, что фармакологическая регуляция патологических изменений, возникающих в условиях ГК, не сводится к симптоматической терапии, к коррекции отдельных патологических проявлений. Исходя из этого, чрезвычайно важным считаем решение проблемы ГК с позиции общебиологических реакций организма.

На основании полученных результатов и их обобщения выявлен ряд факторов, позволяющих с принципиально новых позиций подойти к оценке состояния мозгового кровообращения в условиях ГК. Нейрохимические подходы в изучении регуляции кровоснабжения головного мозга и направленных изменений в различных звеньях метаболизма мозга и тканях стенок его артерий позволили открыть принципиально новый механизм ауторегуляции мозгового кровообращения. Полученные нами многочисленные данные позволяют утверждать, что в основе феномена ауторегуляции лежат сложные и многоступенчатые защитно-приспособительные системы, состоящие из многих звеньев, которые приводятся в действие по принципу цепной реакции. При этом многоступенчатая реакция завершается нейрохимическим звеном — участием ГАМК-ергической системы.

В ходе экспериментов показано, что система ГАМК обладает не только способностью предотвращать надвигающуюся угрозу острого ухудшения доставки кислорода, глюкозы и других субстратов в мозг, но и обнаруживает свойства, позволяющие компенсировать нарушенную мозговую гемодинамику. Благодаря особенностям эндотелия сосудистой системы синтезировать и метаболизировать физиологически активные вещества проявляются колоссальные компенсаторные возможности.

Однако факторы, обеспечивающие компенсаторные возможности заложены не столько в самой сосудистой системе, сколько в функциональной организации самого мозга, наделенного мощными нейрохимическими механизмами саморегуляции, направленными на устранение очага повреждения и в условиях ГК. Правильнее было бы утверждать, что компенсация нарушенной гемодинамики является результатом тесного взаимодействия нервных и сосудистых структур. В этом плане организм рассматривается как саморегулирующая система, в которой регуляция осуществляется по принципу обратной связи на всех уровнях, начиная с ЦНС, кончая внутриклеточными обменными процессами.

Таким образом, система ГАМК и ГАМК-ергические средства при детальном изучении механизмов их выраженной стресс-протекторной активности могут занять достойное место в арсенале лекарственных средств, применяемых для повышения адаптивной резистентности организма к воздействию экстремальных факторов, и открывают перспективы дальнейшей разработки новых методов профилактики и лечения сосудистых заболеваний головного мозга.

Поступила 02.10.00

ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՈՐՈՇ ՀԱՐՅԵՐ ՍԱՀԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Վ.Պ.Հակոբյան

Բացահայտվել են կենսաքիմիական և ֆիզիոլոգիական մի շարք տեղաշարժեր ուղեղային արյան շրջանառության կողմից, ինչպես նաև դրանց ֆարմակոլոգիական համոլոգման հնարավոր ուղիները սակավաշարժության պայմաններում: Մասնավորապես հետազոտված են համակարգային արյան ճնշման, արյան միկրոշրջանառության, վազոակտիվ մեդիատորների մակարդակի կրած փոփոխությունները հիպոկինեզիայի պայմաններում և դրանց դերը արյունադարձ անոթների տոնուսի կարգավորման պրոցեսում սթրեսային և հարմարողական իրավիճակներում: Անց են կացված նաև ուղեղային անոթների և հյուսվածքի կառուցվածքաբանական հետազոտություններ: Բացահայտված են գլյուկոզայի յուրացման տեմպի, ինչպես նաև Ca^{++} իոնների և նրանց՝ ենթաբջջային ֆրակցիաներում բաշխման փոփոխությունները ուղեղային հյուսվածքում: Արդյունքները ցույց են տալիս բացասական փոփոխություններ, որոնք համոլոգվում են ԳԱԿԹ-երգիկ կյուբերով:

SOME ASPECTS OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION REGULATION IN CONDITIONS OF HYPOKINESIA

V.P.Hakobyan

Some biochemical and physiological changes of cerebral blood flow circulation and their possible pharmacological correction ways have been discovered in conditions of hypokinesia. In particular the changes of the systemic blood pressure, blood microcirculation, level of vasoactive metabolites and their role in regulation of the blood vessels tonus have been investigated in stress and adaptation conditions. The morphological investigations of the cerebral blood vessels and tissue have been carried out. The rate of glucose utilization and the translocation of calcium ions and their distribution in the subcellular fraction of brain tissue have been discovered. The results have revealed the negative changes which are corrected by GABAergic substances.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И., Саркисян А.Г., Гарибян Л.М. и др. Биологический журнал Армении, 1995, 3-4 (48).
2. Акинфеев А.В. Влияние длительной деятельности на кислородный режим и некоторые показатели кардиореспираторной системы человека. Автореф. дисс.канд.мед.наук. М., 1994, с. 20.
3. Акопян В.П. Кровообращение. (Изд. АН Арм. ССР), 1977, т.10, 1, с.12.
4. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань, 1977.
5. Акопян В.П. Тез. докл. I Национального конгресса болгарских фармакологов (с международным участием). София, 158(60/2), 1978.
6. Акопян В.П. В кн.: Материалы пятой всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы, посвященной 100-летию со дня рождения Л.А. Орбели. Ереван, 1982, с. 14.
7. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
8. Акопян В.П. Тез. докл. VII Росс. конгр. "Человек и лекарство", М., 2000, с. 389.
9. Акопян В.П., Балян Л.С. Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения. Тбилиси, 1988, с.11.
10. Акопян В.П., Балян Л.С., Едигарова Л.В. и др. Экспер. и клин. фармак. М., 1995, 5, с.16.
11. Акопян В.П., Балян Л.С., Мелконян К.В. В кн.: Итоги науки и техники; Фармакол. и химиотер. средства. М., 1991, Т.26, с. 46.
12. Акопян В.П., Кочарян А.Ж., Мирзоян Н.Р. III International Congress on Medicinal Rehabilitation. Israel, 1997, p. 115.
13. Акопян В.П., Кочарян А.Ж., Едигарова Л.В. В сб.: Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. М., 1997, с.61.
14. Акопян В.П., Мелконян К.В., Геворкян Г.А. и др. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 221.
15. Акопян В.П., Мелконян К.В., Кочарян А.Ж. Экспер. и клин. мед. НАН РА, 1993, 1-2, с.85.
16. Акопян В.П., Соцкий О.П., Овсепян Г.А., Едигарова Л.В. Экспер. и клин. фармак., 1996, 3, с.40.
17. Амроян Э.А. Вазоактивные простагландины и мозговое кровообращение. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Ереван, 1981.

18. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.
19. Баян Л.С. Участие ГАМК-ергического компонента в компенсации нарушенной мозговой гемодинамики. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ереван, 1986.
20. Белозерцева И.В., Вековищева О.Ю., Вербицкая Е.В. и др. I Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996, с. 208.
21. Борисюк Б.Б., Кресюн В.И. В кн.: Фармакология ноотропов. М., 1989, с. 91.
22. Габриелян Э.С., Акопов С.Э. Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985.
23. Габриелян Э.С., Амроян Э.А. Бюлл. exper. биол. и мед., XLVII, 4, 1984, с. 391.
24. Гофман Э.Л., Митина Т.В. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 209.
25. Дьячкова С.Я., Леонов А.И. и др. Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996, с. 224.
26. Едигарова Л.В. Влияние ГАМК-ергических средств на функциональное состояние тромбоцитов и фосфолипидный спектр мозговой ткани в условиях гипокинезии. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1994.
27. Загорская Е.А. и соавт. Космич. биол. и авиакосмич. мед., 1990, т.24, 3, с. 3.
28. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.
29. Крепс М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
30. Кресюн В.И., Рожковский Я.В. Бюлл. exper. биол., 1990, 7, с. 58.
31. Кузнецов С.И., Семенова И.В. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 227.
32. Кузник Б.И., Мищенко В.П., Хавинсон В.Х. и др. Фармакол. и токсикол., 1986, 6, с. 39.
33. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология и патология гипокинезии. М., 1979.
34. Лобова Т. М. В сб.: Изменения метаболизма у животных при гипокинезии. Ярославль, 1984, с. 18.
35. Логунова Л.В., Юсупов Ю.Л. и др. I Росс. конгр. по патофизиологии. М., 1996, с. 227.
36. Лукьянова Л.Д. Тез. докл. I Росс. конгр. по патофизиологии. М., 1996, с. 228.
37. Максимов Д.Г., Домрачева М.В. Космич. биол. и авиакосмич. мед., 1976, т.5, с. 52.
38. Меерсон Ф.З. Проблемы космической биологии, 1990, 3, с. 28.
39. Мелкозян К.В., Канаян А.С., Геворкян Г.А. I съезд Росс. НО фармак. Тез. докл. Волгоград, 1995, с. 275.
40. Мирзоян С.А. В кн.: Физиологически активные вещества — медицине. Ереван, 1982, с. 196.
41. Мирзоян С.А. Фармакология и токсикология, 1983, т.4, с. 5.
42. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Роль ГАМК в деятельности нервной системы. Л., 1964.
43. Мирзоян С.А., Акопян В.П. ДАН Арм. ССР, 1966, т.42, 1, с. 53.
44. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Фармакология и биохимия медиаторных процессов. Тез. докл. Всесоюз. конф., посв. 75-летию Х.С. Кошоянца. М., 1976, с. 92.
45. Мирзоян С.А., Акопян В.П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985, с. 126.
46. Мирзоян С.А., Акопян В.П., Топчян А.В. Нейрохимические аспекты регуляции кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
47. Мирзоян С.А., Казарян Б.А., Акопян В.П. ДАН СССР, 190, 1970, с. 124.
48. Панферова Н.Е. Гиподинамия и сердечно-сосудистая система. М., 1977.
49. Селье Г. Стресс без дистресса (пер с англ.). М., 1979, с. 124.
50. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакол. и токсикол., 1986, 4, с. 108.
51. Тезов А.А. Особенности приспособления сердечно-сосудистой системы к ГК у крыс с высокой и низкой спонтанной двигательной активностью. М., 1990.
52. Тишул А.Я. и др. Косм. биол. и мед., 1972, т.4, с. 72.
53. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. М., 1991.
54. Шмидт Е.В. Сосудистые заболевания нервной системы. М., 1975.
55. Шпак С.И., Зинченко С.А. и др. I Росс. конгр. по патофизиол. М., 1996, с. 234.
56. Ябу-Асани И.И., Рейтарова Т.Е., Розанов В.А., Розанов А.Я. Экспер. и клин. фармакол., 1992, 4, с. 36.
57. Akopov S.E., Sercombe R., Seylar J. Stroke, 1994, 25, p. 2246.
58. Audy E.A., Graeff F.G. Europ. J. Pharmacol., 1987, 135, p. 225.
59. Bazhanova E.N., Zhukov A., Nanilova O.B. Zh. Evol. Biochim. Fiziol., 1994, Jul-Aug, 30(4), p. 541.
60. Born G.V.R. Nature, 1962, 194, 9, p. 927.
61. Cudennec A., Duverger D., Lloyd K.G. et al. Brain Res., 1987, 423, p. 162.
62. Ebeigbe A.B. Experientia, 1982, 38, p. 935.
63. Edvinsson L. Acta physiol. Scand., 1975, Suppl. 427, p. 1.
64. Edvinsson L.D., Krause D.N. Brain Res., 1979, 173, p. 89.

65. Edvinsson L.D., Krause D.N. et al. Brain research bulletin, 5, 1980, 2, p. 355.
66. Evdokimova A.B., Radzevich A.E., Soloveva F.V. et al. Kosm. Biol. Aviakosm. Med., 1989, 23(5), p. 62.
67. Fonnum F., Gottesfeld Z., Grofova I. Brain Res., 1978, 143, p. 125.
68. Fortune J.B., Bock D. et al. J. Trauma, 1992, 32, p. 618.
69. Fujiwara M., Muramatsu I., Shibata S. Brit. J. Pharmacol., 1975, 55, p. 561.
70. Gillis R.A., Yamada K.A., DiMicco I.A. et al. Central GABA involvement in blood pressure control. Federation Proc., 1984, 43, p. 32.
71. Hakopian V.P., Kanayan A.S., Melkonian K.V. Med. J. of the Islamic Rep. of Iran, 1996, 10, 2, p. 153.
72. Hakopian V.P., Kanayan A.S., Melkonian K.V., Kocharian A.G. 35th World Congress Intern. Coll. of Angiology. Copenhagen, 1993, p. 21.
73. Hakopian V., Manukian A., Kocharian A., Mirzoyan N. Acta physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana (APPTLA), 46(3), 1996, p. 158.
74. Hakopian V.P., Melkonian K.V., Kevorgian G.A., Kanayan A.S. Neurochemistry, Plenum Press, New York, 1997, p. 1083.
75. Hakopian V.P., Melkonian K.V. The Intern. J. of Neuropsychopharmacology, Brussels, 2000, 3, 1, 374, p. 19.
76. Hamel E., Krause D., Roberts E. Brain Res., 1981, 223, p. 199.
77. Hamel E., Krause D., Roberts E. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1983, 3, suppl. 1, p. 5198.
78. Harper A.M. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1966, 29, p. 398.
79. Hao J.X., Xu X.J., Yu Y.X., Seiger A., Wiesenfeld-Hallin Z. J. Neurophysiol., 69(2), 1992, p. 391.
80. Imai H., Itakura T., Komai N., Lee T.J., Okuno T. and Wu J.Y. J. of Cereb. Blood Flow and Metab., 9, 1, Raven Press, New York, 1989.
81. Justin A. Thrombolytic therapy for stroke. N.Y., 1990.
82. Ketenman H., Backus K.N., Schacher M. Brain Res., 1987, 78, p. 271.
83. Krause D.N., Roberts E., Wong, Deneger P., Rogers X. Brain Res. Bull., 1986, 5, suppl. 2, p. 173.
84. Kreindler A. Infarctual Cerebral Si Hemoragia Cerebrala. Bucuresti, 1972.
85. Kuriyama K., Kimura H. In: GABA in nervous system function. New York, Raven Press, 1976, p. 209.
86. Kuschinsky W. et al. Panminerva Med., 1971, 13, p. 168.
87. Lassen N.A. Circ. Res., 1974, 34, p. 749.
88. Leach C.S. J. Amer. Med., Women's Assoc., 1975, 30, 2, p. 153.
89. Lee T.J.F., Imai H., Wu J.Y., Okuno T. J. of Cereb. Blood Flow and Metab., Raven Press, New York, 1989, 9, suppl. 1.
90. Legrand G., Robert B. In: Protid. Biol. Fluids. Oxford, 1975, p. 419.
91. Melkonian K.V., Hakopian V.P. 4th Intern. Conf. on Endothelin. London, 1995, Abstract Book, p. 113.
92. Melkonian K.V., Hakopian V.P., Kanayan A.S. J. Pharmacol. Res. Italy, 1995, 31, p. 341.
93. Melkonian K.V., Hakopian V.P., Tadevosyan Y.V. et al. J. Neurochemistry, 73, Abstracts to 17th ISN Meeting, Germany, 1999, S204D.
94. Miller R.C., Mony M., Schini V. et al. Br. J. Pharmacol., 1984, 83, p. 903.
95. Pearce W.J. In: The Human Brain Circulation. (Eds.: Rosemary D. Bevan & John A. Bevan). Humana Press, New Jersey, 1994, 19, p. 195.
96. Perry M.A., Granger D.N. Am. J. Physiol., 1992, 263, 3, 2, P. 810.
97. Rapoport S.I. Blood-Brain Barrier in Physiology and Medicine. Raven, New York, 1976.
98. Raven J.R. Pathology of Cerebral Microcirculation (Ed.: Cervos-Navarro J.). Berlin, 1974, p. 26.
99. Rikhireva G.T., Makletsova M.G., Gurevich S.M., Lazovskaia E.L., Kopylovskii S.A. Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol., 1993, 2, p. 243.
100. Share N.N., Melville K.I. Int. J. Neuropharmacol., 1965, v. 4, p. 56.
101. Shimada S., Cutting G., Uhl, C.R. Mol. Pharmacol., 1992, 41(4), p. 683.
102. Siesjo Bo K. Canad. J. of Physiol. and Pharmacol., 1994, 72, suppl. 1, p. 27.
103. Singh L., Handley S.L. Europ. J. Pharmacol., 1987, 135, p. 419.
104. Spoke E.G. In: GABA Biochemistry and CNS Function. Plenum Press, 1880, p. 461.
105. Ursino M. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1991, 38, p. 795.

УДК 616-092+576.8097.3

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА
(сообщение I)

А.В. Зильфян, Л.Т. Согбатьян

/Научно-исследовательский центр
Ереванского государственного медицинского университета им. М. Герац/
375025 Ереван, ул. Корюна. 2

Ключевые слова: цитокины, мозг, синтез *in situ*, взаиморегуляция, автономная регуляция

Молекулярный анализ наличия рецепторов цитокинов и их функции во время развития иммунной и нервной систем свидетельствует об их важном значении в развитии, нормальном гомеостазе мозга и при патологии. Показано, что в процессе эмбрионального развития нервной ткани происходит временно-зависимое изменение содержания цитокинов, что свидетельствует о том, что цитокины обуславливают пластичность нервной ткани. ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) продуцируются во время глиогенеза, и последний усиливает образование и пролиферацию микроглии [1]. Выявлено также, что на разных этапах развития происходит экспрессия генов цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, МКСФ) в коре и гиппокампе, свидетельствующая о том, что эти цитокины участвуют в процессе развития центральной нервной системы (ЦНС), причем синтез ИЛ-6 в коре мозга наиболее выражен в эмбриональный период развития, а в гиппокампе — в подростковом возрасте [2]. Обнаружено наличие ИЛ-1 в клеточном лизате ствола мозга, коры, промежуточного мозга, гиппокампе у крыс в норме и при спонтанной регенерации ЦНС [3] (рис. 1).

Цитокины в мозге синтезируются со стороны микроглии, астроцитов и нейронов, а также могут проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Выявлено, что астроциты могут быть стимулированы пролактином. Так, сначала синтезируется ИЛ-1 α , а со временем начинается синтез ФНО- α и трансформирующего фактора роста- α (ТФР- α) [4]. Сочетанное действие липополисахарида/интерферона- γ (ЛПС/ИФН- γ) или ИЛ-1 β /ИФН- γ приводит к активации астроцитов с последующей выработкой ФНО- α [5]. При воспалительных процессах трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β) усиливает продукцию простагландина E_2 (PGE_2) астроцитами и нейронами (дозозависимым путём), действуя на циклооксигеназу, при этом в астроцитах ингибируется экспрессия ФНО- α и индуцируется экспрессия ИЛ-6. Помимо ТФР- β , ФНО- α и ИЛ-1 β тоже индуцируют синтез ИЛ-6 астроцитами [6]. При стрессе (травмах), будучи активированными норадреналином, астроциты вырабатывают большое количество ИЛ-6, обеспечивающего увеличение кортизола в крови [7]. Вырабатываемый астроцитами ИЛ-2 важен в спонтанной регенерации и при травматических повреждениях мозга [8]. ФНО- α индуцирует продукцию ИФН- γ в астроцитах (дозозависимым путём) для обеспечения локальных иммунных ответов [9] (рис. 2).

В микроглии во время глиогенеза продуцируются ИЛ-1, ФНО- α , МКСФ, а вырабатываемые микроглией ИЛ-6 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) оказывают нейротрофическое действие [1]. В активации микроглии участвуют ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ТФР- β , которые особенно важны при повреждении нерва, травме мозга, депрессии, ишемии, дегенерации волокон, аутоиммунных заболеваниях [10]. Описана выработка микроглией ФНО- α и ИЛ-3, последний стимулирует рост глиальных клеток [11]. При действии ФНО- α и ЛПС в микроглии (дозо- и временно-зависимым путём) синтезируется нейротоксичный фактор активации тромбоцитов [12]. Синтез цито-

кинов со стороны нейронов и нейроглии подвержен значительному влиянию кининов, вырабатываемых на месте повреждения и воспаления [13] (рис. 3).

Узловым моментом является то обстоятельство, что цитокины могут синтезироваться ГАМК, катехоламин-, дофамин- и серотонинергическими нейронами, а также могут воздействовать на эти системы (рис. 4).

Имеются данные о том, что ГАМК и холинергические нейроны базального предмозга являются вероятными источниками ИЛ-6, который важен в регенерации, активации микроглии и астроцитов [14]. При травме гиппокампа обнаружена транзиторная экспрессия ФНО- α , ИЛ-1 α со стороны катехоламин-, серотонин- и ГАМК-ергических нейронов гиппокампа и предлобной коры, причем интересен тот факт, что при травме цитокины синтезируются нейронами разных областей и действуют дистально в отличие от глии, которая продуцирует цитокины и реализует свое действие *in situ* [15–17]. Авторами выявлено, что в норме в нейронах гиппокампа при синаптической нейротрансмиссии происходит синтез ИЛ-1 β , что лежит в основе процессов обучения и памяти [18], и параллельно в них увеличивается содержание ИФН- γ , регулирующего нейротоксичность ИЛ-1 β [19].

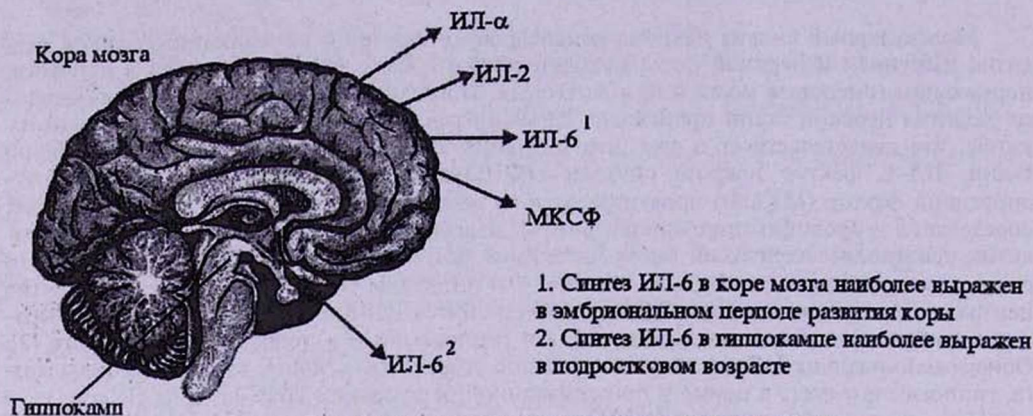


Рис. 1. Синтез цитокинов на разных этапах развития мозга

Значительным является также действие цитокинов на различные медиаторные системы. Действующий в мозге ИЛ-1 β , активируя глутаматергическую систему, увеличивает концентрацию норадреналина (НА) в медиальной предлобной коре [20]. ИЛ-1 β усиливает утилизацию НА в гипоталамусе и гиппокампе, в то время как периферически действующий ИЛ-1 β усиливает утилизацию НА в паравентрикулярных, аркуатных ядрах и в среднем возвышении [21, 22]. ИЛ-2 усиливает кругооборот НА в гипоталамусе и его утилизацию в гипоталамусе и гиппокампе [23]. ИЛ-6 индуцирует дифференциацию, улучшает выживаемость и регенерацию НА-ергических нейронов [24].

ИЛ-2 стимулирует холинергические нейроны гипоталамуса [25]. ИЛ-3 является нейротрофическим для перегородочных холинергических нейронов гиппокампа, а также обеспечивает их дифференциацию и сохранение, увеличивает содержание ацетилхолинэстеразы и ацетилхолинового переносчика [26]. ИЛ-6 улучшает выживаемость, индуцирует дифференциацию холинергических нейронов [27]. Фактор ингибирования лейкемии (ФИЛ) усиливает экспрессию ацетилхолина в медиальных перегородочных нейронах гиппокампа даже после аксотомии [28].

ИЛ-1, ИЛ-11, ФИЛ индуцируют образование тирозингидроксилазы в клетках герминальной части эмбрионального среднего мозга, т.е. участвуют в дифференциации дофаминергических нейронов [29]. ИЛ-1 α , вырабатываемый в вентральной и дорсальной стрии астроцитами и денервированными нейронами, оказывает дофаминергическое нейротрофическое действие [30]. ИЛ-1 β увеличивает утилизацию дофамина (ДА), его кругооборот в аркуатном ядре/среднем возвышении, уменьшает его содержание в гипоталамусе [31]. ИЛ-2 увеличивает кругооборот ДА в предлобной коре [22]. ИЛ-2, вырабатываемый

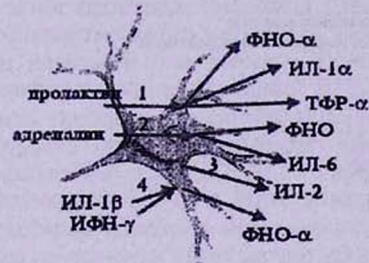
нейронами *in situ*, регулирует действие ДА-ергических нейронов на холин-, норадрен-, серотонин- и глутаматергические нейроны [15]. ИЛ-6 повышает активность мезокортикального ДА в гиппокампе и предлобной коре [32].

Выявлено, что ИЛ-1 β , действующий в мозге, активирует серотонинергическую нейронную передачу в гиппокампе. Синтезированный в мозге ИЛ-2 повышает внеклеточную концентрацию серотонина в гиппокампе, что полностью зависит от наличия ИЛ-1 [33]. ИЛ-6 значительно повышает активность серотонина в гиппокампе и предлобной коре [32]. ИФН- α и ИФН- γ усиливают транскрипцию и-РНК серотонинового переносчика и способность клеток среднего мозга и надпочечников захватывать его [34].

При ишемии (вызванной высокой температурой) и повреждении нейронов увеличивается внеклеточная концентрация либо ДА и серотонина, либо НА в гипоталамусе, полостом теле. Одновременно увеличивается содержание ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО в плазме крови и мозге, что нормализуется при действии соответствующих антагонистов [35].

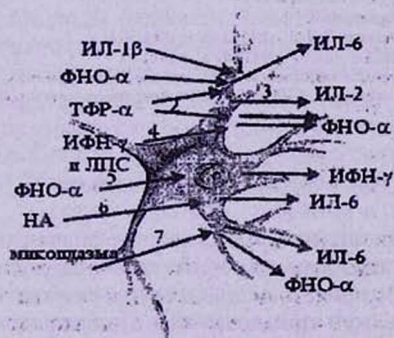
В гипоталамусе ИЛ-1 и ГМКСФ усиливают высвобождение ГАМК со стороны ГАМК-ергических нейронов [25, 36].

Цитокины играют важную роль в регуляции эндокринной системы (рис. 5). Так, авторами было показано, что в гипоталамусе ИЛ-1 α стимулирует синтез соматостатина и тормозит синтез соматотропного гормона, а также ингибирует синтез дофамина и стимулирует образование пролактина [25]. Пролактин в свою очередь стимулирует образование ИЛ-1 α , ФНО- α , ТФР- α в астроцитах [4], а ИЛ-1 β в аденогипофизе частично индуцирует NO-синтазу и посредством NO ингибирует высвобождение гормонов в нем [25].



а) норма

1. Пролактин стимулирует выработку ФНО- α , ИЛ-1 α , ТФР- α
2. Активация адренергической нервной системы посылает выработку ФНО и ИЛ-6
3. Выбрасываемый астроцитами ИЛ-2 участвует в спонтанной регенерации в мозге, а также усиливает норадренергический кругооборот в гипоталамусе.
4. ИЛ-1 β и ИФН- γ (сочетанное их действие) приводит к активации астроцитов с последующей выработкой ФНО- α .



б) патология

1. ИЛ-1 β , ФНО- α и ТФР- α индуцируют выработку ИЛ-6
2. ТФР- α подавляет выработку ФНО- α
3. Выбрасываемый астроцитами ИЛ-2 участвует в регенераторных процессах после травмы мозга
4. Сочетанное действие ИФН- γ /ЛПС активирует астроциты с последующей выработкой ФНО- α
5. ФНО- α стимулирует выработку ИФН- γ астроцитами для иммунных ответов *in situ*
6. Увеличенный при стрессе уровень НА стимулирует выработку ИЛ-6 астроцитами, который в первую очередь обуславливает усиленный синтез кортизола в надпочечниках
7. Микоплазмы стимулируют выработку ИЛ-6 и ФНО- α астроцитами

Рис. 2. Синтез цитокинов астроцитами

ИЛ-1 стимулирует секрецию $PG E_2$ в нейронах и астроцитах (это стимулируется также ТФР- β), благодаря чему усиливается образование кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в гипоталамусе [38, 39]. Синтезу КРФ способствуют также ИЛ-2, благодаря активации холинергических нейронов и выработке NO [25]. КРФ в свою очередь стимулирует продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 в макрофагах и селезенке, а повышенные при иммобилизации-

ном стрессе концентрации КРФ стимулируют синтез ИЛ-1 в нейронах гипоталамуса. Как известно, КРФ стимулирует образование АКТГ, кроме того синтезу АКТГ прямо способствует ИЛ-2 (ИЛ-2 продуцируется в нервных структурах мозга под влиянием ИФН- α астроцитов) [25] и периферически действующий ИЛ-1 β дозозависимым путем [22], а АКТГ в свою очередь стимулирует образование ИЛ-1 в макрофагах, который может легко проникнуть в мозг через "окна" гематоэнцефалического барьера [40]. Помимо АКТГ синтезу глюкокортикоидов способствуют также (дозозависимым путем, высокие концентрации) центрально и периферически действующие ИЛ-1 β [22], а также ИЛ-6 (при стрессе именно ИЛ-6, а не АКТГ ответствен за продукцию глюкокортикоидов) [41]. Глюкокортикоиды в свою очередь могут повышать содержание ИЛ-1 β в макрофагах [42].

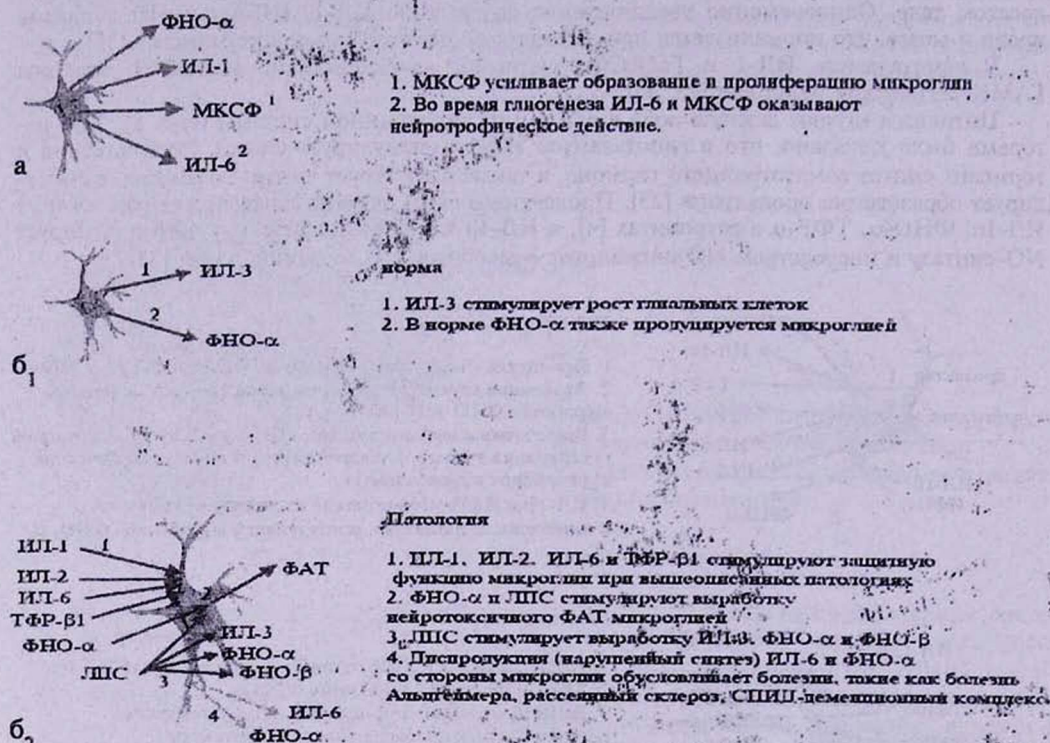


Рис. 3. Синтез цитокинов микроглияй в период глиогенеза (а) и в постпубертантном периоде (б).

Весьма примечательно, что дисрегуляция синтеза цитокинов имеет важное значение в патогенезе различных болезней и при травмах. При шизофрении приступ обусловлен увеличением ИЛ-2 в спинномозговой жидкости (СМЖ), при этом значительно снижается уровень ИЛ-2 и ИФН- α в сыворотке крови. ИЛ-6 важен при депрессии; психомоторика, сон, усталость подвергаются влиянию ИЛ-1; нарушения памяти и внимания — влиянию ИЛ-2, а также ФНО- α [43, 44]. При острой клинической стадии депрессии повышается синтез ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ [45]. Под влиянием ИЛ-2 и ИЛ-6 активируются поведенческие реакции (адаптогенный эффект), а их усиленный синтез или дисрегуляция может привести к шизофрении, тревожным депрессиям, двигательным аномалиям [22]. При рассеянном склерозе увеличивается продукция цитокинов и их рецепторов, особенно ИЛ-1 в ткани ЦНС, ИЛ-6 — в плазме крови. При этом ИФН- α и ИФН- β оказывают значительный положительный эффект, а ИФН- γ , будучи антагонистом ИФН- α и ИФН- β , ухудшает течение заболевания [46, 47]. ИЛ-1 β , ФНО- α экспрессируются в поврежденном мозге и играют важную роль в прогрессировании повреждения [48].

ФНО- α , ИЛ-1, ИФН- γ , будучи центральными модуляторами дегенерации и регенерации нейронов, могут быть маркерами многих воспалительных заболеваний [49,50]. Обнаружено, что несоответствующая продукция микроглией конкретных цитокинов, в частности ИЛ-6, ФНО- α и фактора роста нервов, ответственна за патологические процессы, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, СПИД-деменционный комплекс [51]. При сильном повреждении мозга увеличивается содержание ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8, которые оказывают дозо- и временно-зависимый эффект и при определённых концентрациях вызывают гибель мозговых клеток [52].

В результате исследований, проведенных сотрудниками НИЦ ЕРГМУ, обнаружено, что цитокины играют важную стресс-модулирующую роль. Так, при стрессе чрезмерная выработка катехоламинов, серотонина, АКТГ и кортикостероидов нормализуется цитокинами [53–55]. Повышенная секреция гормонов и нейромедиаторов в свою очередь модулирует (тормозит) дальнейший синтез цитокинов в макрофагах, и тем самым угнетается избыточная выработка цитокинов [56–58]. Таким образом, в основе взаиморегуляции лежит принцип отрицательной обратной связи.

Цитокины играют важную роль в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Так, под влиянием ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α и ЛПС повышается проницаемость ГЭБ, что является дозозависимым процессом, а под влиянием ТФР- β , наоборот, уменьшается [59]. Имеются данные о прохождении патогенных бактерий через ГЭБ двумя механизмами: в СМЖ прямо через эндотелиальные клетки капилляров мозга или через хориоидное сплетение. Кроме того бактерии могут тесно прилипать к тканям с одним слоем клеток до перехода через барьер, а затем проходить ГЭБ либо благодаря открытию межклеточных связей, либо с помощью трансцитотического механизма. После прохождения бактерий в СМЖ синтезируются цитокины, которые в свою очередь увеличивают проницаемость ГЭБ [60]. Имеются данные о том, что периферический действующий ЛПС индуцирует синтез ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α клетками гипоталамуса, гипоталамуса, гипокампа [61]; ЛПС опосредованно через ИЛ-1 и простагландины стимулирует гипоталамус-гипофиз-надпочечниковую (ГНС), норадренергическую и серотонинергическую системы [62]; в то время как при введении ЛПС в желудочек мозга индуцируется образование ИЛ-1 β и ИЛ-6 в надпочечниках, селезенке, что находится под ингибирующим контролем симпатической нервной системы [63]. Микоплазмы (*M. cariposum*) и их мембранные компоненты стимулируют продукцию цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 как центральным (со стороны мозговых астроцитов), так и периферическим (со стороны перитонеальных макрофагов) путём [64]. Неясным представляется механизм подобной индукции: является ли этот феномен результатом непосредственной стимуляции нейрональных и нейроэндокринных элементов со стороны ЛПС в результате их прохождения через ГЭБ, или здесь действуют другие механизмы. В любом случае, с учетом длительной персистенции грамотрицательных бактерий теоретически обоснованным представляется новый механизм регуляции иммунной и ГНС со стороны ЛПС или микоплазм. Более того, с качественно новых позиций должна рассматриваться роль интракорпоральных микроорганизмов, связанных с процессами синтеза и распада ЛПС, различных БАВ, вырабатываемых резидентными микроорганизмами [65].

Следует обратить внимание и на тот факт, что цитокины неодинаково действуют в мозге и на периферии. Цитокины вызывают лихорадку, анорексию, сонливость, активацию гипоталамо-гипофизарной системы. Показано, что цитокины, вводимые через желудочек мозга, вызывают и периферические эффекты — индукцию синтеза белков острой фазы печени. Некоторые их эффекты, такие как анорексия, синтез белков острой фазы, лихорадка, реализуются благодаря как центральному, так и периферическому действию [66]. Было также выявлено, что введение в желудочек мозга или интраперитонеально ИЛ-1 β и ФНО оказывает гипералгезирующее действие благодаря их центральному эффекту в мозге или периферическому — через блуждающий нерв от купферовских клеток, притом это не опосредуется простагландинами [67]. ИЛ-2 оказывает анальгезирующее действие в мозге и на периферии, поскольку молекула ИЛ-2 состоит из двух разных доменов с соответственно иммунологической и анальгетической активностью [68]. Центральным действующим ИЛ-1 усиливает высвобождение серотонина нейронами вентромедиального гипоталамуса, тогда как периферически действующий — увеличивает содержа-

ны, а также триптофан и, соответственно, серотонина [69]. Центральные действующие ИЛ-10 и ФНО- α оказывают анксиогенноподобный эффект, а при периферическом действии подавляют докормотворную активность [71,70]. При повреждениях мозга введенный периферически ИЛ-10 ингибирует способность моноцит/макрофагов секретировать ФНО- α . ИЛ-1, ИЛ-6 в коре и гиппокампе и способствует образованию их антагонистов, однако ИЛ-10, введенный в желудочек мозга, такого действия не оказывает [71, 72].

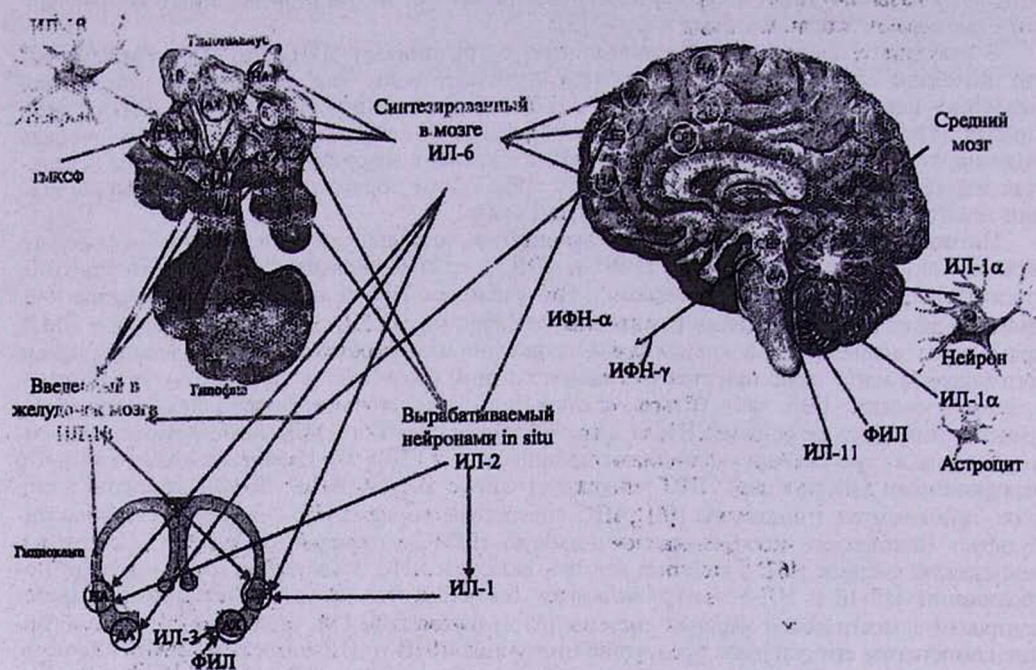


Рис. 4. Влияние цитокинов на нейромедиаторные структуры ЦНС

Более того, некоторые гормоны тимуса могут синтезироваться в самом мозге. Так, α -протимозин синтезируется в сводчатом теле и срединной выпуклости [73]. Ряд эффектов гормонов тимуса реализуется при их введении в желудочки мозга, при этом α -тимозин усиливает выработку глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников, β -тимозин — лизоцимирующего гормона гипоталамуса и его рилизинг-фактора в гипоталамусе [74]. На синаптических мембранах нервных клеток обнаружены общие рецепторы для α -интерферона и α -тимозина [75].

Довольно важен тот факт, что каждая из нервной, эндокринной и иммунной систем, помимо "своей", обладает "чужими" функциями. Так, нейроны, помимо "своей" нервной функции, синтезируют цитокины (важные и необходимые в развитии, трофике, деятельности нейронов), а также гормоны вилочковой железы (действующие в свою очередь на синтез гормонов гипоталамуса, гипоталамуса и надпочечников) [76,77]. Большой вклад в изучение биологической роли нейромедиаторов и цитокинов принадлежит отечественному ученому, академику НАН РА А.А. Галояну. Так, в частности, автором было установлено, что нейросекреторные клетки гипоталамуса и глии, Т-лимфоциты синтезируют иммунофилин, который стимулирует синтез антител, ингибирует синтез ИЛ-2 Т-лимфоцитами, способствует открытию кальциевых каналов и проникновению Ca^{2+} в цитоплазму, ритмичному сокращению и расслаблению мышц (особенно гладких), участвует в синтезе катехоламинов [78]. В результате исследований, проведенных сотрудниками НИИ, впервые обнаружено, что тимус, как и лимфоциты, синтезирует нейромедиатор — ГАМК [79].

Соматостатин синтезируется нейронами, астроцитами, мононуклеарными лейкоцитами и, как известно, гипоталамусом [80]. Аденогипофиз, помимо своей эндокринной функции, синтезирует МНС-рецепторы [81], а также кортикотрофическими клетками синтезирует нейромедиаторы, такие как эндорфины [82]. Как известно, эндорфины синтезируются в центральной нервной системе, а также в лимфоцитах и моноцитах [83]. Эндорфиноподобной активностью обладают также лейкоцитарный интерферон, ИЛ-2 и тимозин [84, 85]. Эпителиальные клетки тимуса секретируют окситоцин, вазопрессин, а также ИЛ-1 [86]. Лимфоциты, помимо синтеза лимфокинов, синтезируют АКГГ и β -эндорфины [87], соматотропный, тиротропный, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, хорионический гонадотропин [88].

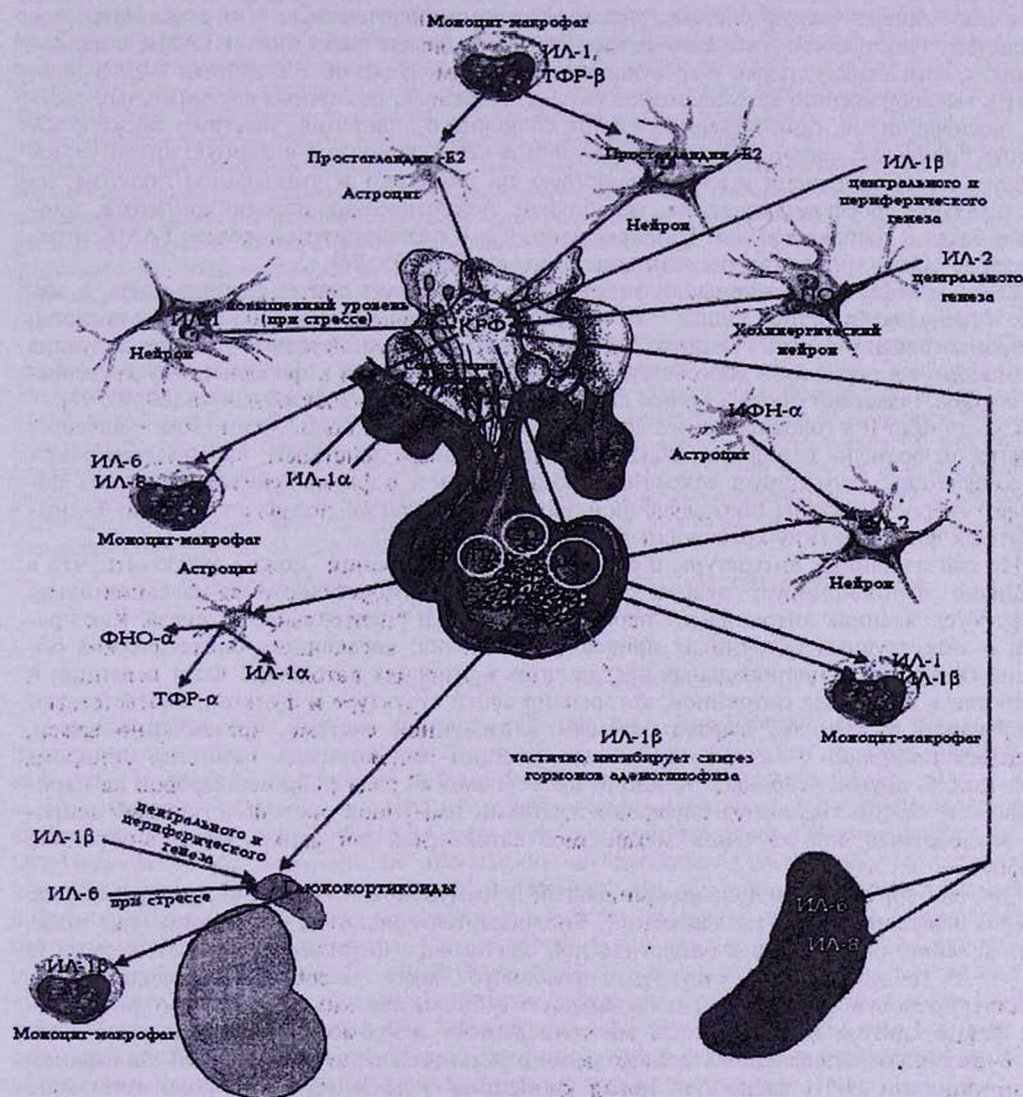


Рис. 5. Участие гипоталамуса и гипофиза в механизмах центральной и периферической нейроэндокринной регуляции

Цитокины, помимо вышеуказанных функций, участвуют в регуляции сердечно-сосудистой, репродуктивной систем, адаптации организма к стрессорным воздействиям, разрастания соединительной ткани и в других процессах [89–91].

“Полифункциональная” деятельность патогномична не только иммуноцитокинам, но и нейромедиаторам и гормонам, сфера деятельности которых реализуется как на уровне центральных структур, так и на периферии на всех уровнях интеграции каждой конкретной системы.

Под влиянием ГАМК уменьшается содержание норадреналина и адреналина в мозге, что способствует расширению сосудов мозга; показано также ее прямое релаксирующее действие на сосуды, т. к. она изменяет давление углекислого газа в артериальной крови [92]. ГАМК, синтезируемая в тимусе и лимфоцитах, стимулирует иммунный ответ, активируя дофаминергическую систему, подавляя серотонинергическую, что реализуется через систему гипоталамус–гипофиз–тимус [93, 94]. Выявлен также синтез ГАМК в надпочечниках, семенниках, также участвующих в иммуномодуляции. Экзогенная ГАМК приводит к высвобождению катехоламинов (КА) из миокарда, различных артериальных сосудов, надпочечников, ганглионарных клеток солнечного сплетения; участвует также в обменных процессах, связанных с превращением α -кетоглутарата в янтарную кислоту; мобилизует гликоген печени и мышц, действует на транспорт и утилизацию глюкозы, на окислительное фосфорилирование, метаболизм энергетических источников мозга, биосинтез белка в головном мозге. Не исключено, что в поджелудочной железе ГАМК играет важную роль в индукции инсулинзависимого диабета [95, 96].

Соматостатин, синтезируемый в гипоталамусе, ингибирует синтез гормона роста, в желудке и двенадцатиперстной кишке — высвобождение гастрина и секрецию соляной кислоты, в нейронах головного мозга — синтез цитокинов, в поджелудочной железе — синтез инсулина и глюкагона, на периферии способствует адгезии Т-лимфоцитов к фибронектину кровеносных сосудов, подавляет пролиферацию лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов [80, 83, 97].

Субстанция Р в головном мозге действует как модулятор боли, в спинном — является медиатором боли, на периферии обладает гипотензивным действием, вызывает сокращение кишечника, стимулирует секрецию слюнных желез, в фармакологических дозах подавляет выброс инсулина поджелудочной железой. Она также подавляет адгезию Т-лимфоцитов к фибронектину кровеносных сосудов [83, 97].

Исходя из данных литературы и собственных исследований, можно заключить, что в организме функционирует тесная двусторонняя взаиморегулируемая ассоциативная связь, обусловленная цитокинами “периферического” и “центрального” генеза. Как правило, в литературных источниках приводятся сведения, касающиеся синтетических потенциалов глиальных и нейрональных клеток лишь в условиях патологии. Факт рецепции и выработки в ЦНС ряда цитокинов, которые по своей структуре и функции соответствуют аналогичным цитокинам, вырабатываемым в иммунной системе, чрезвычайно важен, поскольку позволяет с качественно новых позиций рассматривать патогенез синдрома адаптации. С другой стороны, “принцип дублирования” ряда нейромедиаторов на периферии и, в частности, синтез последних клетками иммунной системы открывает широкие возможности для изучения механизмов автономной регуляции желез внутренней секреции.

Изучаемый аспект нейроэндокринологии и иммунологии находится, на наш взгляд, в самом начальном этапе исследований. Биологам, иммунологам, физиологам еще предстоит детально разобраться в биологической значимости цитокинов, вырабатываемых *in situ*, т. е. в конкретных структурах головного мозга. Необходимо сформировать качественно новую концепцию, позволяющую с биологических позиций интерпретировать факты синтеза иммуноцитами многочисленных нейромодуляторов. На основании многочисленных направленных исследований в указанном аспекте проф. А.В. Зильфяном и сотрудниками НИЦ выдвинута новая концепция о доминирующей роли автономно функционирующих механизмов синхронной деятельности эндокринной и иммунной систем как в ЦНС, так и на периферии, основные положения которой будут изложены в следующем сообщении.

Поступила 11.06.00

ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ԻՆՏԵՐԳՐԱՏԻՎ ԳՈՐԾՈՒՆԵՐՈՒԹՅԱՆ ՆԵՅՐՈԵՆԴՐԱԿՈՎՐԻՆ
ԵՎ ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ
(հաղորդում I)

Ա.Վ. Զիլֆյան, Լ.Թ. Սոցիբատյան

Վերլուծված են նյարդաէնդոկրին և իմունային համակարգերի ինտեգրատիվ գործունեության մեջ ցիտոկինների կարևոր դերի մասին գրականության և սեփական հետազոտությունների տվյալները: Նկարագրված է ցիտոկինների սինթեզը միկրոգլիայի, աստրոցիտների, նեյրոնների կողմից էմբրիոգենեզի ընթացքում և էմբրիոգենեզից հետո՝ ինչպես նորմայում, այնպես էլ ախտաբանական պայմաններում: Ցիտոկինները, սինթեզվելով կաթնախտամեմբրանի, խոլիներգիկ, սերոտոնիներգիկ և ԳԱԿՑ-երգիկ նեյրոնների կողմից, մոդուլյատոր ազդեցություն ունեն այդ նյարդաէնդոկրին համակարգերի վրա: Ցիտոկինները նաև կարգավորում են էնդոկրին, մասնավորապես՝ հիպոթալամո-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգը: Բերված են տվյալներ ցիտոկինների էական դերի մասին տարբեր հիվանդությունների ժամանակ, ինչպիսին են շիզոֆրենիան, էպիլեպսիան, տարածուն կարծրախտը, ԶԻԿ-դեմենցիոն կոմպլեքսը, Ալցհեյմերի հիվանդությունը և այլն: Ցիտոկինների որոշակի խտությունները բարձրացնում են արյուն-ուղեղային պարբերի թափանցելիությունը: Մասնավորապես, նկարագրված են միկրոօրգանիզմների արյուն-ուղեղային պարբերի միջով անցման մեխանիզմները: Ցիտոկինների պոլիպերմեր մոդուլատոր ազդեցության մասին են վկայում ԳԿԶ-ում կատարված հետազոտությունները, որոնց համաձայն ցիտոկինները մասնակցում են սրտանոթային, վերար-տադրողական համակարգերի կարգավորմանը, սթրեսնրին օրգանիզմի ադապտացիային: Այն փաստը, որ ԿԼԿ-ում սինթեզված ցիտոկինները իրենց կառուցվածքով և ֆունկցիայով համապատասխանում են իմունային համակարգում սինթեզվող համամասն ցիտոկիններին, շատ կարևոր է, քանի որ թույլ է տալիս էսպես այլ տեսակետից դիտարկել ադապտացիայի համախտանշանի պաթոգենեզը: Մյուս կողմից, նյարդամեմբրանների կրկնորդման սկզբունքը ծայրամասում և, մասնավորապես, իմունային համակարգի բջիջների կողմից նրանց սինթեզը լայն հնարավորություն է ընձեռում ներգաղիզ գեղձերի ինքնավար կարգավորման մեխանիզմների ուսումնասիրության համար:

Նյարդաէնդոկրինոլոգիայի և իմունաբանության ուսումնասիրվող ասպեկտը, մեր կարծիքով, հետազոտման սկզբնական փուլում է: Կենսաբանները, իմունաբանները, ֆիզիոլոգները պետք է ուսումնասիրեն տեղում (այսինքն ուղեղի կոնկրետ կառույցներում) սինթեզված ցիտոկինների կենսաբանական նշանակությունը: Անհրաժեշտ է կազմել էսպես նոր կոնցեպցիա, որը հնարավորություն կընձեռի դիտարկել իմունոցիտների կողմից բազմաթիվ նյարդամոդուլատորների սինթեզը կենսաբանական տեսանկյունից: Բազմաթիվ նյարդակառուցված հետազոտությունների հիման վրա պրոֆ. Ա.Վ. Զիլֆյանի և ԳԿԶ-ի աշխատակիցների կողմից առաջարկվում է նոր կոնցեպցիա՝ և ԿԼԿ-ում, և ծայրամասում գործող էնդոկրին և իմունային համակարգերի սխիստոն գործունեության ինքնավար գործող մեխանիզմների մասին, որի հիմնական դրույթները կենրոնացվեն հաջորդ հոդվածում:

NEUROENDOCRINE AND IMMUNE MECHANISMS OF THE ORGANISM'S
INTEGRATIVE ACTIVITY
(report I)

A.V. Zilfyan, L.T. Soghatyan

In this review the data of literature and our own investigations about the essential importance of cytokines in the integrative activity of neuroendocrine and immune systems are analyzed. The synthesis of cytokines in brain during embryogenesis and after it normally, as well as in pathological states is described. Cytokines, being synthesized by catecholaminergic, cholinergic, serotonergic and GABA-ergic neurons modulate these neuromediator systems. Cytokines are very important in modulation of endocrine, particularly hypothalamus-hypophysis-adrenal system. The data about the essential role of cytokines in the pathogenesis of different pathologies, such as schizophrenia, epilepsy, multiple sclerosis, AIDS-dementia complex, Alzheimer's disease, etc. are described. Cytokines in a dose-dependent manner increase the permeability of the blood-brain barrier; thus, particularly, the mechanisms of microorganism's penetration through blood-brain barrier and their multiple effect at the level of neuronal structures are presented. Our investigations carried out in the SRC, also testify to the polypotent modulating role of cytokines, according to which cytokines participate in regulation of cardiovascular, reproductive systems, organism adaptation to stresses.

In the organism there is a close bidirectional interregulating associative interrelation, stipulated by cytokines of "peripheric" and "central" genesis. The fact of reception and production of cytokines in the central nervous system, which structurally and functionally resemble the analogous ones produced in the immune system, is very important, because it

allows to observe the pathogenesis of adaptation syndrome from basically new standpoints. On the other hand the "doubling" principle of neuromediators in the periphery and, particularly, the synthesis of the latter by immune cells enables wide possibilities to study mechanisms of autonomous regulation of endocrine glands.

The studied aspect of neuroendocrinology and immunology, in our opinion, is the beginning stage of investigations. Biologists, immunologists, physiologists should investigate the biological significance of cytokines produced in situ, i.e. in concrete structures of the brain. A basically new concept should be suggested, enabling to interpret the fact of different neuromodulators' synthesis by immunocytes from biological standpoints. On the basis of multiple directed investigations in this aspect prof. A.V. Zil'fyan and collaborators of SRC have suggested a new concept on the dominating role of autonomously functioning mechanisms of endocrine and immune systems' synchronous activity in the central nervous system, as well as in the periphery, the basic principles of which will be presented in the following report.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mizuno T., Sawada M., Suzumura A., Marunouchi T. *Brain Res.*, 1994, 5, 656(1):141.
2. Pousset F. *Brain Res. Devel. Brain Res.*, 1994, 12, 81(1), p. 143.
3. Quan N., Zhang Z., Emery M. *Neuroimmunomodulation*, 1996, Jan-Feb, 3(1), p. 47.
4. Devito W.J., Avakian C., Stone S., Okulicz W.C., Tang K.T. *Shamgochian M. J. Cell. Biochem.*, 1995, Feb, 57(2): 290.
5. Borgerding R.A., Murphy S. J. *Neurochem.*, 1995, Sep, 65 (3): 1342.
6. Luo J., Lang J.A., Miller M.W. *J. Neurochem.*, 1998, Aug, 71 (71): 526.
7. Muller N. *Nervenarzt.*, 1997 Jan, 68(1): 11.
8. Eizenberg O., Faber Elman A., Lotan M., Schwartz M. *J. Neurochem.*, 1995, May, 64 (5):1928.
9. Xiao B. G., Link H. *Neuroreport*, 1998, May, 11, 9 (7): 1487.
10. Kreutzberg G.W. *Atzneimittelforschung.*, 1995, Mar, 45(3A): 357.
11. Appel K., Honegger P., Gebicke-Haerter P.J., J. *Neuroimmunol.*, 1995, Jul, 60 (1-2): 83.
12. Jaranowska A., Bussolino F., Sogos V., Arese M. et al. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1995, Feb, Apr, 24(2-3): 95.
13. Walker K., Perkins M., Dray A. *Neurochem. Int.*, 1995, Jan, 26(1): 1.
14. Lemke R., Hartig W., Rossner S., Bige V. et al. *J. Neurosci. Res.*, 1998, Jan, 15, 51(2): 223.
15. Jacque C., Tchelingierian J.L. *Rev. Neurol.*, Paris, 1994, Nov, 150 (11): 748.
16. Jacque C., Tchelingierian J.L. *Seances Soc. Biol. Fil.*, 1994, 188(1): 47.
17. Tchelingierian J.L., Le Saux F., Jacque C. *J. Neurosci. Res.*, 1996, Jan 1, 43(1): 99.
18. Schneider H., Pitossi F., Balschunn D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1998, Jun 23, 95(13): 7778.
19. Pellegrini P., Berghella A.M. *Neuroimmunomodulation*. 1996, Jul-Aug 3(4): 213.
20. Kamikawa H., Hori T., Nakane H. et al. *Am. J. Physiol.*, 1998 Sep, 275 (3pt2): 12803.
21. Tsumori C., Shibasaki T., Hotta M. et al. *Endocr. J.*, 1998, Feb, 45 (1): 127.
22. Lacosta S., Merali Z., Anisman H. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1998, Jun, 137(4): 351.
23. Zalcman S., Murray L., Dyck D.G. et al. *Brain Res.*, 1998, Nov, 16, 811(1-2): 111.
24. Muller T., Blum-Degen D., Przuntek H., Kuhn W. *Acta Neurol. Scand.*, 1998 Aug, 98(2): 142.
25. Mc Cann S.M., Kimura M., Karanth S. et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1, 840: 174.
26. Wen T.C., Tanakaj, Peng H., Desaki J. et al. *J. Exp. Med.*, 1998, Aug, 17, 188(4): 635.
27. Tabira T., Chui D.H., Fan J.P. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1: 840.
28. Cheema S.S., Arumugam D., Murray S.S., Bartlett P.F. *Neuroreport*, 1998, Feb, 9(3): 363.
29. Ling Z.D., Potter E.D., Lipton J. et al. *Exp. Neurol.*, 1998, Feb 149(2): 411.
30. Ho A., Blum M. *J. Neurosci.*, 1998, Aug 1, 18(15): 5614.
31. Kabiersch A., Furukawa H. et al. *Administration of Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, May, 1, 840:123.
32. Zalcman S., Green-Johnson M., Murray L. et al. *Brain Res.*, 643 (1994): 40.
33. Pauli S., Linthorst A., Reul J.M. *Eur. J. Neurosci.*, 1998, Mar, 10(3): 868.
34. Morokawa O., Sakai N., Obara H., Saito N. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, May, 22, 349(2-3): 317.
35. Lin M.T. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1997, Mar 15, 813: 572.
36. Feleder C., Refojo D., Nacht S. et al. *Neuroimmunomodulation*, 1998, Jan-Apr, 5(1-2): 1.
37. Suda T., Tozawa F., Ushiyama T. et al. *Endocrinology*, 1993, 133: 815.

38. Minami, Kuraishi Y., Yamaguchi T. et al. *Neurosci. Lett.*, 1991, 123: 254.
39. Johnson H.M., Tozres B.A. *Prog. Allergy*, 1998, 43: 37.
40. Ban E., Haour F., Lenstra R. *Cytokine*, 1992, 4: 48.
41. Karlsson K., Fagerlund M., Johansson A. et al. *J. Neurol.Sci.*, 1997, Mar 20, 147(1): 43.
42. Leonhardt H. *Handbuch mikroskopischen Anatomie des der Menschen* Hrsg. A. Oksche, Berlin, 1980, Bd. 4.
43. Muller N. *Nevenarzt.*, 1997, Jan, 68(1): 11.
44. Hornberg M., Arolt V., Wilke I. et al. *Schizophr.Res.*, 1995, May, 15(3): 237.
45. Seide I.A., Arolt V., Hunstiger M. et al. *Scand.J.Immunol.*, 1995, Jun, 41(6): 534.
46. Woodroffe M.N. *Neurology*, 1995, 92, 1, p. 132.
47. Чекнев Б. Патогенез рассеянного склероза: иммуностимуляция или иммунодефицит? *Иммунология*, 1994(2), с. 9.
48. Silvestein F.S., Barks J.D., Hagan P. et al. *Neurochem.Int.*, 1997, Apr-May, 30(4-5): 375.
49. Rothwell N.J., Luheshi G., Toulmond S. *Pharmacol.Ther.*, 1996, 69(2): 85.
50. Rothwell N.J., Hopkins S. *Trends.Neurosci.*, 1995, Mar, 18(3): 130.
51. Benveniste E.N., Huneycutt B.S., Shrikant P. et al. *Brain.Behav.Immun.*, 1995, Dec, 9(4): 304.
52. Ott L., McClain C.J., Gillespie M., Young B. *J.Neurotrauma*, 1994, Oct, 11(5): 447.
53. Бакунц Г.Г., Оганесян Н.А. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 71.
54. Довлатян Р.А., Киракосян К.Г., Авакян С.А., Хачатрян Л.Г. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 68.
55. Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптационного синдрома. Ереван, 1993, с. 47.
56. Johnson H. M., Tozres B. A. *Prog. Allergy*, 1988, 43: 37.
57. Knudsen P. J., Dinarello C. A., Strom T. B. *J. Immunol.*, 1987, 514: 135.
58. Peretti M., Becherucci C., Scapigliati G. et al. *Brit. J. Pharmacol.*, 1989, 98:1137.
59. Fabry Z., Topham D.J., Fee D., Herlein J. et al. *J.Immunol.*, 1995, Jul 1, 155(1): 325.
60. Nassif X. *Presse Med.*, 1998, Jun 27, 27 (23):1171.
61. Laye S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R. *Brain.Res.Mol.Brain.Res.*, 1994, Nov, 27 (1): 157.
62. Linthorst A.I., Reul J.M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, May 1, 840:139.
63. De Luigi A., Terreni L., Sivoni M., De Simoni M.G. *Neuroscience*, 1998, Apr, 83(4): 245.
64. Avron A., Gallily R. *J.Leukoc.Biol.*, 1995, Feb, 57(2): 264.
65. Зильфян А.В. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1996, 3-4, XXXVI, с. 154.
66. Faggioni R., Benigni F., Ghezzi P. *Neuroimmunomodulation*, 1995, Jan-Feb, 2(1): 2.
67. Watkins L.R., Wiertelak E.P., Goehler L.E. et al. *Brain.Res.*, 1994, Aug 15, 654(1): 15.
68. Jiang C.L., Lu C.L., Liu X.Y. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 1998, Sep, 15 (5): 363.
69. Laviano A., Meguid M.M., Yang Z., Gleason J.R. et al. *Nutrition*, 1996, Oct, 12(10): 706.
70. Connor T.J., Song C., Leonard B.E. et al. *Neuroscience*, 1998, Jun, 84 (3): 923.
71. Andrew D. Foey, Sarah L., Parry, Lynn M. et al. *J. Immun.*, 1998, Jan. 160(2): 920.
72. Knobloch S.M., Faden A.I. *Exp. Neurol.*, 1998, Sep, 153 (1): 143.
73. Palaszynsky E. W., Moody T. W. et al. *Peptides*, 1983, 4: 463.
74. Hall N.P., Mc Gillis J. P., Spangiello B. L. et al. *Develop. Immunol.*, 1982, 17:653.
75. Zavyalov V. P., Navolotskaya E. V., Abramov V. M. et al. *FEBS Lett.*, 1991, 278:187.
76. Rebar R. W., Miyake A., Low T. L. K., Goldstein A. L. *Science*, 1981, 214: 669.
77. Hall N. P., McGillis J. P., Spangiello B. L. et al. *Develop. Immunol.*, 1982, 17:653.
78. Galoyan A. Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. M., 1997, 169.
79. Зильфян А.В., Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С., Ерицян Л.Н. Медицинская наука Армении, НАН РА, 1996, XXXIX,1, с. 23.
80. Mercure L., Tennenbaum C.S., Schipper H.M. et al. *Clin.Diagn.Lab.Immunol.*, 1996, Mar, 3(2): 151.
81. Marx C., Wolketsdorfer G.W., Bornstein S.R. *Neuroimmunomodulation*, 1998, Jan-Apr, 5(1-2):5.
82. Polak J. M., Sullivan S. N., Buchan A. M.J. et al. *Endorphines*. In: Gut Hormone, ed. S. R. Bloom Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.
83. Полак Дж., Блум С.Р. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта. (пер. с англ.). 1981: 31.
84. Blalock J. E., Smith E. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1980, 77: 5972.
85. Зозуля А.А., Хомяков Ю.Н., Безвершенко И.А. *Бюл. экспер. биол.*, 1986, 3, с. 298.

86. Robert F., Geenen V., Schoenen E. et al. Brain Behav. Immunol., 1991, 5: 102.
87. Smith E. M., Blalock J. E. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1981, 78: 7530.
88. Blalock J. E., Bost K. L., Smith E. M. J. Neuroimmunol., 1985, 10: 31.
89. Бакуиц Г.Г., Овсепян Р.С. Медицинская наука Армении, 1993, XXXIV, 3-4, с. 63.
90. Михайлова А.А., Петров Р.В., Захарова Л.А. и др. Тез. докл. XVI Конф. ФЕБО, М., 1984.
91. Mc Cann S. M., Kimura M., Walczewska A. et al. Domest. A. Endocrinol., 1998, Sep., 15(5): 333.
92. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань 1977.
93. Альперина Е.Л., Идова Г.В. Физиол. ж. СССР, 1990, 76, 4: 453.
94. Идова Г.В., Белецкая И.О., Девойно Л.В. Физиол. ж. СССР, 1988.
95. Ковалев Г.В. Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. М., 1979.
96. Saravia Fernander F., Faveuw C., Blasquer Bulant C. et al. Endocrinology, 1996, Aug, 137(8): 3497.
97. Mia Levite, Liora Cahalon et al. J. Immun., 1998, Jan 160(2): 993.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Э.Е. Назаретян, А.Ю. Гаспарян

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

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидоз, адаптация, мутации гена MEFV, прогноз, нейтрофил, диагностика, колхицин

Периодическая болезнь (ПБ), которая известна также под названиями семейная средиземноморская лихорадка, возвратный наследственный полисерозит, семейный пароксизмальный перитонит, периодический перитонит, армянская болезнь, является ауто-сомно-рецессивным наследственным системным заболеванием, которое протекает периодически возникающими приступами кратковременного полисерозита (перитонит, плеврит, синовит, реже — перикардит), часто сопровождающимися нестерпимой болью, лихорадкой и реже — эризипелоподобной сыпью. Болезнь в основном поражает армян, северо-африканских евреев, арабов и турок, предки которых проживали в Средиземноморском регионе. Намного реже она встречается среди друзов, греков, итальянцев, испанцев и спорадически — курдов, французов, англичан и даже японцев. Болезнь часто осложняется амилоидозом нефропатического типа, спаечной болезнью и может трансформироваться в другие ревматические заболевания [5, 6, 13, 22, 25].

В связи с миграцией населения, увеличением частоты смешанных браков, улучшением методов диагностики и, что особенно важно, нарастанием влияния психо-социального и других видов стресса, ожидается значительный рост заболеваемости и расширение географии ПБ, ранее причисляемой к редким патологиям. О роли стресса в росте распространенности данного заболевания свидетельствуют клинко-эпидемиологические данные в целом по Армении, где частота ПБ возросла с 0,57 в 70-х годах [3] до 1,13% в 90-х [7].

Об этом загадочном заболевании упоминалось с библейских времен, однако первые научные сообщения о ПБ как самостоятельной нозологической единице появились в первой половине XX в. К ним относятся сообщения Л.А.Оганесяна и В.М.Авакяна (1938), Sh.Siegal (1945), H.Mamou, R.Cattan (1952), H.A.Reimann et al. (1948, 1954), в которых были описаны случаи ПБ, в том числе и семейные, среди различных этнических групп, дана характеристика клинических симптомов, механизмов наследования, осложнения вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек. Кроме того, были проведены исследования по изучению всего многообразия клинических манифестаций болезни, распознаванию этиопатогенеза, разработке методов лечения ПБ и профилактики амилоидоза.

Изучение проблемы ПБ условно можно разделить на 3 этапа:

- I — до сообщения S.E.Goldfinger [38] об эффективности колхицина при ПБ. На этом этапе накапливались данные о клинике ПБ, делались попытки классифицировать ее различные проявления, изыскивались средства для профилактики и лечения амилоидоза, который довольно часто осложнял течение ПБ (в 25–41% случаев), приводя к инвалидизации и преждевременной смерти.
- II — до клонирования гена ПБ MEFV (Mediterranean Fever), изучения его структуры и мутаций. Накопленный обширный клинический материал и данные о применении колхицина позволили разработать классификацию ПБ и ее осложнений, диагностические критерии и рекомендации по дозировке колхицина и его длительному (пожизненному) применению при ПБ и амилоидозе. В этот же период был предложен

ряд концепций этиопатогенеза — инфекционная, генетическая, иммунологическая, эндокринная, дизэнцефальная, касающихся причинно-следственной связи при отдельных системных проявлениях болезни.

- III — клонирование гена MEFV и начало изучения связей между генетической основой (мутациями MEFV), фенотипическими проявлениями и прогнозом при ПБ. Данный этап является, пожалуй, наиболее значительным в смысле установления этиологии ПБ и поиска специфических методов лечения.

В настоящей работе представлены основные, на наш взгляд, результаты нового этапа исследований, позволивших выявить ряд этиопатогенетических, диагностических и терапевтических аспектов ПБ.

Началом нового этапа стали исследования международного и французского консорциумов по ПБ, в результате которых с помощью позиционного клонирования на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) был идентифицирован ген MEFV и открыты первые, так называемые, миссенс-мутации этого гена, обуславливающие манифестирование ПБ и осложнение амилоидозом [60, 61].

Установлено, что ген MEFV размером в 15 килобайт состоит из 10 экзонов и 781 кодона, содержащих информацию о 781 аминокислоте белка пирина (маренострина) — регулятора воспаления, роль которого до сих пор окончательно не определена. Уже известно о 23 точечных мутациях MEFV, из которых 21 — миссенс-мутация и 2 — небольшие делеции. Наибольшее число мутаций приходится на 10-й экзон (15), а точнее на позиции 694 и 680 кодонов. Мутации обнаружены также в 2, 3, 5 и 9 экзонах. Чаще всего у больных ПБ обнаруживаются следующие миссенс-мутации: M694V (замена в позиции 694 метионина валином), V726A, M680I, E148Q и M694I.

Получены предварительные данные о частоте распределения данных мутаций среди наиболее часто поражаемых ПБ этнических групп, в определенной степени дающих представление о распространении болезни в историческом прошлом и прогностической роли мутаций. Частота M694V распределяется следующим образом: северо-африканские евреи — 67%, армяне — 44,8%, центрально-анатолийские турки — 43%, израильские арабы — 20%. Соответственно частота встречаемости V726A — 6,8, 24,2, 11, 35%; M680I — 1, 18,7, 12, 31%; E148Q — 8% среди евреев, 1,2% — армян; M694I — 3% среди турок и 4% — арабов [27].

Прогностически наиболее неблагоприятной в плане течения ПБ и осложнения амилоидозом считается мутация M694V, а у турок и израильских арабов, кроме того, — M694I [65]. Известно, что северо-африканские евреи и армяне, проживающие в Армении, в популяции которых чаще встречается мутация M694V [29], чаще всех остальных этнических групп поражаются вторичным амилоидозом при нелеченной колхицином ПБ (соответственно 27–90 и 25–41%) [12,46,51]. Примечательно, что той же популяции евреев присущи ранняя манифестация болезни, высокая частота приступов и резистентности к обычным дозам колхицина (1–2 мг/сутки, вне зависимости от пола и возраста больного), развитие затыжного артрита и эризипелоподобной эритемы, сравнительно высокая частота фенотипа II (развитие амилоидоза с последующим манифестированием классических приступов ПБ), являющихся критериями тяжести течения ПБ [52].

Большинство авторов наличие мутационного генотипа M694V/M694V рассматривает в качестве фактора риска тяжелого атипичного течения ПБ и развития амилоидоза [30, 58], требующего регулярного приема максимально допустимых доз колхицина. В этой связи примечательны описанные нами случаи гомозиготного носительства мутации M694V у больных ПБ и системным амилоидозом с преимущественным поражением сердца [17,18,37], что не характерно как для ПБ, так и в целом для вторичного амилоидоза [10,11,21].

Как показали мутационно-генетические исследования, в том числе и на собственном материале, у различных этнических групп, наибольшая частота гомозигот с генотипом M694V/M694V приходится на северо-африканских евреев (среди 80 обследованных больных — 73,7%), в то время как среди турок (n=49), армян, проживающих в США (n=29) и Армении (n=120), — соответственно 42,3, 21 и 29,6%. Между генотипом M694V/M694V и частотой амилоидоза, который чаще встречался у больных с данным генотипом (25,7%), была обнаружена статистически значимая связь (относительный риск — 1,77; P=0,008) [46].

Интересны данные о корреляциях между фенотипом ПБ и генотипом с наличием благоприятных в прогностическом отношении миссенс-мутаций. Установлено, что мутации V726A и M680I часто встречаются среди армян и арабов, больных ПБ, у которых, как известно, болезнь характеризуется более легким, по сравнению с северо-африканскими евреями, течением, меньшей частотой артрита, эризипелоподобной эритемы и амилоидоза [22, 44, 54, 66]. Анализ клинической картины ПБ в популяции несеввероафриканских (иракских) евреев показал, что наличие мутации E148Q в гомо- или гетерозиготном состоянии сочетается с легким течением болезни, крайне редко осложняющейся амилоидозом.

Наряду с вышеизложенным, следует подчеркнуть, что до сих пор в силу отсутствия веских научных доказательств окончательно не решен вопрос патогенетической связи мутаций MEFV с различными клиническими проявлениями ПБ, тяжестью течения, амилоидозом [57, 59], что затрудняет внедрение полученных результатов в широкую практику.

Результаты собственных исследований [47] и данные литературы [51–53, 59, 63, 65] свидетельствуют, что амилоидоз осложняет ПБ и у больных с одной определяемой мутацией MEFV, наличием в генотипе “благоприятных” мутаций (E148Q/V726A) или же при отсутствии мутаций. Возможно, что в ряде случаев делеции и нарушения сплайсинга приводят к потере экзонов MEFV, в результате чего имеет место псевдоминантное наследование гетерозиготного генотипа с одной определяемой мутацией [28, 43]. Проблема усложняется и тем, что, хотя обнаружено свыше 20 мутаций MEFV, многие отделы гена, в частности интроны, промотор и нетранслируемый отдел, остаются неизученными [40]. Дальнейшие исследования, по-видимому, позволят выявить и другие мутации гена MEFV, а также гены, оказывающие модифицирующее влияние на MEFV, установить их роль в диагностике ПБ.

В настоящее время в широкую практику внедряются методы выявления мутаций MEFV с помощью специфических праймеров, используемых в полимеразной цепной реакции. Диагностическая интерпретация результатов данных исследований во многом зависит от того, с какой частотой встречаются мутации MEFV в популяции обследуемых пациентов. Считается, что диагноз ПБ маловероятен, если у пациента, принадлежащего к популяции с частой встречаемостью известных мутаций (к примеру, северо-африканские евреи), не обнаружена ни одна из мутаций MEFV. Наоборот, в случае пациента из популяции, в которой большинство из известных мутаций не идентифицировано (французы, англичане), отрицательный ответ генетического анализа на все известные мутации не может исключить диагноз ПБ [27]. Появившиеся данные о встречаемости мутаций MEFV при других воспалительных заболеваниях, в частности болезни Крона, Бехчета, лихорадке, связанной с патологией рецептора фактора некроза опухоли, гипериммуноглобулинемии D [41, 52, 63], несколько снижают их диагностическую специфичность, тем самым подчеркивая значимость комплексной оценки семейного анамнеза, характера приступов, чувствительности к колхицину и ряда других критериев.

Предполагается, что второй ген, ответственный за развитие ПБ, расположен в том же локусе хромосомы, что и ген одной из периодически протекающих наследственных заболеваний: аутосомно-доминантная лихорадка, связанная с патологией рецептора фактора некроза опухоли (familial Hibernian fever) — хромосома 12q13 [41]; лихорадочный синдром, связанный с гипериммуноглобулинемией D—12q24; болезнь Маккля-Вельса — 1q44 и др. [52]. К их числу следует отнести и болезнь Бехчета, которая по сравнению с общей популяцией чаще встречается в популяции центрально-анатолийских турок и иракских евреев, больных ПБ [31, 56], у которых также часто обнаруживается специфичный для болезни Бехчета HLA B5 антиген и диагностируются различные формы васкулитов.

В связи с возможностью существования второго гена ПБ учеными все чаще упоминается о системе лейкоцитарных антигенов (HLA), которая ассоциируется со многими воспалительными заболеваниями. Так, в работе I. Touitou [63] показано, что среди больных ПБ, гомозиготных по M694V мутации, более ранняя манифестация ПБ имеет место при наличии HLA A9 антигена. Наличие же HLA A4 рассматривается как фактор, предрасполагающий к более легкому течению болезни. С этими данными созвучны недавние исследования А.В.Акопяна [1], выявившего в качестве протекторов предрасположенности

к ПБ антигены I класса HLA B18 и B21, а в качестве маркеров предрасположенности антигены A9 и B25. Из антигенов II класса в качестве маркеров предрасположенности были выявлены антигены Bw52 и DQw3.

Обобщая вышеизложенное, отметим, что в настоящее время пересматривается традиционное положение об аутосомно-рецессивной модели наследования и моногенности ПБ. Фенотипические проявления ПБ зависят от целого ряда факторов, среди которых мутации MEKV, антигены HLA-системы и, что также немаловажно, специфичные для каждой популяции больных средовые факторы: уровень инсоляции, скорость ветра, высота над уровнем моря, гипоксическая гипоксия, а также другие факторы, влияющие на адаптационные возможности организма. На это указывает множество фактов: различный уровень заболеваемости ПБ в различных климатических зонах Армении (наибольший уровень — в Ереване, Мартунинском, Аштаракском, Разданском, Октемберянском и Камоевском районах) [8, 9]; связь между сроками манифестирования болезни, ее тяжести, с одной стороны, и возрастом родителей, порядковым номером беременности пробандом, с другой (возраст родителей старше 30 лет при рождении ребенка и высокий порядковый номер — факторы риска) [23, 24]; частое прерывание приступов в условиях функционирования фетоплацентарного комплекса, оказывающего благотворное действие на цитокиновый фон и содержание адаптогенных гормонов системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [16]; изменение частоты приступов при переезде из одной климатической зоны в другую [7, 23, 24, 53]; учащение приступов в I и IV фазы луны, т.е. перед и после новолуния [2, 13]; случаи учащения приступов ПБ, развития затяжного артрита, эризипелоподобной эритемы и осложнения амилоидозом сердца среди военнослужащих [19, 48]. Нельзя не отметить и о патогенетически важном с позиций теории стресса примере популяций армян, больных ПБ, со схожим спектром миссенс-мутаций MEKV, проживающих в Армении, Калифорнии (США) и Франции, однако различающихся по частоте развития амилоидоза при ПБ (25–41% — в первом случае и 0–2% — в остальных) [33, 46, 55].

Приведенные факты закладывают прочную научную основу развитой в целой серии собственных работ концепции о ПБ как болезни адаптации [4, 13–15, 39]. Центральное место в данной концепции отведено генетически детерминированным нарушениям баланса между стресс-лимитирующими и реализующими системами организма с активацией последних, что, в первую очередь, проявляется в дисфункции мезодиеэнцефальных и лимбических структур головного мозга, системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, нарушении биоритмов организма и периодически возникающих приступов ПБ как проявлений срыва адаптации к гипотетическим эндо- и экзогенным стрессовым агентам. Осложнение амилоидозом при ПБ рассматривается как результат выраженного истощения системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники [15]. На наш взгляд, предложенная В.А.Аствацатрян и соавт. [7] моногенная модель с квазирецессивным типом наследования (частичная пенетрантность ПБ у гетерозигот под воздействием средовых факторов и полная — у гомозигот; соответственно в 4,76 и 100% случаев) является наиболее подходящей для данной концепции.

На клеточном уровне срыв адаптации выражается в оксидативном стрессе, избыточной продукции свободных радикалов кислорода (супероксидный анион-радикал, гидроксильные радикалы и др.), в частности в митохондриях нейтрофилов, хромосомной нестабильности, повреждении генетического аппарата [20] и экспрессии гена MEKV, запуске каскада арахидоновой кислоты, активации перекисного окисления липидов мембранных структур, дегрануляции и выбросе лизосомальных ферментов, стимуляции синтеза провоспалительных медиаторов и, наконец, скопления нейтрофилов в серозных оболочках. Обобщенно роль оксидативного стресса и процессов, происходящих в нейтрофилах, представлена на рисунке.

Концепция о ПБ как болезни адаптации объясняет сущность приступов и осложнений ПБ, открывает новое направление в комплексном лечении ПБ адаптогенными средствами, однако оставляет открытыми ряд важных вопросов, касающихся фенотипа ПБ, случаев доминантного наследования избирательного вовлечения в патогенез серозных оболочек и поражения ряда органов и систем при ПБ. Много невыясненного и в отношении диагностической значимости данной концепции.

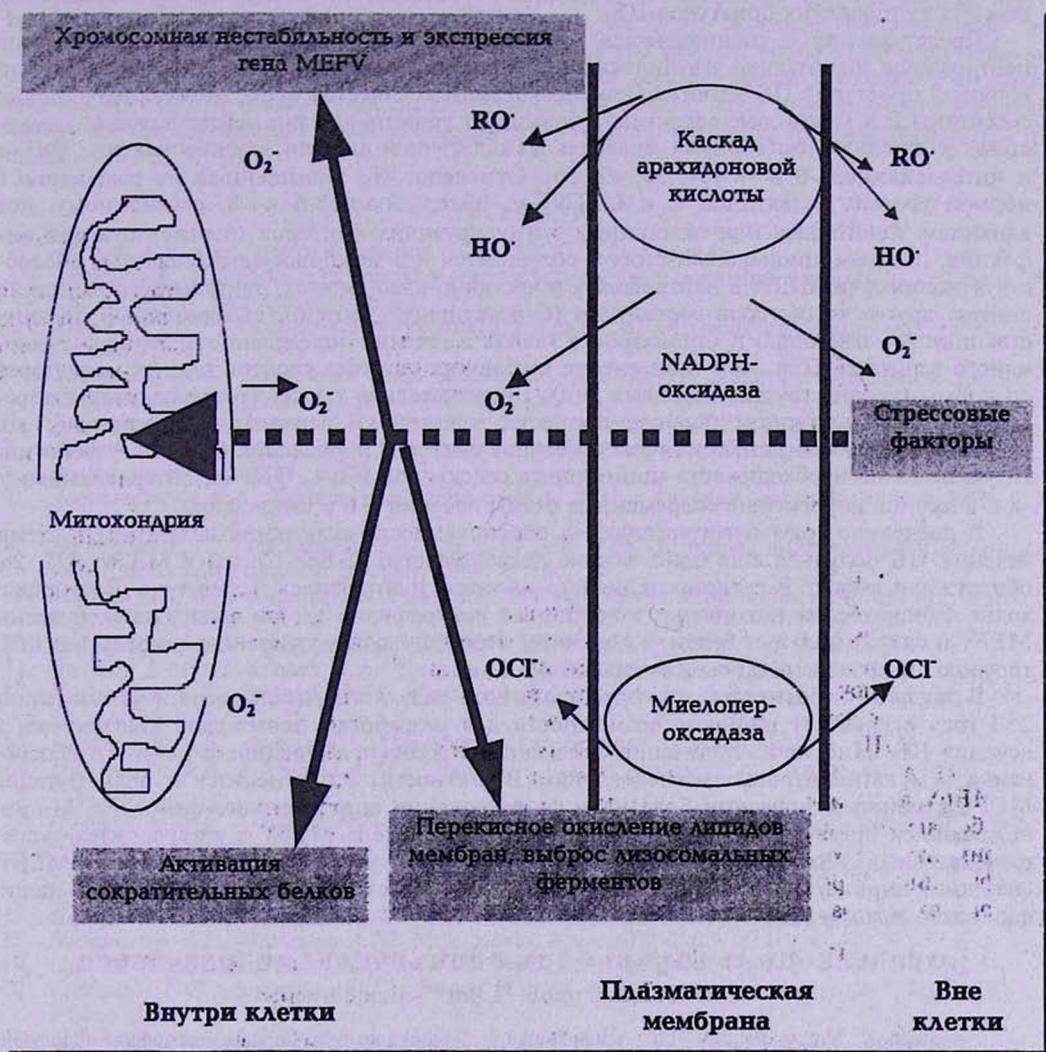


Рис. Роль оксидантного стресса в инициации провоспалительного ответа нейтрофилов

В последние годы особое внимание уделяется роли нейтрофилов и моноцитов/макрофагов в развитии и течении воспалительной реакции при ПБ во время приступов и в межприступном периоде. Важно, что при оценке степени экспрессии гена MEFV в различных клетках (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, лимфоциты, фибробласты, выделенные из кожи, перитонеальной и синовиальной тканей) максимальная экспрессия была отмечена в нейтрофилах [45, 49, 62]. В условиях *in vitro* выявлено, что экспрессию MEFV в нейтрофилах и моноцитах стимулируют провоспалительные агенты — интерферон, фактор некроза опухоли (TNF-α), микробный липополисахарид, а подавляют — противовоспалительные интерлейкины-4 и -10 [32]. Интересно, что *in vitro* комбинация колхицина с интерфероном также подавляет экспрессию MEFV и провоспалительный ответ нейтрофилов. Эти данные получили подтверждение в предварительных исследова-

ниях М.Тупса и соавт. [64], применивших альфа-интерферон в комбинации с колхицином для купирования приступов ПБ.

Представления о специфической патогенетической роли функциональных сдвигов нейтрофилов значительно углубились в связи с данными ряда авторов об имеющем место во время приступов ПБ значительном повышении количества таких молекул адгезии как селектины E и L, которые селективно повышают уровень адгезии нейтрофилов к сосудистому эндотелию, растворимая молекула межклеточной адгезии 1, фибронектин, TNF- α и интерлейкинов -6 и -8 [34, 36, 42, 50]. Отмечено, что повышенный по сравнению с нормой уровень селектинов E и L, TNF- α , интерлейкинов-6 и -8, по-видимому, под влиянием эндогенных или экзогенных стимулирующих факторов (персистирующая инфекция, психоэмоциональный стресс) сохраняется и в межприступном периоде, способствуя экспрессии MEФV в нейтрофилах и частично в моноцитах, длительной стимуляции синтеза других медиаторов воспаления (С-реактивный протеин, сывороточный предшественник АА амилоида) и отложению в тканях в течение определенного периода амилоидного вещества. При этом применение колхицина снижало уровень данных медиаторов до нормы (уровня группы здоровых лиц). Примечательно также, что воспалительная реакция в межприступном периоде протекает клинически асимптомно. Возможно, эти сдвиги и составляют патогенетическую основу тяжелого проявления болезни — фенотипа II, указывая на необходимость мониторинга селектинов E и L, TNF- α , интерлейкинов-6, -8 и внесения корректив в современные схемы лечения ПБ и амилоидоза.

В последние годы патогенетическая обоснованность включения колхицина в схемы лечения ПБ получила еще одно важное доказательство. E.Ben-Chetrit и M.Levy [25, 26] обнаружили дефект Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, вследствие чего происходит избирательное накопление колхицина в нейтрофилах, где он влияет на экспрессию MEФV и сократительные белки, в конечном итоге приводя к угнетению хемотаксиса нейтрофилов и подавлению воспалительной реакции.

В заключение отметим, что представленные результаты исследований за последние 2—3 года открывают широкие возможности для разработки новых схем диагностики и лечения ПБ. Многие из полученных результатов требуют дальнейшего научного обоснования в мультицентровых исследованиях. В частности, это относится к роли мутаций MEФV в манифестировании болезни и формировании определенного фенотипа. Многообещающим представляется клонирование гомологов гена MEФV в гранулоцитах экспериментальных животных, что позволит основательно изучить структуру гена MEФV, функции пирина/маренострина и, возможно, откроет новое направление в специфической терапии ПБ.

ՊԱՐԱԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԱՅԻՑ ՀԱՅԵՅԱԿԵՏԵՐԸ

Է.Ե. Նազարեթյան, Ա.Յու. Գասպարյան

Հոդվածում ներկայացված են պարբերական հիվանդության ախտաճանաչմանը վերաբերող ժամանակակից հայեցակետերը: Քննարկվում են տարբեր էթնիկական պոպուլյացիաներում այս հիվանդության գենի և նրա մուտացիաների դերը ամփոփող զարգացման մեջ: Հարուկ նշանակություն է ստանում սթրես իրադրությունը և սահմանափակող համակարգերի նշանակությունը նեյտրոֆիլներում մուտացիաների էքսպրեսիայի գործում: Նշվում է, որ հիվանդության ախտաճանաչմանային կարևորագույն օղակներից են հանդիսանում ոչ միայն մուտացիաները, այլ նաև HLA-համակարգը և միջավայրային գործոնները, ինչպես նաև սթրեսը:

CONTEMPORARY ISSUES OF PERIODIC DISEASE

E.Ye. Nazaretyan, A.Yu. Gasparyan

The paper deals with contemporary issues of periodic disease known as a wide-spread disease in Armenia and countries surrounding Mediterranean basin. The main achievements in cloning the gene and its mutations responsible for the disease are discussed. Genotype-phenotype correlations in various ethnic groups (Armenians, Sephardic Jews, Arabs, Turks and others) are reviewed in the framework of severity of the course of the disease and complication

by amyloidosis. The role of the mutations is considered in connection with the state of stress realizing and limiting systems in periodic disease which is, as shown by us, crucial in manifestation of the disease, complication amyloidosis and atypical course. The latest data on pathogenetical role of neutrophils in which the gene of periodic disease is expressed in major part are provided. It is stated that the mutations, HLA system, stress and other environmental factors are the cornerstones in the ethiopathogenesis which should be furtherly investigated in depth.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян А.В. Мед. наука Армении, 1996, XXXVI, 3-4, с. 145.
2. Акопян Г.С. Некоторые подходы к патогенетическому лечению периодической болезни. Автореф. дис. к.м.н. Ереван, 1993.
3. Аракелов Г.М. Клинико-генетическое изучение ПБ. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ереван, 1975.
4. Арутюнян В.М., Назаретян Э.Е., Еганян Г.А., Акопян Г.С. В сб.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ереван, 1995, с. 55.
5. Арутюнян В.М., Акопян Г.С., Григорян Г.Э. Клиническая медицина, 1997, 12, с. 14.
6. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь: этиопатогенетические и клинические аспекты. М., 2000.
7. Аствацатурян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Мед. наука Армении, 1995, XXXV, 1-2, с. 30.
8. Вартамян С.Г., Тер-Захарян З.А., Овсепян Л.А. В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван, 1987, с. 136.
9. Вартамян С.Г. В сб.: Вопросы диагностики и лечения периодической болезни. Ереван, 1987, с. 141.
10. Виноградова О.М., Мухин Н.А., Хасабов Н.Н. и др. Кардиология, 1980, 5, с. 35.
11. Делягин В.М., Шахбазян И.Е., Силаева З.А. и др. Педиатрия, 1994, 3, с. 39.
12. Киракосян Б.Е., Наумова В.И., Туманова Л.А. Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1994, 39 3, с. 36.
13. Назаретян Э.Е., Акопян Г.С. Периодическая болезнь. Ереван, 1993.
14. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю., Саканян Г.Г. и др. Вопр. теор. и клин. мед. 1998, 1, 5, с. 26.
15. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Ерицян Н.Б., Аракелян Г.С. Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 1, с. 14.
16. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Пашинян С.А. и др. Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 2, с. 67.
17. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Мед. наука Армении, 1999, XXXIX, 4, с. 92.
18. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Мед. наука Армении, 2000, XL, 1, с. 53.
19. Омеров Ю.М., Лила А.М., Гиталов Г.Г. Воен.-мед. журнал, 1991, 3, с. 65.
20. Саркисян Т.Ф., Арутюнян Р.М., Эмери И. и др. Мед. наука Армении, 1997, XXXVII, 3-4, с. 131.
21. Тер-Каспарова М.Р. Клиническая медицина, 1991, 6, с. 47.
22. Armenian H.K., Khachadurian A.K. Leb. Med. J., 1973, 26, p. 605.
23. Aroustamyantz S.S., Astvatsatryan V.A. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 93.
24. Astvatsatryan V.A., Sargsyan S.G. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. - Antalya, Turkey, May, 2000, Abstracts and Lectures, p. 94.
25. Ben-Chetrit E., Levy M. Lancet, 1998, 351, p. 659.
26. Ben-Chetrit E., Levy M. Med. Hypotheses, 1998, 51, 5, p. 377.
27. Ben-Chetrit E., Sagi M. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, May, 2000. Abstracts and Lectures, p. 63.
28. Booth D.R., Gillmore J.D., Lachmann H.J. et al. QJM, 2000, 93, 4, p. 217.
29. Cattani D., Dervichian M., Dode C. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000. Abstracts and Lectures p. 81.
30. Cazeneuve C., Sarkisian T., Pecheux C. et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, 65, p. 88.
31. Cefle A., Sayarlioglu M., Inanc M. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 90.
32. Centola M., Wood G., Frucht D.M. et al. Blood, 2000, 95, 10, p. 3223.

33. Dervichian M., Dode C., Hovanessian Z. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 95.
34. Direskeneli H., Ozdogan H., Korkmaz C. et al. J. Rheumatol., 1999, 26, 9, p. 1983.
35. Dode C., Pecheux C., Cazeneuve C. et al. Am. J. Med. Genet., 2000, 92, 4, p. 241.
36. Ertenli I., Kiraz S., Pay S. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 74.
37. Gasparyan A.Yu., Nazaretyan E.Ye., Ayyazyan A.A., Sakanyan G.H. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 88.
38. Goldfinger S.E. N. Engl. J. Med., 1972, 287, p. 1302.
39. Karaguezian K.G., Haroutjunian V.M., Mamiconyan R.S. et al. J. Clin. Pathol., 1996, 49, 6, p. 453.
40. Kastner D.L., Aksentijevich I., Torosyan Y., Chae J.J. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 17.
41. Kastner D.L., Aksentijevich I., Galon J., O'Shea J.J. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference, Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 60.
42. Kiraz S., Ertenli I., Arici M. et al. Clin. Exp. Rheumatol., 1998, 16, 6, p. 721.
43. Livneh A., Langevitz P., Shinar Y. et al. Amyloid., 1999, 6, 1, p. 1.
44. Majeed H.A., Barakat M. Eur. J. Pediatr., 1989, 148, p. 636.
45. Matzner Y., Abedat S., Shapiro E. et al. Blood, 2000, 96, 2, p. 727.
46. Mimouni A., Magal N., Stoffman N. et al. Pediatrics., 2000, 105, 5, p. E70.
47. Nazaretyan E., Ayyazyan A., Gasparyan A. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 95.
48. Nazaretyan E., Gasparyan A. In: XXXIII International Congress on Military Medicine, Helsinki, Finland, 2000, Abstract-book, p. 323.
49. Notaricola C., Didelot M.N., Coudomines M. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 72.
50. Oktem S., Yavuzsen T.U., Sengul B. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 73.
51. Pras M., Bronshteyn N., Zemer D., Gafni J. John Hopkins Med. J., 1982, 150, p. 22.
52. Pras M. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 8.
53. Press J., Shinar Y., Langevitz P. et al. Am. J. Med. Genet., 2000, 92, 4, p. 247.
54. Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y. Medicine (Baltimore), 1998, 77, 4, p. 268.
55. Schwabe A.D., Peters R.S. Medicine (Baltimore), 1974, 53, p. 453.
56. Schwartz T., Langevitz P., Zemer D. et al. Semin. Arthritis Rheum., 2000, 29, 5, p. 286.
57. Shinawi M., Brik R., Berant M. et al. J. Rheumatol., 2000, 27, 6, p. 1492.
58. Shohat M., Magal N., Shohat T. et al. Eur. J. Hum. Genet., 1999, 7, 3, p. 287.
59. Tekin M., Yalcinkaya F., Cakar N. et al. Clin. Genet., 2000, 57, 6, p. 430.
60. The International FMF Consortium. Cell, 1997, 90, p. 797.
61. The French FMF Consortium: Nat. Genet., 1997, 17, p. 25.
62. Tidow N., Chen X., Muller C. et al. Blood, 2000, 95, 4, p. 1451.
63. Touitou I. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 23.
64. Tunca M., Akar S., Soyuturk M. et al. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 102.
65. Yalcinkaya F. In: Familial Mediterranean Fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, Abstracts and Lectures, p. 34.
66. Yalcinkaya F., Cakar N., Misiroglu M. et al. Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 1, p. 67.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К НАУЧНОЙ ОЦЕНКЕ ПРЕПАРАТОВ
ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Э.С.Габриелян, Э.А.Амроян, А.Г.Паносян, А.Г.Айвазян, Э.А.Маркарян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра фармакологии, Агентство по лекарствам и медицинским технологиям/
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: пульмофлекс, кан-джанг, андрографолид, шизандра, бриония, омела, зверобой, фактор активации тромбоцитов, эйкозаноиды, оксид азота

В последнее десятилетие повсеместно наблюдается увлечение препаратами альтернативной или традиционной медицины [17]. В Армении, где традиционная медицина имеет глубокие корни, также наблюдается рост регистрации препаратов этого типа. Интерес к традиционным методам лечения продолжает расти, свидетельствуя о возрождении этого направления медицины, что частично связано с развитием серьезных побочных эффектов синтетических препаратов.

Методы альтернативной медицины дополняют основную медицину, внося в нее определенный вклад путем удовлетворения неортодоксальных потребностей пациентов или разнообразия концептуальные основы медицины. Фитопрепараты составляют наиболее научно подтвержденную и изученную область традиционной медицины. Учитывая многократное увеличение потребления фитопрепаратов, регулирующие органы (ВОЗ, FDA) предпринимают необходимые меры в следующих направлениях:

- усиление контроля в отношении адекватного использования средств альтернативной медицины с разработкой соответствующих руководств для специалистов;
- систематическая инвентаризация и оценка (клиническая и предклиническая) фитопрепаратов;
- усиление кооперации между альтернативной медициной и современным здравоохранением в аспекте использования эффективных, безопасных, проверенных с помощью точнейших научных методов традиционных средств.

Работами, проведенными в рамках темы "Поиск активных соединений растительного происхождения, влияющих на ряд патогенетических факторов (PAF, NO, LTB₄, 15-HETE) развития сердечно-сосудистых заболеваний и периодической болезни", нами были выявлены и изучены как ряд активных субстанций, так и некоторые механизмы фармакологического действия известных традиционных фитопрепаратов. Были проведены исследования комплексного аюрведического препарата пульмофлекс (Zephyr), обладающего выраженным противовоспалительным, антигистаминным, антиаллергическим, бронхолитическим, противокашлевым действием; кан-джанга (фиксированная комбинация листьев *Andrographis paniculata* с экстрактом *Acanthopanax senticosus*), широко используемого при лечении простуды, инфекционных и вирусных заболеваний; (*Schizandra chinensis*) и препарата армянской традиционной медицины лоштата (экстракт корня *Bryonia alba*), проявляющих свойства адаптогенов; омелы (*Viscum album*), растущей в Армении на груше и обладающей выраженным гипотензивным, вазодилатирующим, кардиотоническим и противоопухолевым действием.

Целью работы было изучение состава активных субстанций вышеуказанных лекарственных растений с помощью современных аналитических методов, выявление природы их фармакологического действия путем исследования участия активных соединений в механизмах действия таких патогенетических факторов, как эйкозаноиды, фактор активации

тромбоцитов (PAF), оксид азота (NO) и пр. Полученные нами новые данные относительно механизмов действия известных лекарственных растений позволят оптимизировать их использование при ряде заболеваний и повысить рациональность фармакотерапии.

Материал и методы

В работе использованы препараты традиционной медицины: PulmoFlex, "Indian Herbal Co" (смесь экстрактов 10 растений, стандартизованных по вазизину — 0,35% и глицеритиновой кислоте — 0,65%); кан-джанг и выделенное из него активное начало — Andrographolide; выделенные из растения *Viscum album* химически чистые вещества; суммарные экстракты и различные фракции, выделенные из *Bryonia alba*, *Hypericum perforatum*, *Schizandra chinensis*.

Для осуществления поставленных задач применялись следующие методики:

Количественное исследование NO в слюне и сыворотке крови под влиянием указанных растительных препаратов проводили измерением общей концентрации нитрит- и нитрат-анионов при помощи двухступенчатого метода [16] с помощью тест-систем для определения нитратов/нитритов, разработанного а *uman Chemical Company, Ann Arbor, MI, US*, после добавления нитратредуктазы и реагента Грисса (с целью превращения нитратов в нитриты). Максимальная концентрация нитрита определялась по поглощению в УФ области при 540 нм на приборе "Dynatech MRT", Исландия.

Определение агрегации тромбоцитов (АТ), индуцированной PAF или аденозиндифосфатом (АДФ), осуществлялось в богатой тромбоцитами плазме (БТП), получаемой из донорской крови, обработанной цитратом натрия (в соотношении 9/1) с помощью центрифугирования при 165g в течение 8–10 мин по турбидиметрическому методу Born [6] на двухканальном агрегометре "Lumi-Aggregometer Model 460", Chrono-Log Corp., соединенного с рекордером "Houston Omniscrite Chart Recorder". Количество тромбоцитов в БТП поддерживалось в пределах $2 \cdot 10^6$ клеток/мл, подсчет тромбоцитов проводили с помощью счетчика клеток Picoscale-5 (Medicor, Hungary). В качестве компараторного анти-PAF препарата использовался танакан (Beaufour-Ipsen). В качестве эталонного антиагрегационного препарата для агрегации, индуцированной АДФ, использовался аспирин (Lisin-Acetylsalicylic acid, Lab.Synthelabo, France).

Выделение человеческих лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) проводилось из донорской крови осаждением эритроцитов с помощью декстрана с дальнейшим гипотоническим лизисом оставшихся эритроцитов по методу Bouum [8]. Суспензия лейкоцитов в буфере Дульбекко стимулировалась ионофором кальция в течение 30 мин при 37°C.

Исследование сдвигов метаболитов липоксигеназного каскада арахидоновой кислоты (АК) в изолированных лейкоцитах под влиянием исследуемых соединений осуществлялось методом ВЭЖХ с помощью прибора "Lichro CART" на основе сравнения величин Rf с истинными стандартами (Cascade Biochemical Ltd). Эйкозаноиды определялись в суспензии полиморфоядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), стимулированных кальцием после инкубации с АК. Внутренним стандартом служил метанолсодержащий PGI_2 .

Определение цистеинил-лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) проводилось с помощью тест-системы ELISA (Cayman Chemical Company).

Определение анти-NO активности растительных препаратов осуществлялось на наркотизированных крысах, получавших нитроглицерин в качестве донатора NO, опосредованно по количественному определению мозгового кровотока в условных единицах (TPU — единица перфузируемой ткани), соответствующих мл/100г/мин, с помощью BLF-21 Laser Doppler Flowmeter с использованием техники открытого "черепного окна".

Гипотензивные эффекты растительных препаратов исследовались на кошках по измерению артериального давления (АД) в бедренной артерии острым способом с помощью ртутного манометра, подсоединенного к датчику аппарата Mingograph (Elema Schönder). Препараты в дозе 5 мг/кг вводились в/в, а АД регистрировали через 1, 5, 10 мин после инъекции.

Исследование содержания кортикостероидов под влиянием растительных адаптогенов — R-диглюкозид кукурбитаценов брionyи проводилось в плазме крови, надпочечниках и изолированных клетках надпочечников крыс, подвергнутых стрессу. Анализ кортикетерона и гидрокортикетерона осуществляли методом ВЭЖХ с применением колонки

(Merck) Lichrosorb RP 8 в градиенте систем растворителей вода-метанол (LKB Bromma liquid chromatograph).

Учитывая литературные данные о токсичности брионии, определялась ее острая и хроническая токсичность у крыс, морских свинок, собак.

Статистический анализ проводили с применением непарного t-теста ("t-EASE" ISI Software, version 2, 1987, H. Motulsky), а в клинических исследованиях использовали компьютерную программу по медицинской статистике "EpiInfo 6.02", предложенную ВОЗ.

Клинические испытания препаратов традиционной медицины пульмофлекса и канджанга осуществлены у больных с применением двойного слепого метода с рандомизацией при наличии плацебо-контроля и препаратами сравнения.

Результаты и обсуждение

Значительная часть наших исследований касалась изучения механизмов противовоспалительного и противоаллергического действия аюрведического препарата пульмофлекс, представляющего собой смесь экстрактов из 10 растений, используемый для лечения бронхиальной астмы. В связи с тем, что в патогенезе развития аллергических воспалительных реакций значительная роль принадлежит продуктам липоксигеназного пути метаболизма АК — лейкотриенам, для выяснения механизмов лечебного действия пульмофлекса был изучен характер изменений биосинтеза этих продуктов у больных бронхиальной астмой.

В условиях *in vitro* было изучено влияние пульмофлекса на способность изолированных лейкоцитов человека к биосинтезу липоксигеназных производных АК при их инкубации с АК и стимуляции ионофором кальция. Было установлено, что в условиях *in vitro* способность к биосинтезу продуктов липоксигеназного метаболизма АК (LTB₄, 6E-LTB₄, 5(S)6E-LTB₄, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETE) стимулированными лейкоцитами у больных бронхиальной астмой значительно выше (на 19%), чем у здоровых доноров. В условиях действия пульмофлекса наблюдается подавление образования этих метаболитов. Наиболее выраженные фармакологические эффекты регистрировали при конечной концентрации пульмофлекса 250 мг/мл суспензии.

В плацебо-контролируемых клинических испытаниях определялся уровень цистенил-лейкотриенов — LTC₄, LTD₄, LTE₄ у 30 больных бронхиальной астмой до и после лечения пульмофлексом в течение 7–14 дней в суточной дозе 400 мг. В таблетках плацебо содержалась только глюкоза.

Было установлено, что в группе больных (21), получающих пульмофлекс, уровень цистенил-лейкотриенов в плазме крови снижался от 508±66 до 423±56 пг/мл, у 13 больных, получающих комбинированное лечение (пульмофлекс, натрия кромогликат и бета-адреномиметики), это изменение было более значительным — на 298 пг/мл, т.е. на 62% (от 614±87 до 316±25 пг/мл), что значительно отличалось от изменений в группе больных, получающих плацебо (9).

Одновременно в результате клинических исследований было установлено значительное ослабление клинических проявлений симптомов бронхиальной астмы (уменьшение частоты и тяжести приступов, улучшение объективных показателей функции внешнего дыхания, а также повышение толерантности к физической нагрузке).

Одним из возможных механизмов действия пульмофлекса является угнетение PAF, которому приписывается существенная роль в развитии процессов воспаления. Предполагаемый механизм анти-PAF активности пульмофлекса был изучен на модели агрегации тромбоцитов, индуцированной PAF, как у здоровых доноров (10), так и у больных бронхиальной астмой (30). В результате проведенных исследований была обнаружена способность пульмофлекса дозозависимо угнетать агрегацию тромбоцитов, индуцированную PAF, у больных бронхиальной астмой (табл. 1). Этот эффект был более выражен у здоровых людей. Антиагрегационная активность обоих препаратов в концентрациях 10⁻⁶М равнозначна, однако в более высоких концентрациях (10⁻³М) превалирует антиагрегационная активность пульмофлекса.

Эффекты Pulmoflex на PAF-индуцированную агрегацию тромбоцитов здоровых доноров и больных бронхиальной астмой

Pulmoflex	Антиагрегационная активность, %	
	здоровые	больные бронх.астмой
10^{-7} М	25.18	13.1
5×10^{-7} М	34.96 *	7.8
10^{-6} М	29.98 *	8.3
5×10^{-6} М	33.61 *	13.92
10^{-5} М	50.29 *	23.55 *

* статистически достоверно, $P < 0,05$.

Проведенные исследования позволяют предположить, что пульмофлекс блокирует PAF-рецепторы тромбоцитов, т.е. является антагонистом PAF. Эти результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов противовоспалительной и антиаллергической активности препарата у больных бронхиальной астмой может быть ингибирование опосредованной PAF реакции воспаления, сенсибилизации и аллергии.

PAF, будучи медиатором воспаления, с одной стороны, непосредственно активирует тромбоциты, лейкоциты, макрофаги, моноциты, способствуя генерации супероксидного анион-радикала (CAP), вызывающего повреждение клеточных мембран различных тканей, развитию процесса воспаления и нарушению кровообращения на всех уровнях гемодиализации, а с другой, — рецепторзависимыми механизмами активирует фосфолипиды мембран, запуская каскад АК с образованием всего пула метаболитов циклооксигеназного и липоксигеназного путей превращений, каждому из которых присущи свойства медиаторов воспаления и аллергии. Одновременно известна способность PAF провоцировать чрезмерную продукцию NO, который в свою очередь способствует развитию воспаления, в то время как препараты с анти-PAF активностью способны устранять указанные сдвиги.

Было также установлено, что чувствительность тромбоцитов астрматических больных к PAF значительно выше, чем у здоровых доноров, в то же время тромбоциты больных бронхиальной астмой менее чувствительны к пульмофлексу.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты пульмофлекса при лечении больных бронхиальной астмой обусловлены, возможно, двумя механизмами — ингибированием биосинтеза лейкотриенов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, а также анти-PAF активностью.

Проведенными исследованиями установлено благоприятное воздействие пульмофлекса при лечении бронхиальной астмы, что позволило рекомендовать его для систематического лечения больных со средней тяжестью течения бронхиальной астмы с целью предупреждения возникновения приступа или в качестве одного из компонентов комбинированного лечения [15].

Исследования, свидетельствующие о наличии антиагрегационной активности пульмофлекса, а также предположение о том, что для развития приступа мигрени определенное значение имеет активация тромбоцитов, возможно, ведущая к чрезмерному образованию NO [10,12], послужили предпосылкой для изучения способности препарата ингибировать эффекты NO с помощью количественного определения мозгового кровотока. В частности, если исходный уровень мозгового кровотока у интактных крыс составлял 16.35 ± 0.67 , то после введения пульмофлекса ($1,2 \text{ мкг в/б}$) — 21.95 ± 1.89 TPU ($P < 0,01$). Под влиянием нитроглицерина ($4 \cdot 10^{-3}$ М) величина кровотока повышалась до 34.9 ± 1.67 TPU ($P < 0,01$), а введение нитроглицерина на фоне пульмофлекса сопровождалось статистически достоверным понижением кровотока до 21.95 ± 1.95 TPU ($P < 0,05$).

Как известно, введение нитроглицерина провоцирует приступ мигрени благодаря развитию вазодилатации, обусловленной чрезмерным образованием NO. Полученные нами данные предполагают возможность ингибирования образования NO как фактора

модуляции эффектов нитроглицерина на мозговое кровообращение. Для подтверждения наших предположений эффекты препарата сравнивались с эффектами известного ингибитора NO-синтазы — танина [9]. В частности, под влиянием нитроглицерина, введенного на фоне танина (3 мкМ , в/в), величина мозгового кровотока достоверно снижалась до $17.01 \pm 1.35 \text{ TPU}$ ($P < 0.01$), что превышает эффекты пульмофлекса.

Таким образом, проведенный нами фармакологический анализ с использованием ингибитора NO-синтаз позволил оценить способность пульмофлекса ингибировать эффекты NO, возможно, благодаря модулированию активности NO-синтаз. Это может иметь практическое значение с точки зрения применения пульмофлекса при лечении ряда заболеваний, в патогенезе которых прослеживается чрезмерная активация синтеза NO (например мигрень).

Андрографолид, активное начало фитопрепарата кан-джанг, широко используется в Скандинавии для предупреждения и лечения простудных заболеваний. Андрографолид известен как противовоспалительное, противовирусное, антитромботическое, гипотензивное и антиатеросклеротическое средство, однако механизмы этих эффектов полностью не изучены. Поэтому нами было исследовано влияние препарата на некоторые медиаторы воспаления, такие как PAF и продукты каскада АК.

Предполагаемая анти-PAF активность андрографолида была изучена на модели агрегации тромбоцитов, индуцированной PAF. Выявлена способность андрографолида и экстракта андрографиса дозозависимо угнетать PAF-индуцированную агрегацию. В качестве компараторного препарата был использован известный PAF-антагонист — экстракт *Ginkgo biloba* (танакан). Исследования показали, что в сравнимых дозах андрографолид (1 мкМ), экстракты андрографиса и *Ginkgo biloba* (по 1 мкг/мл) угнетают агрегацию тромбоцитов на 23,2, 18,2 и 43,7% соответственно. Андрографолид в дозе 10 мкМ и указанные экстракты в дозе по 10 мкг/мл угнетают агрегацию соответственно на 67,5; 23,3 и 81,1 %, а в дозе 100 мкМ (андрографолид) и по 100 мкг/мл (указанные экстракты) вызвали подавление агрегации соответственно на 94,6; 68,0 и 95,0% [5].

Интересно, что андрографолид не оказывает заметного действия на биосинтез эйкозаноидов в стимулированных лейкоцитах человека, в частности на синтез 5-НЕТЕ, 12-НЕТЕ и 15-НЕТЕ в присутствии субстрата и активатора — ионофора кальция — А 23187 [4].

Полученные данные свидетельствуют об анти-PAF-активности в механизме противовоспалительного действия андрографолида, который принципиально отличается от механизма действия известных стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, в частности ингибиторов циклооксигеназы, имеющих ряд нежелательных побочных эффектов.

Были также проведены исследования по изучению гипотензивных свойств различных фракций андрографиса, которые очищались и идентифицировались в лаборатории контроля качества лекарств АЛМТА. Исследовано 50 различных фракций. Три из них (N 2, 9 и 10) проявляли выраженную гипотензивную активность на первой минуте после введения: 149–118 для N2, 136,6–107,2 для N9 и 127,8–121,7 мм рт. ст. для N 10. Для выяснения участия гистамина в этом эффекте указанных соединений они вводились также на фоне H_1 -гистаминоблокатора мепирамина (May & Baker Ltd, Dagenham, England, 5 мг/кг). Выяснилось, что мепирамин подавлял эффект N9 на 18,65, а N10 — на 45,77%. Таким образом, гипотензивное действие N 10 в определенной степени было обусловлено гистамином. Гипотензивное действие N 2, будучи значительным, все же вдвое уступало эффекту компараторного препарата — папаверина, который во всех экспериментах вводился для контроля.

Таким образом, было выявлено, что в противовоспалительных эффектах андрографолида задействованы механизмы, блокирующие влияние эндогенного медиатора воспаления — PAF. При этом установлено, что препарат не влияет на синтез других медиаторов воспаления — продуктов обмена АК — эйкозаноидов.

Проведенный фармакологический скрининг различных активных фракций андрографиса позволил выделить фракции, лишенные нежелательного гипотензивного действия, в определенной степени ограничивающего широкое применение андрографолида в качестве средства от простуды. Учитывая широкое применение препарата были проведе-

ны также исследования по изучению фармакокинетических характеристик и биодоступности различных фракций выделенных из растения экстрактов [25]. Были осуществлены клинические испытания комбинированного препарата кан-джанг при лечении синуситов и простуды [13], показавшие высокую эффективность и безопасность его применения.

Выделены индивидуальные химически чистые вещества из широко распространенного на территории Армении лекарственного растения (*Viscum album*), галеновые препараты которого издавна использовались в качестве кардиопротекторного, ангиопротекторного и седативного средства. Изучены фармакологические эффекты последних на функциональное состояние форменных элементов крови. Были выявлены их свойства дозозависимо подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, и дана их сравнительная характеристика. В качестве антиагрегационного препарата сравнения использовался аспирин. Установлено, что если аспирин угнетает агрегацию тромбоцитов на 54% (от $52,14 \pm 1,85$ до $24,41 \pm 1,6$ % световой трансмиссии, $p < 0,001$), то препарат "API-GLI SYR" — на 45,5% (от $57,11 \pm 4,45$ до $31,2 \pm 2,75$, $p < 0,001$); соединение "API-GLI-CON" — на 39% (от $58,52 \pm 5,85$ до $35,6 \pm 3,76$, $p < 0,02$); препарат "Е" — на 69% (от $79,26 \pm 3,9$ до $24,04 \pm 5,43$, $p < 0,001$); соединение "F" — на 66% (от $63,0 \pm 3,34$ до $21,83 \pm 3,88$, $p < 0,001$); а препарат "ONIFERIN" — на 42% (от $59,60 \pm 3,32$ до $34,5 \pm 5,43$, $p < 0,05$).

Таким образом, установленный нами антиагрегационный эффект препаратов омелы может быть одним из благоприятствующих факторов ангио- и кардиопротективного действия, так как оно может быть обусловлено ингибированием синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах подобно аспирину [26].

Нами были изучены эффекты лимонника — лекарственного растения, издавна используемого в традиционной медицине в качестве общеукрепляющего, тонизирующего, противокашлевого, противовоспалительного и седативного средства. В последние десятилетия было обнаружено, что экстракт лимонника и его дибензоциклооктеновые лигнаны оказывают гепатопротективное и кардиопротективное действие, а также обнаруживают противосудорожную и нейрорегуляторную активность. Выявлено также выраженное антиоксидантное действие лимонника, что открывает перспективы его применения при состояниях, связанных с повреждением свободными радикалами и различными метаболических нарушениях (радиация, стресс, старение, опухолеобразование), а также с целью повышения неспецифической резистентности организма.

После выявления у лигнана лимонника — гомизина А способности ингибировать процесс опухолеобразования, а у гомизина J способности подавлять активность транскриптазы с усилением цитопротективной активности ВИЧ-инфицированных клеток появились предположения о возможности использования лимонника при лечении вирусного гепатита В и ВИЧ-инфекций [18].

В 1997 г. было обнаружено, что лигнаны шизандры препятствуют связыванию меченого [3H] PAF с отмывыми тромбоцитами кролика [19]. Подтверждение PAF-антагонистической активности лимонника у человека выявило бы новые возможности применения этого растения в медицине и могло бы объяснить механизм его действия. Задачей исследования явилось выявление анти-PAF активности у лимонника на модели агрегации тромбоцитов у человека [1].

В исследованиях использовались экстракт плодов лимонника и один из лигнанов — шизандрин А, предоставленные Институтом лекарственных растений (Швеция). В качестве индуктора агрегации использовали PAF-C16 (Cascad Biochem LTD, UK) в концентрации 10^{-7} М. Испытуемые растворы в трех концентрациях — 1, 10 и 100 мкг/мл и объеме 50 мкл добавлялись в кювету с PRP. Инкубация продолжалась в течение одной минуты, после чего добавлялся индуктор агрегации PAF и процесс агрегации регистрировался в течение 5 минут. Степень агрегации оценивалась по максимальному сдвигу световой трансмиссии в процентах по разнице ее в PRP и PPP. Ингибирование агрегации оценивалось при помощи сравнения максимальной величины агрегации в пробе, содержащей испытуемый препарат, и в контрольной пробе без препарата. Как видно из приведенных в табл. 2 данных, экстракт лимонника и шизандрин А дозозависимо угнетают агрегацию человеческих тромбоцитов, вызванную PAF в концентрации 10^{-7} М. Причем антиагрегационный эффект шизандрина А превосходит таковой экстракта лимонника. Так, в кон-

центрации 10 мкг/мл антиагрегационный эффект шизандрина А составляет 66,6% к контролю, что является статистически значимым сдвигом ($P < 0,05$) в отличие от менее значительного антиагрегационного эффекта экстракта (33,2%, $P > 0,05$).

Таблица 2

Сдвиги агрегации тромбоцитов, вызванной РАФ, под влиянием экстракта шизандры и шизандрина А у здоровых доноров (в % световой трансмиссии, $n=10$)

Концентрация, мкг/мл	Агрегация, %		
	экстракт лимонника	шизандрин А	экстракт гинкго
1	99,70±9,3	68,43±22,5	21,63±3,5*
10	66,75±10,5	33,32±10,5*	4,12±4,2*
100	34,65±3,2*	0*	0*
0 (контроль)	100	100	100

* статистически значимый сдвиг к контролю, $P < 0,05$.

В концентрации 100 мкг/мл оба испытуемых препарата вызывают значительное угнетение агрегации, как видно из представленных в таблице данных, причем шизандрин А приводит к полному подавлению агрегации. При сопоставлении полученных данных с антиагрегационными эффектами препарата сравнения — экстракта гинкго установлено, что анти-РАФ активность шизандрина А в одинаковых концентрациях сравнима с действием гинкго (100 мкг/мл), хотя и значительно уступает по величине (10 и 1 мкг/мл). Для сравнения IC_{50} для гинкго составляет 2, для экстракта шизандры — 45, а для шизандрина — 6 мкг/мл.

Таким образом, известное лечебное средство традиционной медицины — лимонник обладает выраженной анти-РАФ активностью, что позволяет объяснить свойства этого растения, лежащие в основе его применения в фитотерапии, и раскрывает новые возможности его использования в медицине.

Были также изучены адаптогенные свойства лекарственного растения, издавна используемого в Армянской традиционной медицине *Vitopsis alba* в качестве противовоспалительного средства. Большинство активных компонентов экстракта брионии включает кукурбитациновые гликозиды и триокси-октадекадиеновые кислоты. Биологическая активность указанных соединений обусловлена влиянием на биосинтез эйкозаноидов и кортикостероидов [24], которые играют медиаторную роль в иммунных, эндокринных и нервных процессах. В то же время иммуносупрессивная и противовоспалительная активность кортикостероидов связана с биосинтезом эйкозаноидов. Известно, что кортикостероиды стимулируют синтез белков (макрокортин, липомодулин), которые ингибируют фосфолипазу A_2 и, следовательно, выброс АК и биосинтез эйкозаноидов [7]. Было установлено, что кукурбитацины (DCR, CR и MCR) ингибируют выброс АК изолированными человеческими ПМЯЛ [23]. Они также ингибируют биосинтез лейкотриенов LTB_4 и 5-НЕТЕ, которые являются медиаторами воспаления, активирующими хемотаксис нейтрофилов, продукцию САР, высвобождение лизосомальных ферментов и повышение сосудистой проницаемости. Кроме того, DCR предупреждает вызванное стрессом повышение биосинтеза эйкозаноидов в плазме крови и стимулирует функцию коры надпочечников, способствуя адаптации организма к стрессу, так как умеренное повышение биосинтеза кортикостероидов предохраняет защитные системы организма от гиперреактивности [11, 14, 28].

Результаты клинических исследований экстракта корней брионии, выявили его адаптогенные и восстанавливающие свойства параллельно с иммуномодулирующим, стресс-протективным и тонизирующим действием. Указанные свойства повышают неспецифическую резистентность организма к повреждающим стимулам. Была обнаружена клиническая эффективность препарата при лечении сотрудников Чернобыльской АЭС, страдающих вегетососудистой дистонией и другими сопутствующими заболеваниями, развившимися после катастрофы. Он также оказался эффективным для профилактики вы-

званных радиацией нарушений, а также побочных эффектов цитостатиков, применяемых для терапии опухолей. Применение экстрактов брионии у здоровых спортсменов увеличивало выносливость, работоспособность и ускоряло восстановление ритма после физической нагрузки. В период клинических испытаний не было выявлено никаких побочных эффектов [2,3].

Были исследованы также стандартизированные экстракты *Schizandra chinensis* и *Bryonia alba* в качестве адаптогенов у разных групп спортсменов в испытании с двойным слепым контролем [27]. Учитывая то обстоятельство, что физическая нагрузка повышает содержание NO и кортизола в крови и слюне здоровых людей, с целью выявления возможных механизмов адаптогенного действия указанных растительных средств, параллельно были изучены сдвиги в их содержании. Если в начале исследования отмечалось повышение содержания NO после физической нагрузки как у спортсменов, принимающих указанные растительные адаптогены, так и у спортсменов контрольной группы (принимающих плацебо), в конце исследования после продолжительного (7–12 дней) применения адаптогенов отмечалось повышение содержания NO и кортизола только в контрольной группе (плацебо). Результаты исследований представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Влияние стандартизированных экстрактов *Bryonia alba* на содержание NO (μM) в слюне у разных групп спортсменов

Группа	Контроль		Bryonia alba	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Хорошо тренированные спортсмены	22,4 $\pm$ 7,5	22,8 $\pm$ 5,6	43,1 $\pm$ 24,9	30,0 $\pm$ 16,7
Спортсмены с плохой тренировкой	4,0 $\pm$ 2,5	22,8 $\pm$ 6,5	14,2 $\pm$ 1,0	12,2 $\pm$ 2,0

Таблица 4

Влияние стандартизированных экстрактов *Schizandra chinensis* на содержание NO в (μM) в слюне у спортсменов

Группа	Контроль		Schizandra chinensis	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Плацебо	38,7 $\pm$ 8,6	29,8 $\pm$ 11,0	35,4 $\pm$ 9,8	31,8 $\pm$ 6,7
Шизандра	38,0 $\pm$ 4,8	43,9 $\pm$ 6,5	61,8 $\pm$ 9,6*	43,0 $\pm$ 8,3

* $P < 0,05$

Такая же закономерность была обнаружена в содержании кортизола.

В последние годы появились данные о том, что NO может играть существенную роль в обеспечении неспецифического иммунитета. Он продуцируется в значительном количестве при развитии защитных и иммунологических реакций. NO образуется активированными макрофагами, обладает также цитотоксическими свойствами и, по-видимому, играет роль в обеспечении неспецифического иммунитета [21,22]. NO образуется в эндотелии сосудов под влиянием движения тока крови (shear stress), обеспечивает сосудистую, так называемую "NO-зависимую" вазодилатацию, выделяется также неадренергическими и холинергическими нервами, участвуя в регуляции кровотока и АД [30]. Повышение продукции NO в выдыхаемом воздухе и крови при физической нагрузке может быть обусловлено увеличением кровотока и, следовательно, усилением shear stress или феноменом up-regulation вследствие экспрессии NO-синтазного гена [20].

Таким образом, в результате проведенных исследований, было установлено, что такие растительные адаптогены, как *Schizandra chinensis* и *Bryonia alba* увеличивают образование NO в слюне и крови людей. Кроме того, используя тест определения NO в слюне, можно исследовать влияние физической нагрузки, а также протективное влияние адаптогенов, так как по степени повышения продукции NO можно судить об адаптации организма к тяжелой физической нагрузке. Можно предположить, что увеличение фи-

зической выносливости может быть связано со стимулирующим эффектом адаптогенов на выработку NO, который играет важную роль в процессах адаптации организма к физической нагрузке [27].

Таким образом, изучение влияния указанных растительных препаратов на ряд патогенетических факторов (PAF, NO и метаболиты каскада АК) развития некоторых патологических состояний и иммуновоспалительных заболеваний выявило, что они оказывают существенное влияние на их содержание и образование, что позволяет объяснить механизмы их разностороннего действия с новых позиций и обосновать их применение при лечении ряда заболеваний.

Поступила 20.08.06

ԱՎԱՆԴԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԿԻՐԱՆՎՈՂ ՊԱՏՐԱՍՏՈՒԿՆԵՐԻ ԳԻՏԱԿԱՆ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՈՍՏՈՆԱՍԻՐՈՒՄՆԵՐԸ

Է.Ս. Գաբրիելյան, Է.Ա. Ամրոյան, Ա.Գ. Փանոսյան, Ա.Հ. Այվազյան, Է.Ա. Մարգարյան

Վերջին տասնամյակում ամենուր նկատվում է բժիշկների կողմից ավանդական բժշկությանը, մասնավորապես՝ բուսաբուժությանը տարվելու միտումը: Այդ կապակցությամբ աշխարհներ են տարվել մի շարք դեղաբույսերի և դրանց կենսաակտիվ նյութերի դեղաբանական մեխանիզմների ուսումնասիրության ուղղությամբ:

Ի հայտ է բերվել պուլմոֆլեքսի (Pulmophlex) զուգակցված դեղաբույսերի պարբերական դրական ազդեցությունը բրոնխալի ասթմայի բուժման ժամանակ, որը պայմանավորված է ընդերային բորբոքահարույց նյութերի՝ լեյկոտրինների կենսասինթեզի պաշարմամբ և PAF-ի (թրոմբոցիտների ակտիվացնող գործոն) նկատմամբ ներհակողող ազդեցությամբ: Ենթադրվում է նաև, որ պուլմոֆլեքսը ունակ է պաշարել NO-սինթազաների ակտիվությունը: Բացահայտվել է լայն կիրառում սրացած կան-ջանգ (Kan-Jang) բուսաղեղի և չինական լիմոնաթուփի (Schizandra chinensis) դեղաբույսի պարբերական դրական ազդեցությունը ազդեցության մեխանիզմը, որը պայմանավորված է հակա-PAF ակտիվությամբ: Ստացված փոխանցման փորձերի արդյունքում (Viscum album) բույսի պարբերական ակտիվության անոթա- և սրտապաշտպանիչ ազդեցությունը նույնպես պայմանավորված է վերջիններիս հակա-PAF ակտիվությամբ: Ազդերի օբյեկտի քանակական որոշման ժամանակակից մեթոդով ուսումնասիրվել են նաև սալիտակ (Bryonia alba) և չինական լիմոնաթուփի ադապտացնող հատկությունները:

RATIONAL APPROACHES TO THE SCIENTIFIC EVALUATION OF PREPARATIONS USED IN TRADITIONAL MEDICINE

E.S. Gabrielian, E.A. Amroyan, A.G. Panossian, A.G. Ayvazyan, E.A. Markarian

In the recent decades a great interest is taken to the methods of alternative or traditional medicine, especially phytotherapy. Series of active substances and mechanisms of pharmacological effect of several herbal drugs have been studied.

It has been stated that the complex ayurvedic drug Pulmophlex has a beneficial effect in treatment of bronchial asthma. This effect is determined by the inhibition of the biosynthesis of leucotrienes and by the anti-PAF activity. The preparation is also supposed to inhibit the activity of the NO-synthase. The commonly used herbal drug Kan-Jang (the active substance — Andrographolide) has been proved to have an anti-PAF activity, which makes it different from other nonsteroid anti-inflammatory drugs. The preparations made of Schizandra chinensis have been also proved to possess the same activity. The exploration of the extracts of mistletoe (Viscum album) has shown that the discovered anti-PAF activity may be one of the mechanisms of its angio- and cardioprotective effects. Adaptation causing effects of the preparations obtained from Bryonia alba and Schizandra chinensis, have been studied by means of the nitric oxide determination in saliva. Defining of the nitric oxide in saliva is suggested as a test for revealing the adaptogenic effects of the mentioned preparations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амроян Э, Паносян А., Айвазян А., Маркарян Э. Лекарства и медицина, 2000, 1, с. 58.
2. Габриелян Э., Амроян Э., Айвазян А., Оганесян А., Паносян А. International Journal of Immunorehabilitation, 1997, 4, p.746.
3. Паносян А., Габриелян Э., Айвазян А., Амроян Э. International Journal of Immunorehabilitation, 1997, 4, p.747.
4. Amroyan E., Markarian E., Gabrielian E., Panossian A. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p.51
5. Amroyan E., Gabrielian E., Panossian A., Wikman G., Wagner H. Phytomedicine, 1999, 6 (1), p. 27.
6. Born G.V. Nature, 1962, 194, p. 926.
7. Bowen D., Fauci A. In: Inflammation. Basic principles and clinical correlates. Ed. J. I. Gallin, Raven Press, New York, 1988, p. 877.
8. Boyum A. Scand.J.Immunol., 5, 1987.
9. Chiesi M., Schwaller R. Biochemical Pharmacology, 1995, 49, p. 501
10. D'Andrea G., Cananzi A., Perini et al. Cephalalgia, 1994, 14(5), p. 352.
11. Dadayan M., Panossian A. Biol.Journ. Armenii, 1986, 39, p.561.
12. De Kimpe S.J., Thiernemann C., Vane J. Can.J.Physiol. & Pharmacol., 1994, 72, Suppl.1, p. 305
13. Gabrielian E., Shukurian A., Goukasova G. et al. DIA's 12-th Annual EuroMeeting 2000, p. 13.
14. Gabrielian E., Panossian A., Wagner H. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p. 51.14.
15. Gabrielian E., Panossian A., Ayvazyan A. et al. 13-th International Congress of Pharmacology, Munchen, Germany, 1998, Arch.Pharmacology, 2, p.51.14.
16. Green L.S., Wagner D.A., Glogowsky J. et al. Anal.Biochem., 1982, 126, p. 131.
17. Habs M. Drug Inform. Journal, Oct-Dec, 1999, 33, 4, p. 993.
18. Panossian A., Wikman G., Wagner H. Phytomedicine, 1999, 6(4), p. 287.
19. Jung K.Y., Lee I.S., Oh S.R., Kim D.S., Lee H.-K. Phytomedicine, 1997, 4(3), p. 229.
20. Moncada S. Acta Physiol.Scand., 1992, 145, p. 201.
21. Moncada S., Higgs A. New Engl. J. Med., 1993, p. 2002.
22. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Pharmacol.Rev., 1991, 43:109.
23. Panossian A. Bioorg.Kbun., 1985, 11:264.
24. Panossian A., Dadayan M., Gabrielian E. Bull. Exp.Biol.Med., 1987, 53:456.
25. Panossian A., Hovhanniesyan A., Mamikonian G. et al. DIA's 12-th Annual EuroMeeting 2000, p13.
26. Panossian A., Kocharian A., Matinian K. et al. Phytomedicine, 1998, 5(1), p. 11.
27. Panossian A., Oganessian A., Ambartsumian M. et al. Phytomedicine, 1999, 6(1), p.17.
28. Panossian A., Gabrielian E., Wagner H. Phytomedicine, 1999, 6 (3), p.147.
29. Panossian A., Gabrielian E., Manvelian V. et al. Phytomedicine, 1996, 3 (1), p.19.
30. Rand M. Clin.Exper. Pharmacol.Physiol., 1992, 19:147.

УДК 612.115.+547.953+547.587.51+616.151.5

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ КУМАРИНОВОЙ ПРИРОДЫ**К.Г. Карагезян, Дж.И. Гёзаян, С.С. Овакимян***/Институт молекулярной биологии НАН РА,
Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци/
375014 Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: протромбин, протромбиновое время, тромбопластическая активность, свертываемость крови, антикоагулянты, фосфолипиды, кумарины, плазма крови

Согласно современным воззрениям гипопротромбинемия (ГПЕ) выступает в качестве основного фактора, обуславливающего низкий уровень свертываемости крови (СК). В роли одного из главных пусковых механизмов, ответственных за замедление процесса гемокоагуляции, фигурирует низкий уровень протромбина (П) в плазме крови, обуславливающего каскад реакций ферментативной схемы А.Шмидта, где протромбиновому времени (ПВ) отводится решающее значение.

В настоящее время ГПЕ рассматривается как состояние, характерное для патологий различной этиологии. Будучи фактором, биосинтезирующимся в печеночной ткани, П демонстрирует высокую степень чувствительности к болезненным состояниям, разыгрывающимся в ней. Это тем более касается того сложного переплетения биохимических реакций, которые ответственны за обеспечение нормального уровня этого важнейшего компонента системы СК.

Болезненные состояния печени типа циррозов [49, 54, 59, 67] характеризуются не только чувствительным пролонгированием ПВ с вовлечением в процесс прокоагулянтов VII и X [32, 52] как корреляционных факторов [34, 41], но и развитием ярко выраженной тромбоцитопении [55, 56, 66], катализируемой, в частности, злоупотреблением препаратами антикоагулянтного действия — кетонофена, тромбозетина и др.

Исследованиями последних лет продемонстрировано антикоагулянтное действие ряда молекулярных препаратов типа так называемого протеина "С", оказывающего ингибирующее действие на фактор V [38] и стимулируемого липопротеидами высокой плотности [40], лидокаина [50], а также действующих начал ядов змей [27], вызывающих состояние тяжело переносимых коагулопатий, имеющих в своей основе механизм глубоких нарушений обмена полисахаридов с образованием гидроксиметилкрахмала [64].

С отмеченной точки зрения исключительный интерес представляют особенности сдвигов ПВ [31, 53], развивающиеся, в частности, под влиянием ряда наиболее популярных препаратов антикоагулянтного действия, например, варфарина [26, 42] с определенной фармакокинетикой [60, 65, 70, 73, 74, 78]. В этой связи обращают на себя внимание установленный К.Г.Карагезяном впервые факт условнорефлекторного регулирования процесса СК [1, 47, 48], а также указания, связывающиеся с механизмом действия этого активного соединения, реализуемого через блокирование активности цитохрома P₄₅₀ на уровне дыхательной цепи митохондрий [25, 28], а также ингибированием эффекта определенных категорий антител противкоагуляционного действия, осуществляемым путем вовлечения фосфолипидзависимых компонентов системы СК типа фактора V [23]. ГПЕ по существу и является основным звеном нарушений гемокоагуляционного процесса [37, 39, 62, 63], фиксируемых уже при инициации патологических отклонений на уровне клеточных структур. В механизме развития резкого понижения активности П в виде удлинения ПВ усматривается интересный антикоагуляционный феномен иммунологической природы, проявляющийся на уровне β -2-гликопротеина [24] с повышением иммуносупрессорного эффекта. Вовлечение в процесс стероидных гормонов приводит к относи-

тельному упорядочению ПВ, в частности при аутоиммунных гепатитах [33], характеризующихся торможением аутоантителопродукции [58] при терапевтических вмешательствах, негативно отражающихся на балансе витамина "К" [65]. Лекарственная ГПЕ, наблюдающаяся на фоне применения некоторых широко используемых медикаментозных средств, например, так называемого симетидина [57], изофлюрана, известного своим анестетическим действием [35], аргатробана [71], используемого в послеоперационном периоде [36] в качестве агента, вызывающего стойкую гипофибриногеномию, фибринолиз при циррозах [43] и многих других, в том числе лорноксима [52], вызывают дефицит фактора V [44, 68] и VII, являющихся, как известно, фосфолипидзависимыми ингибиторами ПВ [46, 74].

Следует не забывать о традиционном использовании антиоксидантотерапии как эффективного метода коррекции нарушений процесса гемокоагуляции [29] главным образом путем оптимизации процесса интеграции различных категорий фосфолипидов [61] в структурную организацию П и подключения их в формирование функциональной активности этих ингредиентов системы СК [51]. Невторостепенна при этом роль некоторых метаболически активных аминокислот таких, например, как глицин [30] и ферментных систем их метаболизма типа аспартат- и аланинаминотрансфераз [45], демонстрирующих ярко выраженный антикоагулянтный эффект, особенно в условиях таких патологий как цирроз печени.

Наконец, не меньший интерес представляют соединения из серии ацетокумарина, обладающие ярко выраженным антикоагулянтным действием, потенцируемым ацетоаминофеном [69]. В качестве антагониста признанным считается тканевой плазминоген, эффективно активирующий процесс СК путем интенсивной мобилизации фактора VII.

Вышеизложенное послужило основанием к проведению специальных экспериментальных исследований по выявлению особенностей действия синтезированного Дж.И.Гезалян препарата кумаринового ряда — ГШ-16-N-(аллилтиоурендо-3-карбамоил кумарин) с гепатопротекторным и психостимулирующим действием на времязависимую динамику ПВ крови и ТА различных тканей белых крыс в эксперименте.

Материал и методы

Исследования проводили на 87 беспородных белых крысах-самцах весом 180–200 г, предварительно голодавших в течение 12 ч.

Определение ПВ проводили в оксалатной плазме крови, забираемой из *angulus venosus* (место слияния верхней полой и подключичной вен) шприцем, содержащим раствор указанного стабилизатора в объемном соотношении с кровью 1:9, до инъекции препарата (контроль) и через 10 и 30 мин после внутривенного (*angulus venosus*) или внутрибрюшинного введения им 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16. Отделенную центрифугированием при 6000 об/мин плазму крови хранили в холодильнике при 4–8°C. Расчет ПВ производили известным методом с использованием раствора Т, изготовляемого из цельного мозгового гомогената контрольных белых крыс, и выражали в сек образования сгустка.

Вслед за взятием крови производили умерщвление экспериментальных животных под легким эфирным наркозом. Изолирование, очистку и промывку охлажденным физиологическим раствором мозговой, печеночной, миокардиальной и почечной тканей осуществляли на холоду в максимально ограниченные сроки. Определение ТА указанных тканей производили при использовании в качестве источника П контрольную плазму крови интактных белых крыс или людей-доноров.

Результаты и обсуждение

Как показали полученные данные, ГШ-16 выступает в качестве эффективного ингибитора активности П. Согласно данным табл. 1, уже через 10 мин после в/в и в/б введения 0.5 мл 1% раствора ГШ-16 отмечается статистически достоверное удлинение ПВ, которое оказывается еще более демонстративным спустя 30 мин после действия препарата. Применение его удвоенной дозы (1 мл) сопровождается еще большим усилением описанного эффекта, хотя удлинение ПВ при этом происходит не в двукратном размере,

согласно принципам прямо пропорциональной связи между последовательно возрастающими концентрациями примененного препарата и наблюдающимся под их действием эффектом.

Таблица 1

Динамика изменений ПВ (в сек) белых крыс через 10 и 30 мин после в/в и в/б введения им 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16

Контроль (К) n=10	0.5 мл				1.0 мл			
	через 10 мин n=7	% разницы от К	через 30 мин n=8	% разницы от К	через 10 мин n=8	% разницы от К	через 30 мин n=10	% разницы от К
16.5±0.67	19.5±0.71	+15.4	21.0±0.69	+27.3	21.0±0.67	+27.3	22.5±0.69	+36.4

Примечание. $P < 0.001$

В развитие полученных результатов были предприняты исследования, направленные на изучение особенностей сдвигов ТА мозговой, печеночной, миокардиальной и почечной тканей с проведением сравнительной оценки характера и глубины отклонений величины этого показателя в зависимости от объекта исследования, дозы примененного агента и длительности его экспозиции.

Как вытекает из табл. 2, контрольная ТА наиболее высокой оказывается в головном мозге, затем сердечной мышце, печени и, наконец, в почках, составляя соответственно 16.5±0.67, 33.0±1.03, 37.0±0.71, 43.0±0.83 сек. Через 10 мин после в/в и в/б введения 0.5 мл 1% раствора ГШ-16 обнаруживается статистически достоверное падение ТА во всех исследованных тканях, особенно в сердечной мышце. Аналогичная закономерность прослеживается в те же промежутки времени после введения препарата, особенно спустя 30 мин.

Таблица 2

Динамика изменений тромбопластической активности (в сек ПВ) мозговой (1), печеночной (2), миокардиальной (3) и почечной (4) тканей через 10 и 30 мин после в/в и в/б введения крысам 0.5 и 1.0 мл 1% раствора ГШ-16

Контроль (К) n=8	0.5 мл				1.0 мл			
	через 10 мин n=8	% разницы от К	через 30 мин n=8	% разницы от К	через 10 мин n=10	% разницы от К	через 30 мин n=10	% разницы от К
1	16.5±0.66	+21.2	21.0±0.71	+27.3	21.0±0.73	+27.3	23.0±0.77	+39.4
2	37.0±0.71	+20.2	45.5±0.89	+23.0	45.5±0.81	+23.0	47.0±0.87	+27.0
3	33.0±1.03	+42.4	49.5±1.13	+50.0	50.0±1.17	+51.5	52.0±1.19	+57.6
4	43.0±0.83	+18.6	54.0±0.93	+25.6	54.0±0.97	+25.6	56.0±0.99	+30.2

Примечание. $P < 0.001$.

Полученные данные убеждают в исключительно избирательном ингибирующем действии ГШ-16 на ТА исследованных тканей, наиболее глубоко проявляющемся со стороны ТА миокардиальной ткани, затем головного мозга.

В последнем случае следует учесть достаточно высокую активность изученного показателя в норме, с трудом поддающегося воздействию изученного нами ингибирующего агента. Правота подобного суждения, по-видимому, оправдана исключительно высоким концентрационным потенциалом мозговой ткани в отношении различных категорий фосфолипидов (ФЛ) — глицеридов [22], наделенных свойствами факторов прокоагулянтного действия, например, таких как холинсодержащие фосфолипиды: фосфатидилхолины (ФХ), лизофосфатидилхолины (ЛФХ), сфингомиелины (СФМ), а также фосфатидилэтаноламины (ФЭ) и их лизопроизводные, комплексующиеся со структурной организацией Т и выступающие в роли мощных стимуляторов их функциональной активности.

Что касается ТА печеночной и почечной тканей, то можно заключить об и без того ее низком уровне в них, обусловленном и поддерживаемом, по всей вероятности, присутствием в этих тканях известных, но пока нераспознанных факторов антикоагулянтного действия. Мы предполагаем возможность синергического действия примененного нами ГШ-16, демонстрирующего отчетливо проявляющееся ингибирующее влияние на ТА в отношении природносуществующих в печени и почках привенторов процесса СК.

С другой стороны, известна другая категория ФЛ кислой природы, представленная фосфатидилсеридами (ФС), инозитолсодержащими ФЛ — монофосфоинозидами (МФИ), полифосфоинозидами (ПФИ), кардиолипинами (КЛ) и фосфатидными кислотами (ФК), активно комплексующимися с факторами антикоагулянтного действия [11-18], как природносуществующими наподобие гепарина, так и синтетическими и подвергающимися потенцирующему действию указанных представителей ФЛ [1-10].

Нарушения баланса сумм количественных соотношений функционально различных категорий нейтральных ФЛ (ФХ, ЛФХ, СФМ, ФЭ) и кислых представителей этих соединений (ФС, МФИ, ПФИ, КЛ, ФК) чреваты грубыми расстройствами нормального гемокоагуляционного статуса организма.

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить о ярко выраженных антикоагулянтных свойствах препарата ГШ-16, достойного последующего более обстоятельного изучения на предмет выявления особенностей его позитивных и негативных эффектов на различные жизненно важные биологические свойства функционирующих систем клетки и организма в целом.

Поступила 07.06.00

ՆՈՐ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ԿՈՒՄԱՐԻՆԱՅԻՆ ԲՆՈՒՅԹԻ ՀԱԿԱՍԱԿԱՐԴԻՉ ՀԱՏԿՈՒԹՅԱՐ ՄԻԱՅՈՒԹՅԱՆ ՖԱՐՄԱԿՑԻՈՆԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՆՋՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կ.Գ.Կարազյուզյան, Ջ.Ի.Գյուզալյան, Ս.Ս.Հովակիմյան

Մեր կողմից վերջերս սինթեզված կոմարինային բնույթի ԳՇ-16 պայմանական անվանմամբ միացության 1% լուծույթի 0.5-1.0 մլ ներերակային կամ ներորովայնային ներարկումները սպիտակ առնետների մոտ հաջորդվում են կրանց աղյան պլազմայի պրոթրոմբինային ժամանակի և ուղեղային, լյարդային, սրտամկանային և երիկամային հյուսվածքների պրոթրոպաստրինային ժամանակի հավասարի երկարացմամբ, որը վկայում է նշված կոմարինի հակամակարդիչ հատկությունների մասին:

Սրացված արդյունքները հիմք են տալիս զարգացնել հեպատոպրոտեկտորները կրանց հիմքում թաքնված մոլեկուլային օրինաչափությունների հայրնաբերման համար ինչպես արյան, այնպես էլ վերը նշված հյուսվածքների բջիջներում, ենթաբջջային գոյացություններում, կրանց թաղանթների և առանձին մոլեկուլների, ինչպես նաև ամբողջական օրգանիզմի մակարդակով:

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEWLY SYNTHESIZED PREPARATION OF COUMARIN NATURE WITH ANTICOAGULANT PROPERTIES

K.G.Karageuzyan, J.I.Geuzalyan, S.S.Hovakimyan

High level of activity and sensibility to various effects of chemical and physical nature is peculiar to mammals brain thromboplasties (T).

Our previous studies established phospholipid dependence on thromboplastic activity (TA) in different tissues of the organism including blood elements, namely erythrocytes.

The present study is devoted to revelation and investigation of peculiarities of the effect of synthetic preparation of coumarin nature (allyl thioureido-3-carboxycoumarin) coded in the present study as GSh-16. There are established its soundly expressed hepatic protectory and psychotrop effects.

The results obtained demonstrate anticoagulating effect of GSh-16 manifested as a statistically verified prolongation of prothrombin time (PT) for about 18% at use of T isolated from general brain homogenate 10 min after introduction to animals of 0.5 ml of 1% solution of the preparation. The observed shift appears to be more expressed 30 min after introduction of the same dose of GSh-16, when PT is in the limits of 27%. The results obtained testify to the time-dependence of the observed effect of the preparation. As the dose-dependence of the

obtained shifts under the effect of the agent, the quantity of which has been increased two-fold in the same period of time, it is observed the prolongation of PT took place at the injection of 1 ml of preparation in 10, and 30 min for 27 and 36% in comparison with control. It is necessary to note that in spite of the observed increase of the inhibiting effect of doubled concentrations of GSh-16 on TA of brain tissue, the PT is of no directly proportional type dependence on quantity of the used preparation, though it appears to be soundly expressed in comparison with the indices of TA for control animals, and it can be recommended as an effective preparation of anti-coagulant influence.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карагезян К.Г. Условно-рефлекторная регуляция свертывания крови. Дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1953.
2. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Вопр. биохимии мозга*. Ереван, 1964, 1, с.163.
3. Карагезян К.Г. *Биол. журнал Армении*, 1968, 2, 21, с. 937.
4. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Мат. конф. по проблемам свертывания крови*. Баку, 1966, с.163.
5. Карагезян К.Г., Саакян С.С. *Укр. биохим. журнал*, 1967, 4, 39, с. 424.
6. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *Кровообращение*, 1969, 6, 2, с. 27.
7. Карагезян К.Г., Овакимян С.С. II Всесоюзный биохимический съезд. Ташкент, 1969, секция 10, с. 22.
8. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *ДАН АН СССР*, 1969, 6, с.27.
9. Карагезян К.Г., Мирзоян С.А., Акопян В.П. *Фармакол. и токсикол.*, 1969, 5, 32, с.538.
10. Карагезян К.Г., Овакимян С.С. *Биол. журнал Армении*. 1970, 2, 23, с.17.
11. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Мирза-Авакян Г.Л. *ДАН СССР*, 1970, 1, с.209.
12. Карагезян К.Г., Тевосянц А.В. *Биол. журнал Армении*, 1970, 12, 23 с. 19.
13. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Тевосянц А.В. *ДАН СССР*, 1971, 2, 201, с. 486.
14. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *Труды. Всесоюз. симпози. по структуре, биосинт. и превращ. липидов в орг. чел. и жив. Л.*, 1972, с.61.
15. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *ДАН СССР*, 1973, 6, 212, с. 1455.
16. Карагезян К.Г., Казарян П.А., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. *Труды. I Межд. конф. по нейрохимии*. Токио, 1973, с. 264.
17. Карагезян К.Г., Погосбекова С.Д. *Вопр. биохимии мозга*. Ереван, 1974, 9, с.43.
18. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д. В кн.: *Липиды в организме животных и человека*. М., 1974, с.55.
19. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д., Овсепян Л.М. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.*, 1975, 8, с.6.
20. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Погосбекова С.Д., Овсепян Л.М. *Северокавказск. конф. по нейрохимии (тез. докл.)*. Ростов-на Дону. 1976, с. 141.
21. Карагезян К.Г., Овакимян С.С., Овсепян Л.М., Погосбекова С.Д. *Труды VII Всесоюз. нейрохимической конф.* 1976, с.131.
22. Овакимян С.С. *Фосфолипиды фибриногена и изменения их содержания в процессе фибринообразования*. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1970.
23. Amagai H., Kanda T., Shizuka R. et al. *Clin. Lab. Haematol.*, 1999, 1, 21, p.45.
24. Arnout J., Meijer P., Vermeylen J. *Thromb. Haemost.*, 1999, 6, 81, p. 929.
25. Ascani A., Iorio A., Agnelli G. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1999, 5, 10, p.291.
26. Beanland D.R., Dorsey D.A. *Am. Fam. Physician.*, 1999, 3, 60, p.764.
27. Boyer L.V., Seifert S.A., Clark R.F. et al. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 7, 159, p.706.
28. Brown M.C. *Chemotherapy*, 1999, 5, 45, p.392.
29. Cerwenka H., Khoshsorur G., Bacher H., Wergartner G. *Free Radic. Res.*, 1999, 6, 30, p.463.
30. Chang Y.J., Hamaguchi N., Chang S.C. et al. *Biochemistry*, 1999, 34, 38, p.10940.
31. Constans J., Sampoux F., Jarnier P. et al. *J. Mal. Vasc.*, 1999, 3, 24, p.202.
32. Cremer R., Leclerc F., Jude B., Sadik A. et al. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 2, 158, p.127.
33. Debray D., Maggiore G., Girardet J.P. et al. *J. Pediatr.*, 1999, 1, 135, p.111.
34. Dempfle C.E., Keller A., Argirion S., Heene D.L. *Thromb. Haemost.*, 1999, 2, 81, p.264.
35. Dogan I.V., Ovali E., Eti Z., Yayci A., Gogus F.Y. *Anesth. Analg.*, 1999, 2, 88, p.432.
36. El-Sayed M.S., Eastland P., Lin X., Rattu A.M. *J. Sports Sci.*, 1999, 6, 17, p.513.
37. Erkan D., Bateman H., Lockshin M.D. *Lupus*, 1999, 7, 8, p.560.
38. Favaloro E.J., Mirochnik O., McDonald D. *Br. J. Biomed. Sci.*, 1999, 1, 56, p.23.

39. Grau E., Tenias J.M., Olaso M.A. et al. Haematologica, 1999, 7, 84, p.633.
40. Griffin J.H., Kojima K., Banka C.L. et al. J. Clin. Invest., 1999, 2, 103, p.219.
41. Guy S.R., Magliocca J.F., Fruchtman S. et al. Transpl. Int., 1999, 4, 12, p. 278.
42. Harrell C.C., Kline S.S. JAMA, 1999, 12, 282, p.1133.
43. Ho C.H., Hou M.C., Lin H.C. et al. Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih., 1999, 6, 62, p.376.
44. Hussaini S.H., Ahmed S., Heatley R.V. Nutrition, 1999, 5, 15, p.389.
45. Huang Y.S., Hwang S.J., Chan C.Y. et al. Chung. Hua. I. Hsueh. Tsa. Chih., 1999, 6, 62, p.327.
46. Jacobsen E.M., Sandset P.M., Wisloff F. Thromb. Res., 1999, 4, 94, p.213.
47. Karageuzyan K.G., Mcrichian M.E., Hovakimian S.S., Barsamyan A.G. 16th World Congress of the Int. Soc. For Fat. Res. (ISF), Budapest, 1983, p.14.
48. Karageuzyan K.G., Mcrichian M.E., Hovakimian S.S., Barsamyan A.G. IVth Int. Congress of Auxology, Montreal, 1985, 12.
49. Kavasaki T., Takeshita A., Souda K., Kobayashi Y. et al. Am. J. Gastroenterol., 1999, 7, 94, p.1918.
50. Kupcova V., Turecky L., Szantova M., Schmidtova K. Bratisl. Lek. Listy, 1999, 1, 100, p.12.
51. Look M.P., Reichel C., von Falkenhausen M. et al. Metabolism, 1999, 1, 48, p.86.
52. Masche U.P., Rentsch K.M., von Felten A., Meier P.J., Fattinger K.E. Eur. Clin. Pharmacol., 1999, 11, 54, p.857.
53. McGlasson D.L., More L., Best H.A. et al. Clin. Lab. Sci., 1999, 3, 12, p.137.
54. Morsdorf S., Leipnitz G., Pindur G. Semin. Thromb Hemost., 1999, 1, 25, p.49.
55. Ng F.H., Wong S.Y., Loo C.K. et al. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, 8, 14, p.785.
56. Niemi T., Tanskanen P., Taxell C. et al. J. Neurosurg., Anesthesiol., 1999, 3, 11, p.188.
57. Niopas I., Aarons L., Rowland M. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1999, 5, 55, p. 399.
58. Okajima K., Ishii M. Int. J. Hematol., 1999, 2, 69, p.129.
59. Oyama H., Ikeda A., Inoue S., Shibuya M. No To Shinkai., 1999, 4, 51, p.325.
60. Page D.L. 2nd., Lawrence J.D. Pharmacotherapy, 1999, 7, 19, p.870.
61. Pengo V., Biasialo A., Rampazzo P., Brocco T. Thromb. Res., 1999, 2, 81, p.256.
62. Poller L., van den Besselaar A.M., Jespersen J. et al. Thromb. Haemost., 1999, 6, 81, p.935.
63. Rashid M., Durie P., Andrew M., Kalnins D., Shin J. Am. J. Clin. Nutr., 1999, 3, 70, p.378.
64. Saito Y., Uchida K., Yamamoto H., Ichiishi N., Matsushita F. Masui, 1999, 3, 48, p. 238.
65. Stigendal L., Andre U., Christenson B. Lakartidningen., 1999, 20, 96, p. 2482.
66. Suvajdzic N., Kranjic-Zec I., Jovanovic V. et al. Haematologia, 1999, 4, 29, p.323.
67. Toyoda H., Fukuda Y., Nakano I., Katano Y. Hepatogastroenterology, 1999, 26, 46, p.1156.
68. Totan M., Albayrak D. Acta. Paediatr., 1999, 3, 88, p.342.
69. Tsujioka H., Suehiro A., Kakishita E. Am. Haematol., 1999, 1, 61, p.34.
70. Van Hecken A., Depre M., Verbesselt R., Wynats K. J. Clin. Pharmacol., 1999, 5, 39, p.495.
71. Walenga J.M., Fasanella A.R., Iqbal O., Hoppensteadt D.A. Semin. Thromb. Hemost., 1999, 25, Suppl. 1, p.61.
72. Walenga J.M., Hoppensteadt D., Pifarre R. et al. J. Thromb. Thrombolysis, 1999, 3, 7, p.313.
73. Weber C., Banken L., Birnboeck H., Schulz R. J. Clin. Pharmacol., 1999, 8, 39, p.847.
74. Yamada D., Morita T. Thromb. Res., 1999, 4, 94, p.221.

ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**В.А.Шекоян**

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

Ключевые слова: ГАМК, лимфоциты, иммунитет, стресс, раневая инфекция

Стремительное и успешное развитие иммунологии способствовало расширению научных представлений о роли иммунологических процессов в жизнедеятельности организма и патогенезе широкого круга заболеваний, что обуславливает целесообразность и своевременность изучения закономерностей регуляции иммунной системы на разных уровнях интеграции; раскрытие которых может способствовать разработке принципиально новых методов целенаправленной коррекции иммунологических процессов в норме и при патологии.

Несмотря на высшую степень автономности и саморегуляции иммунной системы, осуществляемой лимфоцитарными гормонами и медиаторами (лимфокины, монокины), сейчас уже не остается сомнений о роли нейроэндокринно-гуморальных механизмов в модуляции иммунитета [3,12-14]. Более того, в течение последних двух десятилетий сложилось представление о тесном взаимодействии иммунной и нейроэндокринной систем организма, основой которого является наличие общих рецепторов на нервных и иммунокомпетентных клетках и способность этих клеток продуцировать сходные лиганды [7,15,25-29], что позволило предположить о существовании единого иммунонейроэндокринного комплекса, участвующего в обеспечении постоянства внутренней среды организма. Существенным аспектом в разработке указанной проблемы является экспериментальный подход, включающий изучение роли нейромедиаторов в регуляции иммунитета. Имеющиеся в литературе сведения [5,6,10,11] убедительно свидетельствуют об участии холинэргической, адренэргической, моноаминэргической и опиоидной систем в регуляции иммунитета. Однако несмотря на наличие у веществ ГАМК-эргической системы многочисленных проявлений нейрохимического, нейрофизиологического, общеметаболического и стресслимитирующего действия [1,19], в литературе к моменту начала наших исследований в начале 80-х годов отсутствовали сведения о роли тормозного медиатора центральной нервной системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в модуляции иммунологических процессов в норме и при патологии. Нами [21,23], а позднее и другими исследователями [2,17] была выявлена связь между функциональным состоянием ГАМК-эргической системы и иммунными реакциями. Результаты наших исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии ГАМК, ГОМК и глутаминовой кислоты на иммунологические процессы, которое зависит от доз, кратности, длительности, а также введения до и после иммунизации. Неоднозначное влияние нейроактивных аминокислот выражалось как стимулирующим, так и ингибирующим действием на количество АОК, РОК, титры антител в периферической крови, а также на клеточные и гуморальные показатели естественного иммунитета.

В дальнейшем было установлено [18], что антигенная стимуляция, введение адьюванта Фрейнда сопровождаются возрастанием количества ГАМК в гипоталамусе и селезенке, а при подавлении иммунного ответа происходит резкое снижение его количества. При стимуляции животных тимозином [9] синтез ГАМК определяется в надпочечниках, семенниках и продуктах жизнедеятельности тимических лимфоцитов (ПЖЛ). Выявленная корреляция позволяет предполагать о существовании зависимости функционального

состояния иммунной системы от содержания ГАМК-эргических веществ в тканях иммунокомпетентных органов, а также систем, ответственных за нейроэндокринную регуляцию иммунитета.

Учитывая вышеизложенное и основываясь на проведенных в НИЦ ЕрГМУ исследованиях, указывающих на роль лимфоцитарных медиаторов не только в иммунологических, но и физиологических и патологических процессах, нами за последние 13 лет проведено изучение влияния взаимодействия ГАМК и лимфоцитов на течение защитных реакций организма.

В настоящем сообщении приводятся данные о влиянии ПЖЛ, вырабатываемых клетками коркового слоя тимуса животных, получавших экзогенно ГАМК, на динамику первичного иммунного ответа в норме и при иммобилизационном стрессе, а также на динамику течения экспериментальной гнойной раны.

Эксперименты поставлены на 1050 белых беспородных крысах массой 150–170 г. Во всех экспериментах ГАМК вводили в/б в дозе 100 мг/кг (дважды в день). ПЖЛ тимуса получали по методу А.В. Зильфяна и соавт. [8] и вводили в/б в дозе 300 μ по белку 3 раза в день с интервалом 6 ч. Животных иммунизировали в/б 8% взвесью эритроцитов барана; количество АОК и РОК определяли на 5-, 7-й дни после иммунизации, титры гематглютининов — на 5, 7, 10, 15-й дни.

Эксперименты выявили иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов. Так, под влиянием ПЖЛ ГАМК-обработанных животных происходит увеличение количества АОК в 2,7 и 2 раза на 5- и 7-й дни после иммунизации по сравнению с контролем (введение культуральной жидкости). Подобный результат наблюдается и при воздействии ПЖЛ интактных животных, однако менее выраженный (в 1,4 раза). Увеличивается по сравнению с контролем и количество РОК в 2,3 и 2 раза соответственно.

Аналогичная картина наблюдается с динамикой накопления гематглютининов в периферической крови, количество которых на 5-, 7-, 10-й дни иммунизации в 1,7; 1,3 и 1,2 раза больше, чем в контроле. Более того, пик накопления антител смещается на 5-й день, тогда как в контроле это происходит на 7-й день. Под влиянием ПЖЛ интактных животных эффект менее выражен.

Поскольку изученные нами показатели иммунитета являются лишь завершающим звеном целой цепи событий, развивающихся в ответ на введение антигена, представлялось необходимым выявить наличие каких-либо изменений в макрофагальном звене иммунитета, играющем исключительно важную роль не только в естественном иммунитете, но и в индукции начальных этапов антителиобразования. С этой целью изучено влияние ПЖЛ ГАМК-обработанных животных на функциональную активность моноцитов и нейтрофильных лейкоцитов периферической крови путем определения активности кислой фосфатазы (основного маркера лизосом) и проницаемости лизосомных мембран в динамике иммунного ответа.

Эксперименты показали, что на 5-й день иммунизации активность кислой фосфатазы по сравнению с контролем (введение культуральной среды) в опытной группе повышается в моноцитах в 1,2 раза, в нейтрофилах в 1,4 раза. На 7, 10, 15-й дни исследования фосфатазная активность достоверно не отличалась от контрольных величин. Введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных сопровождалось достоверным повышением проницаемости лизосомных мембран моноцитов и нейтрофилов для токсического красителя акридинового оранжевого, приводя к резкому сокращению периода полураспада красителя на 5-й день иммунизации почти в 2 раза, составляя 20–30 минут. Но 40-й минуте в мазках крови преобладали клетки моноцитарно-фагоцитарного ряда (моноциты — $70,4 \pm 4,8$; нейтрофилы — $82,4 \pm 6,6$; в контроле соответственно — $52,3 \pm 7,5$ и $57,4 \pm 3,9$). К этому времени в результате проникновения токсического красителя в клетку в цитоплазме наблюдается диффузная и тонкозернистая красно-оранжевая флюоресценция, а в ядре — очагово-зернистая. Начиная с 10-го дня иммунизации изученные показатели не отличались от контрольных величин.

Полученные нами данные говорят за то, что иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов может быть связан с изменением функции макрофагов. Как известно, обработка антигена энзимами лизосом способствует усилению его имму-

ногенности [4,20], поэтому повышение активности кислой фосфатазы и проницаемости мембран лизосом может привести к более эффективной обработке антигена и стимулировать антителообразование.

Полученные данные отнюдь не исключают возможности изменения функций других иммунокомпетентных клеток, участвующих в реализации реакции на чужеродный антиген. Исследований в этом направлении не проводилось, и этот вопрос требует своего разрешения.

Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные не оставляют сомнения в том, что стресс оказывает существенное для формирования защитных реакций организма воздействие на функции иммунной системы [12,16], что может способствовать снижению механизмов резистентности организма к инфекциям и опухолям, возникновению аллергических заболеваний. Поэтому разработка способов предупреждения и коррекции стресс-индуцированных нарушений функций иммунной системы имеет важное значение. Среди различных подходов, предупреждающих отрицательные последствия влияния стресса на иммунитет, важное место занимает применение эндогенно-активных веществ, направленных на воспринимаящие стрессорные влияния клетки-мишени иммунной системы [9,15,22].

В этом аспекте значительный интерес представляет изучение роли ПЖЛ животных, получавших предварительно ГАМК, иммуностимулирующий эффект которых выявлен нашими исследованиями в формировании и течении иммунологических процессов при иммобилизационном стрессе, который вызывали жесткой фиксации животных на спине в течение 1,5 и 24 часов. Введение ГАМК, ПЖЛ, динамика антителообразования изучались так же, как и в вышеизложенных экспериментах.

Исследования показали, что 5- и 24-часовая иммобилизация вызывает подавление иммунного ответа (количество АОК, РОК, титры гематоглобинунов) в 1,1–2 раза. Часовая иммобилизация либо не отражается на изученных показателях, либо, наоборот, вызывает увеличение количества РОК в 1,2 раза по сравнению с контролем. На таком фоне введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных оказывает выраженный стимулирующий эффект в 2–3,5 раза независимо от длительности иммобилизации. Подобная картина наблюдается при введении ПЖЛ интактных животных и только ГАМК, однако стимулирующий эффект выражен менее интенсивно (в 1,5–1,7 раза по сравнению с контролем).

Результаты этих экспериментов свидетельствуют, что взаимодействие ГАМК и лимфоцитов способствует коррекции отрицательных последствий влияния стресса на иммунитет и открывает новые возможности для изыскания средств, лимитирующих развитие общего адаптационного синдрома.

Проблема гнойной раневой инфекции, вопросы профилактики и лечения ее продолжают оставаться одной из актуальных в современной хирургии. Несмотря на успехи в области изучения этиопатогенеза раневой инфекции, вызываемой различными аэробными и анаэробными микробами, их ассоциациями, среди которых важную роль играют неклостридиальные анаэробы, отмечается недостаточная эффективность методов лечения, что вызывает острую необходимость изыскания более действенных, патогенетически обоснованных методов. Среди них важную роль играют физиологически активные вещества, вырабатываемые в нервной и иммунной системах.

Установленный нами иммуностимулирующий эффект взаимодействия ГАМК и лимфоцитов в норме и при иммобилизационном стрессе послужил основанием к изучению влияния ПЖЛ животных, получавших экзогенно ГАМК, на течение экспериментальной раневой инфекции, вызванной аэробными и анаэробно-аэробными бактериями.

На 3–4-е сутки эксперимента рана нагнаивалась, поверхность ее покрывалась фибринозным налетом с умеренным гнойным отделяемым. На этом фоне в рану вводили 1 мл взвеси, содержащей золотистый стафилококк — 1,5 млрд микробных тел, кишечную палочку — 500 млн, пептострептококк — 500 млн, после чего изучали динамику раневого процесса на 2, 4, 6, 8-е сутки эксперимента с использованием общепринятых бактериологических методов (качественный и количественный анализ).

На 2–4-е сутки в ране животных, получавших ПЖЛ интактных (контроль) и ГАМК-обработанных (опыт) крыс наблюдался подострый воспалительный процесс, в 98% высевалась смешанная микрофлора, представленная в основном в аэробной ране золотистым

стафилококком, стрептококком, протеем, кишечной палочкой и др.; в анаэробной ране — золотистым стафилококком, протеем, синегнойной палочкой, кишечной палочкой, анаэробным пептострептококком. В дальнейшем, особенно на 8-е сутки, четко выявляется купирование инфекционного процесса как при качественном, так и количественном анализе. Так, количество микробов в аэробной ране опытной группы было в 2 раза меньше чем в контроле, а в анаэробной ране они даже не выделялись. Эти данные коррелируют с результатами морфологического анализа: в опытной группе репаративные процессы протекали более интенсивно, что выражалось более быстрыми темпами дифференциации грануляционной ткани. Более того, четко прослеживался процесс структурной упорядоченности и организации соединительнотканых и мышечных элементов, которые охватывали все участки раны.

Таким образом, исследования показали, что введение ПЖЛ ГАМК-обработанных животных приводит к выраженному антибактериальному действию, способствующему быстрому заживлению аэробно-анаэробных ран.

Обобщая результаты вышеизложенных экспериментальных данных, можно заключить, что взаимодействие ГАМК и лимфоцитов оказывает выраженный иммуностимулирующий эффект в норме и при патологии. Наши исследования явились новым подтверждением необходимости взаимодействия нервной и иммунной систем в регуляции защитных реакций организма, что позволяет разработать принципиально новые пути коррекции иммунитета в норме и при стрессе, а также изыскать новые, патогенетически обоснованные пути профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов с помощью эндогенно-активных соединений нервной и иммунной систем. Тем более, что как производные ГАМК (аминалон, фенибут, пантогам, пираретам и др.), так и медиаторы иммунной системы в настоящее время нашли широкое клиническое применение.

Механизм иммуностимулирующего действия ГАМК и лимфоцитарных медиаторов представляется сложным и окончательно невыясненным, что в известной степени обусловлено широкими потенциальными возможностями клеток иммунной и нервной систем, синтезирующих широкий спектр биологически активных веществ.

Один из возможных механизмов может быть обусловлен непосредственной стимуляцией ГАМК функциональной активности различных популяций лимфоцитов и макрофагов, взаимодействие которых обуславливает формирование результирующей интенсивности иммунного ответа. Следует отметить, однако, что, хотя на мембранах лимфоидных клеток открыты рецепторы ко многим нейромедиаторам и регуляторным пептидам [25,26,28,29], ГАМК-рецепторы до сих пор не обнаружены. В то же время усиленный синтез ГАМК в селезенке при антигенной стимуляции [18] и в тимусе при введении тимозина [9] указывает на возможную роль ГАМК-эргических веществ в функционировании иммунокомпетентных клеток.

С другой стороны, изменение функциональной активности лимфоидных клеток и синтез ими интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), интерферона и др. влияют на функции ЦНС и эндокринную систему, в частности на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную (ГПАКС) и симпатoadреналовую системы САС [15,24,30,31], которые в свою очередь регулируют пролиферативную и секреторную активность практически всех типов клеточных элементов иммунной системы. Не исключено также прямое влияние экзогенного ГАМК на ГПАКС и САС со всеми вытекающими последствиями действия на иммунную систему.

В обсуждаемом аспекте представляется важной недавно выдвинутая концепция А.В. Зильфяна [9], которая допускает существование центральных и периферических механизмов регуляции с помощью ГАМК-лимфоцитарного происхождения в условиях нормального функционирования организма, действующей достаточно автономно. Предполагается, что включение центральных механизмов влияния ГАМК на иммунную, эндокринную и другие системы организма происходит в экстремальных условиях.

Вышеизложенное диктует необходимость проведения дальнейших исследований, что позволит раскрыть механизмы влияния взаимодействия ГАМК и лимфоцитов на защитные реакции организма.

Поступила 24.08.00

ԳԱԿԹ-Ի ԵՎ ԼԻՄՖՈՑԻՏԵՐԻ ՓՈԽԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ՊԼԱՇՊԵՐԱԿԱՆ ՌԵԱԿՏԻՎՆԵՐԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ՄԵՋ
ՆՈՐՄԱԼՆԵՐԻ ԵՎ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՅԻՆ

Վ.Ա.Շեկոյան

Օրգանիզմի պաշտպանական ռեակցիաների կարգավորման մեջ ԳԱԿԹ-ի և լիմֆոցիտների փոխազդեցության դերի պարզաբանման համար հիմք հանդիսացան մի կողմից, ԳԱԿԹ-էրգիկ նյութերի կարևոր դերը ֆիզիոլոգիական և ախտաբանական պրոցեսներում, մյուս կողմից՝ գոյություն ունեցող պատկերացումները լիմֆոցիտ համակարգի հորմոնների և մեդիատորների դերի մասին ոչ միայն իմունաբանական, այլ նաև ֆիզիոլոգիական պրոցեսներում, ինչպես նաև օրգանիզմի ներքին միջավայրի մշտական կայունությունը ապահովող իմունապարզանդությունից միացյալ կոմպլեքսի առկայությունը:

Մեր կողմից ցույց է տրվում ԳԱԿԹ-էրգիկ նյութերի ինչպես խթանող, այնպես էլ արգելակող դերը հակամարմինների ձևավորման, բնական իմունիտետի բջջային և հումորալ ցուցանիշների վրա, որը կախված է ներմուծման դոզայից, բազմապարհկությունից և տևողությունից:

Էկզոգեն ճանապարհով ԳԱԿԹ ստացված (100մգ/կգ) ասեղների ուրցագեղձի կեղևային շերտի լիմֆոցիտների կենսագործունեության արգասիքները (ԼԿԱ) կեղևանիներին ներմուծման ժամանակ հայտնաբերվել է իմունախթանիչ էֆեկտ, որը դրսևորվել է հակամարմին և վարդակազոյացնող բջջանքի քանակի (2-2,7 անգամ), հեմագլյուտինների տիտրի (1,2-1,7 անգամ) ավելացումով ստուգիչ խմբի համեմատությամբ իմունիզացման 5-, 7-, 10-րդ օրերին: Միաժամանակ նկատվում է թթու ֆոսֆատազի ակտիվության ավելացում, արյան մոնոցիտներում և լեյկոցիտներում լիզոսոմալ թաղանթների թափանցելիության բարձրացում, որը խոսում է մակրոֆագային օղակի հնարավոր դերի մասին դիֆուզիվոր երևույթների մեխանիզմներում:

Ֆիմպլետով այս տվյալների վրա մեր կողմից ցույց է տրվում, որ ԳԱԿԹ-ով մշակված կենդանիների ԼԿԱ-ի ներմուծումը նպաստում է սթրեսի իմունաճնշող ազդեցության շրկմանը, ցուցաբերելով սթրես սահմանափակող ազդեցություն և բերում է արտահայտված հակաբազիլային ազդեցության, նպաստելով ախտի և ախտ-անախտ վերքերի արագ լավացմանը:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ ԳԱԿԹ-ի և լիմֆոցիտների փոխազդեցությունը ցուցաբերում է արտահայտված իմունոխթանող էֆեկտ և հնարավորություն է տալիս մշակել իմունիտետի շրկման սկզբունքներն ընդհանուր ճանապարհներ նորմալ և պաթոլոգիայում էնդոգեն ակտիվ նյութերի օգնությամբ:

Ֆիմպլետով գրականության տվյալների վրա կարելի է ենթադրել, որ հնարավոր մեխանիզմներից մեկը կարող է պայմանավորված լինել փաթեթ պոպուլյացիաների լիմֆոցիտների և մակրոֆագների ԳԱԿԹ-ի և ԼԿԱ-ի ընտրողական խթանումով, որոնց փոխազդեցությամբ է պայմանավորված իմունային պատասխանի ինտենսիվությունը: Չի բացառվում նաև այս նյութերի ուղղակի ազդեցությունը հիպոթալամուս-հիպոֆիզ-ադ-րենալ-սպինալ և ժնյարթ-ադրենալային համակարգերի վրա, որոնք իրենց հերթին կարգավորում են իմունային համակարգի գործնականորեն բոլոր տեսակի բջջանքի պրոլիֆերացիայի և սեկրետոր ակտիվությունը:

INFLUENCE OF GABA AND LYMPHOCYTES INTERACTION EFFECTS ON THE REGULATION
OF PROTECTIVE REACTION OF THE ORGANISM IN NORM AND PATHOLOGY

V.A. Shekoyan

The basis for clarifying the GABA and lymphocytes interaction role on the regulation of the protective reactions of the organism has become the importance of GABA-ergic substances in the physiological and pathological processes, as well as the existing understanding of the role of hormone and mediator cells of lymphoid system, on physiological processes not only in the immunological, but also in the physiological processes, and the existence of united immuno-neuro-endocrinic complex taking part in the process of maintenance of the constant internal environment of the organism.

We have shown both the stimulating and inhibiting influences of GABA-ergic substances on the formation of antibodies, on the cellular and humoral indices of the natural immunity, which depends on the dose, multiplicity and duration of injections. While giving the animals injection of lymphocyte vital-activity products (LVP) of the cortex layer of thymus of rats receiving exogenous GABA (100mg/kg) the immune stimulating action has been revealed which has been expressed by the quantitative increase of AFC, RFC (2-2,7times), hemagglutinins titres (1,2-1,7 times) compared with the control, on the 5,7 and 10th days of immunization. At the same time an increase of acid phosphatase activity and permeability of lysosomal membranes in leukocytes and monocytes of blood has been observed which shows the possibility of the role of macrophagal link in the mechanism of the observed phenomenon. Based on these results it has been shown that injection of LVP to GABA treated refined animals promotes the correction of the negative consequences of the stress influence on immunogenesis, displaying stress-limiting

action, and leads to expressed antibacterial action, causing rapid healing of aerobic and anaerobic wounds.

Thus, we have come to the conclusion that GABA and lymphocytes interaction has a marked antibacterial effect and allows to work out principally new ways of the immune correction in norm and pathology with the help of endogenic active substances according to the data given in literature. It is supposed that one of the possible mechanisms could be determined by the elective stimulation of GABA and LVP of different populations of lymphocytes and macrophages, the interaction of which determines the intensity of the immune response. The direct effects of these substances on hypothalamo-hypophysis-adrenocortical and sympatho-adrenal systems are not excluded which in their turn regulate proliferative and secretory activity of actually all kinds of immune system cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюбян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Казань, 1977.
2. Белецкая И.О., Девойно Л.В. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.96.
3. Галоян А.А. Мед. наука Армении, 1995, XXXV, 1-2, с.130
4. Грабар П.Н. Онтогенез, 1975, 6,2, с. 115.
5. Девойно А.В., Ильющенко Р.Ю. В кн.: Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск, 1983, с.233.
6. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М.,1980.
7. Захарова Л.А., Петров Р.В. Итоги науки и техники. Сер. иммунол. ВИНТИ,1990, 25, с.6.
8. Зильфян А.В., Овсепян Р.С., Хачатрян В.Г. и др. ДАН АрмССР,1987, XXXV, 3, с.142.
9. Зильфян А.В., Бакуц Г.Г., Овсепян Р.С., Ерицян Л.Н. Мед наука Армении, 1999, XXXIX, 1, с.23.
10. Зозуля А.А., Пшеничкин С.Ф. Итоги науки и техн. Сер.иммунол. ВИНТИ, 1990,25, с.48.
11. Зозуля А.А. В кн.: Иммунофизиология. М., 1993, с.579.
12. Корнева Е.А., Шекоян В.А. Регуляция защитных функций организма. Л., 1982, с.138.
13. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Л., 1988, с. 251.
14. Корнева Е.А., Шхинек Э.К., Фролов Б.А. и др. В кн.: Иммунофизиология, Л.,1993, с.684.
15. Корнева Е.А., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Int. J. on Immuno-rehabilitation, 1998, 10, с.38.
16. Крыжановский Г.Н. Вестник АМН СССР, 1985, 3, с.73.
17. Ратников В.И., Рябинина Н.Е. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.117.
18. Соловьевская Е.Б., Лисняк И.А. Укр. биохим. журнал, 1980, 52, 1, с.434.
19. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота. Л. 1977.
20. Учитель И.Я. Ж.микробиол.,1973, 8, с.64.
21. Франгулян Л.А., Шекоян В.А., Товмасын В.С. и др. В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1986, с.93.
22. Шанин С.Н., Рыбакина Е.Г., Фомичева Е.Е. и др. Int.J.on Immunorehabilitation,1999,11, с.48.
23. Шекоян В.А., Франгулян Л.А., Товмасын В.С. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1985, 6, с.556.
24. Bateman A., Sigh A., Kral Th., Solomon S. Endocrine Revs., 1989, 10, 1, p.92.
25. Besedovsky H.O., Del Rey A., Klusman I et al. J. Steroid Biochem. Molec. Biol.,1991, 40,4-6, p.613.
26. Blalock J. E. Physiol. Rev., 1989, 69,1,p.1.
27. Blalock J. E. Immunol. Today, 1994, 15, 11, p.504.
28. Geenen V. Neuroendocrin., 1990, 52, 1, p.8.
29. Merrill J.E., Jonakait G.M. FASEB J., 1995, 9, 8, p.611.
30. Rothwell N.J., Luheshi G. Advances in Pharmacology, 1994, 25, p.1.
31. Spangelo B.L., Judd A.M., Call G.B. et al. Neuroimmunomod., 1995, 2. p.299.

УДК 616-001.35+616.428+616.438

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ
В СВЕТЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА****А.В. Азнаурян***/Ереванский государственный медицинский университет, кафедра гистологии/
375025 Ереван ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, эпителиоциты, гепатоциты, миофибриллы, вакуольная дистрофия

Изучение различных аспектов патогенеза синдрома длительного раздавливания (СДР) является одной из актуальных проблем современной медицины катастроф.

С целью изучения механизма повреждения жизненно важных органов, а также морфофункционального состояния органов иммунной системы была предпринята серия экспериментов по воспроизведению СДР.

На специальной установке подвергали одночасовому сдавлению внутреннюю поверхность бедра одной из тазовых конечностей крыс. Сразу после декомпрессии, а также через сутки, шесть дней и один месяц после воздействия брали материал из сердца, почек, печени, скелетной мышцы, тимуса, лимфатических узлов и селезенки. После соответствующей обработки материал исследовался светооптически и электронно-микроскопически.

Как известно, интерпретация морфологических данных должна проводиться в функциональном аспекте, так как "становление структур и дифференциация функции происходят сопряженно и во взаимосвязи", а "соотношение структуры и функции представляет собой единый взаимообусловленный процесс" [12]. По мнению А.И. Струкова [12], "с понятием функциональная подвижность можно поставить рядом понятие "морфологической подвижности", то есть как структура, так и функция являются мобильными в их непрерывном взаимодействии с постоянно изменяющимися факторами внешней и внутренней среды организма.

В результате сдавления тазовой конечности крысы в скелетной мышце в зоне повреждения и в отдаленных участках выявлены деструктивные изменения прежде всего со стороны митохондрий и миофибрилл. Преимущественное повреждение периферических участков мышечных волокон подтверждается данными литературы о краевых зонах некроза в миокардиоцитах человека на примере биопсийного материала [16]. Интересной представляется однотипность изменений мышечных волокон в зоне повреждения и в отдаленных участках. По-видимому, ведущими причинами этих изменений являются не просто механические факторы травмы, а весь комплекс возникающих при этом явлений (стресс, боль, расстройства электролитного обмена и т.д.), которые оказывают воздействие на все органы и системы организма.

Чрезвычайно важными для объяснения патогенеза СДР представляются изменения в миокарде левого желудочка. Реакция митохондрий кардиомиоцитов на воздействие сдавлением сразу после декомпрессии является ярко выраженной. Она носит практически тотальный характер и проявляется хорошо известными признаками, описанными как универсальная реакция митохондрий в ответ на разнообразные экспериментальные и патологические факторы (набухание органелл, просветление матрикса, урежение и дисккомплексация крист). Данные литературы подтверждают выявленные нами признаки, характерные для ишемии ткани [2, 25, 27, 28], гипоксии [3], фибрилляции желудочков сердца [8, 14], гипертиреозидизма [30], экспериментально вызванной декомпенсации сердечной деятельности, врожденных и приобретенных пороков сердца [1, 13].

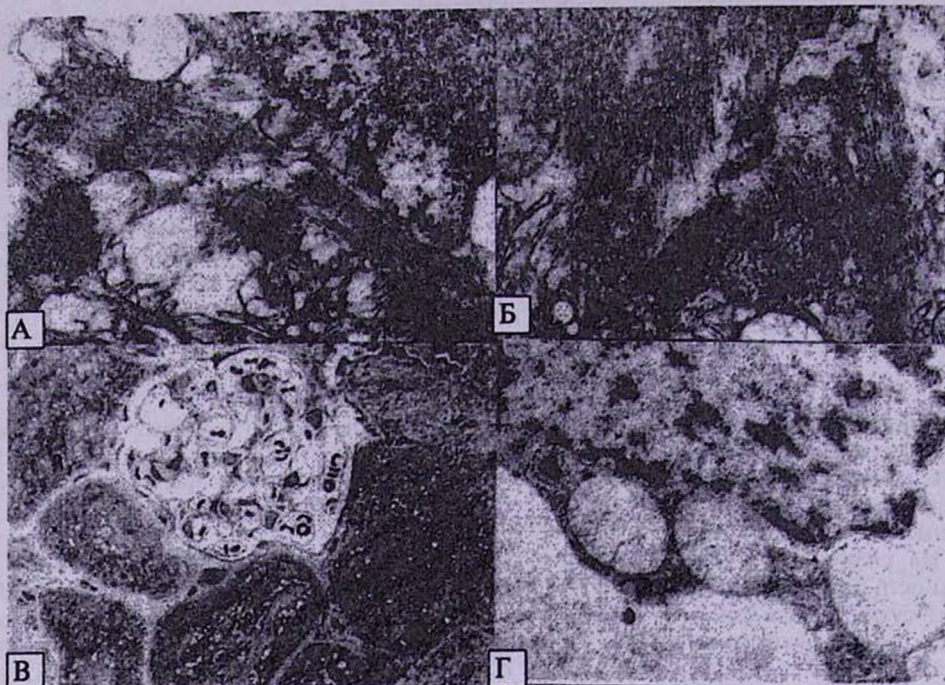


Рис. А. Фрагмент кардиомиоцита через сутки после часового сдавления. Лизис участков миофибрилл и измененные митохондрии. Ув. 17000 х;

Б. Фрагмент миокарда после часового сдавления. Локальное расширение пространства между мембранами вставочного диска, отрывы миофибрилл от его мембран. Ув. 28000 х;

В. Почка крысы после часового сдавления задней конечности. Проксимальные каналы, просвет которых заполнен гомогенным содержимым, стаз эритроцитов в капиллярах. Полутонкий срез. Об. 40, ок. 10;

Г. Печень крысы через 24 часа после часового сдавления задней конечности. Изменения митохондрий гепатоцита, вакуолизация цитоплазмы. Ув. 10000 х.

Состояние митохондриального аппарата отражает степень активности системы аэробного дыхания в миокардиальной клетке. Для этой органеллы и в норме характерно разнообразие тонкой организации. Так, например, установлено существование процесса так называемого активного набухания митохондрий. Распространенный характер изменений митохондрий, которые вследствие частого разрушения их оболочки представляются необратимыми, приводят к резкому снижению мембранной поверхности крист, с помощью ферментов которых происходят процессы окислительного фосфорилирования. Персистирование отмеченных изменений в течение по крайней мере суток после декомпрессии при отсутствии на исследованных сроках морфологических признаков регенерации этих органелл позволяет думать о значительном снижении в условиях исследования уровня энергетического обмена в миокарде.

Субмикроскопическая характеристика митохондрий кардиомиоцитов после часового сдавления может быть интерпретирована как вакуолярная дистрофия кардиомиоцитов (рис.). Чрезмерное набухание митохондрий кардиомиоцитов через сутки после эксперимента, возможно, аналогично описанному феномену "баллонообразной дегенерации" или "пузырчатого перерождения" гепатоцитов [26]. О нарушениях энергетического обмена в миокарде свидетельствует и снижение гликогенного резерва в сердечных миоцитах, определяемое как электронно-микроскопическим методом, так и PAS-реакцией. Следует иметь в виду, что, по данным литературы, при шоке в результате раздавливания мягких тканей содержание гликогена в печени уменьшается в 17 раз [6]. О гибели мембранных

структур клетки и прежде всего митохондрий свидетельствует обнаружение в саркоплазме миелиновых фигур [18], что свидетельствует о потере мембранных структур клетки, причиной которых, возможно, является перекисное окисление липидов в цитоплазматических мембранах, возникающее вследствие повреждающего действия на миокард катехоламинов [по 10].

Обнаруженный в наших исследованиях феномен пересокращения миофибрилл в кардиомиоцитах является, по мнению ряда авторов, следствием избытка ионов Са в мышечных клетках [23]. Такое объяснение вполне допустимо, так как известно, что в развитии СДР обязательно имеют место электролитные расстройства [7], а плазмолемма поврежденных кардиомиоцитов обладает повышенной проницаемостью для ионов Са. Из данных литературы известно, что миофибриллярные повреждения проявляются позднее, чем изменения мембранных структур саркоплазмы [2].

Контрактуры, по мнению ряда исследователей [9, 23], представляют собой обратимое состояние. Необратимым явлением, как считают Я.Л. Раппопорт и Ю.Г. Тиняков [9], является разрыв миофибрилл около сокращенных участков, что приводит к деструкции сократительных элементов. Гистологически при этом отмечается зернисто-глыбчатый распад. Таким образом, обнаруженные изменения миофибрилл свидетельствуют о глубоких повреждениях сократительной функции кардиомиоцитов (рис., А).

Через 24 часа и 6 дней наблюдались повреждения сарколеммы кардиомиоцитов с выходом внутриклеточного содержимого в интерстициальное пространство, т.е. прямые признаки некроза кардиомиоцитов парциального, а в перспективе, возможно, и тотального.

Требуется обсуждения феномен расхождения вставочных дисков с образованием локальных расширений в области соединительных комплексов (рис., Б). Данный феномен хорошо известен в литературе. В качестве его возможных причин называют дефицит ионов Са в окружающей клетку среде [31], диабет, посмертные изменения, гипоксию [3, 15]. По всей вероятности, наличие этих расширений препятствует передаче возбуждения с одного кардиомиоцита на другой.

Суммируя вышесказанное, можно прийти к заключению, что даже при часовой компрессии тазовой конечности крыс после снятия груза развиваются тяжелые поражения миокарда, выявляемые прежде всего на субмикроскопическом уровне. Обнаруженные нами изменения миокарда в основном сводятся к выраженным и распространенным изменениям прежде всего энергообразующего и сократительного аппарата кардиомиоцитов, быстро принимающим характер дистрофических и деструктивных с частичным переходом в некроз.

Подобные изменения в сочетании с отсутствием практически в течение 1-х суток после декомпрессии признаков внутриклеточной регенерации, несомненно, играют роль материального субстрата для возникновения острой сердечной недостаточности, характерной для СДР. В связи с этим представляется важным, что первые 2 дня после декомпрессии они рассматриваются как период гемодинамической декомпенсации.

Причины, вызывающие эти изменения, по-видимому, разнообразны. Повреждающее действие катехоламинов, расстройства микроциркуляции с последующей гипоксией, наступающая вследствие активации адреналовой системы гиперфункция сердца и, наконец, токсемия (большинство отмеченных изменений в кардиомиоцитах недаром отмечались в непосредственной близости к кровеносным капиллярам) — вот далеко не полный перечень возможных причинных факторов наблюдаемых явлений.

Анализ гистологических и электронно-микроскопических данных по изучению реактивных свойств почечных структур, прежде всего эпителиоцитов нефрона, а также печени у крыс в условиях механического раздавливания мышц в течение 1-го часа показал, что сразу после декомпрессии задней конечности в почке наступает спазм артериальных сосудов, в том числе и кровеносных капилляров.

Таким образом, в самой начальной стадии СДР развивается гипоксия органов, обусловленная повышенным выделением в кровь катехоламинов с последующими микроциркуляторными расстройствами [11]. Эта гипоксия вела к соответствующей функциональной недостаточности клеток изученных нами органов, в частности, эпителиоцитов нефрона почек, гепатоцитов ацинусов печени, что выражалось в виде повреждения этих клеток, выявленного как светооптическими, так и электронно-микроскопическими мето-

дами к 24 часам после механического повреждения скелетных мышц конечности крысы. Повреждающее действие на ткани катехоламинов и гипоксия приводят к усилению в клетках, как было указано выше, процесса перекисного окисления липидов, обладающего, как известно, мембранопатогенным действием.

Через сутки после воздействия в почках мы определили повреждение эпителиоцитов всех отделов нефрона — от подоцитов клубочка почечного тельца до эпителиоцитов собирательных трубочек, которые, как известно, весьма чувствительны к гипоксии. Нужно отметить, что гипоксия усиливалась и в связи с более выраженным спазмом сосудов, имеющим место вследствие циркуляции в крови токсических веществ. А если учесть, что, по нашим наблюдениям, просвет проксимальной и дистальной трубочки нефрона был закупорен гомогенным веществом, что выявлено нами и при исследовании полутонких срезов, и при электронной микроскопии, становится понятным, что таким веществом был миоглобин, который в кислых условиях канальцев выпал в осадок (рис., В). Вместе с миоглобином в канальцах были и цилиндры, и белок, и эритроциты. Так возникает в организме крыс острая почечная недостаточность [4, 17].

Такой же механизм повреждения и на тех же сроках был установлен нами для печени. При этом была обнаружена специфичность повреждения органа. Прежде всего был выявлен спазм стенки кровеносных сосудов (артериол, капилляров) сразу после декомпрессии после часа механического повреждения скелетных мышц. Специфичность повреждения гепатоцитов к 24 часам после экспозиции четко проявлялась в том, что большинство гепатоцитов имели нарушения структуры органелл во второй и третьей зонах ацинуса и лишь некоторые гепатоциты были повреждены во всех трех зонах ацинусов. В основном повреждались митохондрии (разрушение крист и внутренних мембран оболочки), фрагментировалась гранулярная эндоплазматическая сеть, появлялись в цитоплазме скопления рибонуклеопротеидов, возникали очаги парциального некроза гепатоцитов (рис., Г).

Полученные результаты согласуются с данными С.М. Секамовой с соавт. [10], при исследовании печени крыс и собак при тяжелой форме СДР. Авторы отмечали, что наиболее сильные изменения наблюдались в центролобулярных гепатоцитах, т.е. в 1-й зоне ацинуса, как это описано в наших исследованиях. Резко расходовался гликоген, образуя в цитоплазме гепатоцитов пустотные зоны, что свидетельствует о нарушении синтеза гликогена и его гликогенолиза.

Таким образом, в ранней стадии развития СДР сразу после декомпрессии и особенно через 24 часа после эксперимента в печени наблюдается целый комплекс признаков ультраструктурной патологии гепатоцитов и морфологические признаки гемоциркуляторных расстройств, которые могут быть ответственны за нарушение функций органа и рассматриваться как возможный субстрат возникающей при СДР печеночной недостаточности. При этом становится возможным формирование порочного круга в патогенезе СДР. Так, например, токсемия является одним из факторов, способствующих повреждению гепатоцитов, а последнее приводит к снижению дезинтоксикационной функции печени, что в свою очередь может усугубить токсемию.

Результаты исследования органов эндокринной и иммунной системы, несомненно, представляют большой интерес и дают основание для определения роли клеточных, гуморальных и иммунных реакций в патогенезе СДР. Данные по этой проблеме, равно как и результаты гистохимического и ультраструктурного анализа будут опубликованы отдельно.

Описанные гистологические и электронно-микроскопические данные определяют специфичность и последовательность поражения исследованных органов. Эти данные являются подспорьем для специалистов, изучающих эту проблему, и могут быть использованы для ее терапии.

Поступила 24.08.00

ԵՐԿՐԱՏԵՎ ԴՆԵՄԱՆ ՀԱՄԱԽՏԱՆԻՑԻ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ
ԱՆԴՐԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՆԻՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա.Վ. Ազնաուրյան

Կադրավել են որոշ կարևոր օրգանների հյուսվածաբանական անորկաուցվածքային հետազոտություններ փորձարարական երկարադյուն ճնշման համախտանիշի պայմաններում: Ցույց է տրված այդ օրգանների

ախտահարման յուրահարկությունը: Համախարանի շարունակական բնույթը թույլ է տալիս ենթադրել փոփոխությունների անդարձելիությունը:

Արագված տվյալները կարող են օգտակար լինել երկարադյուն ճնշման համախարանի բուժման համար:

THE ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF PATHOGENESIS OF CRUSH-SYNDROME

A.V. Aznaurian

Histological and ultramicroscopic investigations of some essential organs under crush-syndrome show the specificity and sequence of damage of the investigated material. The persistency of the changes in essential organs after decompression indicate the existence of irreversible pathomorphologic transformations.

Described disturbances may be useful for therapy of crush-syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т.А. Ультроструктура миокарда человека при некоторых оперативных вмешательствах на сердце (врожденные и приобретенные пороки сердца). Канд. дисс. М., 1972.
2. Глаголева Е.В., Чечулин Ю.С. Ультроструктурная основа нарушения функции сердечной мышцы. М., 1968.
3. Жапаров Б. Ультроструктура миокарда в условиях измененных газовой среды и барометрического давления (экспериментально-морфологическое исследование). Канд. дисс., М., 1970.
4. Кузин М.И. Синдром длительного раздавливания (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. докт. М., 1953.
5. Кузин М.И. Клиника, патогенез и лечение синдрома длительного раздавливания. М., 1969.
6. Мареева Т.Е., Некрасова И.А., Кривобок Г.К. и др. В кн.: III съезд анестезиологов-реаниматологов УССР. Черновцы, 1979, с.67.
7. Максимова Ю.М., Максимова Л.П. В кн.: Клиника, диагностика и лечение неотложных состояний. М., 1971, с. 11.
8. Пауков В.С., Абиндер А.А., Фролов В.А. Изменение ультроструктуры миокарда, наблюдаемое после дефибриляции сердца в эксперименте. Матер. симп. М., 1966.
9. Раппопорт Я.Л., Тиняков Ю.Г. Архив патологии, 1969, XXXI, 11.
10. Секамова С.М., Бекетова Т.П. БЭБ, 1985, 11, с. 614.
11. Секамова С.М. Архив патологии, 1987, XLIX, 10, с. 96.
12. Струков А.И. Вестник АМН СССР, 1970, 3.
13. Умбетбаева Э.Н. Ультроструктура миокарда у больных с врожденными и приобретенными пороками сердца. Автореф. канд. дисс. Алма-Ата, 1971.
14. Фролов В.А. и др. Архив патологии, 1986, XVIII, 1, с.19.
15. Шахламов В.А. Ультроструктура стенки кровеносных капилляров в нормальных, экспериментальных и некоторых патологических условиях. Докт. дисс. М., 1969.
16. Шахламов В.А., Францев В.И. и др. В кн.: Акт. проблемы гомеостазиологии., М., 1981.
17. Шиманко И.И., Адильбеков К.А., Теряев В.Г. В кн.: Синдром длительного сдавливания мягких тканей с развитием острой почечной недостаточности и методы его комплексной терапии. М., 1989, с. 28.
18. Bessis M. Cell death. Triangle, 1970, 9, 6, p. 191.
19. Burch G.E., Tsui C.I., Harb J.M. Pathol. et microbiol., 1972, 38, 4, p. 233.
20. Callas G., Hayes J.R. Anat. Rec., 1974, 178, 3, p. 539.
21. Heinz D. Textbook et Atlas. Academic-Verlag. Berlin, 1964.
22. Forbes M.S., Sperelakis N. Amer. J. Anat., 1972, 134, 3, p. 271.
23. Forssman W.G., Brandt P.W., Reuben J.P. Grundfest H. J. Mechanochem. and Cell. Motility, 1974, 2, 4, 287.
24. Hearse D.Y., Humphrey S. et al. Europ. J. Cardiol., 1978, 7, p. 241.
25. Heggveit A. Bull. WHO 1969, 41, 6, p. 343.
26. Izard J. Librairie Arnette. Paris, 1960.
27. Jennings R.b., Ganote C.E., Heinier K.A. Am. J. Pathol., 1975, 81, 1, 179.
28. McCallister L.P., Daiello D.C., Tyers G.F.O. J. Mol. Cell. Cardiol., 1978, 10, 1, p. 67.
29. Poche R., Nienhaus H. Hippokrat, 1971, 42, 4, p. 407.
30. Szram S., Bartel H. Ann. Med. Sec. Pol. Acad. Sci., 1975, 20, 2, 125.
31. Tarach J.S. Z. mikrosk.-anat. Forsch., 1976, 90, 6, p. 1145.
32. Yates J.C., Dhalla N.S. J. Molec. Cell. Cardiol., 1975, 7, p. 91.

МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ

Г.Г. Арцруни

*/НИЦ Ереванского государственного медицинского университета им. М. Герацц/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* электростатическое поле, биомембраны, метаболизм

Имеющиеся в литературе данные и результаты собственных исследований убеждают нас в высокой биологической активности электростатических полей (ЭСП). Однако проведенные до последнего времени исследования по влиянию ЭСП на биообъекты носят главным образом феноменологический характер. Попытки выявить механизмы действия ЭСП на биообъекты имеются лишь в отдельных работах [1–12]. Как следует из этих работ, на сегодняшний день определилось несколько подходов к механизму действия ЭСП на биообъекты, каждый из которых в той или иной степени объясняет биологическое влияние ЭСП на отдельные уровни организации биологической материи. В доступной нам литературе мы не встречали концептуальных идей и работ по единому, общему для всех биообъектов механизму биологической активности ЭСП, хотя очевидно, что воздействие ЭСП, как и любого другого физического фактора, приводит к первичным физико-химическим изменениям определенных структур, которые отражают природу воздействующего фактора и запускают все биологические механизмы ответных реакций. В то же время мы считаем, что ЭСП влияет и на ход биологических процессов, которые происходят после первичного ответа, и особенно на ход тех биологических процессов, в основе которых лежат физико-химические явления, которые могут модифицироваться при наложении внешних электрических полей.

Таким образом, ответные реакции биообъектов на воздействие ЭСП в своей сути отражают изменения многочисленных взаимозависимых и взаимообусловленных процессов, которые произошли как вследствие первичных физико-химических изменений биологических структур, так и вследствие действия ЭСП на ход биологических процессов, в которых участвуют уже измененные структуры.

Электростатическое поле представляет собой частный случай электромагнитного поля, когда источниками поля являются неподвижные электрические заряды. В настоящее время установлена корпускулярная природа электричества, согласно которой биосистемы, как и любые материальные тела, состоят из громадного количества элементарных частиц, находящихся в весьма сложном движении. Наименьшие электрические заряды, доступные наблюдению, содержат в себе колоссальные количества элементарных частиц электричества, отделенные друг от друга ничтожно малыми расстояниями. Бесконечно малый элементарный объем биологического объекта содержит в себе также бесконечно малый заряд, состоящий из столь большого числа элементарных зарядов, что нет необходимости учитывать их как существующие раздельно. Если элемент объема исчезающе мал в рассматриваемом масштабе, можно не учитывать корпускулярное строение электричества и пользоваться представлением о непрерывно распределенных электрических зарядах, заполняющих сплошь биологическую материю. Биосистемы с точки зрения электростатики можно представить как динамически неравновесную систему упорядоченных, связанных и свободных зарядов, состояние которых зависит от процессов жизнедеятельности. Живой организм, как и любое материальное тело, имеет положительные и отрицательные заряды, причем в нейтральном состоянии количество положительных и отрицательных зарядов одинаково, так что общий заряд организма равен нулю. Благодаря ничтожно малым расстояниям между зарядами различных знаков и макро-

скопически равномерному их распределению по объему тела усредненная плотность заряда нейтрального тела равна нулю. Поэтому электромагнитные поля, обусловленные элементарными зарядами, входящими в состав самого организма на всех уровнях его организации, мы исключаем из рассмотрения. Нейтральные в этом смысле биообъекты мы будем рассматривать как физическую среду, а исследуемое внешнее электрическое поле — как возбуждаемые в среде "свободные" заряды, внесенные извне и заполняющие ее участки с той или иной объемной плотностью. Становится очевидным, что внешнее поле, воздействуя на электрические заряды, входящие в состав рассматриваемого тела, будет в той или иной мере нарушать его нейтральное состояние. Так, положительные и отрицательные заряды, находящиеся в электрическом поле, испытывают действие механической силы, стремящейся переместить их в противоположных направлениях. Упорядоченное смещение зарядов есть поляризация, а степень поляризации будет зависеть от того, в какой среде она произошла. Результирующее поле в определенной области биообъекта будет определяться не только внешним полем, но и полем поляризации, которое, в свою очередь, зависит как от величины внешнего поля, так и от диэлектрической проницаемости данной области.

В первом приближении живой организм может быть рассмотрен как сложная открытая динамичная гетерогенная система, где дисперсной фазой являются макромолекулы, мембраны, органеллы, клетки и межклеточное вещество, а дисперсной средой — вне- и внутриклеточные жидкости. В организме имеется множество структур с совершенно различными проводимостями. Так, белки и нуклеиновые кислоты обладают полупроводниковыми, сегнетоэлектрическими, пьезоэлектрическими свойствами [13–17], липиды — диэлектрики, а биологические жидкости — это растворы полиэлектролитов, обладающие проводниковыми свойствами. Расчеты результирующего поля при наложении внешних полей на целостный организм осложняются и тем обстоятельством, что границы раздела сред с различными проводимостями имеют сложную конфигурацию и все время изменяются в процессе жизнедеятельности. А если учесть, что на биомембранах вследствие диссоциации ионных групп образуются потенциалы двойных электрослоев, которые оказывают влияние на распределение зарядов, то становится понятным, что в такой сложной системе, как живой организм, невозможно проводить расчеты результирующего поля как для отдельных областей, так и для всего организма в целом. Даже для вычисления диэлектрической постоянной отдельных компонентов биообъектов (белков, нуклеиновых кислот, мембранных структур) невозможно делать простые электростатические расчеты. Однако вышеизложенный подход позволяет как для отдельных компонентов, так и для всего организма в целом оценивать, какие именно физические явления обуславливают те или иные значения поляризации, а также каким образом меняется вклад определенных известных механизмов поляризации от внешнего поля и к каким изменениям это может привести, что позволяет объяснить экспериментальные данные и делать теоретические прогнозы возможных биологических воздействий ЭСП на отдельные биологические структуры и весь организм в целом.

Так, [19,20] нами сделана попытка дать физический механизм действия ЭСП на молекулу гемоглобина, что позволило обосновать полученные экспериментальные данные и оценить степень изменений в зависимости от параметров воздействующего поля. Предложенный подход можно применить для теоретических исследований воздействия внешних полей на любую молекулу белка, учитывая в каждом конкретном случае особенности его строения.

Одной из первопричин биологической активности ЭСП является физическое взаимодействие внешних полей со структурой гемоглобина, так как в результате этого взаимодействия происходят значительные структурные, а соответственно, и функциональные перестройки такой жизненно важной молекулы, как гемоглобин. Изменения структурного и функционального состояния гемоглобина являются пусковым фактором для многочисленных изменений кислородзависимых метаболических процессов, отмеченных нами в работах [21–31]. Основные кислородзависимые процессы происходят при участии мембранных структур, и в основе их функционирования лежат физико-химические явления, а внешние ЭСП, как нами было показано ранее [32–35], могут модифицировать

биологические мембраны и влиять на транспортные процессы через мембрану. Следовательно, воздействие внешних ЭСП является не только пусковым фактором для многочисленных изменений кислородзависимых процессов, но и влияет практически на все звенья этих процессов. Нами показано [32–35], что внешние ЭСП модифицируют митохондриальные и эритроцитарные мембраны, изменяют проницаемость бислоевых липидных мембран (БЛМ) для ряда ионов, что мы попытались объяснить поляризацией фосфолипидов. Однако помимо процессов поляризации отдельных компонентов при взаимодействии внешних ЭСП с такой сложной и неоднородной, с точки зрения электростатики, системой, как биологические мембраны, большее значение имеют изменения объемной плотности электрического заряда в пределах бислоя, которые могут привести к перераспределению плотности зарядов на поверхности слоев, что, несомненно, приведет к модификации практически всех функций биологических мембран. Какой же физический процесс может привести к перераспределению плотности зарядов на поверхности слоев биологических мембран при наложении на них внешних ЭСП? Мы предлагаем теоретически возможный физический механизм, объясняющий изменения проницаемости БЛМ для ионов при наложении внешних ЭСП. Так, бислой можно рассмотреть как систему, состоящую из двух слоев с различной проводимостью. Различная проводимость слоев может быть обусловлена рядом факторов, например, разной проводимостью компонентов, составляющих данный слой, разной вязкостью, разной растворимостью ионов в слоях и т. д. Согласно теории поляризации диэлектриков, в основе которой лежит гипотеза Максвелла о сложной структуре диэлектриков, разберем схему возникновения поляризации в этой системе. Предположим, что проводимость первого слоя λ_1 меньше проводимости второго слоя λ_2 , диэлектрические постоянные слоев соответственно ϵ_1 и ϵ_2 , причем $\epsilon_1 > \epsilon_2$. При наложении внешнего поля результирующая поля в каждом слое будет зависеть от его диэлектрической проницаемости, плотность заряда ξ на каждом слое распределится также соответственно диэлектрическим постоянным слоев $\sigma_1/\sigma_2 = \epsilon_1/\epsilon_2$. В данном случае плотность заряда во втором слое будет больше, так как его диэлектрическая постоянная выше, что, несомненно, будет изменять потоки ионов через такой бислой, так как количество ионов одноименного знака, уходящих из слоя с большей проводимостью, будет больше количества ионов, уходящих в слой с меньшей проводимостью, даже в том случае, если не учитывать скачок при переходе из одной среды в другую. Предложенный механизм позволяет объяснить экспериментальные данные [34–38] по изменению потоков ионов через мембраны при наложении внешних электрических полей.

Исключительно важная роль биологических макромолекул и биологических мембран в регуляции клеточного обмена позволяет думать, что одной из первопричин биологической активности ЭСП является физическое взаимодействие внешних полей с биологическими макромолекулами и надмолекулярными образованиями типа мембран, так как даже самые незначительные изменения физического состояния этих структур, происшедшие вследствие воздействия внешних полей, могут индуцировать большие изменения в их структурной организации, особенно если учесть, что в основе первичного физического действия лежат процессы поляризации и перераспределения плотности поверхностных зарядов, а в случае действия ЭСП они носят однонаправленный характер.

Помимо непосредственных первичных изменений указанных структур, даже самые незначительные изменения физических параметров, вызванные поляризацией и перераспределением плотности поверхностных зарядов, могут улавливаться и многократно усиливаться электрокинетическими процессами на мембране, так как электрокинетические явления на мембранах являются тем высокочувствительным механизмом, посредством которого улавливаются самые незначительные колебания физических параметров действующих на биологическую мембрану факторов. Наложение внешних ЭСП на организм может влиять на функции биологических мембран, в основе которых лежат электрокинетические процессы, а через них — на функциональное состояние отдельных органелл и обменные процессы клеток, да и всего организма.

Для выявления характера взаимодействия биообъектов и внешнего ЭСП в ряде работ [2,4,5,10] организм моделируется как однородный раствор электролита. В этом случае

при наложении электрического поля постоянной напряженности в модели должно установиться равновесие в распределении индуцированных зарядов в слое толщиной порядка дебаевского радиуса экранирования. Учитывая, что в однородных растворах электролитов распределение плотности поляризационного заряда совпадает с распределением потенциала, можно сказать, что глубина действия внешних ЭСП в рассматриваемой модели ограничивается дебаевской длиной, которая для жидких сред организма составляет порядка $10\text{\AA}$. Подобная модель не может объяснить многочисленные данные об изменении внутренних структур биообъектов при наложении на них внешних ЭСП, так как согласно этой модели биологическая активность ЭСП должна проявляться лишь в поверхностном слое организма, например только в коже.

На наш взгляд, целостный организм может быть рассмотрен как сложная открытая гетерогенная динамически подвижная система, состоящая из слоев с различной проводимостью, что вполне корректно, так как различная проводимость биологических структур, составляющих слой, как нами показано выше, не вызывает сомнений. В такой системе по всему объему на границах раздела слоев с различными электрическими свойствами имеются поверхностные заряды, а, как показано выше, наложение внешних ЭСП приведет к перераспределению поверхностной плотности этих зарядов. Степень перераспределения будет зависеть от величины внешнего поля и электрофизических свойств граничащих слоев.

Таким образом, на поверхности практически всех биологических макромолекул, надмолекулярных образований и клеток, входящих в состав организма, может измениться распределение плотности поверхностных зарядов, что, несомненно, будет влиять как на их структурное, так и на функциональное состояние. Возможно, именно этот физический механизм взаимодействия внешних электрических полей с биообъектами лежит в основе многочисленных эффектов воздействия ЭСП на всех уровнях биологической организации материи.

Согласно литературным и полученным нами данным, первичные физические изменения, вызываемые воздействием ЭСП, могут трансформироваться в биологические изменения практически на всех уровнях биологической организации материи. Однако, на наш взгляд, наибольшую биологическую активность внешних ЭСП следует ожидать в тех процессах, которые непосредственно контролируются структурно-функциональным состоянием определенных макромолекул и мембран, а также в процессах, в основе которых лежат электрокинетические явления. Примером таких процессов могут служить процессы, обеспечивающие снабжение и потребление кислорода тканями.

Как нами было показано [18–20], воздействие ЭСП приводит к таким изменениям физико-химического состояния гемоглобина, которые существенно увеличивают его кислородсвязывающие свойства. А если воздействие ЭСП приводит к сдвигам в одном из звеньев процесса снабжения тканей кислородом, то остальные звенья этого процесса должны, соответственно, перестраиваться, даже если воздействующий фактор не влияет на них. Так, согласно данным литературы [4,39–43], воздействие ЭСП приводит к интенсификации внешнего дыхания, увеличению количества потребляемого организмом кислорода и интенсификации потребления кислорода некоторыми органами. Первопричиной наблюдаемых нами многочисленных изменений в системе снабжения тканей кислородом после действия ЭСП, описанных в литературе [18–31,33,34,44], являются чисто физические изменения в макромолекулах, биологических мембранах и электрокинетических явлениях, обеспечивающих связывание, перенос и отдачу кислорода из легких в ткани. Происшедшие физические изменения модифицируют структурно-функциональную и временную организацию процессов снабжения тканей кислородом, что приводит к изменению уровня снабжения тканей кислородом, описанному как в литературе, так и нами. Естественно, при этом надо принимать во внимание то, что конечные эффекты воздействия ЭСП обусловлены не только и даже не столько его непосредственным, сколько его опосредованным действием, так как многочисленные физико-химические и нейрогуморальные механизмы, регулирующие процессы снабжения тканей кислородом, могут усиливать или подавлять реализацию первичных физических изменений. Как нами показано [18–34, 44], воздействие ЭСП влияет на все основные процессы,

обеспечивающие снабжение тканей кислородом, и в конечном итоге приводит к увеличению количества кислорода, поступающего в ткани. Нет сомнения, что интенсификация снабжения тканей кислородом приведет к перестройке путей потребления кислорода клетками тканей, особенно если учитывать, что основные процессы, потребляющие кислород, идут с участием мембран и ферментов и в основе многих из них лежат электрохимические явления.

Процессы биологического окисления занимают центральное место в метаболизме клеток, а кислород является необходимым компонентом этих процессов. В клетке процессы биологического окисления связаны прежде всего с работой специальных редокс-цепей, по которым происходит перенос водорода и/или электронов, отщепляемых от органического субстрата. Кислородзависимые процессы в клетке, имеющие специфическую или неспецифическую компартментализацию, находятся в теснейшем взаимодействии, основанном не на принципе альтернативности, исключающем активность какого-либо из них, а на кооперации и согласовании их работы друг с другом. Связующим звеном между ними является редокс-потенциал клетки, контролируемый специальными системами и метаболическими путями. Дыхательная цепь играет центральную роль во всем этом сложном механизме не только потому, что она является главным потребителем кислорода, но и в связи с тем, что она непосредственно участвует в регуляции, способствуя в определенных условиях изменению редокс-потенциала.

Как нами было показано [24], наложение внешних ЭСП приводит к увеличению редокс-потенциала в печеночных и мышечных клетках, и это увеличение происходит как вследствие увеличения количества акцепторных групп, так и вследствие роста количества переносчиков электронов в немитохондриальных путях окисления. Причем степень наблюдаемых изменений зависит от напряженности воздействующего поля. Рост количества акцепторных групп, по всей видимости, является следствием увеличения количества кислорода в тканях. В качестве главных конкурентов за кислород в клетке выступают два типа реакций: окислительные реакции, катализируемые ферментами, расположенными во внутренней мембране митохондрий, и реакции окислительного типа, связанные с электронтранспортной системой эндоплазматического ретикула. Как показали результаты наших исследований [21–23, 32, 45], воздействие ЭСП приводит к существенным изменениям структурного и функционального состояния митохондрий. Выявленные изменения являются следствием как избыточного снабжения тканей кислородом, так и непосредственного действия ЭСП на митохондриальные мембраны и ферменты, осуществляющие окислительное фосфорилирование, а возможно, и на сам процесс переноса электрона по электронтранспортной цепи. Наблюдаемые изменения зависят от длительности воздействия и в конечном итоге приводят к уменьшению количества кислорода, потребляемого митохондриями в единицу времени. Наши исследования реакций окислительного типа на примере микросомального окисления показали, что воздействие ЭСП практически не влияет на скорость утилизации кислорода электронтранспортной системой эндоплазматического ретикула, использующего кислород в пластических целях [29].

Таким образом, при воздействии ЭСП в тканях создается избыток кислорода, обусловленный как его повышенным поступлением в клетки, так и уменьшением его потребления основным утилизатором кислорода в клетках — митохондриями. Этот избыток кислорода приводит к активации немитохондриального окисления, вследствие чего и увеличиваются окислительно-восстановительные потенциалы и количество свободных радикалов в исследованных тканях [24–30]. Утилизация избыточного кислорода в тканях и клетках должна происходить в немитохондриальных путях окисления, важнейшим из которых как по своей физиологической значимости, так и по количеству потребляемого кислорода является перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое происходит во всех мембранных образованиях клетки. Как показали результаты исследований [10, 25], воздействие ЭСП приводит к значительной интенсификации процессов липидной перекисидации, причем интенсификация происходит на стадии инициирования, а нейтрализация избыточной перекисидации идет в основном при помощи неферментных кислородзависимых антиокислительных систем.

В активации липидной пероксидации при воздействии ЭСП, по всей видимости, большую роль играет механизм активации ПОЛ электронтранспортными переносчиками. В его основе лежит хорошо известный факт, что при движении электронов по дыхательной цепи реализуется одна из двух потенциальных возможностей: электроны или доходят до конца цепи и под воздействием концевых ферментов — цитохромоксидазы переносятся на кислород с образованием воды, или же они передаются на кислород непосредственно с переносчиков цепи. Различие между той и другой возможностями определяется тем, что при действии цитохромоксидазы радикалы не образуются, тогда как "утечка" электронов по пути следования к цитохромоксидазе и понижение ее активности приводят к образованию радикалов O_2 . Восстановление кислорода на цитохромоксидазе возможно только при нормальной работе дыхательной цепи. А при воздействии ЭСП, как было показано [22,23], работа дыхательной цепи нарушена и в ее конечном звене, вследствие чего нерадикальный путь функционирования дыхательной цепи подавляется. В этих условиях разгрузка дыхательной цепи от избытка электронов происходит за счет активации второго, радикалообразующего пути.

Однако возможен и обратный механизм, то есть активация липидной пероксидации может привести к нарушению работы электронтранспортных систем. По мнению многих исследователей, повышение концентрации кислорода в тканях само по себе может способствовать развитию автокаталитического процесса перекисного окисления [46—49]. Влияние липидных перекисей на энергетические процессы в митохондриях сложно и может осуществляться несколькими путями. Среди них надо отметить изменения проницаемости митохондриальных мембран, изменение конформации ряда митохондриальных ферментов [49, 50]. Липидные перекиси подавляют активное дыхание, незначительно активизируют дыхание отдыха и одновременно понижают дыхательный контроль [50]. Изменение последних двух показателей объясняется увеличением протонной проницаемости мембран митохондрий, а угнетение — ингибированием интермедиаторов дыхательной цепи, содержащих тиоловые группы. Окисление последних вызывает повышение проницаемости мембран для катионов, что ведет к набуханию митохондрий и вымыванию из них цитохрома C. Это, в свою очередь, также может привести к затормаживанию транспорта электронов. Как следует из приведенных данных [22,32,51], после воздействия ЭСП действительно происходит набухание митохондрий, угнетение активности сукцинатдегидрогеназы и сукцинатцитохром-оксидазы, уменьшение концентрации сульфгидрильных групп в исследуемой ткани. В качестве косвенного доказательства нарушения ЭСП функции сукцинатдегидрогеназы путем окисления ее тиоловых групп можно привести данные [10], где показано, что воздействие ЭСП приводит к уменьшению концентрации сульфгидрильных групп в крови и накоплению липоперекисей. Картина перекисного повреждения энергетических функций митохондрий в основных своих чертах совпадает с данными угнетения тканевого дыхания после воздействия ЭСП. Возможно, наложение внешних ЭСП приводит к разбалансированию эволюционно выработанного равновесия между работой электронтранспортных систем митохондрий и количеством липоперекисей, что может привести к многочисленным сдвигам практически во всех звеньях окислительно-восстановительного метаболизма клеток, которые можно считать результатом опосредованного действия ЭСП.

Несомненно, основной причиной наблюдаемых сдвигов является избыточное количество кислорода в тканях, однако не исключено, что накладываемые внешние поля непосредственно влияют на мембраны и ферменты, осуществляющие процесс ПОЛ. Проведенные нами исследования позволяют предположить, что избыток кислорода в тканях вследствие воздействия ЭСП подавляет митохондриальное окисление, интенсифицирует немитохондриальное окисление, а избыток O_2 в основном утилизируется в процессе ПОЛ.

Таким образом, воздействие ЭСП оказывает и прямое, и опосредованное влияние на различные звенья окислительного метаболизма, изменяет основные кислородзависимые процессы в тканях, органах и, наконец, в организме. Несмотря на то, что функциональная значимость исследованных кислородзависимых метаболических путей, связанных с потреблением кислорода, не всегда до конца ясна, несомненно, что благодаря их очень

широкому представительству в клетке они могут служить интегральным показателем состояния организма и его возможностей адаптироваться к внешним ЭСП, во много раз превышающим естественный фон.

Процессы биологического окисления занимают центральное место в метаболизме клеток, и сдвиги в различных звеньях этих процессов, происшедшие при воздействии ЭСП, могут привести к перестройке всего метаболизма. А если принять во внимание, что воздействие ЭСП, как нами показано в работах [21–23, 45, 51–55], существенно влияет на процессы энергетического обмена и структурно-функциональное состояние надпочечников, которые являются регуляторами обменных процессов, то становится понятным, что воздействие ЭСП должно привести к их изменению.

Определяющим в метаболизме клеток являются процессы обмена белков и нуклеиновых кислот. Как нами уже было показано, воздействие ЭСП приводит как к угнетению процессов синтеза нуклеиновых кислот и белков, так и к торможению процессов распада белков в печеночной ткани [56–58]. Изменения наблюдаются как на биохимическом уровне, так и на уровне ультраструктурной организации гепатоцитов и отражаются на общей морфогистохимической картине печеночной ткани [61, 62]. Проведенные исследования позволяют заключить, что воздействие внешних ЭСП приводит к сложной перестройке обменных процессов в печеночной ткани, и в этой перестройке участвуют как кислородзависимые, так и кислороднезависимые обменные процессы. Первопричиной происшедших изменений могло явиться непосредственное действие внешних ЭСП на структурную организацию белков и нуклеиновых кислот. О вероятности такого механизма изменений метаболических процессов говорят результаты наших исследований по непосредственному влиянию ЭСП на молекулы гемоглобина и ДНК [18–20, 61–63], а также данные [64–68], в которых показано, что внешние электрические поля могут изменять структурную организацию биополимеров. Влияние внешних ЭСП на обменные процессы не ограничивается действием на структурную организацию биополимеров, так как все этапы синтеза и распада биополимеров идут с затратами энергии и осуществляются при помощи мембранных организаций и ферментных систем. Ранее [21–23, 32–35, 45] нами было показано, что воздействие ЭСП оказывает существенное влияние на энергетический обмен и структурно-функциональное состояние биологических мембран. Многие этапы обмена биополимеров осуществляются через электрокинетические процессы, влияние на которые ЭСП не вызывает сомнений.

Воздействие ЭСП существенно изменяет снабжение тканей кислородом, перераспределяет пути его потребления, что не может не сказаться на скорости обменных процессов. Как следует из результатов исследований [51–55], после воздействия внешних ЭСП происходит изменение структурно-функционального состояния надпочечников, осуществляющих основную гуморальную регуляцию обменных процессов. Вышеизложенное дает основание заключить, что внешние ЭСП влияют практически на все звенья процессов, осуществляющих и регулирующих метаболизм.

В живых организмах изменение скорости метаболических процессов в ответ на изменение окружающих условий может происходить, по крайней мере, двумя путями. Существует быстрый механизм (действующий в течение секунд или минут) регуляции ферментативной активности, и этот механизм зависит от изменений каталитической активности индивидуальных молекул фермента. Существует также и более медленный механизм (действующий в течение часов и дней), который зависит от увеличения или уменьшения количества молекул фермента за счет изменения скорости процессов их синтеза и распада. Как следует из вышеизложенного, изменение скорости метаболизма при воздействии внешних ЭСП может происходить обоими указанными путями. По всей видимости, в течение первых секунд или минут воздействия ЭСП происходят изменения активности ферментов, обслуживающих метаболические процессы вследствие непосредственного влияния изучаемого фактора на их первичную структурную организацию и на те физико-химические процессы, которые обеспечивают стабильность их структур. В дальнейшем может происходить и изменение количества ферментов вследствие изменения скоростей их синтеза и распада.

Стресс-реакция возникает на первом этапе адаптации к любому фактору внешней среды, превышающему по своей величине естественный фон. Надо полагать, что одновременно имеет место сопряженная активация стресс-лимитирующих систем, эффективность которых в процессе адаптации может существенно возрасти. Поэтому ограничение стресс-реакции может быть достигнуто с помощью адаптации к изучаемому фактору, если она по своей величине не превышает норму реакции к данному фактору. Ограничения стресс-реакции могут произойти вследствие структурно-функциональных перестроек стресс-реализующих систем. Основной стресс-реализующей системой у млекопитающих является гипоталамико-надпочечниковая система. Как было показано [51–55], при воздействии ЭСП в конечном звене этой системы происходят структурные и функциональные изменения, притом степень и направленность этих изменений зависят от длительности воздействия. Однако ответная реакция надпочечников на действие ЭСП не укладывается в известную теорию стресса. Так, если увеличение выброса кортикостерона и катехоламинов в кровь и структурные изменения в строении надпочечников после однократного воздействия такие же, как и при любом другом стрессорном воздействии, то после однократного воздействия происходит уменьшение выброса кортикостерона и увеличение выброса катехоламинов в кровь, а после длительного шестисуточного воздействия — уменьшение количества как кортикостерона, так и катехоламинов. Структурные изменения в надпочечниках можно интерпретировать как фазу перенапряжения и истощения, но в то же время наблюдаются восстановительные процессы. Таким образом, при длительных воздействиях ЭСП на неспецифическую ответную реакцию надпочечников накладывается специфическая компонента.

Зависимость сдвигов в структурно-функциональном состоянии надпочечников от длительности действия ЭСП хорошо коррелирует с наблюдаемыми метаболическими сдвигами. Следует отметить, что при исследовании обменных процессов также проявляется специфическая ответная реакция. Так, известно, что при любом стрессорном воздействии происходит интенсификация синтеза нуклеиновых кислот, белков и ускорение протеолитических процессов, однако, как нами было показано, после воздействия ЭСП наблюдается прямо противоположное [56–58]. Изложенное позволяет заключить, что ЭСП выше фоновых напряженностей являются стрессорным фактором, но имеют специфическое воздействие, обусловленное особенностями их первичного физического действия, и специфичность ответных реакций проявляется при длительных сроках. Вышесказанное позволяет предположить, что первичные физико-химические изменения после воздействия ЭСП реализуются в биологический ответ в большей степени опосредованно, через структурные и функциональные изменения практически на всех уровнях биологической организации.

Исследования биологических эффектов ЭСП в различные сроки после воздействия [19–22, 24, 56–58], указывают, что восстановительный период зависит от длительности действия и носит волнообразный характер. Следует отметить, что независимо от изучаемого параметра при одной и той же длительности действия ЭСП в одни и те же сроки после действия наблюдаются схожие по величине изменения. Так, при исследованиях физико-химического состояния гемоглобина, окислительно-восстановительных потенциалов, различных характеристик структурно-функционального состояния митохондрий, протеолиза и ПОЛ после 24-часового воздействия максимальные отклонения наблюдались сразу после действия, на 4-е сутки происходило относительное восстановление, но на 7-е сутки снова имело место отклонение от контроля, которое для некоторых параметров вплотную подходило к значениям сразу после действия, а затем постепенно нормализовалось. Анализируя эти данные, мы можем сказать, что независимо от уровня биологической организации изучаемых структур и процессов восстановительный период у них волнообразен и однотипен. По всей видимости, помимо мгновенного физического действия ЭСП на биологические макромолекулы и надмолекулярные образования, приводящие к регистрируемым изменениям их структурно-функционального состояния, при этом возникают еще и скрытые долгоживущие повреждения, обусловленные спецификой строения биоструктур, и их появление еще не регистрируемо и не сопровождается нару-

шением функциональных свойств. Эти скрытые долгоживущие повреждения проявляются значительно позднее в ходе восстановительного процесса.

Таким образом, "мгновенность" физического этапа повреждающего действия ЭСП относится только к первому этапу — образованию в макромолекулах и надмолекулярных структурах повреждений, которые обуславливают функциональные изменения. Изменения, которые появляются через определенные сроки после действия ЭСП, являются следствием долговременных скрытых повреждений, которые проявляются позднее в ходе восстановительного процесса [5]. По всей видимости, на протяжении всего периода исследования последствий ЭСП происходит восстановление повреждений, которые произошли как вследствие "мгновенного" действия, так и вследствие скрытых повреждений. При этом на первом этапе восстановительного периода происходит восстановление повреждений "мгновенного" действия, а на втором — скрытых повреждений. Представления об образовании долгоживущих скрытых повреждений при воздействии ЭСП на биоструктуры позволяют объяснить многие закономерности восстановительного периода, предсказать ранее неизвестные стороны действия ЭСП. Существование долгоживущих потенциальных повреждений дает принципиальную возможность защитного вмешательства после действия ЭСП и открывает новые пути в исследованиях механизмов действия ЭСП.

Поступила 01.09.00

ԱՐՏԱՔԻՆ ԷԼԵԿՏՐՈՍՏԱՏԻԿ ԴԱՇՏԵՐԻ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐԸ

Գ. Գ. Արծրունի

Հիմնվելով գրականության փյալների ընդհանրացման և սեփական հետազոտությունների արդյունքների վերլուծության վրա՝ առաջարկվել են բոլոր կենսաբանական օբյեկտների համար էլեկտրաստատիկ դաշտերի (ԷՄԴ) կենսաբանական ակտիվության մեխանիզմները:

ԷՄԴ-ի կենսաբանական օբյեկտների վրա ազդեցության առաջնային մեխանիզմի տեսական հիմնավորումը հիմնվում է այն ֆիզիկական պրոցեսների վրա, որոնք պայմար է ընթանում էլեկտրական դաշտերում տեղադրված ցանկացած նյութական մարմիններում:

Ենթադրվում է, որ կենսաբանական օբյեկտների՝ ԷՄԴ-ի ազդեցությանը պատասխան տեսկցիաները իրենց էությունը արտացոլում են բազմաթիվ փոխադարձ կապ և փոխադարձ պայմանավորված պրոցեսների փոփոխությունները, որոնք կայացել են ինչպես կենսաբանական կառուցվածքների (մակրոմոլեկուլներ, թաղանթներ) առաջնային ֆիզիկա-քիմիական փոփոխությունների հետևանքով, այնպես նաև ԷՄԴ-ի ազդեցությամբ այն կենսաբանական պրոցեսների ընթացքի վրա, որոնցում մասնակցում են արդեն փոփոխված կառույցներ:

Առաջարկված մեխանիզմների սահմաններում վերլուծվում են ԷՄԴ-ի թթվածին կախյալ և թթվածին անկախ փոխանակման պրոցեսների վրա ազդեցությանը վերաբերող փյալները: Վերլուծությունը անց է կացվում մոլեկուլյար, ենթաբջջային և հյուսվածքային մակարդակներով:

Բացի ԷՄԴ-ի ազդեցությունից անմիջապես հետո կատարվող փոփոխություններից հայտնաբերված են որոշակի հետազոտության ժամանակաշրջաններից հետո վերականգնողական պրոցեսների ընթացքում դրսևորվող փոփոխություններ: Երկարակյաց թաղանթի վնասվածքների գոյացման մասին պարկերացումները թույլ են տալիս բացատրել վերականգնողական շրջանի բազմաթիվ օրինաչափություններ, կանխագուշակել ԷՄԴ-ի ազդեցության նախկինում անհայտ կողմերը և բացում նոր ուղիներ նրա կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրության համար:

MECHANISMS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELDS

G. G. Artsruni

Based on the generalization of the literature facts and analysis of our own research common mechanisms of biological activity of electrostatic fields (ESF) for all biological objects are suggested.

Theoretical substantiation of the initial mechanism of influence of ESF on biological objects is based on the physical processes which take place in any material units placed in electric fields.

It is supposed that the reactions of biological objects to the influence of ESF, in their essence, reflect the changes of many interdependent and interrelated processes developing in

result of both initial physicochemical changes biological structures, (macromolecules, membranes) and influence of ESF on the biological processes in which already changed structures take part.

In the frames of the suggested mechanisms the statistics of the influence of ESF on both oxygen dependent and nonoxygen dependent metabolism is analyzed. The analysis is made on molecular, subcellular and tissue levels.

Based on the changes which take place directly after the influence of ESF there are changes which take place in certain terms after the influence during the recovery process. The notions about formation of long term hidden damages allow us to explain many predictabilities of the recovery period, to foretell the features of ESF which have not been known before and to open new trends in research of its biological activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулин Е. Т. В сб.: Физико-математические и биологические проблемы действия электромагнитных полей и ионизации воздуха. М., 1975, т. 1, с. 121.
2. Стома М. Ф., Скоробогатова А. М., Соловьев А. В., Веселов В. В. Там же, т. 2, с. 158.
3. Horwitz B. A., Horwitz L. R. J. Theor. Biol., 1973, 42(1), p. 169.
4. Роман И. И. Исследование некоторых сторон биологического действия электростатического поля и экранирования по данным физиологического и биофизического анализа. Автореф. дис. канд. биол. наук. Томск, 1975.
5. Портнов Ф. Г., Воробьева Л. Ф., Ларский Э. Г. Иерусалимский А. П. Успехи современной биологии, 1985, т. 100, вып. 3(6), с. 433.
6. Zhelev D. V., Neebham D. In Biological Effects of Electric and Magnetic Fields Carpenter D. O., Ayrapetyan S. D. 1994, Acad. Press, San Diego, USA, p. 105.
7. Katnik C., Wangh R. Biophys. J., 1990, 57, 4, p. 36.
8. Kartashev B. Fiziol. Zh., 1992, 38, 3, p. 105.
9. Weaver J., Astumian R. Science, 1990, 247, 4941, p. 521.
10. Портнов Ф. Г. В кн.: Клиническая биофизика, Рига, 1977, с. 12, 37.
11. Paganich A. V., Romodanova E. O., Pachynska V. O. Fiziol. Zh., 1993, 39, 4, p. 94.
12. Obarski G. E., Bekel C. L. Bioelectromagnetie, 1992, 13, 2, p. 78.
13. Ладик Я. В. В кн.: Квантовая биохимия для химиков и биологов. М., 1975, с. 50.
14. Василеску Д. А. В кн.: Физико-химические свойства нуклеиновых кислот. М., 1976, с. 78.
15. Кулин Е. Т. В кн.: Биоэлектретный эффект. Минск, 1980, с. 212.
16. Дулов А. А., Силикин А. А. В кн.: Органические полупроводники. М., 1970, с. 22.
17. Сент-Дьердьи А. В кн.: Биоэлектроника. М., 1971, с. 26.
18. Арицруни Г. Г. Воздействие электростатического поля и рентгеновского облучения на гемоглобин. Дис. канд. биол. наук. М., 1973.
19. Арицруни Г. Г., Пирузян Л. А., Романов Г. В., Кутузов А. Д. Изв. АН СССР, серия "Биол.", 1976, 5, с. 450.
20. Арицруни Г. Г. В сб.: Проблемы физико-химической биологии и биотехнологии. Ереван, 1984, с. 12.
21. Мкртчян С. Л., Арицруни Г. Г. Биол. ж. Армении, 1978, XXXI, 7, с. 750.
22. Мкртчян С. Л. Биол. ж. Армении, 1979, XXXII, 2, с. 157.
23. Арицруни Г. Г., Мкртчян С. Л. Биол. ж. Армении, 1979, XXXII, 11, с. 1064.
24. Арицруни Г. Г., Тер-Маркосян А. С. Биол. ж. Армении, 1978, XXXI, 7, с. 860.
25. Арицруни Г. Г., Межлумян Л. М., Саакян В. А. Биол. ж. Армении, 1980, XXXIII, 11, с. 1185.
26. Арицруни Г. Г. Тез. докл. Всесоюзного симпозиума "Биологическое действие ЭМП". Пушкино, 1982, с. 96.
27. Арицруни Г. Г. Межвузовский сборник научных трудов "Вопросы биологии", ЕГУ, 1984, с. 19.
28. Арицруни Г. Г., Тер-Маркосян А. С. Биол. ж. Армении, 1987, XL, 5, с. 241.
29. Арицруни Г. Г., Тер-Маркосян А. С., Хропян М. Г., Киракосян К. Г. Биол. ж. Армении, 1988, XLI, 4, с. 331.
30. Арицруни Г. Г., Оганова А. Г. Биол. ж. Армении, 1989, XLII, 1, с. 58.
31. Арицруни Г. Г. Тез. докл. III съезда по радиационным исследованиям. М., 1997, с. 30.
32. Арицруни Г. Г., Тер-Маркосян А. С., Киракосян К. Г. Биол. ж. Армении, 1987, XL, 5, с. 423.

33. Манукян Р. А., Арицунни Г. Г. Биол. ж. Армении, 1988, XLI, 5, с. 376.
34. Арицунни Г. Г., Манукян Р. А., Баджисян С. А. Биол. ж. Армении, 1989, XLII, 1, с. 55.
35. Арицунни Г. Г., Манукян Р. А., Баджисян С. А. Биол. ж. Армении, 1992, XLV, 1, с. 43.
36. Чезмаджев Ю. А., Черномордин Л. В., Пастушенко В. Ф., Абидор И. Г. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика мембран. М., 1982, вып. 2, с. 161.
37. Leopold M., Baumgart G., Chesta R. J. Membrane Biol., 1974, 14, 1, p. 63.
38. Бочаров А. А., Нарядчикова А. С. В кн.: Действие физических факторов на организм животных. Одесса, 1972, с. 340.
39. Лопухова В. В., Роман И. И., Иванова Л. А. В кн.: Вопросы биологии. Томск, 1977, с. 63.
40. Катрушенко А. Г. В кн.: Аэроионизация в гигиене труда. Л., 1968, с. 41.
41. Altman G. Arch. Meteorol. Geophys. Bioklimatol. Ser. Radiat. Res., 1969, 17, p. 269.
42. Fischer G. Zbl. Bakt. Hyg., L. Abt. Orig., 1973, 157, p. 115.
43. Möse J. R., Schug S., Fischer G. Biomed. Technik, 1972, 17, 2, p. 65.
44. Арицунни Г. Г., Довлатян Р. А. Ж. патофизиологии и экспериментальной терапии, 1996, 8, с. 112.
45. Арицунни Г. Г., Авакян Л. А., Мкртчян С. Л. Биол. ж. Армении, 1980, XXXIII, 11, с. 580.
46. Журавлев А. И. В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 38.
47. Арчаков А. И. В кн.: Микросомальное окисление. М., 1975, с. 59.
48. Арчаков А. И., Конева И. П., Князев Т. А., Кузнецов Т. А. В сб. Митохондрии. М., 1973, с. 199.
49. Добрецов Г. Е., Петров В. А., Борщевская Т. А., Владимиров Ю. А. Вopr. мед. химии, 1977, 23, 5, с. 818.
50. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. В кн.: Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972, с. 51, 108.
51. Арицунни Г. Г., Довлатян Р. А. Ж. экспериментальной и клинической медицины НАН РА, 1994, 3-4, с. 45.
52. Авакян Л. А., Арицунни Г. Г. ДАН Армении, 1997, т. 99, 2, с. 58.
53. Авакян Л. А., Арицунни Г. Г. ДАН Армении, 1995, т. 95, 3, с. 199.
54. Арицунни Г. Г., Зильфян А. В., Азгалдян Н. Р. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1987, 6, с. 67.
55. Арицунни Г. Г., Довлатян Р. А., Авакян Л. А. Ж. экологической и космической медицины, 1995, 5-6, с. 860.
56. Арицунни Г. Г., Арменян А. Г. Медицинская наука Армении, 1995, 1-2, с. 59.
57. Арицунни Г. Г., Арменян А. Г. Тр. конф., посвященной 30-летию основания кафедры и отделения биофизики ЕГУ, Ереван, 1996, с. 18.
58. Арицунни Г. Г., Овсепян Р. С., Пепанян Г. С. Биол. ж. Армении, 1979, XXXII, 11, с. 120.
59. Арицунни Г. Г., Довлатян Р. А., Зильфян А. В. Биол. ж. Армении, 1990, XLIII, 1, с. 70.
60. Арицунни Г. Г., Авакян Л. А. ДАН Армении, 1997, т. 99, 1, с. 74.
61. Оганесян О. В., Арицунни Г. Г. Биофизика, 1985, т. 30, 6, с. 995.
62. Арицунни Г. Г., Оганова А. Г. В сб.: Влияние факторов окружающей среды на здоровье населения. Ереван, 1994, с. 87.
63. Арицунни Г. Г. Тез. докл. I Всесоюзного биофизического съезда. М., 1982, т. 2, с. 281.
64. Шелудько А. И., Стойлов В. А. Биополимеры, 1967, 5, 8, с. 723.
65. Kazuo K., Koshiro J. Biopolymers, 1976, 15(9), p. 1669.
66. Prucshke D. Biopolymers, 1976, 15(10), p. 1917.
67. Кадников О. Г., Кабизской В. И. В сб. Ин-та цитологии АН СССР, 1977, 17, с. 114.
68. Rabinowitz J. R. J. Theor. Biol., 1982, 99, p. 377.

УДК-577.1-616.127-615.015

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА НЕКОТОРЫЕ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА

С.А. Сисакян, Н.Ф. Красников

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

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, миокард, активность, кардиомиоциты

Ингибиторы биосинтеза простагландинов нестероидного происхождения, такие как аспирин, ибупрофен, индометацин обладают выраженными противовоспалительными, антиагрегационными и антиадгезивными свойствами. Некоторым из них (ибупрофен, индометацин) свойственно стабилизировать лизосомальные мембраны [4]. Спорным является вопрос о вазоконстрикторном действии индометацина. Так, Вуап и соавторы [2] в эксперименте показали вазоконстрикторное действие индометацина на коронарные сосуды. Burleigh D.E. [3] применял большие дозы индометацина и не отмечал при этом даже у пожилых больных, страдающих атеросклерозом, никаких стенокардических или ишемических проявлений.

Способность предотвращать агрегацию тромбоцитов и тем самым улучшать микроциркуляцию в миокарде является известным для нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) свойством.

Учитывая вышеизложенное, нами было изучено влияние больших доз индометацина и других НПВС (аспирина, вольтарена) на некоторые функциональные показатели сердца, а также на миокардиальный кровоток и гемомикроциркуляцию сердечной мышцы.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 18 спонтанно сокращающихся эксплантатах из миокарда куриных эмбрионов 6–7-дневной инкубации. Эксплантаты размером 1–3 мм культивировались в 199 среде для культур тканей (85%) с добавлением нативной лошадиной сыворотки (15%). Регистрацию параметров изотонических сокращений эксплантатов в изотермических условиях (38°C) проводили на фотометрической установке. Миокардиальный кровоток определяли в правом и левом желудочках крыс методом радиоизотопной индикации на радиометрической установке с использованием раствора иодистого натрия, меченого I^{131} . Морфофункциональное состояние капиллярной системы миокарда изучали безинъекционным методом, предложенным С.А. Сисакяном [1]. Для оценки функционального состояния капиллярной системы измерялись диаметр капилляров, общая длина капилляров и определялась обменная поверхность.

Результаты и обсуждение

В 18 экспериментах на предсердных эксплантатах эмбрионального миокарда кур было изучено прямое действие ацетилсалициловой кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл на сократительную активность кардиомиоцитов. В указанных концентрациях ацетилсалициловая кислота оказывала некоторое недостоверное кардиотоническое действие с увеличением амплитуды сокращений на 9,6% без изменения частоты сокращений. Вместе с тем в 10 опытах из 13 ацетилсалициловая кислота индуцировала появление аритмий и усиливала спонтанные нарушения ритма (рис.1).

Индометацин в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ – $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл оказывал выраженное инотропное действие с увеличением амплитуды сокращений на 20 мин после введения на 30,6%. Также закономерно уменьшалась частота сокращений, демонстрируя типичную ритмо-

тропную зависимость. Вместе с тем индометацин в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл в 9 опытах из 10 устранял аритмию, вызванную ацетилсалициловой кислотой, причем положительный инотропный и отрицательный хронотропный эффекты препарата при этом сохранялись. Если после введения ацетилсалициловой кислоты неправильный ритм сокращений составлял в среднем 121 уд/мин, а амплитуда сокращений — 20,6 мм, то после введения индометацина частота сокращений уменьшалась на 30% (84 уд/мин), а амплитуда сокращений возрастала на 20,4% (24,8 мм) (рис.2).

Необходимо отметить, что антиаритмические и кардиотонические эффекты индометацина проявлялись в условиях совместного воздействия с ацетилсалициловой кислотой. Это свидетельствует о преобладании кардиотропного действия индометацина в сравнении с действием аспирина и не противоречит данным об их относительной фармакологической активности в ряду НПВС (рис.2).

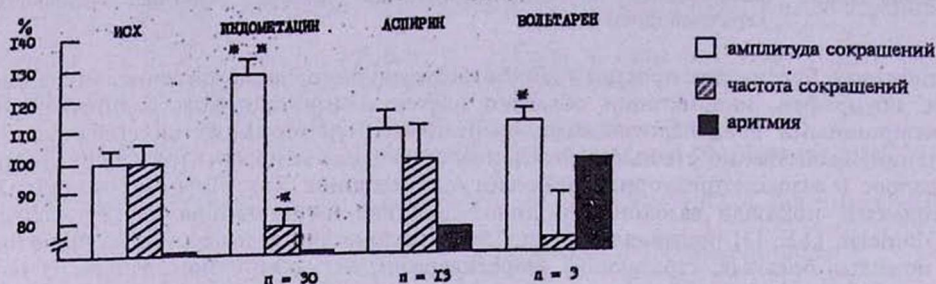


Рис. 1. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов индометацина, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и вольтарена при воздействии их на сокращающиеся кардиомиоциты куриного эмбрионального миокарда, выраженное в процентах от активности интактных эксплантатов. Индометацин — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл; АСК — $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл; вольтарен — $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. ** $P < 0,01$; * $P < 0,5$.

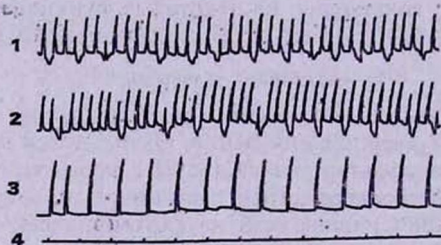


Рис. 2. Фотоэлектрограмма сокращений кардиомиоцитов предсердий эмбрионального миокарда кур. Действие ацетилсалициловой кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл и индометацина ($1 \cdot 10^{-4}$ г/мл).

1. Фон — спонтанная аритмия, 156 уд/мин. 2. Через 30 мин после введения ацетилсалициловой кислоты — отсутствие антиаритмического действия, 192 уд/мин. 3. Кардиотоническое и антиаритмическое действие индометацина через 20 мин, 73 уд/мин. 4. Отметка времени — 1 сек.

При изучении прямого действия другого НПВС — вольтарена на кардиомиоциты было установлено, что он оказывает сильное аритмогенное действие. В диапазоне концентраций $1 \cdot 10^{-7}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл вольтарен во всех опытах однозначно индуцировал появление аритмий и подавлял спонтанную сократительную активность сокращений через 10–20 мин после введения. После двукратной промывки эксплантатов в свежем питательном растворе спонтанные сокращения не восстанавливались, что указывает на необратимые токсические изменения в кардиомиоцитах под влиянием вольтарена. Дозозависимые аритмогенные и кардиодепрессивные эффекты вольтарена не устранялись и не предотвращались индометацином.

В 26 опытах на белых крысах было изучено состояние капиллярной сети желудочков сердца и миокардиальный кровоток. У контрольных животных как в левом, так и правом

желудочке сердца выявляется непрерывная сеть капилляров, контуры капилляров ровные, хорошо видна поперечная исчерченность мышечных волокон. Аналогичная картина наблюдается также на фоне действия индометацина, однако, морфометрические измерения капиллярной системы миокарда показывают некоторое достоверное увеличение обменной поверхности на единицу мышечной ткани (табл.). Так, если в контроле обменная поверхность капилляров равна $42,64 \pm 1,12 \text{ мм}^2$, то через 30 минут после интраперитонеального введения индометацина в дозе 50 мг/кг она достигает $50,92 \pm 2,1 \text{ мм}^2$, т.е. возрастает на 19,4%. Одновременно отмечается также увеличение миокардиального кровотока с 65 до 86 мл/мин, т.е. на 32%.

Таблица

Влияние индометацина на капиллярную систему и миокардиальный кровоток сердца крыс

Препарат	Диаметр капилляров в мкм	Длина капилляров в мм	Обменная поверхность капилляров	Миокардиальный кровоток в мл/мин на 100г мышечной ткани
Контроль	$6,48 \pm 0,16$	$2095 \pm 171,6$	$42,64 \pm 1,12$	65 ± 6
Индометацин 50 мг/кг	$6,54 \pm 0,20$	$2480 \pm 137,7$	$50,92 \pm 2,1^*$	$86 \pm 8,04^*$

* $P < 0,05$

Сравнительный анализ кардиотропных эффектов ацетилсалициловой кислоты, индометацина и вольтарена показывает, что указанные нестероидные противовоспалительные соединения обладают существенными различиями при действии на сокращающиеся кардиомиоциты эмбрионального миокарда.

Полученные данные свидетельствуют о том, что из трех наиболее сильных НПВС только индометацин проявляет значительное кардиотоническое и антиаритмическое действие, тогда как кардиотонический эффект ацетилсалициловой кислоты недостоверен, а действие вольтарена оказывается кардиотоксическим во всех изученных концентрациях. В отличие от других НПВС индометацин положительно действует на кровоснабжение сердца, увеличивая тканевый кровоток миокарда и обменную поверхность капилляров.

Поступила 16.09.00

ՈՉ ՍՏԵՐՈԻԴ ՀԱՎԱՐՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԴԵՂԱՍԻԶՈՅՆԵՐԻ ԱՉԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ՈՐՈՇ ԶԵՎԱՐԱՆԱԾՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա.Հ. Միսակյան, Ն.Ֆ. Կրասնիկով

Ուսումնասիրված է ինդոմետացինի, ասպիրինի և վոլտարենի ազդեցությունը սրտի որոշ ֆունկցիոնալ ցուցանիշների, արյան հոսքի և սրտամկանի հեմոմիկրոցրկուլյատոր համակարգի վրա:

Ցույց է տրված, որ վերոհիշյալ դեղամիջոցներից միայն ինդոմետացինն է ուժեղացնում սրտամկանի կծկողական ուժը և կանխում առաջացած առիթմիան: Բացի այդ, ինդոմետացինը դրական ազդեցություն է թողնում սրտամկանի արյան մատակարարման վրա, մեծացնում է սրտամկանի արյան հոսքը և նրա մազանոթների նյութափոխանակության մակերեսը:

THE INFLUENCE OF NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS ON SOME MORPHOFUNCTIONAL INDICES OF HEART

S.H. Sissakyan, N.F. Krasnikov

The effect of indometacine, aspirin and voltaren on some functional indices of the heart, blood flow and myocardial hemomicrocirculation has been studied.

It is shown that only indometacine increases the myocardial contractability and prevents the arrhythmia development. Besides, indometacine has a favorable effect on the blood supply of myocardium, increases the blood flow and the surface of capillary metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сисакян С.А. Кор ет ваза, 1977, 19 4/5, с. 334.
2. Bruan H.D., Diegmann U. Diagnost., 1980, 13, 6, p. 65.
3. Burleigh D.E. Arch. int. Plazmacodyn., 1974, 225, N 2, p. 240.
4. Smith F., Lefer, Mcdaon K.L. Amer. J. Physiol., 1981, 240, 4, p. 493.

**ՔՄԱՅԻՆ ՆՇԻԿՆԵՐԻ ԻՄՈՒՆՈՎՅՈՒՄՎԱԾԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ
ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵԿԱՄՊԵՆՍԱՅՎԱԾ ՆՇԻԿԱՐՈՐԲԻ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ն.Դ.Վարդապետյան, Գ.Լ.Դավթյան

/Մ.Հեղաճու անվ. ԵՊԲՀ ախտաբանական անատոմիայի ամբիոն/

375025 Երևան, Կոռյունի փ., 2

Բանալի բառեր. Նշիկներ, խրոնիկական Նշիկաբորբ, սպրեպտոկոկ, հյուսվածքներ

Խրոնիկական դեկոմպենսացված Նշիկաբորբը, որպես վարակային բնույթի ալերգիկ հիվանդություն, աչքի է ընկնում մեծ հաճախականությամբ ու բարդություններով, որի ուսումնասիրության հարցը շարունակում է մնալ արդիական և մինչև օրս վերջնականապես չլուծված [1,5]: Խրոնիկական բորբոքային օջախի ձևավորումը քմային Նշիկներում, որպեսզի փոփոխությունները արտացոլում են ըմպանի լորձաթաղանթի հետ ասոցացված ավշային օղի վիճակը ամբողջությամբ, հիմնականում կապված է սպրեպտոկոկային վարակի հետ, հիմնված նրա ներհյուսվածքային փնդակայման, նյութափոխանակության, հակավարակային իմունիտետի փոփոխության ու ընդհանուր խանգարումների վրա:

Այս տեսակետից կարևոր նշանակություն է ստանում ներնշիկային պաշտպանական մեխանիզմների ու պարենխիմալի ուսումնասիրության հարցը, կապված ներհյուսվածքային օջախներից մանրէների թափանցման հետ դեպի Նշիկների միկրոցիրկուլյատոր հուն, որով պայմանավորված է փնդային վարակի օջախի վերածումը Նշիկային հիվանդության:

Նյութերն ու մեթոդները

Նկարագրվել են դեկոմպենսացված խրոնիկական Նշիկաբորբով տառապող 100 հիվանդ երեխաների (48 աղջիկ, 52 տղա) քմային Նշիկները: Ըստ տարիքի հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի I. մինչև 8 տարեկան 44, և II. 9-14 տարեկան 56 երեխա: Խրոնիկական Նշիկաբորբը ախտորոշվել է ըստ Ի.Բ.Սողոմոնյանի դասակարգման [6]: Հիվանդները ենթարկվել են փոնգիլիկոմիայի վերջին անգամ կրած սուր անգինալ հակաբիոտիկներով և հետագայում 2-3 կուրս կատարած կոնսերվատիվ բուժումից հետո, երբ սրացման կլինիկական նշանները վերացել են:

Կախված խրոնիկական Նշիկաբորբի մեկ տարվա ընթացքում կլինիկորեն արտահայտված սրացումների հաճախականությունից, ամբողջ ուսումնասիրված նյութը բաժանվել է 2 մասի՝ 36 հիվանդներ, որոնց մոտ տարվա ընթացքում 2-3 անգամ արձանագրվել է հիվանդության սրացում և 64 հիվանդներ՝ ովքեր մինչև վերահայրվելը 1 տարվա ընթացքում 4 և ավելի անգամ տարել են անգինալ: Հաշվի առնելով հիվանդության վարակային-ալերգիկ բնույթը և նրա պայքառառական սերտ կապը սպրեպտոկոկների երկարատև ազդեցության հետ, հիվանդների Նշիկները ենթարկվել են մանրէաբանական հետազոտության: Տոնոգիլիկոմիայից անմիջապես հետո լաբորատորիայում քմային Նշիկների խորքից կատարվել է ցանքս՝ արյունային ազարի վրա ներնշիկային սպրեպտոկոկները հայտնաբերելու նպատակով: Էթիլ ալկոհոլի ու Կառնուայի լուծույթներում ֆիքսված քմային Նշիկներից պատրաստված պարաֆինային հալածները ներկվել են Գրամի ձևավորված մեթոդով [3] հեմաթոքսիլին երգիմով, փոլիդիմային կապույտով և պիկոնիդինով: Նշիկների սպրեպտոկոկով վարակվածության մասին օբյեկտիվ պարկերացում կազմելու նպատակով միաժամանակ կատարվել է Գրամ-Վեյգերտի մեթոդով ներկված հալածների հյուսվածամանրադիտակային ուսումնասիրություն: Քանի որ մանրէաբանական ընկալությունների արդյունքում Նշիկներից սպրեպտոկոկներ հաջողվել է անջատել 40% դեպքերում, իսկ մանրադիտակային մեթոդով նրանք հայտնաբերվել են բոլոր Նշիկների հյուսվածքներում, ապա հետազոտության ընթացքում մեզ համար հիմք են ծառայել հյուսվածամանրադիտակային ուսումնասիրությունների արդյունքները:

Կախված Նշիկների կրիպտաներում ու հյուսվածքներում սպրեպտոկոկների օջախների չափերից, նրանք գնահատականը տրվել է ելնելով 2 չափանիշներից՝ փոքր ներհյուսվածքային օջախներով Նշիկներ, որպեսզի սպրեպտոկոկները հայտնաբերվել են առանձին կոկերի ու կարճ շղթաների ձևով, և մեծ օջախներով Նշիկներ, որպեսզի նրանք ի հայտ են եկել գաղութների ձևով: Ցանքսի բացասական արդյունքները այդպիսի դեպքերում բացատրվում են հիվանդների գերակշռող մասի մոտ կրկնվող

անգինանների պարմառով մինչվիրահայրական շրջանում ընդունած հակաբիոտիկներով ու 2-3 կուրս կոնսերվավորով բուժումով: Չնայած աճի ակտիվության այսպիսի անկմանը, մեր ուսումնասիրած նշիկների հյուսվածքներում մանրէների պահպանումը համարվել է կրկնություններով ընթացող խրոնիկական բորբոքային պրոցեսի հիմնական պարմառ: Ելնելով վերը նշվածից, վարակային պրոցեսի գնահատման հարցում մենք հիմք ընդունեցինք հատվածների հյուսվածամանրադիտակային ուսումնասիրության արդյունքները՝ ներհյուսվածքային սորեպրոկոկային օջախների չափերն ու տարածվածությունը, որոնք որոշակի նշանակություն ունեն դեկոմպենսացված խրոնիկական նշիկաբորբի կլինիկական ընթացքում, հատկապես վարակի հետ կապված նշիկածին բնույթի կայուն ինֆոքսիկացիայի առաջացման մեխանիզմում:

Հետազոտված նշիկների մանրադիտակային ուսումնասիրության ձևաբանական պարկերից ելնելով, որպեղ հաշվի են առնվել ալտերաբիլ և էքսուդաբիլ բնույթի տեղաշարժերը, հետազոտված կուրսը բաժանվել է ևս 2 մասի՝ ա. առանց բորբոքային պրոցեսի ակտիվության մանրադիտակային նշանների, բ. հյուսվածքներում խրոնիկական բորբոքումն ուղեկցող նկատելի ալտերաբիլ և էքսուդաբիլ նշաններով նշիկներ:

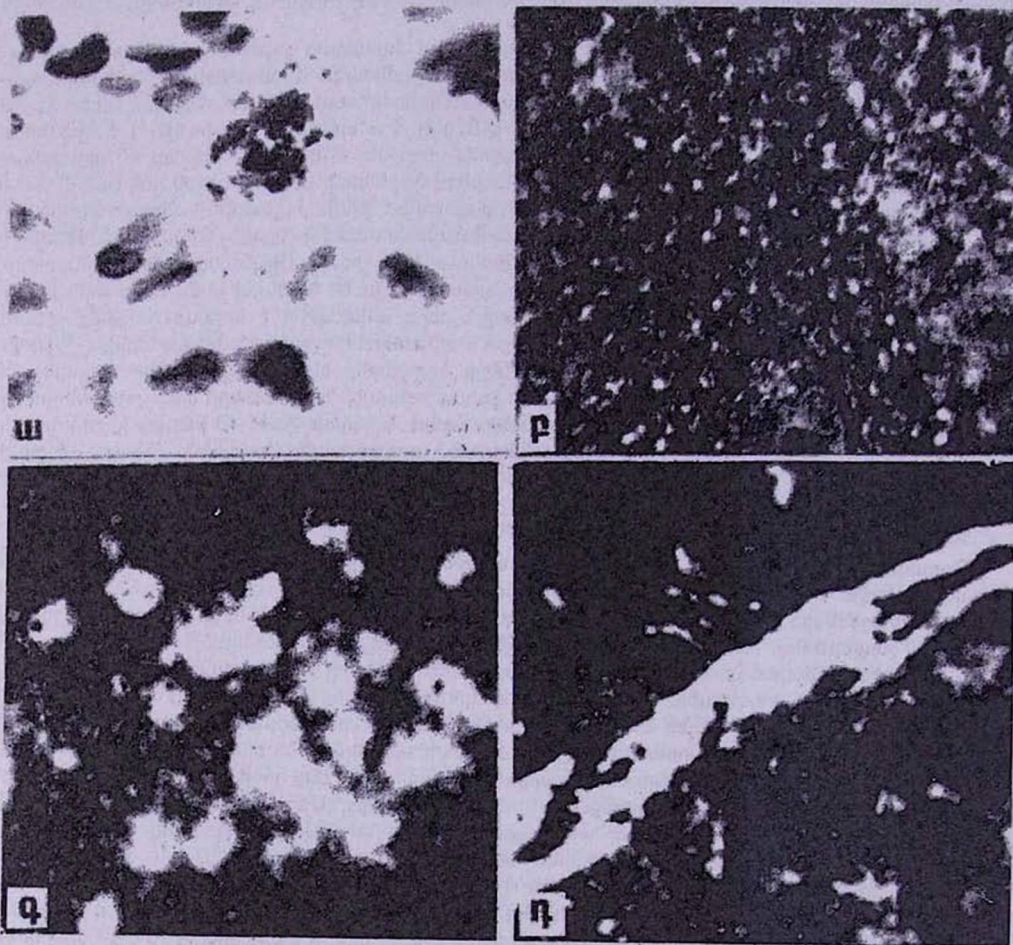
Որպես սպուլից օգրագործվել են վթարի հետևանքով մահացած գործնականում առողջ մարդկանց 10 դիակներից վերցված քմային նշիկները: Հյուսվածաքիմիական և իմունաանալիզային ուսումնասիրությունների նպատակով նշիկներից պարարաստված կրիտստատային հատվածներում որոշվել է PG սինթետազի, AC ֆերմենտների ակտիվությունը և gԱՄՖ-ը: PG սինթետազը որոշվել է F.Janszen a. Nugteren մեթոդով [14]: Ռեակցիայի սպեցիֆիկությունը որոշվել է սպուլից փորձերում արախիդոնաթթվի բացակայության միջավայրում և ինդոմետացիկով ֆերմենտի ակտիվության ընկճումով: AC-ն որոշվել է Howell a. Whitfield-ի մեթոդով [13]: gԱՄՖ-ը որոշվել է ֆիզիոլոգիական լուծույթում լվացված և 96° ակտիվող ֆիքսված նշիկների հատվածներում իմունաֆլուորեսցենցիայի անուղղակի մեթոդով: Օգրագործվել է "Sigma" ֆիրմայի (ԱՄՆ) ճագարի հակա-gԱՄՖ շիճուկ: Որպես սպուլից օգրագործվել է նորմալ ճագարի շիճուկ: Ռեակցիայի սպեցիֆիկության սպուլից են ծառայել նաև մեռելածին պրոդերից պարարաստված հյուսվածքների հատվածները, որոնց ավելացվել է նորմալ ճագարի շիճուկ, մշակվել են ճագարի իմունազոբուլինների դեմ նշված հակամարմիններով առանց միջանկյալ շիճուկի: PG սինթետազ, AC և gԱՄՖ պարունակող բջիջների հաշվարկը կատարվել է մանրադիտակի 20 տեսադաշտերում (x40): Նշիկներից պարարաստված կրիտստատային հատվածների վրա զուգահեռաբար կատարվել են իմունաֆլուորեսցենցիայի ռեակցիաներ մարդու ֆիբրինի, A, M, G իմունազոբուլինների, սեկրետոր (S) բաղադրյալի, (S) IgA-ի և կոմպլեմենտի C3 բաղադրյալի նկատմամբ "Sevac" ֆիրմայի շիճուկներով:

Արդյունքները և քննարկումը

Նպրագոյությունները ցույց տվեցին, որ հյուսվածամանրադիտակային մեթոդով օջախներ մեծ սորեպրոկոկային են հայտնաբերվել 33, իսկ փոքր՝ 67 հիվանդների նշիկներում: Տեղակայվելով հիմնականում նշիկների ազատ ամպրոններին ու կրիպտաների լուսանցքներում, նրանք հայտնաբերվել են էպիթելիայի շերտում (նկ. 1ա), ենթամաշիթելային փխրուն շարակցական հյուսվածքում, խորոցներում և դիֆուզ ալշային հյուսվածքում: 13 հիվանդի մոտ, որոնց նշիկների հետ հետազոտվել է նաև ըմպանի լորձաթաղանթի փոքր հատվածը, մանրէների մեծ կուրակումներ են դիտվել գեղձերի սեկրետոր մասերում ու ծորաններում, ինչպես նաև նրանց շարակցական հյուսվածքային հենքում: Մանրէների ներհյուսվածքային օջախներ պարունակող նշիկներում սորեպրոկոկներ են հայտնաբերվել նաև արյան մանր անոթների պարերում և լուսանցքներում, որը մենք գնահատում ենք որպես անոթախուսվածքային պարենչի վնասման և վարակի թափանցման ուղղակի ցուցանիշ: Այսպիսի պարկեր հիմնականում դիտվել է խրոնիկական նշիկաբորբով տառապող այն հիվանդների նշիկներում, ում մոտ մեծ ներհյուսվածքային օջախների հետ զուգահեռ սորեպրոկոկները տեղակայվել են նաև ալշային ֆոլիկուլների լուսավոր կենտրոններում: Գրամ-Վեյգերի մեթոդով այս նշիկների՝ հատվածներում մանրէների առանձին շղթաների հետ միասին հայտնաբերվել են ինչպես փոքր, այնպես էլ մեծ օջախներ:

Կարևոր է նշել, որ մինչև 8 տարեկան հիվանդների նշիկներում, ի տարբերություն 9-14 տարեկան երեխաների, կրիպտաների և արյան անոթները շրջապատող հյուսվածքներում հաճախ են հանդիպում մակրոֆագերի տարածուն կուրակումներ: Մեծերի մոտ մակրոֆագային ռեակցիան հանդիպում է ոչ միշտ, ունենալով հիմնականում օջախային բնույթ: Մինչև 8 տարեկան երեխաների մոտ նշիկների ալշային ու շարակցական հյուսվածքներում լիմֆոցիտներից ու մակրոֆագերից կազմված ներսիտանքներ են հայտնաբերվել մշտապես: Այս փոխանքը համընկնում են այն կարծիքի հետ, որ նշիկաբորբը փոքրերի մոտ գլխավորապես դիֆուզ բնույթի է և, ի տարբերություն մեծերի, որոնց մոտ պրոցեսը տեղային է, զարգանում է կրիպտաների լուսանցքներում խրոնիկական վարակային օջախների հաշվին

[10]: Մեր կողմից ուսումնասիրված հիվանդների նշիկներում հյուսվածքների վարակվածության աստիճանը և ներնշիկային սպրեպտոկոկային օջախների մեծությունը մշտապես հակադարձ կախվածության մեջ է մակրոֆագային ռեակցիայի արտահայտվածությունից: Վերջինս հիմք է դալիս հասարակելու, որ ներհյուսվածքային սպրեպտոկոկային օջախների ծագման և նրանց պերսիստենցիայի ձևերի առաջացման մեխանիզմում որոշակի դեր է խաղում տեղային մակրոֆագային ռեակցիայի ընկճումը: Այդպիսի հիվանդների նշիկներում է, որ մանրէների ներհյուսվածքային օջախներում ու նրանց շուրջը թույլ արտահայտված մակրոֆագային ռեակցիայի պայմաններում, շարակցական հյուսվածքի վնասման հետ միաժամանակ սպրեպտոկոկերը թափանցում են մանր անոթների պարերն ու նրանց լուսանցքները: Այսպես նրանք հայտնաբերվում են կարճ շղթաների ու առանձին կոկերի ձևով: Գրամի ձևափոխված մեթոդով ներկված հյուսվածքների հատվածներում գրամ դրական կոկերը հաճախ են հանդիպում նաև մանր երակներում ու ավշային անոթներում, հատկապես ավշականոցի վիճակում գտնվող անոթների լուսանքի լիմֆոցիտների մակերեսներին:



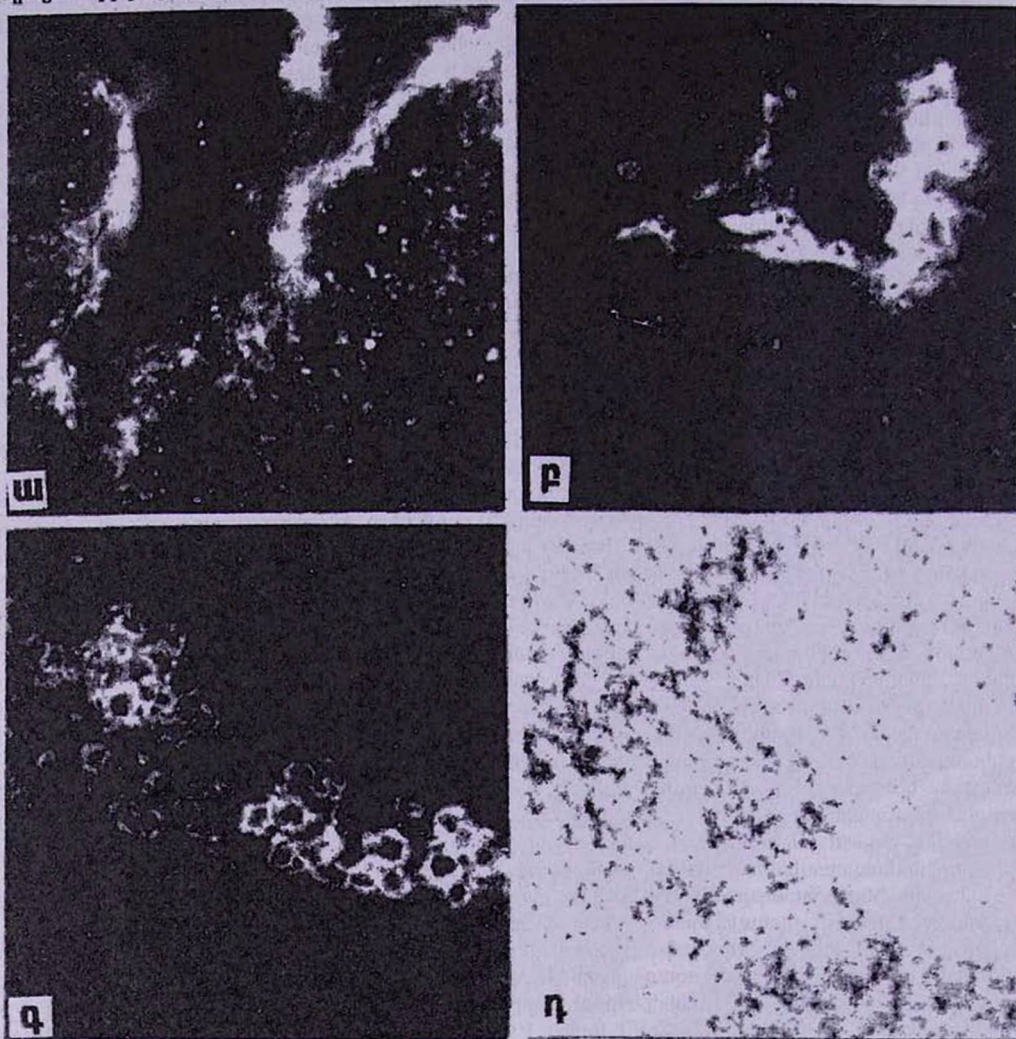
Նկ. 1. Զմային նշիկների իմունահյուսվածքաբանական պատկերը խրոնիկական դեկոմպենսացված նշիկաբորբի ժամանակ

ա. սպրեպտոկոկի գաղութ կրիպտայում, բ. IgA պարունակող բջիջների ներսիւռումը կրիպտայի պարում, գ. IgG սինթեզող բջիջները միջֆուկիուլային ավշային հյուսվածքում, դ. մակարդված ֆիբրինի լուսարձակումը կրիպտայի պարի մակերեսին: ա. ներկումը ըստ Գրամ-Վեյգերի: բ. գ. դ. իմունաֆլուորեսցենցիայի ուղղակի ռեակցիան նշված հակաշիճուկներով, ա. x1000, բ. - x100, դ. - x400:

Ներագույնությունները պարզեցին, որ հյուսվածամանրադիֆերանսային մեթոդով կարգաված ուսումնասիրությունների արդյունքում ստացված տվյալները սերտ կապի մեջ են իմունաաբանական փնդաշարների շարակցական և ավշային հյուսվածքներում իմունազդեցիկ սինթեզող բջիջների ինչպես որակական, այնպես էլ քանակական փոփոխությունների հետ: Խորոնկիական նշիկաբորով փառապաղ բոլոր հիվանդ երեխաների ըմպյին նշիկներում կրիպտաները ծածկող էպիթելում, միջֆոֆիկուլային շարակցական և ավշային հյուսվածքներում, հատկապես կրիպտաների սերտորեն հարող հարվածներում, ինչպես նաև մանր անոթների շուրջը, հայտնաբերվել են IgA, IgM, IgG սինթեզող բջիջների օջախային և դիֆուզ կուտակումներ (նկ. 1բ,գ): Այս ցուցանիշները ուղղակիորեն վկայում են նշիկների հյուսվածքներում տեղի ունեցող ինֆեկցիոն իմունաաբանական պրոցեսների մասին [2,4]: A դասի իմունազդեցիկ սինթեզող բջջային կուտակումներ հայտնաբերվել են կրիպտաների էպիթելում և կրա հետ անմիջապես պոնցվող ենթադիր հյուսվածքում: Ավշային ֆոֆիկուլներում գերակշռել են IgM պարունակող փառերը, որոնց մասին նշում են նաև մի շարք հեղինակներ [9,19]: Այս ցուցանիշների համադրումը հիվանդների կլինիկական տվյալների հետ, ցույց տվեց, որ դրանք համընկնում են կրած հիվանդության վաղեմության հետ և ունեն փարիքային առանձնահատկություններ: Նրանք հիմնականում հայտնաբերվել են երկրորդ խմբի այն երեխաների նշիկներում, որոնք իրոնիկական նշիկաբորով հիվանդացել են փառվա ընթացքում 4 և ավելի անգամ սրացումներով: Առաջին խմբի միջև 8 փառեկան երեխաների նշիկներում գերակշռում են հիմնականում IgM պարունակող բջիջները, որը համընկնում է K.Sesterhenn և համահեղինակների տվյալների հետ [22]: Տարրիկ հետ ավելացել է IgA-ի քանակը, որի մասին նշել է նաև G.Siegel-ը [23]: Նախկինում, որ զուգահեռություն չի դիտվել իմունազդեցիկ պարունակող լուսարձակող բջիջների ու հյուսվածքում հայտնաբերվող պլազմային բջիջների քանակի միջև, որը խոսում է նրանց կազմի մոզայիկության մասին: Նշիկաբորով մի քանի փառի փառապաղ հիվանդների մոտ պլազմացիտներ հայտնաբերվում են ավելի հաճախ: Ձևաբանական փոփոխությունների նման պարկերը հիմնականում դիտվում է այն հիվանդների նշիկներում, որոնց սրտապոկոկային օջախները հյուսվածքներում ու կրիպտաների լուսանցքներում ունեցել են մեծ չափեր: Առաջին խմբի հիվանդների նշիկներում, որոնց մոտ մանրէների օջախները եղել են փոքր չափերի, միաժամանակ դիտվել է IgM, IgG սինթեզող բջիջների ավելի մեծ կուտակումներ, որոնք, ինչպես հայտնի է, ունեն բարձր մանրէալուծող հատկություն [7]: Ինչպես ցույց տվեցին մեր ուսումնասիրությունները, սրտապոկոկների մեծ օջախներ հայտնաբերվել են հիմնականում չափավոր և թույլ արտահայտված բջջային ռեակցիայով աչքի ընկնող նշիկների հյուսվածքներում. որտեղ իմունազդեցիկների սինթեզը ևս թույլ է: Երկրորդ խմբի հիվանդների նշիկներում հյուսվածքային պլազմացիտների հետ միասին, որոնք իմունաֆլուորեսցենցիայի ուղղակի ռեակցիայով լուսարձակել են IgA, կրիպտաների լուսանցքներում հայտնաբերվել են բազմաթիվ բջիջներ, անձն ու անկառուցվածք զանգվածներ, որոնք ռեակցիայի մեջ մտնելով հակա-IgA իմունային շիճուկի հետ՝ ցուցաբերել են արտահայտված լուսարձակում: Սակայն զուգահեռություն չի դիտվել կրիպտաների պարերում գտնվող և ավշային հյուսվածքում իմունազդեցիկ պարունակող բջիջների միջև: Այս տվյալներն ինքնին հերքում են այդպիսի դեպքերում կրիպտաների պարերում ու լուսանցքներում գտնվող իմունազդեցիկների սինթեզի գործում տեղի բջջային փառերի դերը:

Ելնելով հետազոտության արդյունքներից կարելի է եզրակացնել, որ կրիպտաների լուսանցքներում իմունազդեցիկների առկայությունը տեղային բորբոքային ռեակցիայի հետ կապված պլազմայի սպիտակուցների ակտիվ տրանսֆուզիայի հետևանք է միկրոցիրկուլյատոր հունից: Իմունաձևաբանական փոփոխությունների այսպիսի գնահատականը հիմնավորվում է նաև այն փաստով, որ կրիպտաների պարերում ու լուսանցքներում հայտնաբերվում են նաև ֆիբրինի օջախային ու դիֆուզ նստեցումներ (նկ. 1դ): Նման կարծիքի է նաև L.P.Gray-ը [10], ուշադրություն դարձնելով մակարոնիված պլազմայի վրա, որը որպես պաշտպանական շերտ, առաջանում է նշիկների կրիպտաների լուսանցքներում վարակների ժամանակ: Չի բացառվում, որ սա այն մեխանիզմներից մեկն է, որն ունի որոշակի ֆիզիոլոգիական դեր, պայմանավորված բորբոքմանը բնորոշ ընդհանուր կենսաբանական օրինաչափություններով, ուղղված չեզոքացնելու մանրէներն ու նրանց թույլները: Այսպիսի կարծիքը հիմնավորվում է նաև մեր կողմից ստացված այն տվյալներով, որ հետազոտված նշիկներում բորբոքային օջախները մշտապես և հայտնաբերվում են նաև սպոնգի խմբում գործնականում առողջ մարդկանց ըմպյին նշիկներում: Չնայած նկարագրված իմունաձևաբանական տեղաշարժերի այսպիսի բացատրությանը, միաժամանակ չի կարելի ժխտել նաև կրիպտաների պարերում տեղի ունեցող ակտիվ սինթեզիկ պրոցեսները: Վերջինիս ապացույցն է այն, որ կրիպտաների պարերի անկառուցվածք զանգվածների ու այնտեղ թափանցած բջջային փառերի մակերեսներին իմունաֆլուորեսցենցիայի մեթոդով հայտնաբերվել են (S)IgA և S բաղադրյալի նստեցումներ (նկ. 2 ա, բ, գ), որոնք տեղային ակտիվ սինթեզի հետևանք են միայն: Պարզված է, որ (S)IgA և S բաղադրյալը, որոնք իրականացնում են մանրէների պարամոն ու չեզոքացման պրոցեսը կրիպտաներում ու լորձաթաղանթների մակերեսին,

մեծանում և ավելանում են հիվանդության ընթացքում: Ինչպես գրնում են M.Lilja և համահեղինակները [18], պաշտպանական մեխանիզմների անբավարարության և հյուսվածքներում սպրեպոկոկի ներդրման հիմնական պատճառներից մեկը (S)IgA-ով մանրէների պարվելու ու չնզոքացման պրոցեսների թույլ արտահայտված լինելն է:



Նկ. 2. Զմային Նշիկների իմունահյուսվածաբանական պարկերը խրոնիկական դեկոմպենսացված Նշիկաբորբի ժամանակ

ա. (S)IgA-ն հարկիրպարային հյուսվածքում, բ. S բաղադրյալի նստեցումը կրիպարայի պարում, գ. S բաղադրյալի շրջանաձև լուսարձակումը մակրոֆագերի մակերեսներին, դ. աղեկիլատ ցիկլազի ակտիվությունը միջֆուկիուլային ալշային հյուսվածքում: Լուսավոր կենտրոնի բջիջներում ակտիվությունը խիստ ցածր է: ա, բ, գ. իմունաֆլուորեսցենցիայի ուղղակի ռեակցիան համապարասխան հակաշիճուկներով, դ. AC-ի հայրնաբերման ռեակցիան ըստ Howell a. Whitfield, ա, Բ. - x100, բ, գ. - x400:

Ներագոյությունները ցույց տվեցին, որ թմային Նշիկներում զարգացող ձևաբանական փոփոխությունները խրոնիկական Նշիկաբորբով տառապող հիվանդների մոտ սերտորեն կապված են նյութափոխանակության պրոցեսների հետ, մասնավորապես արախիդոնաթթվի, AC-ի և ցԱՄՖ-ի մեթաբոլիզմի հետ: Նրանք ընդգրկում են էպիթելը, շարակցական ու ալշային հյուսվածքները, մասնակցելով Նշիկների, որպես լիմֆոէպիթելային օրգանների իմունաբանական ու պաշտպանական ֆունկցիաներին:

Կարևոր է հարկապես այն, որ PG-սինթետիկը արախիդոնաթթուն վերածում է մեծ թվով կենսական ակտիվ նյութերի, այդ թվում PGE-2 [8, 15, 25] որոնք որպես «տեղային հորմոններ» ազդում են ադրենալ և միջնորդավորված նյութերի ընկալիչների վրա: Այս ռեակցիան կարող է կանխվել բազոֆիլներում և լաբորոցիկներում սպրեյավորելի ու նրա անտիգենների ազդեցության հետ կապված gԱՄՖ-ի քանակի իջեցմամբ: Վերջինիս քանակի պակասի դեպքում ուժեղանում է բջիջների ապահարկիկացման պրոցեսը, և ըստ մի շարք հեղինակների սկսվում է հիստամինի արտազատումը, ինչի հետևանքով և բորբոքումը: Ռեակցիան իրականանում է արախիդոնաթթվի մեթաբոլիզմով՝ ցիկլոօքսիգենազի ֆերմենտային համակարգի միջոցով [16], որը որպես պրոցեսների ինքնզդպ առաջնություն է պարարտ բջիջների կողմից բորբոքման ակտիվ նյութերի արտազատումը [17, 26]: Այսպես, և որ արախիդոնաթթվի փոխակերպումը նրա առանձին մեթաբոլիզմների կատարվում է բջիջ թաղանթի ակտիվացմամբ ու ակտիվ նյութերի անջատումով, որպեսզի մեծ մասնակցություն ունի gԱՄՖ-ը: AC-ի խթանումը ընկնում է բազոֆիլների կողմից հիստամինի արտազատումը [24]:

Ինչպես ցույց տվեցին մեր հետազոտությունների արդյունքները, երեխաների դեկոմպենսացված խրոնիկական նշկաբորբի ժամանակ նշկաների ընդհանուր հյուսվածաֆերմենտաքիմիական պարմերը բազմապատկառ են: Կրիպտաների էպիթելում, ավշային և շարակցական հյուսվածքներում PG-սինթետիկ, AC-ի ակտիվությունը և gԱՄՖ-ի պարունակությունը միանման չէ, կախված հիվանդության փուլությունից, կլինիկորեն դրսևորված սրացումների հաճախականությունից և ձևաբանորեն որոշվող տեղային բորբոքային ռեակցիայի արտահայտվածությունից, որոնք վկայում են նրանց մեթաբոլիկ և ֆունկցիոնալ հետերոգենությունը (նկ. 2 դ):

Ամբողջությամբ վերցված gԱՄՖ պարունակող բջիջների մեծ քանակի, PG-սինթետիկի ու AC-ի բարձր ակտիվության դեպքում շուրջանոթային բջջային ներսիտանքներն ու ներհյուսվածքային մանրէների օջախները հանդիպում են հազվադեպ: Այն նշկաններում, որպեսզի ֆերմենտների ակտիվությունը բարձր է, իսկ բջիջներում gԱՄՖ-ի քանակը քիչ, կարելի է մարմնով ֆոսֆոդիէսթերազի ակտիվությունը զուգահեռ բարձրացման մասին: Այսպիսի դեպքերում բորբոքային պրոցեսը խիստ արտահայտված է, իսկ ներհյուսվածքային սպրեյավորելի օջախները՝ հազվադեպ: Ֆերմենտային համակարգերի ակտիվության և gԱՄՖ-ի առկայության նման զուգորդման դեպքերում դրսևորվում են պրոստագլանդինների որպես բորբոքման մեղիատորների հիմնական հարկությունները [17]: Ինչ վերաբերում է բորբոքային օջախների բջջային ներսիտանքներում gԱՄՖ-ի ոչ միանման պարունակությանը, ապա այն կարելի է բացատրել ցիկլիկ նուկլեոտիդների հարկություններով՝ համընդհանուր ձևով որակապես տարբերվող ազդակները տրանսֆորմացիայի ենթարկելու քանակապես սահմանափակված սպեցիֆիկ բջջային պարասիտանի: Խոսքը վերաբերում է ցիկլազ-ցիկլիկ նուկլեոտիդներ համակարգին՝ որպես բջջում ընթացող ֆերմենտարիվ ու ֆունկցիոնալ պրոցեսների կարգավորիչ: PG-սինթետիկի ու AC-ի ցածր ակտիվությունը քային նշկանների ավշային ու շարակցական հյուսվածքի բջիջների մեծ մասում, բորբոքային պրոցեսի թույլ արտահայտվածության և gԱՄՖ-ի ցածր մակարդակի դեպքերում, ամենայն հավանականությամբ կապված է հյուսվածքների առեակտիվ վիճակի հետ, որի դեպքում հաճախ են դիպում ներհյուսվածքային մանրէների գաղութները: Սպրեյավորելի օջախների մեծության և gԱՄՖ պարունակող բջիջների քանակի միջև նման հակադարձ կախվածության առկայությունը վկայում է ֆագոցիտների ֆունկցիայի կարգավորման պրոցեսում gԱՄՖ-ի դերի մասին, չնայած բորբոքային ռեակցիան կարող է թույլ արտահայտված լինել:

Ամփոփելով հյուսվածաքիմիական ու իմունաբանական փոփոխությունների ուսումնասիրության արդյունքները, կարելի է նշել, որ ամբողջությամբ վերցված քային նշկաններում բջիջների մեծ մասի PG-սինթետիկի ակտիվությունը ցածր է: Այն բարձր է հիմնականում բորբոքային պրոցեսի սրացումով ընթացող նշկաբորբի դեպքում, հարկապես կրիպտաների պարմերի և դիֆուզ ավշային հյուսվածքի բջջային ներսիտանքներում, ինչպես նաև անոթների շուրջը: Այս տվյալները խոսում են արախիդոնաթթվի կարևոր հարկության մասին, որը վերաբերում է նեյտրոֆիլ էլեյցիտների և մակրոֆագների մեթաբոլիզմի, բեմոտաքսիսի ու ֆագոցիտոզի խթանմանը [11, 12]: Նավանաբար PG-սինթետիկի ցածր ակտիվությունն է պարզապես, որ նիվանդների մեծ մասի մոտ ընկնում է ֆագոցիտոզը, և ինչպես ցույց է տրված, միայն տոնիկիզմի պայմանից հետո է հիվանդների մոտ ակտիվացում նեյտրոֆիլների բեմոտաքսիսը [20, 21]: Ներկայումս, բորբոքային պրոցեսի զարգացման ընթացքում նշանակալի է PG-սինթետիկի դերը: Ինչ վերաբերում է այն դեպքերին, երբ gԱՄՖ, PG-սինթետիկ և AC պարունակող բջիջների միջև կորելյացիան բացակայում է, ապա դա կարելի է բացատրել բջիջների վրա այլ հորմոնների ազդեցությամբ, որոնք սինթեզվում են տեղում կամ հայտնվում արյան ընդհանուր խոսքից:

Առանձնապես արժեքավոր են նշկանների հյուսվածքներում gԱՄՖ-ի տվյալները, որի դերը բորբոքային պրոցեսի ու տեղային պաշտպանական ռեակցիաներում վճռորոշ է [27]: Ներսիտանքային ցույց տվեցին, որ նշկաններում ակտիվացված պրոցեսի զարգացման, խրոնիկական բորբոքային ու վա-

րական օջախների ձևաբանական մեխանիզմներում մեծ նշանակություն ունի բջիջներում երա քանակի իջեցումը: Այն հիվանդների նշիկներում, որտեղ սպրեպրոկոկային օջախները ունեցել են մեծ չափեր, իմունաֆյուրոբեսցենցիայի ռեակցիայով դիտվել է ԳԱՄԲ-ի թույլ լուսարձակում: Նման դեպքերում ԳԱՄԲ-ի քանակի պակասումն արտահայտվել է նաև AC-ի ակտիվության անկումով, հատկապես միջֆոլիկուլային ավշային հյուսվածքի բջիջներում: Սրացված փվայների հավաստիության մասին են վկայում սպուզիչ խմբի առողջ մարդկանց նշիկների ուսումնասիրության արդյունքները, որտեղ AC-ի ակտիվությունը եղել է անհամեմատ բարձր:

Սրացված փվայները թույլ են փայլա հաստատել, որ խրոնիկական նշիկաբորբի ախտաճանաչումում կարևոր է նշիկների ավշային հյուսվածքի բջիջներում PG-սինթետիկ ակտիվության և ԳԱՄԲ-ի քանակի իջեցումը: Այս փնտաշարծերը ուղեկցվում են բորբոքային ու հակաբորբոքային մեխանիզմների խանգարումներով և ներհյուսվածքային պերսիսպենցող սպրեպրոկոկների առաջացումով, որոնք ապահովում են խրոնիկական բորբոքային օջախի կայուն վիճակը նշիկներում:

Խրոնիկական նշիկաբորբի ժամանակ քմային նշիկներում PG-սինթետիկ, AC-ի և ԳԱՄԲ-ի հյուսվածաֆերմենտաբանական ուսումնասիրության այսպիսի փվայները լրացուցիչ ապացույց են հաստատելու այս կենսական ակտիվ նյութերի խիստ կարևորությունը դեկոմպենսացված նշիկաբորբի ծագման ու զարգացման մեխանիզմներում: Նշված ֆերմենտային համակարգերի ակտիվությունը և ԳԱՄԲ-ի մեծ քանակը շարակցական ու ավշային հյուսվածքների բջիջներում, փոքր ներհյուսվածքային սպրեպրոկոկային օջախների պայմաններում, ուղեկցվում է թույլ արտահայտված փնտային բորբոքային ռեակցիայով: Ֆերմենտների ցածր ակտիվության և բջիջներում ԳԱՄԲ-ի քիչ քանակի ընդհանուր ֆոնի վրա ընթացող թույլ բորբոքային ռեակցիան կարելի է դիտել որպես հյուսվածքների առեակտիվ վիճակի ձևաբանական արտահայտություն, որի պայմաններում նկատվելի է մանրէների թափանցումն ու ներհյուսվածքային սպրեպրոկոկային մեծ օջախների առաջացումը:

Նաշիկ առեկտվ բորբոքման ժամանակ պրոսպագլանդինների նշանակությունը, PG-սինթետիկ բարձր ակտիվությունը քմային նշիկներում խրոնիկական նշիկաբորբի ժամանակ պետք է դիտել որպես բորբոքային պրոցեսի ակտիվացման կարևոր ցուցանիշ: Տեղային կարճ տարածական բջջային կարգավորող համակարգում պրոսպագլանդիններ և ԳԱՄԲ սինթետիկ փոխարքերությունների խանգարման նշված արտահայտությունները արտացոլում են ավշային ու շարակցական հյուսվածքների պաշտպանական համակարգերի ձևաբանական ու ֆունկցիոնալ վիճակը, որի պայմաններում ձևավորվում է պերսիսպենցող խրոնիկական բորբոքային օջախը:

Այսպիսով, խրոնիկական դեկոմպենսացված նշիկաբորբով հիվանդ երեխաների հեռացված նշիկների ձևաբանական ուսումնասիրությունների արդյունքները ցույց են փայլա, որ զարգացող ախտաբանական պրոցեսների հիմնական ցուցանիշը ներնշիկային սպրեպրոկոկային վարակն է: Նրա թափանցումը հյուսվածքներում արտահայտվում է խրոնիկական նշիկաբորբը բնորոշող ձևաբանական կայուն փնտաշարծերով, որոնք արտահայտվում են անթափառվածքային պատենշի վնասումով, իմունաձևաբանական և փոխանակման պրոցեսների խանգարումներով:

Ելնելով կատարած հետազոտությունների արդյունքներից, կարելի է առանձնացնել քմային նշիկներում 4 հիմնական մանրադիտակային նշաններ, որոնք բնորոշում են խրոնիկական նշիկաբորբի ձևաբանական պատկերը ամբողջապես.

- 1) մանրէային. Ներհյուսվածքային սպրեպրոկոկային օջախների կամ գաղութների առկայությունը մանրէների հայտնաբերումով ավշային ֆոլիկուլներում, անոթների պարերում ու լուսանցքներում,
- 2) իմունաձևաբանական. Ավշային ֆոլիկուլների հիպերպլազիա, կրիպտանների պարերի ու միջֆոլիկուլային հյուսվածքների մակրոֆագ և պլազմատիկ բջջային ներսիտումով, IgM և IgG պարունակող բջիջների կուպակումով,
- 3) նյութափոխանակային. PG-սինթետիկ բարձր ակտիվություն կրիպտանների էպիթելի բջջային ներսիտներում, AC-ի ու ԳԱՄԲ-ի զուգահեռ նվազումով ավշային հյուսվածքում,
- 4) ախտահյուսվածաբանական. Շուրջանոթային սկլերոզի օջախները և գրանուլացիոն հյուսվածքի աճը կրիպտանների պարերում, ինչպես նաև մեռուկացված ու անկառուցվածք զանգվածների առկայությունը լայնացած կրիպտանների լուսանցքներում:

Այս փոփոխությունները վկայում են խրոնիկական բորբոքման և քմային նշիկները վարակի օջախի վերածվելու մասին, որի պայմաններում, սպրեպրոկոկները խախտելով ներնշիկային պատենշները, թափանցում են արյան ու ավշային անոթների մեջ:

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Н.Д. Вартазарян, Г.Л. Давтян

Изучены 100 пар небных миндалин, удаленных у детей, больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Бактериоскопическое исследование срезов из тканей миндалин, окрашенных методом Грам-Вейгерта, показало, что главной причиной заболевания, хронизации воспалительного процесса и частых повторных тонзиллитов являются персистирующие внутритканевые стрептококковые очаги небных миндалин.

Выделены 4 основных морфологических признака, характерных для миндалин при декомпенсированном хроническом тонзиллите:

1. Микробный: внутритканевые стрептококковые очаги и/или колонии с наличием их в лимфоидных фолликулах, в стенках и просветах сосудов;
2. Иммуноморфологический: гиперплазия лимфоидных фолликулов с макрофагально-плазмноклеточной инфильтрацией крипт и межфолликулярной ткани со скоплением продуцентов IgA, IgM и IgG;
3. Метаболический: высокая активность PG-синтазы в инфильтратах эпителия крипт, снижение АС и цАМФ в лимфоидной ткани;
4. Собственно патологический: очаги периваскулярного склероза и рост грануляционной ткани в стенках крипт, наличие некротических масс в их просветах. Эти изменения свидетельствуют о хроническом воспалении и превращении небных миндалин в очаг инфекции, где стрептококки, нарушая внутритонзиллярные барьеры, проникают в кровеносные и лимфатические сосуды.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF FAUCIAL TONSILS IN CHILDREN WITH DECOMPENSATED CHRONIC TONSILLITIS

N.D. Vartazaryan, G.L. Davtyan

100 pairs of faucial tonsils removed from children with decompensated chronic tonsillitis have been examined. The bacterioscopic study of tonsillar tissue sections stained by Gram-Weigert has shown that the main cause of the disease, the chronization of the inflammatory process and repeated tonsillitis is the presence of persistent interstitial streptococcal foci in tonsils. We have distinguished 4 main morphologic features peculiar of tonsils in decompensated chronic tonsillitis:

1. microbial: interstitial streptococcal foci and/or colonies with them in lymphoid follicles, walls and lumens of vessels,
2. immunomorphologic: hyperplasy of lymphoid follicles with macrophagal-plasmocellular infiltration of crypts and interfollicular tissue with accumulation of IgA, IgM, IgG producers;
3. metabolic: high activity of PG-synthetase in infiltrations crypt epithelium, decrease of AC and cAMP in lymphoid tissue,
4. pathologic: foci of perivascular sclerosis and growth of granulative tissue in crypt walls, presence of necrotic masses in their lumens.

These changes point to chronic inflammation and changeover of tonsils to infection focus, where streptococci ruin the intratonsillar barriers and penetrate into blood and lymph vessels.

ՀԱՄԱՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

5. Антонов В.Ф., Перекрест А.И., Короткова Т.В. Современные аспекты тонзиллярной проблемы. Вест. оторинолар., 1995, N 6, с. 43-45.
6. Быкова В.П. Современный аспект проблемы тонзиллярной болезни. Архив патологии, М., 1996, N 3, с. 23-30.
7. Вартазарян Н.Д. Использование модифицированного метода Грама для выявления микробов в гистологических срезах из инфицированных органов. Ереван, 1984.
8. Кологривова Е.Н., Лепешкова Е.Н., Маковеева С.И. Активность к бласт трансформации аутологичной слюны у больных с разными клиническими формами хронического тонзиллита. Вестн. оторинолар., 1996, N 2, с.29-31.

9. Ланцов А.А. Клинико-морфологические параллели функционального состояния миндалин при клинической манифестации хронического тонзиллита. Вестн. оторинолар., 1998, N 5, с. 38-39.
10. Солдатов И.Б. Ориентация в лечении хронического тонзиллита с позиции его классификации, принятой Всесоюзным Съездом оториноларингологов ЖУНГБ, 1978, N 4, с. 6-1.
11. Чернохвостова Е.В. Биологические особенности антител, принадлежащих к разным классам иммуноглобулинов. Успехи современной биологии, 1972, N 73, с. 3.
12. Adelizzi R.A. J. Amer. Osteopath. Assoc., 1999, 99, 11 Suppl., p. 7.
13. Curran R.C., Gregory J. A. J Clin Pathol., 1978, 31, 10, 974-983.
14. Gray L.P. J. Laryngol. Otol., 1977, 91, 1, p. 11.
15. Henriks P.A., Van Der Tol M. et al. Biochem. et Biophys. Acta Gen. Subj., 1984, 801, 2, p. 206.
16. Hofbauer R., Moser D. Microvasc. Res., 2000, 59, 3, p. 354.
17. Howell S.L., Whitfield M. J. Histochem. Cytochem., 1972, 20, p. 873.
18. Janszen F.H., Nugteren D.H. Histochemie, 1971, 27, p. 159.
19. Kam P.C., See A.U. Anesthesia, 2000, 55, 5, p. 442.
20. Kirtikara K., Raghov R., Laulederkind S. J. Mol. Cell Biochem., 2000, 203, 1-2, p. 41.
21. Lichtenstein L.M. Progress in Immunology. Eds. L. Brent, J. Holborow, Amsterdam, 1974, 2, p. 339.
22. Lilja M., Silvola J., Raisanen S., Stenfors L.E. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 1999, 15, 50, 1, p. 37.
23. Mogi G. Ann. Otol. Rhino. Laryngol., 1975, 84 Suppl. 20, part 2, p. 1.
24. Ohia N., Fukase S., Aoyagi M. Acta Otolaryngol., Suppl. 1994, 511, p. 214.
25. Onerci M., Hascelik G., Sener B., Sennaroglu L. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 1995, 252, 8, p. 488.
26. Sesterhenn K., Kruger G., Uhlmann Ch. Arch. Oto-Rhino-Laryng., 1977, 218, S. 37.
27. Siegel G. Acta Otolaryngol., 1978, 86, 5-6, p. 269.
28. Sullivan T.J., Parker C.W. Amer. J. Pathol., 1976, 85, p. 437.
29. Sullivan T.J., Parker C.W. J. Immunol., 1979, 122, 2, p. 431.
30. Willoughby D.A., Moore A.R., Colville-Nash P.R. Lancet, 2000, 19, 355, 2904, p. 646.
31. Wing H., Forcier K., Nielson C.P. Cell Immunol., 1999, 15, 192, 2, p. 203.

УДК 616-004.1+616.005.4:616.12

**О НОВОЙ МЕТОДИКЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ВЕЛИЧИНЫ И ДИНАМИКИ
ИНФАРКТНОГО ОЧАГА И ПЕРИИНФАРКТНЫХ ЗОН
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Р.П. Стамболцян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра внутренних болезней N 2/
375073 Ереван, ул. Маркаряна, 6*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перинфарктная зона, амплитудно-временные интегралы, количественный анализ

Количественная оценка величины инфарктного очага имеет важное значение, так как во многом предопределяет течение и исходы болезни. Среди многочисленных методов прижизненной оценки размеров очага некроза наиболее широко в клинике применяется электрокардиография (ЭКГ). В формировании биопотенциалов сердца важную роль играют кардиомиоциты. При инфаркте миокарда (ИМ) они резко поражаются, выходят из строя, приводя к быстрому и значительному изменению ЭКГ картины.

В 1972 г. Maroko и Braunwald [29, 30] предложили увеличить количество прекардиальных отведений до 35 и, анализируя полученную картину множественной ЭКГ, построить картограмму поражения. Проведение параллелей между анализом картограмм и патологоанатомическими данными, свидетельствует о довольно высокой корреляции указанного метода.

Однако определение только величины инфарктного очага не решает проблемы. Для окончательного формирования инфарктного очага большое значение имеют процессы, которые происходят в перинекротической зоне [1, 5-7, 10-12, 30, 31]. Известно, что непосредственно с некротической зоной соприкасается зона повреждения, затем зона ишемии, которые отделяют некротический очаг от здоровой ткани. В этих зонах происходят разнообразные сдвиги — отек, воспалительный процесс, нарушение микроциркуляции, образование тромбов в мелких сосудах и пр., благодаря чему первоначальный некротический очаг расширяется и углубляется ("растяжение инфарктного очага").

Таким образом, развитие болезни находится в зависимости от величины первоначально возникшего некротического очага, а также от тех последующих сдвигов, которые происходят в перинекротической зоне. Ясно, что если воздействие на уже образовавшийся некротический очаг представляет большие трудности, то лечебные мероприятия, направленные на регулирование патологических процессов в перинекротической зоне, не только возможны, но и исключительно важны для ограничения размеров ИМ.

Предложенные до сих пор методы, в том числе и метод Maroko и Braunwald, с их модификациями не дают возможности определить величину и распространенность перинфарктной зоны и, следовательно, проследить за динамикой происходящих там процессов.

Однако необходимо признать, что определение размеров как инфарктного очага, так и перинфарктной зоны имеет свои существенные недостатки: во-первых, утверждение некоторых авторов о том, что изменения QS зубца отображают наличие некротического очага, а изменения интервала ST — перинекротической зоны, не обоснованы, так как интервал ST в основном меняется в тех отведениях, где имеется патологический зубец QS, следовательно, одно и то же отведение не может отображать и некротическую и перинекротическую зоны; во-вторых, не во всех случаях интервал ST отклоняется при ИМ

от изоэлектрической линии (в частности при мелкоочаговых процессах); в-третьих, интервал ST в подавляющем большинстве случаев настолько быстро возвращается к исходному уровню, что по его динамике следить за процессами в перинфарктной зоне не представляется возможным.

Исходя из вышеизложенного, вопрос определения величины инфарктного очага и перинфарктной зоны нуждается в дальнейшем усовершенствовании.

Оценка размеров ИМ во многом зависит от адекватных методов изучения зубцов и компонентов ЭКГ. Дело в том, что по сей день нет удовлетворительных методов количественного анализа ЭКГ, они во многом носят описательный характер. Анализ зубцов ЭКГ по амплитуде, к сожалению, не может быть информативным из-за большой вариативности формы зубцов и компонентов. Исходя из этого, мы в 1965 г. разработали и предложили новый метод анализа ЭКГ [14–18]. Этот метод основан на количественном изучении амплитудно-временных интегралов (площадей) зубцов и компонентов ЭКГ.

Известно, что площадь может служить интегралом и содержать в себе информацию как об амплитуде, длительности, так и в определенной степени о форме зубца. Делались попытки пользоваться площадями зубцов начальной части желудочкового комплекса и до нас, но поскольку площади измерялись непрямым способом, а по формуле определения площади треугольника ($S=ah/2$), то значительная часть информации терялась, так как даже зубцы начальной части желудочкового комплекса далеко не всегда по своей форме являются треугольниками. Основное отличие нашей методики заключается в том, что мы впервые предложили количественно изучить конечную часть желудочкового комплекса ST-T, которая является наиболее динамичной и информативной, но, к сожалению, до сих пор не поддается количественному изучению. Это объясняется тем, что интервал ST и зубец T не всегда отчетливо разведены: если начало интервала ST большей частью ясно выражено, то конец ST и начало зубца T — только в редких случаях. Поэтому трудно поддается изучению не только интервал ST, но и сам зубец T. Для преодоления этого препятствия мы предложили интервал ST и зубец T рассматривать как единое целое и измерять площадь всей конечной части желудочкового комплекса по отношению к изоэлектрической линии. При этом учитывается, что сдвиги, происходящие с интервалом ST и зубцом T, в подавляющем большинстве направлены односторонне, то есть смещение интервала ST книзу сопровождается уменьшением зубца T, и наоборот.

Важное значение нами придавалось методу измерения площадей. Прямое измерение площадей ручным методом при 5-кратном увеличении кривой ЭКГ обеспечивало большую точность измерения при минимальных потерях. Конечно, и при этом методе количественного анализа не всегда возможно учитывать форму зубцов и интервалов и при разных формах можно получить одни и те же интегралы. Однако, т.к. длительность комплексов в общем подвергается не очень большим изменениям, получение одних и тех же величин при разных формах зубцов значительно снижается, а самое главное, разработанный нами метод предлагается не для замены традиционного анализа ЭКГ, а в его дополнение. Следовательно, форма зубцов и компонентов сохраняет свое диагностическое значение. Необходимо признать, что при автоматическом компьютерном анализе амплитудно-временных интегралов зубцов и компонентов ЭКГ различные вариации, связанные с изменением формы зубцов и интервалов, вполне поддаются распознаванию.

Таким образом, имея возможность количественно отобразить все зубцы и компоненты ЭКГ, мы сначала изучили нормальную ЭКГ у здоровых лиц в стандартных и в прекардиальных отведениях. Наблюдения показали, что указанные величины ЭКГ у лиц различного возраста и пола подвержены определенным вариациям. Нами были выведены нормальные величины отдельно для мужчин и женщин различных возрастных групп. Таким образом, впервые определив индивидуальные нормативы, мы получили возможность решения вопроса об отклонениях от нормы [17]. Оказалось, что руководствоваться только одной формой нормальной ЭКГ ошибочно из-за низкой информативности метода. Имея должные величины зубцов и компонентов ЭКГ у здоровых лиц, мы в каждом конкретном случае определяли не только наличие, но и степень выраженности отклонения от нормы тех или иных зубцов и компонентов ЭКГ, что дало возможность значительно повысить информативность ЭКГ и выразить отклонение от нормы количественно.

Таким образом, выяснилось, что во многих случаях, когда визуально ЭКГ кажется нормальной, имеют место довольно значительные отклонения, выявляемые только количественным анализом, причем это касается не только величины одних и тех же показателей в различных отведениях, но и их соотношений. То же надо сказать и относительно соотношения величины различных зубцов как в одном и том же, так и в разных стандартных и прекардиальных отведениях. Это дало возможность выявить нарушения, не поддающиеся изучению обычными методами (наличие коронарной недостаточности, инфарктов миокарда при гипертрофиях желудочков, блокадах ножек и т.д.).

Наличие количественных показателей различных зубцов и интервалов ЭКГ, представляет уникальную возможность проанализировать их динамику во времени, причем как спонтанные колебания, так и их изменчивость под влиянием различных воздействий (физическая нагрузка, медикаментозные пробы и т.д.). В ходе наблюдений выявлено, что наиболее динамичным является зубец Т, который даже у здоровых лиц в течение дня подвергается определенным изменениям. Многократные ЭКГ исследования у здоровых лиц, находящихся в различных возрастных группах, показали, что динамичность зубца Т наиболее выражена в прекардиальных отведениях и находится в пределах 5%. Наблюдения показали, что у больных с приступами стенокардии, но без явных патологических отклонений ЭКГ динамичность зубца Т значительно повышается (до 50% и более). Такая подвижность наблюдается также у больных с явными клинико-ЭКГ-проявлениями коронарной недостаточности, причем в процессе лечения она подвергается значительным изменениям. При одних и тех же ЭКГ-отклонениях, при благоприятном течении болезни, под воздействием лечения степень динамичности значительно снижалась, являясь показателем эффективности лечения.

Количественное изучение изменчивости конечной части желудочкового комплекса открыло новые возможности применения различных медикаментозных проб при коронарной недостаточности. Так, однократные лекарственные воздействия вызвали явную динамику со стороны конечной части желудочкового комплекса, что давало возможность количественно оценить результаты пробы. Нами был предложен также метод применения нескольких антиангинальных средств с различным механизмом действия у одного и того же больного, что давало возможность выявить индивидуальный патогенетический механизм и наметить наиболее правильное направление лечения.

Количественный метод анализа амплитудно-временных интегралов ЭКГ нами был применен также при ИМ. Используя обычные 12 общепринятых отведений, мы изучали количественные показатели начальной и конечной частей желудочкового комплекса. Результаты исследований показали, что все компоненты ЭКГ при ИМ значительно отклоняются от нормы. Причем по степени отклонения появилась возможность определить общую величину инфарктного поражения, его эпицентр и распространение. Было установлено, что при ИМ нижней или задней стенок сердца в прекардиальных 6 отведениях конечная часть желудочкового комплекса также значительно меняется, что дает основание по локализации и распространению подобных сдвигов предположить как величину и распространенность заднего инфаркта, так и его эпицентр.

Количественное изучение ЭКГ при ИМ дает возможность также определить соотношение патологических отклонений начальной и конечной частей желудочкового комплекса в разных отведениях. Так, в определенных случаях небольшие отклонения начальной части сопровождались значительными отклонениями конечной части, и наоборот. Ясно, что изучение этих соотношений также даст богатую информацию для размышления.

Многократные ЭКГ исследования (до 6 раз) в течение суток на протяжении всего периода нахождения больного в стационаре показали, что патологические отклонения всех зубцов ЭКГ в течение времени подвергаются изменениям, в особенности большая динамичность касалась конечной части желудочкового комплекса ST-T, которая нами была подробно изучена. Результаты количественного анализа показали, что трансформация конечной части желудочкового комплекса ЭКГ при ИМ различной локализации проходит через несколько отчетливых этапов.

При ИМ передней стенки в прекардиальных отведениях наблюдается куполообразное смещение интервала ST вверх, достигающее своего максимума в течение первой недели; далее эти показатели подвергаются обратному развитию, приводя к образованию коронарно-отрицательных зубцов Т, которые достигают своего максимума обычно в конце третьей недели болезни (исключая случаи с аневризмой). Далее наблюдается постепенное уменьшение отрицательного зубца Т, который у разных больных через разные промежутки времени проявляет тенденцию к нормализации. При задних локализациях ИМ отмечалась обратная картина: комплекс ST-T в прекардиальных отведениях в течение первой недели снижался, затем наблюдалось его повышение до максимума в конце третьей недели с дальнейшим постепенным возвращением к норме.

Определенная динамичность наблюдалась также и при изучении начальной части желудочкового комплекса, причем со стороны зубца Q более выраженная, чем со стороны зубца R. Результаты количественного анализа показали, что зубец Q то увеличивался, то уменьшался, пока достигал своего максимума примерно к концу третьей недели болезни. Имея показатель, характеризующий изменчивость процесса, мы получили возможность сопоставить динамичность начальной и конечной частей желудочкового комплекса, а также все это с клиническими проявлениями течения и исходами болезни.

Наблюдения показали, что выраженная изменчивость конечной части желудочкового комплекса во многих случаях идет параллельно с увеличением размеров зубца Q. Причем, высокая динамичность этих зубцов наблюдается у больных с тяжелым течением и неблагоприятным исходом болезни.

Подробный анализ сопоставления кривых различных частей ЭКГ, а также с клиническим течением и исходом болезни явно указывал на то, что в различных частях сердечной мышцы происходили определенные процессы, приводящие в результате к возникновению и развитию новых некротических очагов. Нами было установлено, что во многих случаях трансмуральных и обширных ИМ возникновение крупных очагов происходит в результате слияния разновремененно возникших мелких очагов некроза [19,22-25]. В дальнейшем наши наблюдения были подтверждены и другими исследованиями [2,3-5, 8,9,13,27,28].

Мы пришли к выводу, что возможность подробно анализировать каждое отведение, должна содействовать получению более широкой информации, если увеличить количество прекардиальных отведений. Нами были проведены работы по 18 грудным прекардиальным отведениям (3 ряда по 6 отведений). Но так как примерно в это время Магосо и Braunwald предложили 35 прекардиальных отведений для картирования, мы в дальнейших исследованиях применяли эти отведения.

Предложенный нами метод изучения ЭКГ в множественных прекардиальных отведениях открывает новые возможности для повышения информативности ЭКГ метода при инфаркте миокарда [23,25], а также и для динамического наблюдения за изменением размеров очага поражения в процессе заболевания.

При одновременном анализе особенностей клинического течения ИМ и количественных изменений компонентов ЭКГ было выявлено, что в большинстве случаев чем больше степень изменений Q, R, ST-T, тем выраженной начальные проявления болезни, выше коэффициент динамичности R, а чем больше окончательная величина ИМ, тем неблагоприятней исход болезни.

Поскольку самой динамичной частью ЭКГ является желудочковый комплекс ST-T, то сопоставление конечной части его с клиническим течением имеет важное значение. Наблюдения показали, что чем короче фаза формирования "коронарных" отрицательных зубцов Т и меньше ее величина, тем благоприятней течение и исход болезни. Динамическое изучение ЭКГ предложенным методом позволило выявить особенности клинического течения и исхода ИМ в случаях с различными соотношениями отклонений от нормы начальной и конечной частей желудочкового комплекса.

Анализ полученных данных показал, что в 18,5% случаев большая динамичность компонентов ЭКГ сопровождается увеличением окончательных величин отклонений от нормы Q, R, ST-T, то есть наблюдается отсутствие соизмеримости между Q, R, ST-T в начале болезни и в конце, а также первых проявлений с клиническим течением и исхо-

дом, что, по нашему мнению, указывает на распространение ИМ с увеличением окончательных размеров очага поражения. В 25% случаев трансмурального поражения относительно малый вольтаж комплексов QS, сочетающийся с резкими изменениями со стороны R и малыми со стороны ST-T с низкой динамичностью всех компонентов ЭКГ, сопровождается тяжелейшим клиническим течением болезни с неблагоприятным исходом и, по всей вероятности, объясняется поражением не только данного участка, но и всей сердечной мышцы. У этих больных наблюдается высокая летальность.

Таким образом, наблюдения показали, что об образовании новых очагов при ИМ можно судить по изменениям зубца Q и зубца R, причем их конечные результаты имеют важное значение. В подобных случаях изменения конечной части желудочкового комплекса ST-T отображают процессы, происходящие в зоне некроза и в перинфарктной зоне. Если динамика болезни мало меняется, то динамичность ST-T, по нашим наблюдениям, отражает процессы, происходящие в перинфарктной зоне, не приводящие к увеличению некротического очага по сравнению с исходными данными.

Следовательно, динамическое изучение ЭКГ в множественных прекардиальных отведениях методом амплитудно-временных интегралов показало, что учет соотношений начальной и конечной частей желудочкового комплекса при различной их изменчивости имеет важное значение в выяснении патофизиологических процессов, происходящих при трансформации инфарктного очага.

Проведенные нами исследования позволяют более полно оценить повреждение сердечной мышцы при ИМ и проследить за ее динамикой в целом, однако вопроса отделения некротического очага от перинфарктной зоны они фактически не решают. Как уже было сказано выше, этот вопрос исключительно важный, и без его решения невозможно не только более или менее точное определение величины некроза, но и динамическое наблюдение за перинфарктной зоной для организации контролируемой и корригируемой терапии с целью ограничения конечных размеров ИМ и оказания благоприятного воздействия на интактные отделы миокарда.

Для изложения нашего подхода к решению этого вопроса мы считаем необходимым проанализировать существующее представление о происхождении патологических ЭКГ-феноменов при ИМ. Эти феномены касаются как начальной (Q, R), так и конечной (ST-T) частей желудочкового комплекса. Возникновение патологического зубца Q в настоящее время рассматривается как результат образования некротического очага в толще миокарда, благодаря чему этот участок не генерирует электрические импульсы и как окно передает на периферию внутрижелудочковый потенциал в виде QS зубца. Известно, что внутрижелудочковая ЭКГ, регистрируемая с помощью зондов, выглядит именно как широкий и глубокий зубец QS. Таким образом, чем больше толщина некротизированного участка, тем больше выражен зубец QS, а чем большее распространение имеет инфарктный очаг, тем в больших отведениях он наличествует. Следовательно, зубец QS — явный признак некроза.

Зубец R является результатом генерации электрических импульсов кардиомиоцитами: чем больше они повреждены, тем более выражены изменения зубца R, который может уменьшаться и даже полностью отсутствовать. Подобное поражение кардиомиоцитов может быть результатом как некроза, то есть гибели клеток, так и их повреждения в результате ишемической дистрофии или метаболических расстройств.

Конечная часть желудочкового комплекса ST-T — наиболее чувствительная часть ЭКГ, которая реагирует на все происходящие сдвиги в сердечной мышце. Комплекс ST-T меняется как при некрозе, так и при повреждениях различной глубины, а также при преходящих ишемиях. Естественно, механизм появления этих расстройств бывает разный. Здесь и нарушения реполяризации, и появление повреждения, а также нарушение равновесия процессов реполяризации между различными участками поврежденных и неповрежденных частей сердечной мышцы. Следовательно, отклонения конечной части желудочкового комплекса носят сложный и комбинированный характер.

Исследуя ЭКГ во множественных отведениях при ИМ, мы, фактически, встречаемся с комбинацией этих трех компонентов расстройств (QS, R, ST-T). Имея возможность количественно рассматривать эти три компонента в отдельности, а также сравнить их с

должными величинами, определяя степень их отклонения от нормы, мы разработали и предложили новую концепцию дифференцированного определения поражения сердечной мышцы при ИМ [26]. Суть этой концепции заключается в разделении всех возможных поражений сердечной мышцы на три класса:

I класс — когда отсутствует отклонение от нормы со стороны Q, R зубцов и имеет место только явное отклонение конечной части желудочкового комплекса ST-T.

II класс — когда зубец Q отсутствует, но имеется отклонение в сторону уменьшения от нормы зубца R с патологическими отклонениями конечной части желудочкового комплекса ST-T.

III класс — когда имеется наличие QS (Q) патологического зубца в комбинации с отклонениями R, ST-T.

Эти три класса нами интерпретируются следующим образом:

I класс — ишемия без некроза и без повреждения кардиомиоцитов;

II класс — ишемия с повреждением или небольшие некротические очаги с явлениями поражения кардиомиоцитов (некробиоз или бионекроз — переходные состояния);

III класс — это несомненный ИМ.

Имея нормальные величины зубцов Q, R, комплекса ST-T в 35 прекардиальных отведениях, получаем возможность определить величину отклонения от нормы для каждого зубца в мм².

Указанные величины отображены как в цифрах, так и символах. При сумме отведений различных классов вычисляется общий балл патологического отклонения. Таким образом, пользуясь возможностью отдельно рассмотреть компоненты ЭКГ, реагирующие при инфарктном поражении мышцы, мы можем их разделить на три категории (рис.1).

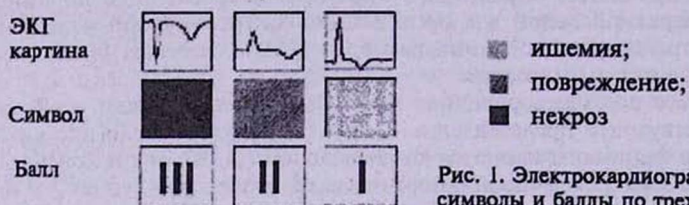


Рис. 1. Электрокардиографические сдвиги, символы и баллы по трехбалльной шкале оценки при инфаркте миокарда

Исследуя 35 прекардиальных отведений с этих позиций количественно по амплитудно-временным интегралам, анализируя различные компоненты ЭКГ, мы можем построить ЭКГ инфарктного поражения в каждом конкретном случае по трем вышеописанным категориям, основываясь на классах отклонений ЭКГ (рис.2).

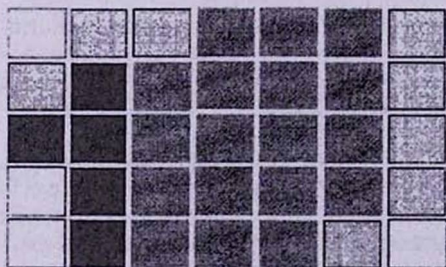


Рис. 2. Карта поражения инфарктного очага по трехбалльной шкале при прекардиальном картировании в 35 отведениях.

Руководствуясь описанной методикой, представляется возможность разделять распространение некротического очага, выявить его эпицентр (или эпицентры), изучить величину и форму зоны повреждения, величину и распространенность ишемии и интактных очагов миокарда. Эта новая информация дает также возможность выявить соотношение между разными зонами и при многократных исследованиях изучить их динамику. Установлено, что эти зоны очень динамичны во времени и под воздействием

различных лечебных агентов подвергаются многочисленным изменениям, а также очень чувствительны.

Наблюдения показали, что большая информативность такой методики анализа наблюдается не только при ИМ передней локализации, но и при локализациях на нижней и задней стенках сердца. В этих случаях фактически вся передняя стенка является перифокальной зоной, и по распространенности и локализации подобных изменений можно с большой достоверностью судить не только об эпицентре некроза задней стенки, но и его локализации и динамике.

Описанная методика дает возможность определить все три зоны повреждения, четко их разграничить, выяснить их соотношения и проследить за динамикой. Однако необходимо признать, что такое деление на три зоны довольно схематично и часто грубо отображает действительное положение дел. Ведь величина патологически отклоненных зубцов (например Q и T), колеблется от 5 до 50 мм², а зубца R — от 4 до 20 мм². Выражение такого большого разброса только символом грешит большой неточностью. Исходя из этого, мы каждый класс ЭКГ отклонений предлагаем разделить на три степени отклонения от нормы: зубец Q — I степень — от 4 до 12 мм², II степень — от 13 до 20 мм², III степень — 21 мм² и более. Зубец R — I степень — от 4 до 8 мм², II степень — от 9 до 12 мм², III степень — от 13 мм² и более. Комплекс ST-T — I степень — от 4 до 12 мм², II степень — от 13 до 20 мм², III степень — 21 мм² и больше (рис.3).

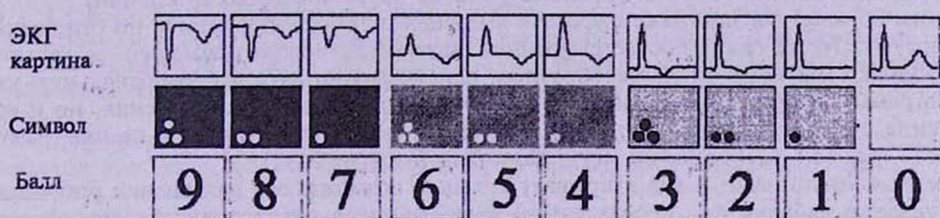


Рис. 3. Электрокардиографические отклонения, символы и карта происшедших сдвигов по девятибалльной шкале оценки

Различная степень отклонения зубца Q объясняется тем, что размеры некроза по глубине имеют различные вариации и, когда снимается ЭКГ с эпикардиальной проекции, не вся толща сердечной мышцы проводит внутрижелудочковый потенциал QS равномерно. Здесь необходимо учитывать, что некротический очаг в подавляющем большинстве случаев имеет форму конуса, обращенным основанием к эндокарду. Это объясняется тем, что коронарные сосуды проникают в сердечную мышцу со стороны эпикарда и дают многочисленные мелкие ответвления в сторону эндокарда. Поэтому при закупорке коронарного сосуда площадь некроза в субэндокардиальной области бывает больше, чем в субэпикардиальной поверхности. Таким образом, внутрижелудочковый потенциал к поверхности сердца не всегда проходит через некротическую зону, а частично на пути к электроду встречает перинфарктную зону. Изменения колебания отклонения от нормы зубца R являются результатом различного характера как повреждений (некроз, дистрофия, ишемия), так и количества клеток, вовлеченных в патологический процесс. Колебания отклонения ST-T, как уже было сказано, носят более сложный характер и отражают степень выраженности уже описанных изменений.

Для отображения всей этой картины по 35 отведениям мы применили три степени выраженности для каждой зоны повреждения. Одновременно считаем целесообразным количественно отобразить различные формы этих патологических отклонений по 9-балльной системе, где здоровые участки отмечаются нулевым баллом, зоны ишемии — 1, 2, 3, зоны повреждения — 3, 5, 6, зоны некроза — 7, 8, 9 баллов (рис. 4).

Такая система оценки баллами дает возможность охарактеризовать как общеперикардиальное поражение сердечной мышцы в целом, так и каждой зоны в отдельности по глубине и распространенности процесса.

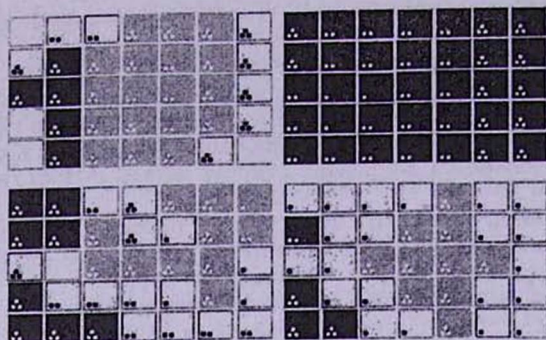


Рис. 4. Карты поражений 4 случаев ИМ передней стенки сердца по девятибалльной шкале оценки

Как видно из примеров, применяя 9-балльную систему, удаётся намного более выпукло выявить разнообразие сочетаний и распространений различных зон поражения. Умножая количество баллов на количество отведений, можно одним интегральным показателем в каждом конкретном случае отобразить степень инфарктного поражения, причем руководствоваться при этом тем, что максимальное поражение составляет 315 баллов (максимальный балл — 9, умноженное на 35 прекардиальных отведений).

Таким образом, можно даже выразить в процентах общее поражение по отношению к максимуму. То же самое соответствующим образом возможно применить отдельно к зонам. Однако мы находим целесообразным одновременно дать и прекардиальную кардиотопограмму, что дает возможность не только выявить степень поражения, но и распределение патологического процесса по всей поверхности (так как иногда разные сочетания трех зон с вариациями могут дать один и тот же балл).

Предложенный нами метод открывает большие возможности для оценки результатов динамического наблюдения, проследить за теми сдвигами, которые происходят в каждой зоне, а также переход одних зон в другие, в том числе и под воздействием различных медикаментозных средств (рис. 5).

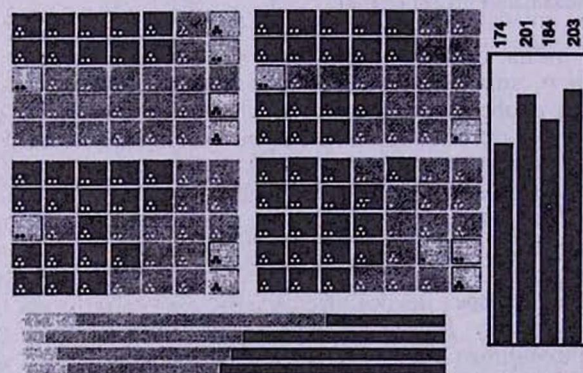


Рис. 5. Динамика изменений карты поражения по символам и баллам у одного и того же больного в разные периоды болезни при инфаркте миокарда передней стенки сердца

Описанная методика была признана изобретением и защищена авторским свидетельством (приоритет изобретения 1987 г., авторское свидетельство № 1572508, 1990 г.).

В заключение необходимо отметить, что этот метод несмотря на его информативность и новые большие возможности изучения инфарктного поражения сердечной мышцы очень трудоемок. Для широкого применения на практике этого метода крайне необходимо компьютерное исполнение всех вычислений и оценки результатов.

Нами в настоящее время ведется энергичная работа в этом направлении, и есть надежда, что в ближайшее время программа эта будет осуществлена, а предложенный нами метод получит широкое распространение.

Поступила 10.09.00

**ՄՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՍԻՏԱՄԱԿԱՆ ԻՆՖԱՐԿՏԻ,
ՆՐԱՆ ՀԱՐՈՂ ՏԵՂԱՄԱՍԵՐԻ ՄԵԾՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՇԱՐԺԸՆԹԱՑԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ
ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ ՆՈՐ ՄԵԾՈՂԻ ՄԱՍԻՆ**

Ռ. Պ. Ստամբոլցյան

Մրտի իշեմիկ հիվանդության ժամանակ սրտամկանի ինֆարկտային (ՄԻ) օջախի մեծության և խորության որոշումը, չնայած ունի մեծ տեսական և գործնական նշանակություն, մինչև օրս դեռ չի գտել իր բավարար լուծումը:

Մեր կողմից մշակված և առաջարկված է էլեկտրասրտագրի քանակական կողավորման նոր ինտեգրալ մեթոդ, որի էությունը կայանում է նրանում, որ չափվում են էլեկտրասրտագրի ամպլիտուդա-ժամանակային մեծությունները, ըստ որում փորձային կոմպլեքսի ST-T հաղվածը ընդունվում է որպես մի ամբողջականություն և հաշվի է առնվում նրա ինտեգրալը: Մեր կողմից մի մեծ խումբ երկու սեռի և տարբեր տարիքի առողջ մարդկանց մոտ այդ մեթոդով որոշված են ինտեգրալների նորմալ մեծությունները: Ունենալով առողջ մարդկանց այդ ցուցանիշները նշված մեթոդը կիրառել ենք սրտամկանի ինֆարկտի մեծությունը որոշելու համար: Մեթոդը համարվել է գյուր և պաշտպանված է համապատասխան արդյունագրով (N 1572508, 1987թ. ք. Մոսկվա):

Մեթոդի էությունը կայանում է նրանում, որ ՄԻ ժամանակ 35 կոծքային արտածումներում որոշվում են Q, R արամիկների և ST-T բաղադրամասի ինտեգրալները, ապա ստացված մեծությունները համեմատվում են նորմայի հետ և որոշվում է նրանց տարբերությունը: Ելնելով այն բանից, որ ՄԻ ժամանակ դիտվում են Q արամիկի փոփոխություններ, փորձառում է R արամիկը, ինչպես նաև բազմապիսի փոփոխություններ են առաջանում ST-T-ի կողմից, մենք առաջարկում ենք փոփոխությունների այդ ամբողջ խումբը բաժանել 3 դասի:

1 դաս. երբ փոփոխությունները միայն վերաբերվում են ST-T-ին

2 դաս. ST-T-ի փոփոխություններին միանում է նաև R արամիկի փոքրացումը

3 դաս. երբ առկա են Q, R արամիկների և ST-T բաղադրամասի փոփոխությունները միասին:

Այս 3 դասերը 35 կոծքային արտածումներում մեր կարծիքով պայմանականորեն խոսում են հետևյալ փոփոխությունների մասին. 3-րդ դասը՝ սրտամկանի նեկրոզ (մեռուկ), 2-րդ դասը՝ իշեմիկ վնասում, 1-ին դասը՝ իշեմիա:

Ավելի լիարժեք այս փոփոխությունները արտահայտելու համար մենք ամեն մի դասը բաժանում ենք 3 ենթադասի ըստ նրանց արտահայտվածության չափի և արտահայտում ենք բալերով. 1 դաս 1-3, 2 դաս 4-6, 3 դաս 7-9:

Ղեկավարվելով վերը նշված ցուցանիշներով մենք առաջարկում ենք կազմել ախտաբանական պրոցեսի քարտեզ, որտեղ արտահայտված են նեկրոզի օջախները, նրանց տարածվածությունը, արտահայտվածությունը և տեղակայումը, ինչպես նաև նույն իշեմիկ վնասման և իշեմիայի վերաբերյալ: Այս ախտաբանական պրոցեսի գոմարելով մենք ստանում ենք պաթոլոգիական պրոցեսի քանակական արտահայտությունը:

Պաթոլոգիական պրոցեսի քանակական արտահայտությունը բացում է նոր հնարավորություններ որոշելու ինֆարկտային օջախի մեծությունը, տեղաբաշխումը և խորությունը, նրա շուրջը տեղի ունեցող փոփոխությունների բնույթը, իսկ սա հնարավորություն է ստեղծում պարբերաբար կատարված հետազոտությունների միջոցով գաղափար կազմել պաթոլոգիական պրոցեսի ընթացքի վերաբերյալ՝ զննահարելով բուժման արդյունավետությունը, որն անկասկած ունի մեծ տեսական և գործնական նշանակություն:

**ON THE NEW METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE SIZE AND DYNAMICS
OF INFARCTION FOCUS AND PERIINFARCTION ZONES IN ISCHEMIC HEART DISEASE**

R.P. Stamboltsian

In ischemic heart disease (IHD) determination of the size, depth and extend of the myocardial infarction has a great theoretical and practical significance. This problem up to nowadays has not been successfully solved.

For this purpose we have worked out, studied and proposed a new integral method of quantitative coding of electrocardiogram, based on measuring of amplitude-time integrals of ECG waves. The novelty of the method is in the fact that the final part of ST-T ventricular complex is considered as a single whole and its integral is taken into account. By this method the normal integral indices of a great number of practically healthy persons of both sexes and different age groups have been studied. Having individual norms of integral indices it has become possible to use the method for determination of the size of the infarction focus.

The method is based on determination of Q, R waves and ST-T complex integrals in 35 precordial leads and calculation of the degrees of their deviation from norm. As in case of myocardial infarction a pathologic Q wave, a decrease of R wave, as well as pathologic shifts of ST-T complex are observed, we suggest to distinguish the following 3 classes of these deviations:

I class — deviations of ST-T complex only;
 II class — deviations of ST-T complex accompanied by decrease of R wave;
 III class — presence of all three elements of pathologic change of Q, R waves and ST-T complex.

According to these shifts in 35 precordial leads there are determined the necrosis regions (III class); regions of lesion (II class) and ischemia (I class). For complete picture of the pathologic processes each class is divided into 3 subclasses, dependent on the degree of expressiveness and evaluated by marks: 1-3 (I class); 4-6 (II class); 7-9 (III class).

Based on the above mentioned indices a map of lesions is made up showing the localisation of different pathological processes on the anterior wall, their centres and their expressiveness, and on the basis of the sum of all marks one integral figure shows the expressiveness of the pathologic process.

The described quantitative method allows to evaluate the dynamics of the necrosis and perinecrotic processes and to determine the effectiveness of the therapeutic measures taken during treatment of myocardial infarction.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев Я.С.* Оценка размеров и тактика лечения инфаркта миокарда. Тез. Всесоюз. совещания. Томск, 1986, с. 25.
2. *Виноградов А.В., Сычева И.М., Рылова А.К. и др.* Кардиол., 1979, 9, с. 54.
3. *Виноградов А.В., Чекарева Г.А., Арутюнов Г.П. и др.* Кардиол., 1981, 9, с. 14.
4. *Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Глазунов А.С.* Кардиол., 1981, 12, с. 38.
5. *Виноградов А.В.* Кардиол., 1983, 9, с. 5.
6. *Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Гельфонд И.Н. и др.* Кардиол., 1984, 9, с. 31.
7. *Гватуа Н.А., Александрова Л.А., Кравцов В.П. и др.* Кардиол., 1979, 10, с. 22.
8. *Гельфонд И.М., Губерман Ш.А., Котов Ю.Б. и др.* Тер. архив, 1982, 3, с. 64.
9. *Голиков А.П., Полу В.Ю., Рябинин В.А., Берестов А.А.* Тер. архив, 1983, 11, с. 36.
10. *Дорофеева З.З., Рябинина Г.В., Шеремета В.М.* Кардиол., 1977, 12, с. 59.
11. *Максимов И.В., Варваренко В.И., Столяров В.Г.* Оценка размера и тактика лечения инфаркта миокарда. Тез. Всес. совещания. Томск, 1986, с. 77.
12. *Руда М.Я.* Кардиол., 1981, 6, с. 5.
13. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Мат. III отчетной науч. сессии Института кардиологии и сердечной хирургии АМН СССР. Ереван, 1965, с. 203.
14. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Там же, с. 205.
15. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Материалы XIII отчетн. науч. сессии Ереванского государств. медицинского института. Ереван, 1966, с. 157.
16. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Респ. научно-практ. конф. по внедрению результатов науч. исследований в мед. практику. Ереван, 1966, с. 152.
17. *Стамболиян Р.П., Бадалян А.Г.* Мат. III науч. сессии Ин-та кардиологии и сердечной хирургии. Ереван, 1966, с. 22.
18. *Стамболиян Р.П., Григорян Э.М., Бадалян А.Г., Михеялянц Л.М.* Матер. науч. сессии 20-23 сентября, 1967, с. 46.
19. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М. и др.* Новые направления в электрокардиологии. II Междунар. симпозиум по ЭКГ. Ереван, 1973, с. 103.
20. *Стамболиян Р.П. и др.* Тез. докл. III науч.-практ. конф. Ереван, 1978, с. 3.
21. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Тез. докл. X Междунар. симпозиума по электрокардиологии. Ялта, 1979, с. 218.
22. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М.* Планиметрический метод количественного анализа ЭКГ. Ереван, 1981.
23. *Стамболиян Р.П., Драмлян М.Ф., Хлиджян А.Д. и др.* Сб. науч. трудов ЕрМИ. Ереван, 1985.
24. *Стамболиян Р.П., Драмлян М.Ф., Хлиджян А.Д.* XII Междунар. конгресс по ЭКГ. Тез. докл. Минск, 1985, с. 3.
25. *Стамболиян Р.П., Драмлян М.Ф., Михеялянц Л.М.* Кардиология, 1988, 7, с. 21.
26. *Стамболиян Р.П., Михеялянц Л.М., Драмлян М.Ф., Асатрян К.С., Стамболиян П.Р.* V науч.-практ. конф. Тез. докл. Ереван, 1988, с. 15.
27. *Чазов Е.И.* Тер. архив., 1977, 4, с. 3.
28. *Aksenast I., Maroko P.R.* Brit. Heart J., 1977, 39, 764.
29. *Maroko P.R., Libby P., Iynka W.R. et al.* J. Clin. Invest., 1972, 51, 100, p. 2710.
30. *Maroko P.R., Braunwald E.* Ann. Intern. Med., 1973, 79, p. 720.
31. *Smith H.S., Singh B.H., Norsis R.M.* Circulat. Res., 1975, 36, p. 697.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

В.А.Аствацатрян, С.Г.Саргсян, Г.Г.Амарян, Т.Ф.Саркисян, С.С.Арустамян,
А.Г.Саргсян, П.А.Казарян, Р.А.Петросян, А.Г.Закарян, Л.А.Кцоян,
И.Т.Арзуманян

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

Ключевые слова: периодическая болезнь, эпидемиология, этиология, патогенез

Периодическая болезнь (ПБ) продолжает оставаться в центре внимания армянской медицины. Наблюдающийся рост числа больных, более раннее начало заболевания, изменение классической картины клиники, а также данные некоторых генетических исследований о высокой частоте носительства гена, ответственного за развитие ПБ, — все эти факты диктуют настоятельную необходимость продолжения исследований ПБ. С учетом того обстоятельства, что в большинстве случаев заболевание начинается в детском возрасте, особенно актуально изучение ПБ у детей [1].

В течение последнего десятилетия была полностью подтверждена генетическая природа патологии. Ген, вызывающий развитие ПБ, был картирован на коротком плече 16-й хромосомы [2]. Было показано, что ген кодирует белок длиной в 781 аминокислоту и весом 86 кДа. Белок, предположительно кодируемый этим геном, условно назван пиринном или маренострином [3–5]. В настоящее время описано до 23 ассоциированных с ПБ мутаций, однако наиболее часто встречаются 5 типов [6,7]. Показаны этнические особенности типа мутаций [7–10].

Нами ранее также проводились исследования генетических аспектов ПБ, [11,12], которые получили дальнейшее развитие после обнаружения гена ПБ. Генотип больных, а также фенотип-генотипические корреляции были изучены нами у 139 больных детей (данный фрагмент выполнен совместно с генетическим центром АН РА). Выявление мутации проводилось методом экстракции ДНК с последующей амплификацией с помощью PCR. У 46 больных детей (33.1%) обнаружены гомозиготные формы, из них чаще встречался вариант М694V/М694 (44 больных) и значительно реже — М680I/М680 (2 случая). У 79 детей (56.8%) были обнаружены сложные гетерозиготы (М694/М680I, М694V/В726А, М680I/В726А и др.); у 8 больных (6.5%) — гетерозиготные формы и у 5 больных (3.6%), несмотря на наличие яркой клинической картины, мутаций обнаружить не удалось.

При гомозиготной форме ПБ чаще встречалась наследственная отягощенность (79%); заболевание манифестировало значительно раньше (89% случаев) — до 3-летнего возраста, наблюдалась исключительно смешанная форма ПБ. При сложных гетерозиготных формах частота наследственной отягощенности была достоверно меньше и колебалась от 35 до 56%. Достоверно был выше возраст манифестации. Торакальная форма превалировала при типе мутации М680I/В726А. Показано, что М694V как в гомозиготной, так и в гетерозиготной форме относительно чаще приводит к развитию амилоидоза. Знание варианта мутации позволяет в дальнейшем проводить коррективную колхицинотерапию.

Изучение распространенности ПБ всегда вызывало большой интерес, в частности отмечалось влияние средовых факторов на развитие и течение заболевания [13]. С целью изучения воздействия средовых факторов на развитие и течение ПБ различными методами (сплошной опрос, исследование обращаемости, анализ данных больничной регистрации) нами оценивалась частота патологии у детей из различных регионов Армении. Установлено, что распространенность ПБ в детской популяции различных регионов республики крайне неравномерна, колеблется от 1:700 до 1:5000. В частности, наибольшие

значения отмечены в Севанском регионе, а из бывших административных районов наибольшее значения были отмечены в высокогорном Арагацском районе республики. Относительно чаще болеют ПБ дети из сельских районов. С одной стороны, разница в частоте ПБ может быть объяснена историческим распределением мутаций. В то же время корреляционный анализ данных распространенности с рядом климато-географических характеристик регионов и районов республики показал высокую достоверную степень корреляции с такими факторами, как степень инсоляции, средняя скорость ветра и высота над уровнем моря. Множественный регрессионный анализ показал, что климатическими факторами может быть объяснено до 85% разности в распространенности ПБ в регионах республики [14].

С целью оценки влияния климата на течение ПБ нами проводился направленный сбор анамнестических и катamnестических данных у больных детей. Опрос 97 больных показал, что у 20.6% детей в анамнезе не было периода относительно длительного (более месяца) проживания в иной климатической зоне. Среди остальных детей ровно половина отметили изменение течения заболевания при переезде в иную климатическую зону. При этом практически у всех детей (за исключением одного ребенка) отмечена следующая закономерность: усиление тяжести и частоты приступов при перемещении в более солнечную, относительно более высокогорную зону и, наоборот, — ослабление приступов при переезде из такой зоны в более благоприятную. Выявление средового влияния на манифестацию и течение ПБ позволяет рекомендовать больным ПБ, а также представителям группы риска выбор места жительства и отдыха с учетом климато-географической характеристики региона. Рекомендуется ограничивать пребывание больных детей под прямыми солнечными лучами и в условиях сильного ветра.

Нами были определены некоторые клинико-эпидемиологические характеристики у 523 больных ПБ детей. Заболевание у мальчиков встречается в 1.5 раза чаще, относительно чаще наблюдается торакальная форма ПБ. Поражение перикарда встречалось в 47% случаев, относительно чаще у мальчиков. Средний возраст манифестации заболевания у выборки в целом составил 3.75 лет. Почти в 60% случаев заболевание начиналось в течение первых трех лет жизни. ПБ у девочек манифестировала достоверно раньше. Различные стадии нефропатии наблюдались в 16.15 % случаев; у девочек данное осложнение встречалось достоверно в 1.5 раза чаще. Анализ данных родословных больных детей (97 случаев) показал, что примерно в 28% случаев родители и предки больных детей (до 4-го поколения) были родом из одного села. В 42% случаев из одной местности предки были по одной — материнской или отцовской — линии. В 30% случаев не наблюдалось никакой закономерности. В родословных больных не отмечено превалирования какого-либо другого заболевания.

Использование ряда статистических многомерных методов анализа (корреляционный, многофакторный, кластерный), сравнение с данными контрольной группы позволило выявить ряд факторов, возможно, способствующих ранней манифестации заболевания и тяжелому течению ПБ. К ним относятся великовозрастность родителей (67.2%), особенно отца (47.1%), и большая разница в возрасте родителей (36.4%). Выявлено, что у детей, больных ПБ, достоверно больше был срок грудного вскармливания [15]. Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод, что некоторые средовые факторы имеют определенное значение в развитии и течении ПБ. Данная закономерность имеет место не при всех вариантах заболевания, вероятнее всего — при определенном типе мутаций, гетерозиготном варианте [16].

Одной из предполагаемых функций пирина является угнетение воспаления в нейтрофилах [5]. Некоторые особенности ферментативного спектра лейкоцитов описывались и ранее [17]. Нами по методике Р.П.Нарцисова [18] впервые определялись цитохимические характеристики лейкоцитов крови у детей. Исследовались такие показатели, как щелочная и кислая фосфатаза нейтрофилов крови, миелопероксидаза, кислая фосфатаза лимфоцитов и сукциндегидрогеназа. Было исследовано 85 больных ПБ и контрольная группа из 110 детей. Полученные результаты были обработаны с применением критериев достоверности Стьюдента; также были использованы многофакторный и дискриминантный анализ. В результате было показано, что в течении ПБ имеет место процесс

дегрануляции, который выражается резким снижением активности миелопероксидазы во время приступа (202.0 — 166.0, $p < 0.001$). Данный процесс обратим, и равновесие восстанавливается в постприступный период. В ходе приступа отмечено выраженное снижение активности сукциндегидрогеназы (13.6 — 7.5; $p < 0.001$), что говорит о больших энергетических затратах во время приступа. Другие показатели, как кислая и щелочная фосфатаза нейтрофилов, кислая фосфатаза лимфоцитов во время приступа, наоборот, достоверно ($p < 0.005$) возрастают. Данная цитохимическая характеристика достоверно отличается от показателей контрольной группы, однако имеется определенное сходство с таковой при панкреатитах, что указывает на возможную патогенетическую общность этих заболеваний. Цитохимические показатели имеют определенные особенности при разных клинических вариантах ПБ — в частности, наибольшие сдвиги имели место при абдоминальной, а наименьшие — при торакальной форме патологии. Сдвиги имеют более выраженный характер у мальчиков; на их глубину достоверно действует длительность заболевания и частота приступов. Развитие амилоидных осложнений также адекватно отражается на цитохимических показателях, при этом глубина сдвигов не зависит от периода заболевания. Наличие сопутствующей патологии также отражается на степени изменения показателей, при этом наибольшие сдвиги отмечаются вновь при панкреатопатиях. Таким образом, проведенные исследования подтверждают достаточно своеобразный характер изменения цитохимических показателей при ПБ.

У больных ПБ был изучен спектр мембранных фосфолипидов (ФЛ), уровень активности фосфолипазы A_2 , скорость перекисидации липидов (ПОЛ) эритроцитарных мембран (фрагмент выполнен совместно с Гематологическим центром МЗ РА). Данные показатели изучены у 98 больных детей в разные периоды заболевания, при наличии сопутствующей патологии, осложнений ПБ, на фоне колхицинолечения, а также комбинированного лечения ПБ колхицином и тиосульфатом натрия. Определение мембранных фосфолипидов проводилось методом тонкослойной хроматографии [19] в модификации П.А.Казаряна [20] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС. Активность фосфолипазы A_2 определялась методом спектрофотометрии [21,22]. Активность ПОЛ определялась по выходу малонового диальдегида [23]. Полученные результаты были обработаны с применением критериев достоверности Стьюдента. Установлено значительное снижение содержания фосфатидилхолинов, полиглицерофосфолипидов и увеличение фосфатидных кислот. Выявлено, что при ПБ имеет место повышение концентрации цитотоксических веществ — лизофосфатидилхолинов, что в свою очередь способствует повышению активности фосфолипазы A_2 . Отмечено также повышение активности скорости перекисидации липидов. Имеется прямая корреляция между повышением указанных показателей и степенью тяжести заболевания. При осложнении ПБ амилоидной нефропатией отмечены значительные нарушения метаболизма ФЛ, почти трехкратное увеличение активности фосфолипазы A_2 и ПОЛ. Применение колхицина характеризуется определенной нормализацией уровня большинства фракций мембранных фосфолипидов, активности фосфолипазы A_2 и ПОЛ, особенно при неосложненных формах ПБ. Полученные результаты свидетельствуют о значимом участии нарушений обмена фосфолипидов в патогенезе ПБ [24]. Об этом свидетельствует также и то, что применение колхицина приводит к нормализации указанных показателей [25].

С целью определения иммуногенетических характеристик крови при ПБ изучались различные системы крови, в частности эритроцитарные — O, A, B, AB, M, N; P, p, D, d, E, 4e, K, k, Le^a, Le^b и сывороточные — Gm^a, Gm^b, Gm^x, Inv-антигены (фрагмент выполнен совместно с Гематологическим центром МЗ РА). В качестве контрольной группы были использованы данные В.М.Нерсисян по армянской популяции [26]. Иммуногенетические исследования проведены у 125 больных; эритроцитарные системы определялись непрямой реакцией Кумбса, а сывороточные — реакцией ингибиции гематтотиннации. Исследования 6 эритроцитарных систем (ABO, MN, Rh-Hr, Pp, Kell-Chellano, Lewis) показали, что частота большинства эритроцитарных антигенов у больных ПБ практически не отличается от показателей общей популяции. Гетерозиготный фенотип АВ встречался в 2.5 раза чаще чем у здоровых (20.2% против 8.0% в контрольной группе; $p < 0.001$). Достоверно чаще встречался также гетерозиготный MN фенотип: (73.6 против 58.5% в кон-

троле, $p < 0.001$). Результаты изучения сывороточных систем у больных показали, что антиген Ipu выявлялся чаще (29.1 против 16.7% в контроле), однако разница была недостоверна ($p > 0.05$). У больных достоверно чаще встречался антиген Gm⁺ (39,11 против 18,2% в контроле; $p < 0.001$). Кроме антигена Gm⁺, достоверно чаще встречался антиген Gm⁺ (29.3 против 11.7% в популяции; $p < 0.02$). Таким образом, нами установлена специфичная иммуногенетическая картина систем крови при ПБ. Выявляемость указанных фенотипов может рассматриваться как иммуногенетический маркер предрасположенности к ПБ [27].

В ранее проведенных исследованиях отмечалось изменение активности катехоламинов в генезе воспаления при ПБ [28]. С целью определения характера нейроиммунных взаимоотношений и вегетативной системы при ПБ проведено изучение некоторых показателей иммунной системы у 78 детей — уровня Т-лимфоцитов, а также адренергической чувствительности лимфоцитов. Уровень Т-клеток определялся по методике Jojtm и Jondal [29,30]. Для определения адренорецепторной чувствительности полученные из крови больных Е-лимфоциты инкубировались со салбутамолом в концентрации 10^{-5} и 10^{-6} м. В результате исследований установлено, что в межприступном периоде и на высоте приступа относительное количество Т-лимфоцитов в крови не меняется (59.4 и 56.1% соответственно), а непосредственно после приступа их количество снижается до 53.5%. β_2 -адреномиметик салбутамолом, в отличие от периода приступа, в межприступном периоде приводит к угнетению Е-розеткообразования. Ингибирующий эффект салбутамола взаимосвязан с некоторыми из клинических показателей — видом приступа, выраженностью лихорадки, полом ребенка и рядом других факторов. Применение колхицина приводит к нормализации адренорецепторной чувствительности Т-лимфоцитов к используемому адреномиметику. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о своеобразном типе взаимосвязей между иммунной (клеточной) и вегетативной системами при ПБ [31].

Лечение ПБ колхицином прочно вошло в практику современной медицины [32,33]. При условии длительного назначения данного препарата особенно важен подбор оптимальных доз и катamnестические наблюдения. Диспансерное наблюдение в республиканском детском центре ПБ, в частности анализ 234 случаев назначения колхицина детям в возрасте от 2 до 15 лет, показало, что стойкий эффект при назначении колхицина наблюдался в 65.8% случаев; в 32.4% случаев эффект можно было оценить как относительный (единичные абортированные проявления заболевания — кратковременная абдоминалия, лихорадка и др); у 1.8% больных наблюдалась резистентность к колхицину. Суточная доза колхицина составила в расчете на кг массы 0.01–0.05 мг, а по возрастам — до 3 лет — 0.15–0.3; 3–7 лет — 0.3–0.6; 7–10 лет — 0.6–0.9; 10–15 лет — 0.9–1.2. В случае развития нефропатии доза составляла 1.2–1.8 мг. Побочные эффекты от назначения колхицина (диспептические явления, аллергическая сыпь, алопеция) наблюдались весьма редко. В случаях осложнения течения ПБ панкреатопатией эффективность лечения усиливалась при одновременном назначении колхицина и тиосульфата натрия [34,35].

В заключение следует отметить, что высокая частота ПБ в армянской популяции, пожизненное инвалидизирующее течение, возможность развития необратимой амилоидной нефропатии — все это обуславливает значение своевременной диагностики, патогенетически обоснованных оптимальных форм лечения и диспансерного наблюдения больных ПБ детей.

Поступила 06.09.00

ԵՐԵՄԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ՊԱՐԱԵՐԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱՃԱՐԱԿԱՐԱՆՈՒԹՅԱՆ, ԾԱԳՈՒՄՆԱԲԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱԽՏԱԾՆՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՎԻՑ ՀԱՐՑԵՐԸ

Վ.Ա.Աստվածատրյան, Ս.Գ.Սարգսյան, Գ.Գ.Ամարյան, Թ.Ֆ.Սարգսյան,
Ս.Ս.Առուստամյան, Հ.Գ.Սարգսյան, Պ.Ա.Հազարյան, Ռ.Ա.Պետրոսյան, Ա.Հ.Զաքարյան,
Լ.Ա.Կծոյան, Ի.Տ.Արզումանյան

Ներկայացվող աշխատանքի նպատակն է եղել բացահայտել պարբերական հիվանդության (ՊՀ) ժամանակ գենոտիպ-ֆենոտիպային կորելացիաները, արտաքին ազդակների հնարավոր մասնակցությունը ՊՀ զարգացման մեջ, ինչպես նաև ցույց տալ ախտաճանաչման որոշ օրակների դերը, ինչպես նաև ներկայումս կիրառվող բուժման ձևերի արդյունավետությունը: ՊՀ տառապող 139 երեխաների գենոտիպի վերլուծությունը

ցույց է տվել, որ նրանց մոտ-հանդիպում են հետևյալ տարբերակները 44 երեխաների մոտ նկատվել է հոմոզիգոտ M694V մուտացիա, 79 հիվանդի մոտ մեկ բարդ հետերոզիգոտ մուտացիա, 8-ը եղել են հետերոզիգոտ մեկ մուտացիայի առումով, իսկ 5-ի մոտ մուտացիա չի նկատվել: M694V մուտացիայի դեպքում նկատվել է հիվանդության առավել ծանր ընթացք և հիվանդության վաղ սկիզբ, առավել հաճախ հանդիպել է ընտանիական անամնեզ: ՊՆ կոմբային ձևով հիվանդների շրջանում հարաբերականորեն գերազանցում էր M680I/V726A երկակի մուտացիա:

ՊՆ հաճախականության հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՊՆ հայաստանի տարբեր շրջանների երեխաների մոտ հանդիպում է տարբեր հաճախականությամբ: 1:5000-ից մինչև 1:700: Կորելացիոն վերլուծության արդյունքում ի հայտ են եկել դրական ստույգ կորելացիաներ որոշ կլիմայական գործոնների հետ, որոնցից են արևափայլի տևողությունը, քամու միջին արագությունը և տվյալ գոտու բարձրությունը ծովի մակերեսից: ՊՆ հարաբերականորեն առավել հաճախ հանդիպել է գյուղական վայրերում բնակվող երեխաների շրջանում, իսկ հարցված 97 երեխաների ծնողներից պարզվել է, որ 28 դեպքում էլ ծնվել է, որ իրենց նախնիները մինչև 4-րդ սերունդ ծագումով նույն գյուղից են եղել: ՊՆ ժամանակ որոշ ռիսկի գործոնների նշանակության հետազոտությունը ցույց է տվել, որ այդպիսին կարող են համարվել ծնողների բարձր տարիքը, ծնողների տարիքային տարբերությունը, կրծքի կաթով կերակրման տևողությունը:

Ներկայումս ենթադրվում է, որ պիրինը հանդիսանում է նեյտրոֆիլներում բորբոքման ինհիբիտոր: ՊՆ ժամանակ լեյկոցիտների հատիկագերծման գործընթացը գնահատելու նպատակով իրականացվել են ցիտոքինիական հետազոտություններ: Հաստատվել է նեյտրոֆիլների հատիկագերծման մասնակցությունը ՊՆ ախտաձևության մեջ: ՊՆ տառապող երեխաների մոտ ուսումնասիրվել են թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների սպեկտրը, ֆոսֆոլիպազա Ա₂-ի մակարդակը, լիպիդների գերօքսիդացման արագությունը էրիթրոցիտային թաղանթներում: Հաստատվել է նշված ցուցանիշների, մասնավորապես ֆոսֆոլիպազա Ա₂-ի մասնակցությունը ՊՆ ախտաձևության մեջ: ՊՆ տառապող հիվանդների մոտ առաջին անգամ համակցված ձևով ուսումնասիրվել են արյան իմունագենետիկ համակարգերը: Արդյունքում հայտնաբերվել է դրական փոխկապակցություն ՊՆ և էրիթրոցիտային հետերոզիգոտ AB և MN ֆենոտիպերի՝ և շիճուկային Iov (1), Gm⁺⁺ և Gm⁺⁺⁺ հակաձևների միջև: Գենետիկորեն սլայմառավորված արյան հակաձևները կարող են հանդիսանալ հիվանդության իմունագենետիկ ցուցիչ:

ՊՆ իմունային և նյարդային համակարգերի փոխկապակցվածությունը գնահատելու նպատակով երեխաների արյան T-լիմֆոցիտները ինկուբացվել են սալյուրամոլի հետ: Ապացուցվել է, որ օգտագործվող Բ₂-ադրենոմիմետիկը ՊՆ միջնադարյան շրջանում ցուցաբերում է Ե-վարդակազդայուն ընկճող ազդեցություն ի տարբերություն նույնի: Որոշ կլինիկական արտահայտությունները ազդում են սալյուրամոլի վարդակազդակցման հարկության վրա: Ստացված տվյալները վկայում են ՊՆ ժամանակ գոյություն ունեցող ուրույն նյարդախմուկային համագործակցության մասին: Բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով վերլուծվել է կոլիխինի կիրառման կլինիկական արդյունավետությունը 2-15 տարեկան 234 հիվանդների մոտ:

MODERN ISSUES ON EPIDEMIOLOGY, ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN CHILDREN

V.A.Astvatsatryan, S.G.Sargsyan, G.G.Amaryan, T.F.Sargsyan, S.S.Arutamyanyan, H.G.Sargsyan, P.A.Kazaryan, R.A.Petrosyan, A.H.Zakaryan, L.A.Ktsoyan, I.T.Arzumanyan

The aim of the presented studies was to analyze the genotype-phenotype correlation in Armenian children and to establish the role of external factors in FMF. We have also investigated some pathogenetic mechanisms in FMF and analyzed the efficacy of colchicine therapy. The genetic analysis of 139 children with FMF has shown that 44 patients are homozygote for M694V mutations, 79 patients are double heterozygotes; 8 heterozygotes for one of the mutation and in five cases no mutation is identified. Homozygotes for M694V have the highest severity of disease, highest percentage of positive family history and earliest age of onset: thoracic form of have FMF relatively dominated among patients with double heterozygote mutation M680I/V726A.

The study of the prevalence of FMF in children showed on unequal geographic distribution of the disease in Armenia: the prevalence rates range from 1:5000 to 1:700. The correlative analysis of prevalence rates with some climatic factors have shown on positive and significant correlation with average rate of wind speed, duration of sunny days and the altitude above sea level. The incidence of FMF, relatively higher in children from rural areas and 28% of 97 interviewed patients noted, that the origin of their families up to forth generation is one village. The study of some risk factors for FMF showed the positive correlation with the old age of

parents, difference in father's and mother's age and the duration of breastfeeding. So, presented data testify to the influence of external factors on the penetrance of genetic disorders.

Recently it has been suggested that pyrin is a down-regulator of inflammation in neutrophils. The investigation of cytochemical characteristics of leukocytes revealed the significant change of them. Trends of cytochemical changes in neutrophils approved the role of degranulation of neutrophils in FMF pathogenesis. The spectrum of membrane phospholipids, activity of phospholipase A₂ and peroxidation of lipids in children with FMF were studied also. The change of the activity of phospholipase A₂ related to the severity and form of disease were revealed. The study of erythrocyte and serum antigenic systems in patients with FMF showed positive relation between FMF and incidence of erythrocyte antigens AB, MN and serum genotypes Inv (1), Gm⁺ Gm⁺⁺. Genetically determined systems of blood antigens are believed to be markers of FMF.

The study of peculiarities of the neuro-immune interactions in FMF was done also. Peripheral T-lymphocytes were incubated with β_2 -adrenoagonist salbutamole. E-rosette formation inhibition by trailed doses of salbutamole was observed in children with FMF in remission versus period of attacks. There was revealed the correlation between some clinical manifestations of FMF and salbutamole effect on the E-rosette formation. The prospective study of colchicine therapy in children has shown its high efficacy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
2. Pras E., Aksentievich L., Gruberg L. et al. New Engl. J. Med., 1992. 326:1509-13.
3. French FMF Consortium. Natur Genet., 1997; 17:25-31.
4. International FMF Consortium. Cell. 1997; 90: 797-807.
5. Samuels J., Aksentievich I., Torosyan Y. et al. Medecine, 1998, 77:268-297.
6. Kastner D., Aksentievich I., Torosyan Y. et al. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 17.
7. Touitou I. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000; 23.
8. Caseneuve C., Sarkisyan T., Peuchoux C. et al. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 32.
9. Shanti HE EI, Majeed H.A., Khateeb M. A.. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 33.
10. Yalcinkaya F. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 34.
11. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Епископосян Л.М. и др. Мед. наука Армении НАН РА, 1995, 1, с 32.
12. Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей в Армении: тип наследования, этиопатогенетические подходы и моделирование клинического течения. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1996.
13. Armenian H. Trop. Geogr. Med., 1982, 34:183.
14. Саргсян С.Г. Эпидемиологические аспекты периодической болезни у детей в Армении. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1996.
15. Aroustamyan S, Astvatsaryan V. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 94.
16. Astvatsaryan V.A., Sargsyan S.G. Abstracts of II International Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 94.
17. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Комиссарова И.А. и др. Тер. архив, 1983, с 51.
18. Нарциссов Р.П. Цитохимия лейкоцитов в педиатрии. Автореф. докт. дисс. М., 1970.
19. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях. М., 1983.
20. Казарян П.А., Элюян Д.В. Хроматографические методы (распределительная и адсорбционная хроматография). М., 1982.
21. Grass M, Maerlering H. Annal. Chem., 1969, 243: 416-423.
22. Stocks J., Dormandy T. Brit J. Haemat., 1971; 20:95-111.
23. Ланкин В.З., Гуревич С.М., Булакова Е.Б. В кн.: Биоокислители. М., 1975, с 73.
24. Саркисян А.Г. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1998.
25. Sargsyan H., Kazaryan P., Astvatsaryan V. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 103.
26. Нерсисян В.М., Акопян Л.Т., Мартиросян И.Г. и др. Иммунология, 1984, 5, с. 15.

27. Закарян А.Г., Нерсисян В.М., Мартиросян И.Г. и др. Сб. научных статей и тезисов, посвященных 50-летию Республиканского гематологического центра. Ереван, 1998, с. 188.
28. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А., Абрамян М.К. и др. Журнал эксп. и клин. мед. НАН РА, 1982, XXIII, 6, с. 560.
29. Bojunt A.B. Seand J. Clin.Lab.Invest., 1968, 21, 27: 77.
30. Jondal M., Holn Q., Wigzell H. J. Exp. Med., 1972, 136, 207.
31. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А. Мед. наука Армении, 1997, XXXVII, 1-2, с.101.
32. Zemer D., Livneh A., Danon Y. et al. Arthritis Rheum., 1991; 34: 973.
33. Tunca M. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 50.
34. Astvastaryan V., Sargsyan H., Arzumanyan I. Abstracts of II Intern. Conference on FMF, Antalya, Turkey, 2000: 103.
35. Казарян П.А., Антонян Ф.Х., Саркисян А.Г. Сб.: Научные труды и сообщения НИЗ. Ереван, 1997, с 241.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

М.И. Агаджанов

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Герацц/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* окислительный стресс, коррекция, биомаркеры, антиоксиданты

Наша жизнь представляет цепь событий, обязательным элементом которой является стресс, вызванный разными причинами. Стресс — это состояние чрезвычайного напряжения, в ходе которого в организме происходят глубокие преобразования метаболизма, объединяемые под названием общий адаптационный синдром. Эти перестройки обмена веществ имеют целью создать систему защиты, которая бы мобилизовала все регуляторные и энергетические возможности, адекватные степени агрессии. Именно от способности организма противостоять агрессии зависит его дальнейшая судьба — сможет ли он преодолеть последствия агрессии или же станет его жертвой.

Работами, выполненными на кафедре биохимии Ереванского государственного медицинского университета за последние 20 лет, показано, что обязательным компонентом стресса любой этиологии является усиление свободнорадикальных реакций и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1,2,6–10,12,13]. В норме эти процессы сбалансированы антиоксидантной системой (АОС), происходят в липидной фазе всех биомембран, регулируют их структуру и функцию. Дисбаланс про- и антиоксидантных систем реализуется в виде окислительного стресса. Окислительный стресс нарушает структуру и функцию всех тканей, органов и систем в результате деструкции и модификации биополимеров, биомембран, рецепторов, генов и дисбаланса метаболизма. Окислительный стресс характерен для большинства болезней человека, и его антиоксидантная коррекция способствует устойчивости организма против токсических внутриклеточных реакций, индуцированных агрессивными разновидностями кислорода. Вклад окислительного стресса в патогенез того или иного заболевания различен. Начальные этапы запуска систем генерации активных форм кислорода могут отличаться друг от друга при различных патологиях, но на последующих этапах интенсивность и направленность их теряет свою специфичность. Причастность окислительного стресса к патогенезу многих заболеваний обуславливает широкое внедрение антиоксидантов в клиническую практику. Интересно, что на начальных этапах заболевания, когда клиническая картина нозологии еще не сформирована, использование антиоксидантов способно прервать развитие патологической цепи, предотвратить переход "предболезни" в болезнь. Применение же антиоксидантов в период манифестации заболевания оказывает регулирующее воздействие на одно из его патогенетических звеньев, позволяет снизить дозы используемых лекарственных веществ, сокращает сроки заболевания, делает выздоровление более полноценным. Однако существовавшее в 80-е годы подчас бесконтрольное использование антиоксидантов сменилось серьезной озабоченностью, вызванной обнаруженным токсическим клиническим синдромом, связанным с использованием необоснованно высоких доз α -токоферола, а также многоплановостью регуляторных эффектов антиоксидантов, реализуемых каскадом сложно взаимодействующих и тонко регулируемых ответных реакций.

Нами установлен дозозависимый характер действия α -токоферола — адекватной дозой его является 1 мг/кг массы тела. И эта доза успешно используется уже более 20 лет как в эксперименте, так и в клинике не только в Армении, но и за ее пределами.

В то же время не вызывает сомнений, что эффект антиоксидантов зависит не только от их дозы, но и от исходного антиоксидантного фона и активности. В отдельных случаях при заболеваниях, сопровождаемых окислительным стрессом, не удастся установить

понижения содержания эндогенных антиоксидантов, при этом естественно, что антиоксидантотерапия оказывается не столь эффективной. Поэтому вполне закономерен вопрос о целесообразности ее использования в комплексной терапии при ряде патологий.

В этом аспекте вполне обоснованными были попытки разработки биомаркеров окислительного стресса, отражающих состояние антиоксидантной системы организма, позволяющих прогнозировать необходимость и размеры антиоксидантотерапии. Подходы к решению этой проблемы были освещены в литературе ранее.

Нами при гинекологических заболеваниях проведен поиск наиболее информативных биомаркеров антиоксидантной обеспеченности тканей и баланса ПОЛ/АОС [10]. Было установлено, что только комплексное изучение содержания начальных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, а также активность ферментных и неферментных компонентов АОС дает полное представление о степени сбалансированности ПОЛ/АОС, интенсивности окислительного стресса, его вклада в патогенез заболевания. Был предложен интегральный биомаркер окислительного стресса — коэффициент баланса ПОЛ/АОС (К) [1]. При его расчете исходили из предположения, что в динамическом равновесии этих двух систем имеет значение не только абсолютная величина их отдельных показателей, но и относительная в сравнении с контролем. Для характеристики активности ПОЛ учитывали содержание всех его продуктов в плазме крови и эритроцитарных мембранах. Активность АОС определялась содержанием α -токоферола и активностью антиоксидантных ферментов в плазме крови и эритроцитарных мембранах. У здоровых небеременных женщин К находится в пределах 0,9–1,1. У больных с гинекологическими заболеваниями величина К колеблется в больших пределах 0,65–570,0, отражая антиоксидантный статус и степень выраженности окислительного стресса. Разная степень выраженности антиоксидантного дефицита свидетельствует о необходимости индивидуальной дозозависимой антиоксидантотерапии. Значение К в пределах 0,6–2,5 в условиях активирования ПОЛ и повышения уровня его продуктов в тканях свидетельствует об устойчивости адаптивных механизмов АОС, когда мобилизация отдельных звеньев антирадикальной защиты предотвращает реализацию окислительного стресса, что исключает необходимость антиоксидантотерапии. Более высокое значение К свидетельствует о реализации окислительного стресса, степени выраженности антиоксидантного дефицита и прогнозирует необходимость антиоксидантотерапии. Подобный прогноз невозможен при учете лишь абсолютных показателей ПОЛ и АОС.

Использование данного показателя в акушерской клинике показало [2], что при физиологически протекающей беременности по мере увеличения срока беременности, на фоне повышения ПОЛ и в зависимости от степени мобилизации отдельных компонентов АОС происходит постепенный рост К от 0,6 до 2,0. При наличии в анамнезе у беременной урогенитальной инфекции К резко возрастает. Аналогичные данные были получены на хирургических больных с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в предоперационный период.

Таким образом, предложенный способ позволяет диагностировать окислительный стресс при различных заболеваниях, способствует проведению своевременной и адекватной антиоксидантной коррекции с целью предотвращения его повреждающих последствий, восстановлению гомеостаза и эффективному выздоровлению. Применение данного способа не ограничивается перечисленными состояниями, он имеет общебиологическое значение и полезен при всех патологиях, в патогенезе которых задействован окислительный стресс.

Свободнорадикальное ПОЛ имеет большое значение для процессов, происходящих в мозге. Головной мозг весьма чувствителен к окислительной атаке свободных радикалов, т.к. характеризуется высоким содержанием липидов, высокой потребностью и скоростью утилизации кислорода, большим содержанием в нем негеминового железа. Поэтому в развитии целого ряда нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (БА), свободнорадикальное повреждение играет важную роль [3]. Накопление в мембранах липидных гидропероксидов приводит к их объединению в мицеллы, создающие трансмембранные каналы проницаемости — кластеры, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и

других молекул органических и неорганических веществ в клетку. Увеличение образования продуктов СПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран и гибели нервных клеток.

В мозге больных БА наличие окислительного повреждения подтверждено многими исследованиями. Предполагается, что хронический окислительный стресс приводит к умственному замедлению и развитию БА. Фактически факторами, которые участвуют в нейродегенеративном процессе при БА, является окислительный стресс и отложение β -амилоида. Экспериментальные данные указывают, что окислительный стресс может усилить агрегацию β -амилоида, тогда как фибриллярный амилоид способствует внутринейрональному повышению свободных радикалов и вызывает воспалительную реакцию, приводя к дальнейшему окислительному повреждению. Предрасполагающие факторы, такие как старение, синдром Дауна или генные мутации, связанные с семейной БА, приводят или к усилению окислительного стресса, или к образованию и отложению β -амилоида. Окислительный стресс нарушает функцию митохондрий, приводя к истощению энергии, что в дальнейшем может привести к нейрональной дегенерации, увеличивая внутриклеточные свободные радикалы и нейрональную уязвимость к возбуждающим нейроактивным аминокислотам. В конечном итоге нарушенный энергетический метаболизм клетки повышает амилоидогенный процессинг белка-предшественника β -амилоида, потенциально приводя к повышенному образованию А β . В этом контексте гибель может быть вызвана одновременным действием окислительного стресса, цитотоксичностью β -амилоида и нейроактивных аминокислот. Однако пока не установлено — первична или вторична избыточная генерация активных форм кислорода при нейродегенеративных заболеваниях. В то же время несомненно, что свободные радикалы повреждают нервные клетки и участвуют в качестве обязательного компонента в каскаде реакций, приводящих к гибели нейронов. В последнее время быстро увеличивается число экспериментальных подтверждений непосредственной связи окислительного стресса и нейронального апоптоза.

В связи с этим меры, направленные на элиминацию избытка свободных радикалов, предотвращающие их генерацию, могут быть эффективными при коррекции гибели нейронов при БА. Комбинированное терапевтическое вмешательство для предотвращения нейродегенеративного процесса можно реализовать на разных уровнях. Оно должно включать антиоксидантную стратегию, лечение, направленное на ингибирование отложения или/и фибрилизацию β -амилоида, протекцию митохондриальной функции образования энергии и предотвращение воспалительных и эксайтотоксических процессов.

Нами на алюминиевой модели БА (алюминиевый нейротоксикоз) показано развитие окислительного стресса по изменению содержания металлопротеинов в крови и тканях экспериментальных крыс [4], а также усиление процессов ПОЛ. С целью регуляции метаболических нарушений, наблюдаемых при БА вообще и при алюминиевом нейротоксикозе, в частности, нами использовался синтетический аналог выделенного А.А.Галояном из гипоталамуса крупного рогатого скота пептида — так называемый пролин-богатый пептид, который, как было показано автором, обладает нейропротекторным действием. Профилактическое введение определенных доз пептида в значительной степени предотвращало нарушения в содержании металлопротеинов в крови, мозге, печени и гиппокампе крыс с алюминиевым нейротоксикозом. Еще более выраженный регулирующий эффект наблюдался при лечебном использовании пептида (введение через 6 дней после $AlCl_3$) [5]. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования действия пролин-богатого пептида в качестве профилактического и лечебного средства при БА. Очевидно, что нейропротекторное действие пептида включает в себя и элемент регуляции окислительного метаболизма, крайне важного при БА.

Мы являемся очевидцами того, как выявляется патогенетическая роль окислительного стресса в развитии все новых, более сложных состояний. Поэтому следует признать актуальность дальнейшего изучения механизмов развития окислительного стресса и разработки путей его регуляции.

Поступила 24.08.00

Լիպիդային գերօքսիդացման (ԼԳ) ազատ ռադիկալային ուժեղացումն իրենից ներկայացնում է ընդհանուր հարմարողական համախտանիշի տարր և պայմանավորված է էնդոգեն հակաօքսիդանտների մակարդակով: Մակայն նկատվել է, որ հակաօքսիդանտների օքսիդացումը բարձր ԼԳ ժամանակ ոչ միշտ է արդյունավետ: Այսպես, որոշիչ դեր է կատարում ԼԳ-ի հակաօքսիդանտային վիճակի (ՆՕԿ) հարաբերակցությունը: Այդ համակարգերի վիճակը ճիշտ պատկերացնելու համար առաջարկվել են օքսիդացիոն սթրեսի կենսամարկերներ (կենսացուցանիշներ): Մեր կողմից մշակված է կենսացուցանիշ, որը հաշվի է առնում պրո- և հակաօքսիդանտային ցուցանիշների վիճակը ինչպես արյան պլազմայում, այնպես էլ էրիթրոցիտային թաղանթներում: Ընդ որում հաշվի են առնվում այդ ցուցանիշների ոչ թե բացարձակ, այլ համեմատական ցուցանիշներն՝ առողջ մարդկանց համապատասխան ցուցանիշների համեմատությամբ: Սահմանվել է ԼԳ/ՆՕԿ հարաբերակցության ցուցանիշի արժեքները (K) առողջ կանանց, ինչպես նաև հղի և գինեկոդիակալ հիվանդների համար:

Մեր կողմից Ալցհեյմերի հիվանդության այտուժնային մոդելի վրա (այտուժնային նեյրոփոքսիկոզ) ցույց է տրված պրո- և հակաօքսիդանտային մեթաբոլիզմի փոփոխությունների հակաօքսիդանտային խանգարումը, որը բնորոշ է օքսիդացիոն սթրեսի համար: Ա.Ա.Գալոյանի կողմից խոշոր եղջյուրավոր կենդանիների հիպոթալամոսից անջատված պրոֆիտոլ հարուստ պեպտիդի սինթեզիկ համեմատմանով փորձարարական կենդանիներին կանխարգելիչ է բուժիչ ներարկումները զգալիորեն կանոնավորում են մեթաբոլիզմի փոփոխությունների պարունակությունը:

Եզրակացվում է ուսումնասիրվող պեպտիդի հակաօքսիդանտային ազդեցության ամփոփության մասին, սահմանվում է նեյրոպաշտպանիչ ազդեցության հետագա ուսումնասիրության անհրաժեշտությունն Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակ:

THE OXIDATIVE STRESS AND OPTIMISATION OF THE WAYS OF ITS REGULATION

M.I.Aghajanyan

The intensification of the free radical lipid peroxidation is a component of the common adaptation syndrome and depends on the endogenous antioxidants level. However, the use of antioxidants during intensification of lipid peroxidation (LP) is not always effective. The principal role in it belongs to the correlation of LP and AOS. Different biomarkers of oxidative stress for characterisation of these systems actual state are proposed.

In our laboratory a biomarker of oxidative stress was elaborated, which takes into account the pro- and antioxidant indices in blood plasma, as well as in erythrocyte membranes. All these indices are compared with the analogous ones of donors (control). The values of LP/AOS ratio (K) for healthy women, as well as for pregnant and gynecological patients have been established. On the aluminium model of Alzheimer's disease (AD) (aluminous neurotoxicosis) we showed the disturbances of pro- and antioxidant metalloproteins content in blood and tissues of model rats, typical of oxidative stress. The prophylactic and medicinal administration of the synthetic analogue of the isolated from the bovine hypothalamus by A.A. Galoyan neuropeptide definitely normalised the content of metalloproteins. A conclusion is made about the antioxidant action of the new peptide, postulating the necessity of further investigation of its neuroprotective action in AD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанов М.И. Дис. докт. Ереван, 1979.
2. Агаджанова Л.М. Дис. канд. Ереван, 1999.
3. Агаджанов М.И., Ваградян А.Г. Вопр. теорет. и клин. мед., 1999, т.2, 12, с.3.
4. Агаджанов М.И., Ваградян А.Г., Симонян М.А. и др. Мед.наука Армении, 2000, в печати.
5. Агаджанов М.И., Ваградян А.Г., Симонян М.А., Галоян А.А. Нейрохимия, 2000, в печати.
6. Вартамян Г.С. Дис. докт. Ереван, 1997.
7. Геворкян Д.М. Дис. докт., Ереван, 1989.
8. Мелконян М.М. Дис. докт. Ереван, 1988.
9. Микаелян Э.М. Дис. докт. Ереван, 1989.
10. Мокацян Р.Г. Дис. докт. Ереван, 1999.
11. Мокацян Р.Г., Агаджанова Л.М., Абгарян Л.Г., Микаелян Э.М., Агаджанов М.И. Автор. свидет. А61В 1/00 N382 А2, Промышленная собств., 1997, N2(4), с.170.
12. Мхоян Г.Г. Дис. докт. Ереван, 1995.
13. Хачатрян Р.Г. Дис. докт. Томск, 1990.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИБС НА ОСНОВЕ ЕЕ
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТИ

М.К. Назаретян

*/Национальный институт здравоохранения им. С.Х. Авдалбекяна,
Республиканский гематологический центр им. Р.О. Еоляна/
375051 Ереван, пр. Комитаса 49/4*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, маркеры риска, профилактика

Первичная профилактика ИБС имеет целью предупреждение развития заболевания у практически здоровых людей, когда можно только предвидеть возникновение заболевания.

По современным представлениям ИБС есть результат взаимодействия наследственных факторов, предрасполагающих к развитию болезни, с различными внешними и внутренними влияниями, реализующими такую возможность. Хотя эта общая формула может быть перенесена и на другие заболевания, она все же создает основу для продуманного подхода к первичной профилактике ИБС.

Впервые о роли генетических факторов в возникновении и развитии этого заболевания стало известно более полувека тому назад, когда профессором госпиталя в г. Осло Карлом Мюллером было показано, что клиническая триада, проявляющаяся гиперхолестеринемией, ксантоматозом и ранней коронарной болезнью сердца, является аутосомно-доминантным синдромом. По мнению А. Кис [8], ИБС — это развившаяся стадия того патологического процесса, который начался в детстве или молодости. Свидетельством того, что генетические факторы наряду с другими имеют отношение к этиологии коронарной болезни сердца, наличие “семейных” форм заболевания и развитие коронарной болезни у прямых родственников (сиблингов) в молодом возрасте [16]. Генетическая обусловленность наиболее характерна для форм ИБС, развивающихся в молодом возрасте и протекающих, как правило, особенно тяжело [11, 26, 27]. Безусловно, ИБС проявляется чаще, когда к признакам наследственной предрасположенности присоединяются такие факторы, как курение, ожирение, малоподвижный образ жизни и др. [9, 15, 16]. По данным различных авторов, вклад генетического компонента в развитие ИБС составляет 50–60% [7, 22, 25].

Концепция генетической предрасположенности к ИБС может обусловить более успешное использование методов предупреждения ИБС, в особенности в программах семейной профилактики заболевания [5, 16]. Возможность предупреждения ИБС базируется, как минимум, на 3 предположениях. Первое — временной фактор. Так как снижение смертности от ИБС вероятнее всего связано со снижением заболеваемости (инцидента), создается возможность влияния на протяжении определенного отрезка времени на факторы, которые ее вызывают. Второе — различия в уровнях смертности по отдельным странам и среди мигрантов. Например, высокая заболеваемость инсультом и низкая заболеваемость ИБС мужчин японского происхождения, проживающих в США. Третье — огромный накопленный материал, свидетельствующий о возможности устранения многих факторов, вызывающих ИБС. На основании этих предположений построена наиболее приемлемая стратегия предупреждения ИБС, состоящая из двух взаимодополняющих подходов:

1. Выявление лиц с высоким уровнем риска ИБС и модификация рискованных факторов путем лечения или другими способами — классический подход предупредительной медицины;

2. Популяционный подход, то есть изменение факторов риска в популяции и снижение таким образом уровня индивидуального риска у отдельных лиц.

Одним из наиболее объективных способов прогнозирования риска ИБС является определение генетического статуса человека [2, 16], причем выявление маркеров различных систем возможно уже в детском возрасте, так как они не изменяются в течение всей жизни [12, 31].

Выделяют два конституциональных генетических типа ИБС: специфический генетический конституциональный тип, малозависящий от факторов окружающей среды, и неспецифический тип, когда плеiotропное действие всего генотипа при определенном воздействии внешней среды может привести к развитию болезни.

Изучение и идентификация генетических типов и иммунологических особенностей течения ИБС и атеросклероза имеет значение в выборе тактики и стратегии лечения [1, 4, 10]. Считается, что выявление генетических маркеров у лиц с ИБС, в особенности у мужчин в возрасте 55–60 лет и женщин 60–65 лет, должно служить основой для организации и проведения семейной профилактики заболевания, в которой должны принять участие те члены семьи, у которых выявлены маркеры [16].

Генотипические маркеры — это фенотипические признаки организма, имеющие жесткую генетическую определенность и наследуемые по закону Менделя. Их можно охарактеризовать [3] следующим образом:

- жесткая генетическая детерминированность (коэффициент наследуемости равный 1);
- пенетрантность и экспрессивность;
- подверженность законам Менделя;
- независимость от внешних факторов;
- неизменность в течение жизни человека.

Аналогично эпидемиологическому понятию “факторы риска”, генетические маркеры, ассоциированные с клинически важными признаками, можно рассматривать как “маркеры риска” или “генотипы риска” [3, 21]. Замена чрезмерно широко применяемого термина факторы риска на более осторожный и генетически ориентированный термин маркеры риска при ИБС обусловлена стремлением предупредить возможность неоправданно широкого манипулирования факторами риска при этом заболевании, что может сулить нереальные ожидания в отношении действенности профилактики ИБС [21].

Связь между наследуемыми полиморфными системами и болезнью изучалась с помощью различных методов, но, в первую очередь, была сфокусирована на групповых свойствах эритроцитов. Позже, как минимум 4 маркерные системы (ABO, секреты крови, гаптоглобин Hр и система тяжелых цепей сывороточного иммуноглобулина Gm) были ассоциированы с уровнем содержания холестерина [30] с указанием на очевидное влияние этих генетических маркеров и характер распределения липидов в популяции.

Другая группа универсальных маркеров, применяемая для изучения как “иммунологических”, так и “неиммунологических” заболеваний, представлена антигенами системы HLA. Феномен ассоциаций HLA и болезни имеет своеобразную природу и не связан с поломками в генетическом аппарате. Речь, скорее всего, идет о запрограммированных факторах риска для организма здорового человека [6]. Этот аспект вызывает значительный клинический, а также общепатологический интерес, так как связан с фактором создания самой природой индивидов с генетически обусловленным риском заболевания. По вполне понятным причинам этот феномен стал объектом самого интенсивного изучения со стороны клиницистов и иммуногенетиков.

Знание факторов или маркеров риска может использоваться наиболее эффективно, если этот риск высок и если имеются клинические признаки, увеличивающие вероятность заболевания [14]. Например, в случае ИБС, наряду с генетически значимыми факторами риска, наличие и характер болей в грудной клетке, а также результаты ЭКГ-исследования с физической нагрузкой увеличивают вероятность ИБС до 99% [18]. Ассоциации между каким-либо фактором (в эпидемиологии обозначаемом как “экспозиция”) и болезнью предполагают различия в частоте развития заболевания у лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию фактора. В этом контексте, генотипы HLA и их фенотипы и гаплотипы могут также рассматриваться в качестве “экспозиционных” факторов [19].

Иммуногенетическая предрасположенность к ИБС, впервые описанная в литературе [20, 23, 24, 28, 29], явилась той ведущей идеей, которая в более поздний период стимулировала серию иммуногенетических исследований, в том числе планирование и проведение наших исследований. Этому способствовало еще и то обстоятельство, что на протяжении ряда лет в отделе иммуногематологии Республиканского гематологического центра Министерства здравоохранения РА накоплен большой и уникальный опыт по проведению и совершенствованию методов популяционного иммуногематологического анализа.

В целях установления генетической предрасположенности к ИБС, нами впервые у лиц армянской национальности определена частота встречаемости 52 генетических маркеров эритроцитарных (ABO, Rh-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano, Duffy) и лейкоцитарных (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR) антигенов, а также антигенов сывороточных систем Gm и Inv(Km).

Результаты наших исследований имеют ряд отличий и преимуществ по сравнению с аналогичными или похожими исследованиями других авторов. Весь объем исследований был выполнен исключительно на одной этнически однородной популяции — лиц армянской национальности, что имеет большое значение в интерпретации частоты распределения антигенных характеристик у больных ИБС и в группах контроля. Несоблюдение этого условия обычно приводит к ошибочным результатам и искаженным выводам о распределении искомым генетических маркеров из-за различий в популяционном составе [17]. Далее, важно было не допустить нозологической неоднородности изучаемого контингента больных, так как подобное упущение может свести на нет усилия по поиску характерных иммунологических маркеров.

Наши исследования проведены у 287 больных ИБС (270 мужчин и 17 женщин). Большинство больных находилось на обследовании и лечении в НИИ кардиологии им. Л.О. Оганесяна. Диагноз ИБС у всех больных был установлен на основании общепринятого комплекса клинико-функциональных и биохимических исследований. Формирование групп исследования проводилось методом случайной выборки. Исследования проводились спустя 2–4 недели после госпитализации и установления диагноза ИБС. Число обследованных в контрольных группах колебалось от 568 до 49892 в зависимости от исследуемых систем антигенов. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Оценка частот иммуногенетических маркеров (фенотипов) проводили общепринятыми статистическими методами, степень относительного риска определяли по методу Woolf.

Сводные данные о генетических ассоциациях между отдельными антигенами различных иммуногенетических систем у больных ИБС в армянской популяции представлены в таблице.

Таблица

Антигены систем	Здоровые (контроль)		Больные ИБС		P	RR
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HLA	1530		287			
HLA-A3		23,66		41,4	<0,05	2,29
HLA-A10		17,7		32,7	<0,01	2,26*
HLA-B22		3,97		21,2	<0,01	6,8*
HLA-B40		4,69		8,7	<0,02	2,0
HLA-C	216		114			
HLA-C5		7,8		27,7	<0,001	3,5*
Rh-Hr	1400					
CC		19,6		6,18	<0,01	0,27
Cc		51,8		70,5	<0,001	2,2*
Kidd	1152		185			
Jk ^{a+b+}		50,8		21,6	<0,001	0,26
Jk ^{b+b+}		22,5		59,4	<0,001	5,0*
Gm	1006		205			
Gm ^a		52,09		67,32	<0,001	1,85

* маркерные антигены ИБС, имеющие статистическую достоверность

Установлено, что из 9 исследованных систем крови, только антигены трех систем (HLA, Kidd, Rh-Hr) положительно ассоциируются с ИБС.

Наибольшую положительную ассоциацию с ИБС имеют фенотипы HLA-B22 и HLA-C5 с относительным риском развития заболевания, соответственно равным 6,8 и 3,5, а также лица с гомизиготным генотипом Kidd (Jk^{b+b+}) с величиной относительного риска 5,0. У лиц с гетерозиготным генотипом Jk^{a+a-} выявлен относительный риск развития ИБС — 0,26, что свидетельствует о протективном (защитном) характере данного генотипа. В силу выраженности ассоциаций, указанные фенотипы могут расцениваться как маркеры генетической предрасположенности к ИБС в армянской популяции. Отмечается также достоверное повышение частоты гетерозиготного Cc (относительный риск 2,2) и снижение гомозиготного CC (относительный риск 0,27) фенотипов системы Rh-Hr.

Определение генетических маркеров при ИБС особенно в молодом возрасте открывает возможности для раннего получения информации и рекомендации предупредительных мероприятий как для отдельных лиц, так и всей семьи.

Мы исходим из предпосылки, разделяемой клиническими эпидемиологами [14], что сочетание прогностических факторов риска, т.е. “набор” различных характеристик дает более точный результат, чем каждый из факторов, взятый в отдельности. С этой точки зрения, в дополнение к общепринятым и оправдавшим себя в клинической практике методам обследования больных ИБС мы можем рекомендовать определение иммунологических параметров по специфическим “маркерным” антигенам систем HLA, Rh-Hr и Kidd у лиц и семейных когорт, имеющих хотя бы одного заболевшего ИБС в семье. Так как эти параметры не меняются в течение всей жизни (т.е. не имеют онтогенеза), они, по сути, незаменимы при формировании групп повышенного риска и первичной профилактики ИБС, начиная уже с юношеского или молодого возраста. Такой подход может способствовать идее воссоздания семейно-ориентированной и экономически осмысленной профилактической медицины, в особенности в рамках развития концепции семейного врача в системе здравоохранения Армении. В этом случае, традиционные профилактические мероприятия (здоровый образ жизни, отказ от курения, контроль над стрессовыми ситуациями) могут охватывать как отдельных членов семьи, так и группы людей в зависимости от установленной частоты соответствующих “маркерных” генетических фенотипов.

Взамен широкоизвестной концепции т.н. массового скрининга и стремления к достижению повального регулярного обследования всего “бессимптомного” населения с помощью ЭКГ-исследований, велоэргометрии, многочисленных и малополезных лабораторных тестов и других анализов, обычно рекомендуемых проводить ежегодно, можно сконцентрировать усилия и весьма ограниченные ресурсы здравоохранения исключительно на тех видах обследования, которые базируются на научно обоснованных и доказательных генетических детерминантах, с одной стороны, и внешних, связанных с привычками, факторов риска — с другой. Это практически способствовало бы внедрению в клиническую практику прогрессивной ресурсосберегающей концепции МОД — “медицины, основанной на доказательствах” [13, 14].

Поступила 25.09.00

ՄՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՄԱՆ ԱՐՈՇ ԱՍԴԵԿՏՆԵՐԸ՝ ԿԱՊՎԱԾ ԺԱՌԱՆԳԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏ

Մ.Կ. Նազարեթյան

Լայնածավալ համաճարակաբանական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ սրտի իշեմիկ հիվանդության զարգացման պարզառոտներից մեկն է հանդիսանում ժառանգական գործոնը:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությամբ տառապող 287 հիվանդների մոտ ուսումնասիրվել են խիստ ժառանգաբար փոխանցվող շուրջ 32 տարբեր հակաժիններ, որոնց թվում արյան ABO, Rh-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano, Duffy խմբային հակաժինները, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR լիկոցիտար և Gm և Inv(Km) շիճուկային հակաժինները: Կախված ուսումնասիրվող հակաժինների հապրություններից՝ ստուգիչ խումբը կազմված էր 568-ից մինչև 49892 անողջ մարդկանցից: Հետազոտվող ստուգիչ խմբերը ամբողջությամբ կազմված էին հայերից:

Սրացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ հայերի մոտ սրտի իշեմիկ հիվանդության յուրահատուկ ժառանգական մարկեր են հանդիսանում HLA-B22, HLA-C5 և Kidd (Jk^{*bb}) հալածիները: Այդ հալածիները: Այդ հալածիները:

Միևնույն ժամանակ Jk^{*bb} և Cc հալածիներին համապատասխանաբար հավասար էր 0.26 և 0.27, ինչը դիտարկվում է հայերի մոտ որպես պաշտպանողական հարկություն ունեցող ֆենոտիպի սրտի իշեմիկ հիվանդության դեպքում:

Առաջին անգամ իրագործված այս հետազոտությունը բացահայտում է հայերի մոտ սրտի իշեմիկ հիվանդության ժառանգական ֆենոտիպերը /ոիսիկ գործոնները/, որոնք պետք է հաշվի առնվեն ինչպես առաջին անձանց մոտ, այնպես էլ ընդանեկան բժշկության ծրագրերում:

SOME ASPECTS OF PRIMARY PREVENTION OF GENETICALLY PREDISPOSED ISCHEMIC HEART DISEASE

M.K.Nazaretyan

The evidence that genetic factors are of importance in the etiology of ischemic heart disease (IHD) originates from several epidemiological studies and clinical surveys.

Implementation of genetic knowledge and concept of "risk markers" holds considerable promise for effective disease prevention.

52 genetic markers, including ABO, RH-Hr, MNSs, Kidd, Kell-Chellano and Duffy blood groups, HLA-A, B, C and DR, along with serum antigens Gm and Inv have been studied in the random samples of 287 patients with IHD. All patients belonged to Armenian ethnic group. Control series were comprised of healthy individuals, ranging from 568 to 49892 subjects, depending on types of antigens studied.

Antigens HLA-B22 and HLA-C5, along with homozygous genotype Kidd (Jk^{*bb}) have been identified as genetic markers for IHD in Armenian population, with statistically significant relative risk (RR) equal to 6,8; 3,5 and 5,0 respectively. Negative associations or so called "protective genetic markers" were found with heterozygous genotype Jk^{*bb} (RR=0,26) and blood group homozygous phenotype Cc (RR=0,27).

Adequately utilized in attempts to combat IHD, such genetic information will greatly improve the efficiency of preventive measures in a setting of individual and family - oriented concepts of Evidence-Based Medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян К.Г., Мкртчян В.А., Шахназарян Н.С. и др. Матер. конф. "Современные проблемы кардиологии". Тбилиси, 1976, с. 148.
2. Баллюзек М.Ф., Серова Л.Д., Бондаренко Б.Б. Кардиол., 1984, 24, 10, с. 77.
3. Бубнов Ю.И. Генетические маркеры в антропологии и медицине. Хмельницкий, 1988, с. 170.
4. Бубнов Ю.И., Кошечкин В.А. Новости спортивной и медицинской антропологии (ежеквартальный научно-информационный сборник). М., 1990, вып. 2, с. 62.
5. Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н., Ломош Е.А. и др. Тер. архив, 1996, 68, 9, с. 42.
6. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю. В кн.: Новые антигены тканевой совместимости человека (HLA-DR: теория, клиника, практика). М., 1986, с. 176.
7. Ильинский Б.В., Ключева С.К. В кн.: Генетические факторы атеросклероза и ишемической болезни сердца. Ташкент, 1978, с. 239.
8. Кис А. Тер. архив, 1975, 5, с. 95.
9. Константинов В.И., Жуковский Г.С., Жданов В.С. и др. Кардиол., 1996, 36, 11, с. 54.
10. Мкртчян В.А. Иммуно-фармакотерапия ишемической болезни сердца и ревматизма. Дисс. докт.м.н. Ереван, 1984.
11. Полянская И.С., Алексеев Л.П., Мушкудиани Е.Л. и др. Клини. мед., 1990, 7, с. 51.
12. Прокоп О., Геллер В. Группы крови человека (пер. с нем.). М., 1991.
13. Тиллингаст С. Здравреформ, 1997, с. 157.
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М., 1998.
15. Чазов Е.И. Тер. архив, 1986, 6, с. 7.
16. Berg K. Clinical Genetics, 1989, 36, p. 299.
17. Dausset J., Degos L. Rev. epidemiol. Et sante publique, 1979, 27, p. 369.
18. Diamond G., Forrester J.N. Engl. J. Med., 1979, 300, p. 1390.

19. Green A. Tissue antigens, 1982, 19, p.245.
20. Mathews J. Lancet, 1975, p. 681.
21. McCormick J. Perspect. Biol. Anal. Med., 1988, 32, 1, p. 103.
22. Nair R., Balakrishnan K.G. Indian J. Med. Res., 1987, 85, p. 91.
23. Neufeld H., Goldbourt U. Circulation, 1983, 67, p. 943.
24. Nomura S., Fujisawa K., Oniki T. et al. Jap. Circulat. J., 1985, 49, 8, p. 744.
25. Nora J., Nora A. Preventive Cardiology. Ed. D. Jullian, J. Aamphies London, 1984.
26. Nora J.J., Lortscher R.D., Spangler A. et al. Circulation, 1980, 61, p. 503.
27. Ordovas J.M., Schaefer E.J., Salem D. et al. N. Engl. J. Med., 1986, 314, p. 671.
28. Scott B.B., McCuffin P., Rajah S.M. et al. Tissue Antigens, 1976, 7, p. 187.
29. Sengar D.P., Conture R.A., Jindal S.L. et al. Tissue Antigens, 1985, 26, p. 168.
30. Sing C.R., Orr J.D. Amer. J.D. Amer. Genet., 1976, 37, p. 268.
31. Vogel F., Motulski A.G. Human Genetics. Problems and Approaches. New York, 1982.

РАЗВИТИЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Г.И. Ингорюк

*/Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нейрохирургии/
380060 Тбилиси, пр. Важа-Пшавела, 29**Ключевые слова:* мозговой кровоток, анемия, ауторегуляция, гипотония

Кровопотери, которые часто сопровождают нейрохирургические операции, особенно удаление опухолей сосудистого ряда, порой приводят к выраженной анемии в послеоперационном периоде.

При сохранности механизмов ауторегуляции мозгового кровотока (МК) развитие артериальной гипотонии не вызывает нарушения МК до тех пор, пока систолическое АД не снизится ниже 50 мм рт.ст. Однако у нейрохирургических больных механизмы ауторегуляции МК нередко бывают повреждены, особенно в послеоперационном периоде. В связи с этим артериальная гипотония и анемия могут быть причиной развития гипоксии и постигипоксического отека головного мозга, одного из опасных осложнений раннего послеоперационного периода.

В настоящей работе проводится попытка выявить зависимость послеоперационного отека мозга (его распространенность и выраженность) от степени анемии.

Материал и методы

В работе анализируются результаты исследований, проведенных у 251 нейрохирургического больного. Основным критерием для отбора больных послужило нарастание степени тяжести клинического состояния в раннем послеоперационном периоде, потребовавшее диагностического КТ-исследования для выявления причин ухудшения.

Степень тяжести клинического состояния оценивали по принятым в нейрохирургии критериям [2,4,6,7,9]. Для проведения математического анализа корреляционной зависимости клинического состояния от степени распространенности и выраженности отека использовали также и количественную оценку состояния по 15-балльной шкале комы Глазго.

Объектом исследования явились больные в состоянии компенсации, субкомпенсации, умеренной и выраженной декомпенсации, у которых при послеоперационном клинико-неврологическом контроле обнаруживалась тенденция (иногда незначительная) к ухудшению состояния, проявляющаяся нарастанием очаговых, общемозговых и вторичнодислокационных симптомов.

Распределение больных по степени тяжести клинического состояния (с его количественной оценкой) позволило провести исследование зависимости клинического состояния от отека мозга.

С целью выявления зависимости послеоперационного отека от локализации и гистоструктуры опухоли были выделены 6 групп:

- I группа — 33 больных после удаления базальных менингиом.
- II группа — 26 больных, оперированных по поводу опухолей гипофиза.
- III группа — 23 больных после удаления краниофарингеом.
- IV группа — 88 больных после удаления полушарных глиом.
- V группа — 41 больной после удаления парасagitтальных менингиом.
- VI группа — 40 больных после удаления субтенториальных опухолей.

Распределение больных по группам, полу и возрасту, а также по исходу послеоперационного течения болезни представлено в табл. 1.

Таблица 1

Группа	Пол		Возраст	Летальный исход
	м	ж		
Базальные менингиомы	17	16	49,6 ± 7,1	7
Опухоли гипофиза	16	10	45,9 ± 15,2	10
Краниофарингеомы	17	6	23,3 ± 19,3	7
Полушарные глиомы	56	32	38,7 ± 13,9	18
Парасагит. менингиомы	24	17	49,9 ± 13,3	5
Субтенториальные опухоли	25	15	30,5 ± 17,9	12

Такая группировка больных преследовала цель выявить возможные различия в частоте развития и степени выраженности анемии и послеоперационного отека мозга в зависимости от характера и локализации опухоли. Кроме того, исходно предполагали, что причины развития послеоперационного отека также могут оказаться различными у разных групп больных.

Метод КТ-исследования был использован в качестве основного метода, позволяющего верифицировать и объективно оценить степень выраженности и распространенности послеоперационного отека мозга.

Компьютерная томография проводилась на установках НД-8000 "ЦЖР" (Франция) и Дельта-Скан-120 - "Техникор" (США), матрица 256 x 256 с толщиной срезов 3, 6, 9 мм. Степень анемии оценивалась по гематокритному числу и гемоглобину крови.

Результаты и обсуждение

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, имеется четкая зависимость характера послеоперационного отека мозга от локализации опухоли. Так, локальный отек мозга чаще развивался у больных после удаления полушарных глиом и реже — после удаления субтенториальных опухолей. При одной и той же локализации опухоли (базальной) прослеживается зависимость частоты развития локального отека мозга от гистологической структуры опухоли. У больных после удаления менингиом крыльев основной кости и бугорка турецкого седла локальный отек развивался в 46,5% наблюдений, после удаления краниофарингеом в 21%, а после удаления опухоли гипофиза — только в 10,5%. С другой стороны, тотальный отек чаще всего развивается у больных после удаления субтенториальных опухолей (54,8%), в то время как у больных после удаления базальных менингиом и опухоли гипофиза, только в 5% наблюдений констатировали тотальный отек.

Важно отметить наличие определенной зависимости развития тотального отека от гистологии опухоли. Так, при одной и той же локализации процесса (базальной) у больных после краниофарингеом тотальный отек развивался приблизительно в два раза чаще, чем после удаления опухолей гипофиза и базальных менингиом.

Основываясь на данных литературы, исходно считали, что уменьшение плотности мозга, выявляемое при томоденситометрии, отражает в основном накопление воды в ткани. Количественная оценка плотности мозга при КТ позволила получить важные данные об особенностях послеоперационного отека.

Таблица 2

Степень выраженности послеоперационного отека мозга в зависимости от локализации опухоли (в %)

Группа	Без отека	Степень отека		
		локальный	регионарный	тотальный
Базальные менингиомы		46,5	48,8	4,7
Опухоли гипофиза	7,9	10,5	76,3	5,2
Краниофарингеомы	21,6	21,4	46,6	10,5
Полушарные глиомы	2,2	54,5	34,2	9,1
Парасагит. менингиомы		41,5	48,8	9,7
Субтенториальные опухоли	4,8	7,1	33,3	54,8

Для сравнения полученных данных напомним, что средняя плотность в "норме" для серого вещества 37, для белого — 31.8 Н.ед.

Из табл. 3, где представлены количественные данные КТ-оценки плотности ткани мозга у разных групп нейрохирургических больных, следует, что имеется определенная взаимосвязь между отеком и локализацией опухоли.

Основываясь на количественных оценках отека, представленных в табл. 3, можно предположить, что наибольшее накопление отечной жидкости имеет место у больных после удаления полушарных глиом и парасагиттальных менингиом (плотность ткани в центре отека в среднем была равна 20.8 Н.ед). Достоверно меньший объем тканевой жидкости при отеке скапливается у больных после удаления краниофарингеом и опухолей гипофиза (плотность ткани в центре зоны отека в среднем — 27.1 и 24.7 Н.ед., соответственно).

Таблица 3

Изменение плотности отечной и нормальной ткани мозга и степени дислокации в зависимости от локализации и гистологии опухолей (M±m)

Группа	Плотность ткани, Н. ед.	
	отечная	нормальная
Базальные менингиомы	22 ± 6,5	31 ± 7
Опухоли гипофиза	24,7 ± 6,8	29,1 ± 5,5
Краниофарингеомы	27,1 ± 10	33,1 ± 8,1
Полушарные глиомы	20,8 ± 6,3	30 ± 6,8
Парасагит. менингиомы	20,8 ± 5,6	30,9 ± 5,2
Опухоли задней черепной ямки	22,4 ± 6,4	25,4 ± 6,5

У обследованных больных интраоперационная кровопотеря достоверно зависела от основной патологии. В группах больных после удаления базальных и парасагиттальных менингиом послеоперационный гематокрит колебался в диапазоне 20–46 мм и в среднем был равен 31.7±12.6 (после удаления базальных менингиом) и 34.0±8.6 (после удаления конвекситальных менингиом). У больных этих же групп гемоглобин колебался в диапазоне 8–15, в среднем составляя 9,6±4,2 г% (после удаления базальных менингиом) и 10.5±3.1 г% (после удаления конвекситальных менингиом). Таким образом, по сравнению с другими группами (табл. 4), у больных после удаления менингиом наиболее низкие показатели Ht и Hb свидетельствуют об интраоперационной кровопотере, восполнение которой было недостаточно.

Таблица 4

Показатели Ht и Hb в плазме (M±m)

Группа	Ht	Hb
Базальные менингиомы	31,3 ± 12,6	9,6 ± 4,2
Опухоли гипофиза	3,6 ± 10,9	11,7 ± 3,6
Краниофарингеомы	35,6 ± 9,7	11,9 ± 3,2
Полушарные глиомы	35,8 ± 12,2	10,6 ± 4,6
Парасагит. менингиомы	34,6 ± 8,6	10,5 ± 3,1
Опухоли задней черепной ямки	37,3 ± 10,7	12,3 ± 3,2

У этих же больных была выявлена наиболее высокая зависимость степени выраженности отека от гематокрита и гемоглобина крови, о чем свидетельствуют близкие к достоверным отрицательные коэффициенты корреляции, согласно которым чем меньше были показатели Ht и Hb, тем в большей степени был выражен отек мозга (табл. 5).

У этой группы больных чаще всего послеоперационный период осложнялся развитием интракраниальных гематом.

Коэффициент корреляции зависимости отека мозга от Ht и Hb

Группа	Ht	Hb
Базальные менингиомы	-0,29	-0,36
Опухоли гипофиза	0,11	0,11
Краниофарингеомы	-0,24	-0,33
Полушарные глиомы	0,06	0,01
Парасагит. менингиомы	-0,23	-0,38
Опухоли задней черепной ямки	-0,04	-0,25

Полученные данные дают основание предположить, что интраоперационная кровопотеря не только является причиной развития послеоперационной анемии, но и вызывает нарушение реологических свойств крови, нарушение ее свертываемости.

Заслуживают внимания данные, касающиеся влияния анемии на развитие отека у больных после удаления краниофарингеом. Как видно из табл. 5, имеется близкая к достоверной отрицательная взаимосвязь между выраженностью отека и степени анемии (коэф. корр. -0,33 для Hb). Важно отметить, что если для всех групп коэффициент корреляционной связи между степенью распространения отека (тенденция к генерализации) и степенью анемии не превышал 0,1–0,2 (т.е. эта связь статистически недостоверна), то у больных после удаления краниофарингеом выявлена достоверная зависимость между степенью распространения отека, с одной стороны, гематокритным числом и концентрацией гемоглобина, — с другой (коэф. корр. 0,45 для Ht и 0,47 для Hb). Согласно этим данным, чем выше показатели гематокрита и гемоглобина, тем более выражены проявления общего отека мозга.

Таким образом, для больных после удаления краниофарингеом опасным в плане развития ишемического отека мозга является наблюдаемая у них тенденция к сгущению крови. Это подтверждается и секционным материалом, где летальный исход у больных после удаления краниофарингеом в абсолютном большинстве случаев был связан с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу в дисцифальных или стволовых отделах мозга. У больных остальных групп проявления гиповолемии и анемии были менее выраженными (табл. 4). Исследование зависимости степени выраженности отека от гематокрита и гемоглобина показало, что в других группах нет достоверной коррекционной связи между отеком, с одной стороны, и гематокритом и концентрацией гемоглобина в крови, — с другой (табл. 5). Основываясь на полученных данных, можно считать, что падение гематокрита ниже 30 ед., а гемоглобина ниже 10 мг% является опасным в плане развития анемической гипоксии мозга и ишемического отека.

Известно, что нейрохирургические операции нередко сопровождаются значительной кровопотерей [5]. Адекватное замещение кровопотери крайне важно для благоприятного послеоперационного течения болезни. Однако при больших кровопотерях даже адекватная гемотрансфузия не является гарантией послеоперационного благополучия, поскольку при большом объеме гемотрансфузии в первую очередь страдает свертывающая и противосвертывающая системы крови, что является причиной развития внутричерепных гематом, коагулопатии, синдрома ДВС, пневмонии, тромбозов магистральных сосудов и т.п. Нужно сказать, что и бесконтрольно проводимая до операции дегидратационная терапия способствует выраженному сгущению крови, что также отрицательно сказывается на ее коагулирующих свойствах.

Проведенное исследование показало, что после удаления базальных и парасагиттальных менингиом у больных чаще всего в послеоперационном периоде наблюдаются явления анемии — следствие невосполненной интраоперационной кровопотери. Именно у этих групп больных с наиболее низкими показателями Ht (в среднем 31,3 для базальных и 34,6 для парасагиттальных менингиом) и гемоглобина (в среднем 9,6 для базальных и 10,5 для парасагиттальных менингиом). Выявлена достоверная взаимосвязь между этими величинами и отеком мозга (табл. 5). Анализ полученных данных показывает, что с падением Ht ниже 30, а Hb ниже 10 возрастает опасность развития отека.

Известно, что от анемии и артериальной гипотензии мозг как бы защищен механизмами ауторегуляции, поддерживающими МК на постоянном уровне при колебаниях АД в диапазоне 150—50 мм рт.ст. Правда, у нейрохирургических больных границы ауторегуляции могут быть резко смещены [3,8,10]. Кроме того, несмотря на большую эффективность ауторегуляции, она может "не срабатывать" при выраженной гиповолемической гипотензии.

Как свидетельствуют экспериментальные работы, массивная острая кровопотеря даже с последующей гемотрансфузией способствует развитию отека мозга. Эти данные подтверждаются настоящими клиническими исследованиями, где выявлена достоверная зависимость отека мозга от величины Ht и Hb крови.

Очень важные, на наш взгляд, данные были получены у больных после удаления краниофарингеом, касающиеся зависимости степени распространения отека мозга от величины показателя гемоглобина и гематокрита. Как следует из этой достоверной зависимости, чем выше гематокритное число и концентрация гемоглобина в крови, тем более выражена тенденция к развитию общего отека мозга.

Полученные результаты, по нашему мнению, являются важными и вполне обоснованными, поскольку именно у этой группы больных чаще всего развивается послеоперационный несахарный диабет [1], который часто и приводит к сгущению крови. В этой группе больных были зафиксированы наиболее высокие показатели гематокрита и гемоглобина. Полученные данные раскрывают один из эффективных путей профилактики отека мозга у больных после удаления краниофарингеом, а именно: избегать дегидратационной терапии, полностью восполнять почечный диурез, сохраняя гематокритное число в пределах 32—35 ед.

Обобщая, можно сделать следующие выводы. Отек мозга, который обнаруживается при КГ-исследовании в раннем послеоперационном периоде, как правило, является закономерным развитием отека, существовавшего до операции. Послеоперационный отек мозга, возникающий в ответ на операционную травму и другие интра- и послеоперационные "пусковые факторы", развивается приблизительно в 20% случаев.

Частота развития, степень распространения послеоперационного отека мозга и его количественная характеристика достоверно зависят от локализации опухоли и ее гистоструктуры, а выраженность — от степени гиповолемической анемии. Падение гематокритного числа ниже 30 ед. и уменьшение концентрации гематокрита ниже 10 мг% опасно в плане развития ишемического отека мозга.

Поступила 06.10.00

ՆՅԱՐԳԱՎԻՐԱՐՈՒԺԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԱՅՏՈՒՅԻ ՉԱՐԳԱՅՈՒՄԸ, ԿԱՆՎԱԾ ՎԱՂ ՀԵՏՎԻՐԱՀԱՏԱԿԱՆ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ԱՆԵՄԻԱՅԻ ԱՐՏԱՀԱՅՏՎԱԾՈՒԹՅԱՆ ԱՍՏԻՃԱՆԻՑ

Գ.Ի. Ինգորովա

Աշխարհում քննարկվում են 251 նյարդավիրաբուժական հիվանդների հետազոտության արժանիքը:

ԿՏ-քննությամբ հաստատված ուղեղի այրուցը վաղ հետվիրահարական շրջանում հանդիսանում է որպես կանոն վիրահատությունից առաջ գոյություն ունեցող այրուցի բնականոն զարգացում: Այն առաջանում է որպես պարասխան վիրահատական տրավմային, և դիվում է հիվանդների մոտավորապես 20%-ի մոտ:

Ուղեղի հետվիրահարական այրուցի առաջացման հաճախականությունը, այրուցի տարածվածության աստիճանը և քանակական բնութագիրը ուղեղակիորեն կախված են ուռուցքի տեղակայումից և նրա հյուսվածքային կառուցվածքից: Այրուցի արտահայտվածությունը կախված է հիպոֆիզի անեմիայի աստիճանից:

DEVELOPMENT OF CEREBRAL EDEMA, DEPENDING ON THE EXPRESSIVENESS OF ANEMIA
IN NEUROSURGICAL PATIENTS AT THE EARLY POST-OPERATIVE STAGE

G.I. Ingorokva

The data of the investigations carried out in 251 neurosurgical patients are analyzed in the article.

Cerebral edema, verified by CT examination at the early post-operative stage is, as a rule, a consequent of the edema, existing before the operation. The post-operative edema, developing as a reaction to the surgical trauma is observed in approximately 20% of cases.

The incidence of its development, the degree of the extend and the quantitative characteristics reliably depend on the tumor localization and histostructure. The degree of post-operative edema expressiveness depends on that of hypovolemic anemia.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев О.В.* В кн.: Гомеостаз. М., 1976, с. 278.
2. *Амчеславский В.Г.* Интенсивная терапия в послеоперационном периоде у больных с краниофарингеомами. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1986, с. 26.
3. *Арутюнов А.И., Сировский Э.Б.* В сб.: Опухоли головного мозга. М., 1975, с. 27.
4. *Бежанов В.Т.* Использование метода водородного клиренса для длительного контроля локального мозгового кровотока в нейрохирургической клинике. Дисс. канд., М., 1971.
5. *Брагина Н.Н., Амчеславский В.Г., Смирнова Н.Я., Хухлаева Е.А.* В кн.: Интенсивная терапия, реанимация и анестезия в нейрохирургии. М., 1982, с. 18.
6. *Габибов Г.А.* В кн.: Парасагитальные менингиомы и их хирургическое лечение. М., 1975.
7. *Коновалов А.Н., Самотокин Б.А., Васин Н.Я. и др.* В кн.: Вопросы нейрохирургии, 1982, 4, с. 3.
8. *Мяги М.* Длительное бессознательное состояние (клиническое, электроэнцефалографическое и биохимическое исследование). Автореф. дис. канд. мед. наук. Тарту, 1969.
9. *Николаенко Э.М.* В кн.: Руководство по клинической реаниматологии. М., 1974, с. 133.
10. *Салалыкин В.И., Арутюнов А.И.* Гипоксия головного мозга (клиника и лечение). М., 1978, с. 296.
11. *Трунин Ю.К.* Исследование регионарного мозгового кровотока у больных с опухолями головного мозга в до и послеоперационном периоде. Автореф. канд. дисс. М., 1975.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

К.Р. Бабаян

*/Ереванский медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра дерматовенерологии, НМЦ дерматологии и ИППП/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем; статистика, сифилис, гепатиты А, В, С; группа риска

На протяжении последних десятилетий в клинической картине и течении многих инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), наблюдаются изменения, отражающиеся на их эпидемиологии и требующие новых подходов к вопросам диагностики и лечения этих болезней. Многочисленные литературные источники указывают на изменения в общей картине заболеваний, возникающих под влиянием различных факторов — климато-географических, экологических, социально-экономических, лечебно-профилактических.

В результате анализа заболеваемости некоторыми ИППП в республике с 1975 по 1999 г., нами выявлены существенные изменения, происшедшие в клинике и течении сифилиса и гонореи, болезней, традиционно именуемых венерическими. Особое внимание обращено на "новые", ранее не регистрируемые в Армении инфекции: хламидиоз, уреаплазмоз, ВИЧ/СПИД, их сочетание с другими ИППП, а также изменения клинической картины болезней, возникающих на фоне смешения инфекций, о чем часто упоминается в медицинской литературе последних лет [1,2]. Исследование проводилось на основе данных конъюнктурных обзоров, составленных по материалам амбулаторных карт и историй болезней 7250 больных ИППП.

Течение сифилиса в Армении на протяжении изучаемого периода характеризовалось значительными колебаниями как по показателям интенсивности заболеваемости, так и клиническим формам, соотношение которых менялось в зависимости от ряда условий, определяющих данный отрезок времени (рис.).

Как видно из графика, наиболее высокая заболеваемость сифилисом за последние три десятилетия наблюдалась в 1978г. — 22,9. Постепенно снижаясь, заболеваемость к 1989г. достигла минимума. На протяжении 70-х гг. соотношение форм сифилиса практически не менялось: удельный вес активных форм колебался в пределах $70 \pm 5\%$, скрытых — $30 \pm 5\%$. При этом симптоматика болезни почти не отличалась от описываемой в литературе [3]. Первичный сифилис, которому предшествовал инкубационный период, равный 22–28 дням, проявлялся преимущественно одиночным эрозивным твердым шанкром ($78 \pm 3\%$), осложнения шанкра наблюдались редко. Крайне редко регистрировались атипичные формы твердого шанкра. Лишь у двух больных диагностирован экстрагенитальный шанкр нижней губы, и в трех случаях выявлен шанкр анальной области. Клинически выраженный регионарный лимфаденит описывался в историях болезней почти всех (98%) больных.

Вторичный свежий сифилис у большинства больных (85%) характеризовался обилием распространенной розеолезной и папулезной сыпи, изредка диагностировались сливные или элевирующие розеола. Сифилитическая лейкодерма, облысение, широкие кондиломы выявлялись преимущественно у больных рецидивным сифилисом, при котором также наблюдалась редкая папулезная сыпь, склонная к группированию. Несмотря на то, что авторы [4] в работах тех лет выражали беспокойство по поводу учащения регистрации вторичного рецидивного сифилиса, удельный вес последнего среди всех форм болезни составлял в среднем 11%.

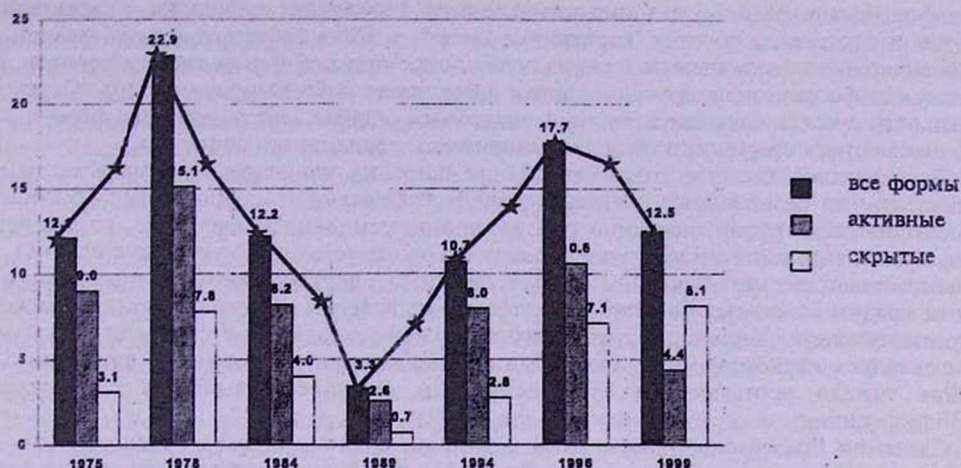


Рис. Регистрация сифилиса и соотношение его клинических форм за 1975–1999 гг.
(интенсивные показатели на 100 000 населения)

Волнообразность течения сифилиса и чередование периодов протекали без особых отклонений. Скрытый сифилис на протяжении изучаемого времени продолжал регистрироваться в среднем у 1/4. Третичный активный сифилис диагностирован у 1 больного, нейро- и висцеральный сифилис — у 4, врожденный сифилис зарегистрирован у 7 новорожденных в промежутке с 1976 по 1980 г.

На протяжении 80-х гг., на фоне постепенного снижения заболеваемости сифилисом, стали отмечаться существенные изменения его симптоматики. Чаше стали регистрироваться удлинение инкубационного периода до 30–33 дней, появление язвенных твердых шанкров и осложнения первичного аффекта, отмечалась скудность высыпных элементов при активных формах сифилиса, в особенности при вторичном свежем периоде болезни [5].

Вместе с тем в течении сифилиса наметилась тенденция учащения регистрации вторичного рецидивного и скрытых (латентных) форм, признанных в венерологии поздними [6]. Вновь в литературе появились сообщения о злокачественном течении сифилиса [7] и о патоморфозе [8].

Начало 90-х гг. совпало с ростом заболеваемости ИППП в странах СНГ. Интенсивные показатели заболеваемости сифилисом и гонореей на 100 000 населения Армении, составляющие в 1990 г. соответственно 6,6 и 24,5, достигли к 1996 г. 17,7 и 38,6. Тенденция роста наблюдалась и при других сексуально-трансмиссивных болезнях. Дерматовенерологи стали чаще выявлять хламидиоз, уреаплазмоз и вирусные генитальные поражения, заболеваемость которыми во многих странах была значительно выше, чем сифилисом, гонореей и даже трихомониазом.

Изменениям подвергались и клинические формы сифилиса, наблюдаемые нами за последнее десятилетие. Первичная сифилома, особенно на фоне самолечения антибиотиками, наряду с запоздалым развитием (инкубационный период возрос до 35 ± 3 дней), чаще проявлялась в виде мелкой поверхностной эрозии без заметного уплотнения в основании по типу баланита Фольмана или герпетических эрозий; участились осложнения твердого шанкра в виде островоспалительных явлений — баланита, фимоза, парафимоза, гангренизации. Экстрагенитальные твердые шанкры стали регистрироваться чаще. Вместе с тем регионарный склероденит выявлялся реже ($80 \pm 2\%$), и лишь в единичных историях болезней врачами описывался лимфангит.

Изменения клинической картины вторичного сифилиса характеризовались противоречивостью симптоматики. Наряду с обилием высыпаний и учащением регистрации психо-

риазиформных элементов, ладонно-подошвенных папулезных сифилидов с характерным для них шелушением по типу "воротничка Биета", а также эритематозно-папулезной ангины, алопеции и лейкодермы в ряде случаев, даже при вторичном свежем периоде, выявлялась слабо выраженная мономорфная розеолезная либо папулезная сыпь. Скудность высыпаний иногда служила причиной врачебных ошибок, затрудняла дифференциальную диагностику вторичного свежего и вторичного рецидивного сифилиса.

Относительно частоты диагностирования широких кондилом современные литературные данные разноречивы. Согласно нашим наблюдениям, за последнее десятилетие процент их регистрации, особенно при вторичном рецидивном сифилисе, возрос вдвое. Заслуживает внимания также учащение случаев злокачественного течения сифилиса, сопровождающегося множественными пустулезными, деструктивно-язвенными поражениями кожи и слизистых на фоне выраженного нарушения общего состояния, снижения сопротивляемости. Характерно, что 8 больных с этим диагнозом страдали алкоголизмом, двое являлись наркоманами, у двоих был диагностирован туберкулез. У двух больных с крайне тяжело протекающим злокачественным сифилисом выявлена одновременно ВИЧ-инфекция.

Сведения относительно изменений в течении сифилиса также неоднозначны. Так, некоторые современные авторы отмечают резкое увеличение регистрации свежих активных форм первичного и вторичного свежего сифилиса [9,10]. Наши данные свидетельствуют об обратном: за последние 5 лет значительно возросла выявляемость скрытых форм, составивших к концу 1999 г. 65% от общего числа больных сифилисом (график). Подобных показателей в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

Анализ результатов свидетельствует, что одним из условий частой регистрации скрытого сифилиса является активное выявление больных методами серодиагностики среди различного контингента населения, последовательно осуществляемое дерматовенерологической службой по всей республике (табл. 1).

Таблица 1

Выявление больных сифилисом в Армении за 1995–1999 гг. (%)

Выявление	1995	1996	1997	1998	1999	В сред.
Проф. обследования	19.7	29.3	38.5	44.6	38.2	34.0
Обратились сами	34.0	32.2	30.4	25.6	27.8	30.0
Как источники и половые контакты б-х	28.5	26.4	22.8	21.1	21.7	24.1
В "соматических" стационарах больниц	12.4	8.5	3.2	3.1	5.6	6.6
В женских консультациях и роддомах	5.3	3.6	5.1	5.6	6.7	5.3

Среди больных, выявленных нами активным путем, в 92% случаев обнаружены скрытые формы сифилиса. Причины, способствующие переходу манифестных форм в скрытые, многочисленны: широкий прием антибиотиков как с целью самолечения, так и по поводу различных интеркуррентных заболеваний; попытки лечения сифилиса не специалистами; несвоевременное распознавание из-за стертости клинических проявлений первичного и особенно вторичного периода заболевания; диагностические ошибки и недочеты, допущенные врачами при лечении, а также своеобразное течение инфекции, именуемое в литературе "длительным бессимптомным". Вероятно и то, что наблюдаемое в последние годы у многих пациентов снижение иммунной реактивности организма, обусловленное изменением клеточного и гуморального иммунитета в условиях хронической стрессовой обстановки, в свою очередь послужило фоном для изменения соотношения клинических форм сифилиса. На протяжении изучаемого периода выявлено также учащение регистрации больных с нейро- и висцеросифилисом, патологией органа зрения

(увеит, ирит, пластический иридоциклит), изменениями со стороны костей и суставов (периоститы, остеопериоститы). Выявлены трое больных с третичным сифилисом с гуммами и бугорковыми высыпаниями. У 32 больных диагностирован врожденный сифилис, в том числе двое в возрасте 11 и 19 лет с поздними проявлениями. Вместе с тем дерматовенерологи республики при проведении клинико-серологического контроля после лечения больных сифилисом отмечают увеличение числа лиц с серорезистентностью более чем в 2 раза. Условия формирования серорезистентного сифилиса различны. Чаще всего это происходит из-за сохранения в организме бледных трепонем, не утративших антигенных свойств в результате проведения неадекватного либо неполноценного лечения, злоупотребления алкоголем, соматической отягощенности больного и др. [11]. По предварительным данным, наряду с указанными факторами, определенную роль в развитии серорезистентности сыграло широкое применение больными новейшего антибиотика — бензатин Г пенициллина (ретарпена и экстенциллина), которые концентрируются в сыворотке крови, что, в свою очередь, может повлиять на отдаленные результаты лечения [12].

Течение гонореи, трихомониаза и ИППП нового поколения также претерпело изменение за последнее десятилетие. Так, соотношение острой и хронической гонореи, равное в 1989г. 1:15, к 1999г. составило 1:4. Увеличилось число женщин, больных хронической, многоочаговой и восходящей гонореей, мужчин с торпидными и подострыми формами гонореи. Стали регистрироваться случаи гонорейного артрита, проктита, а также орофарингеальной гонореи, ранее не наблюдаемые в республике; нередки случаи устойчивости гонококков к антибиотикам, частое возникновение клинических рецидивов гонореи, переход болезни в осложненные формы. Специалистами указывается на снижение эффективности метронидазола при лечении трихомониаза, появление упорно протекающих и трудно поддающихся терапии форм этой болезни. Дерматовенерологи, равно как и акушер-гинекологи и урологи, все чаще регистрируют бессимптомные формы хламидиоза, число больных которым среди лиц репродуктивного возраста из года в год растет. Больше стали выявляться смешанные гонорейно-трихомонадные и гонорейно-хламидийные инфекции, особенно среди проституток, БОМЖей и дугих лиц, входящих в группу риска.

При изучении данных заболеваемости ИППП у 2901 женщины (уличных проституток) за 1995–1999 гг. установлено, что интенсивные показатели (на 100 000 населения) по сифилису среди этого контингента в 80 раз превосходят среднестатистические для общей популяции республики. Еще более выражено превышение интенсивных показателей по гонорее и трихомониазу — соответственно в 150 и 200 раз (табл.2).

Таблица 2

ИППП в сфере сексуальных услуг в Армении (%)

Годы		1995	1996	1997	1998	1999
Число обслед.(абсол.)		270	448	510	668	681
Здоровые		44,4	41,3	46,3	43,1	62,6
Больные ИППП		55,6	58,7	53,7	56,9	37,4
Диагноз	Сифилис	20,7	19,4	14,9	13,6	4,7
	Гонорея	6,3	6,0	5,1	7,2	3,4
	Трихомониаз	17,0	21,7	20,0	21,4	15,6
	Другие ИППП *	11,5	11,6	13,7	14,7	13,8

* Хламидиоз, герпес, кондиломы, ВИЧ-инфекция

Беспорядочные коммерческие связи, столь характерные для этого контингента, из года в год все более способствуют эпидемиологическому росту ИППП и ВИЧ/СПИДа. Уже доказано, что наличие ИППП, особенно тех, которые протекают с эрозивно-язвенными проявлениями, в десятки раз повышают риск заражения не только ВИЧ-инфекцией, но и гепатитом В.

Исследований по выявлению гепатитов среди больных ИППП в Армении ранее не проводилось. Между тем, литературные данные свидетельствуют о носительстве и частом обнаружении антител к вирусу гепатита В (25–40%) и С (3–17%) у контингента групп риска, а также о возможности половой передаче гепатитов В и С [13–15]. Имеются также сведения о гетеросексуальной и гомосексуальной передаче вирусов гепатитов А, D, G [16, 17]. При этом авторы отмечают частоту персистенции этих инфекций у контингента групп риска, антигеноносительство и возможность торпидного течения патологического процесса [18].

Нами методом случайной выборки исследована сыворотка крови 103 женщин, доставленных на обследование в Научно-медицинский центр дерматологии и ИППП при проведении дозорного эпиднадзора среди проституток.

Вирус гепатитов А (HAV) и В (HBV) определяли* при помощи кит-набора Immuno-test. inc. (США), вирус гепатита С (HCV) — при помощи кит-набора Immuno Comb II (Израиль). Одновременно в сыворотке крови определяли антитела к *S. trachomatis* и *S. pneumoniae* при помощи кит-набора Organics (Израиль). В результате проведенных исследований впервые установлено, что поражаемость проституток вирусом гепатита В составляет 31%, гепатитом С — 8,5 %, гепатитом А — 50,4%; хламидиозом, обусловленным *S. trachomatis*, страдало 72% женщин.

Вместе с тем большинство наших больных не предъявляли жалоб, характерных для указанных заболеваний. Более того, не подозревая о наличии у себя той или иной инфекции, они вступали в беспорядочные половые связи, тем самым подвергая опасности здоровье половых партнеров.

Очевидно, что различные факторы внешней среды, нередко приводящие к понижению защитных сил организма, накладывают определенный отпечаток не только на клиническое течение и симптоматику ИППП, но и способствуют появлению атипичных форм заболеваний и изменению их эпидемиологии.

В условиях угрозы распространения сексуально-трансмиссивных болезней возникает необходимость внедрения новых методов диагностики и лечения ИППП, поиска оптимальных форм их предупреждения, дифференциального подхода к вопросам профилактики с целью улучшения контроля за этими инфекциями, а также разработки иной стратегии по ведению больных, их контактов и источников инфекции.

Поступила 12.09.00

**ՄԵՌԱԿԱՆ ԳԱՆԱՊԱՐՀՈՎ ՓՈԽԱՆՑՎՈՂ ԻՆՖԵԿՏԻՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱՅԻ
ԵՎ ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՆՉՆԱՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ԱՐԴԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ**

Կ.Ռ. Բաբայան

Վերջին երկու տասնամյակների ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ Հայաստանում սեռական ճանապարհով փոխանցվող ինֆեկցիաների (ՄՃՓԻ) ընթացքը նկատելիորեն փոխվել է: Թաքնված սիֆիլիսի դեպքերի թիվը խիստ գերազանցել է ակտիվ ձևերին 1999-ին հասնելով բոլոր դեպքերի 65%-ի: Տարեկան ՄՃՓԻ-ի նոր դեպքեր են գրանցվել, ինչպիսիք են բլամիդիոզը, վիրուսային վարակները: Առաջին անգամ մարմնավաճառների մի խումբ ենթարկվել է մանրակրկիտ քննությունների, հայտնաբերելու հեպատիտների հաճախականությունը, և պարզվել է, որ ռիսկի խմբին պարկանող անձանց մոտ այլ ՄՃՓԻ-ների հետ մեկտեղ գրանցվել է 31% հեպատիտ В, 8,5% հեպատիտ С, և 50,4% հեպատիտ А: Տարեց տարի ՉԻԱՎԻ դեպքերն ավելանում են:

Մաշկալեւերաբանների, մանկաբարձ-գինեկոլոգների և ուրոլոգների դերը խիստ կարևոր է ՄՃՓԻ-ների արդի ախտորոշման մեջ: Այդ մասնագետների գիտելիքների բարձրացումը կնպաստի ՄՃՓԻ-ների ժամանակին և ճիշտ ախտորոշմանը:

* Иммуноферментный фрагмент исследования проведен научн. сотр. НИЦ ЕрГМУ, к.б.н. Авакяном С. А.

SPECIAL TRENDS IN THE MANIFESTATION AND COURSE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MODERN CONDITIONS

K. Babayan

Research works in the last two decades show that the course of sexually transmitted infections (STI) in Armenia has changed reasonably. Social and economic upheavals have become the major reason for the biomedical shifts of the population's health and incorporated unfavourable corrections in the epidemiology and manifestations of different STI. Along with the increase of syphilis morbidity, registered active cases have sharply decreased; relation of latent forms of syphilis versus active forms have increased and in 1999 reached 65% in all cases of syphilis. Annually new cases of STI have been registered, such as chlamydiosis, viral infections. For the first time a selective number of commercial sex workers were examined for determination of hepatitis prevalence among risk groups, which showed 31% of HBV, 8.5% of HCV and 50.4% of HAV. Year by year cases of HIV/AIDS have been increasing.

The role of dermatovenereologists, obstetricians-gynecologists and urologists is emphasized in STI modern diagnostics, and in upgrading their knowledge to exclude iatrogenic mistakes in diagnosis of STI.

ЛИТЕРАТУРА

1. Теохаров Б. А., Титов Н. В., Логинова Э. А. и др. Тез. докл. V Всероссийского съезда дерм. и венерол., Суздаль, 1-3 ноября 1983, Владимир, 1983.
2. Смирнова Т. С., Слободзян Г. В., Гайворонская О. В., Гульцева Н. Д. Матер. XXXII научн. практ. конф. дерматовенерол., акушер-гинекол., урол. С-Пб., 1997, с. 27.
3. Кожные и венерические болезни (руководство для врачей) п/р. Ю. К. Скринкина, 1996г.
4. Даниелян Э. Е., Миракян М. Е., Хачатрян Р. Х. и др. Журн. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1978, XIII, 2, с. 97.
5. Аствацатуров К. Р. Сифилис, его клиника и лечение. М., 1971.
6. Бабаян К. Р. Актуальные вопр. теор. и клин. медицины. Ереван, 1981, с. 100.
7. Стручкова Г. В., Зудин Б. Н., Мареева Е. Б. Тез. докл. VIII Всесоюзн. съезда дерматовенерол., ч. II. М., 1985, с. 418.
8. Милич М. В. Эволюция сифилиса. М., 1987.
9. Chlaidze B. P., Shvelidze M. N. 6-th Congr. EADV, 1997, Dublin, Ireland, Abstr. JEADV, 1997, 9 (1), p. 224.
10. Прохоренко В. И., Скибицкий В. А., Родиков М. В., Карачаева Ю. В. ЗППП, 1997, 4, с. 27.
11. Быховцева И. Ю. Мат. XXXII научн.-практ. конф. дерм.-венер., акушер-гинекол., урол., С-Пб., 1997, с. 24.
12. Лосева О. К., Тактамышева Э. Ш., Куприянова Л. В. и др. Вестн. дермат. венерол., 1997, 3, с. 42.
13. Benjelloun S. Res. Virol., 1996, Jul.-Aug., 147 (4): 247.
14. Massari V., Maisson P., Desenclos J. C., Flahault A. Eur. J. Epidemiol., 1998 Dec., 14(8), p. 765-767.
15. Seliborska Z., Dajek Z., Stapinski A. Przegląd Epidemiologii, 1998, 52 (1-2), p. 157.
16. Brook M. G. Sex. Transm. Infect., 1998, Dec., 74(6): 395.
17. Scallan M., Clutterbuck D., Jarvis I. J. Med. Virol., 1998, Jul., 55(3): 203.
18. Белов А. Ф. Сравнительная клинико-лабораторная эпидемиологическая характеристика HBSAg-положительного сывороточного гепатита (гепатита В) и его исходы. Автореф. дисс. канд. Л., 1979.

ПЕРЕСАДКА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНЕРВАЦИОННЫХ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЫШЦ ПРЕДПЛЕЧЬЯ**А.Б. Саакян**

*/Центр пластической и реконструктивной хирургии и микрохирургии
университетской больницы N1 ЕРГМУ/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Лечение больных с полной утратой групп мышц предплечья (травматического или иного происхождения), сопровождающейся тяжелыми функциональными и косметическими нарушениями, является одной из проблематичных задач современной реконструктивной хирургии.

Цель настоящей работы заключается в обобщении нашего опыта по пересадке скелетной мышцы при лечении денервационных и посттравматических повреждений мышц предплечья, а также в усовершенствовании технических особенностей операции с использованием различных мышечных трансплантатов.

За период с 1986 по 1999 г. в ЦПРХ и МХ 49 больным проведено 50 операций по пересадке "активного" трансплантата в позицию мышц предплечья. Основными этиологическими факторами повреждений мышц явились: полное повреждение основного ствола нерва с последующим исходом в денервационную миоатрофию (11), посттравматический обширный дефект групп мышц (24), а также ишемические некрозы и контрактуры Фолькмана (14 пациентов). В качестве активных трансплантатов нами использованы кожно-мышечный трансплантат с включением широчайшей мышцы спины (25 операций), нежной мышцы (в 4 случаях) и портняжной мышцы (у 2 пациентов). В качестве основного метода контроля процесса реиннервации использовалось динамическое ЭМГ-исследование пересаженной мышцы, а также применялась динамометрия и гониометрия.

Мы использовали ТДЛ в качестве "активного" трансплантата всем больным, которые имели необратимую утрату существенной части или даже всех двигательных единиц на предплечье. В эту категорию входили больные с денервациями мышц (10) и больные с их анатомическими разрушениями или ишемической дегенерацией (42 больных). Показаниями к использованию фрагмента мышцы служили все случаи потери мышц с обширными повреждениями кожного покрова (7 больных), а также денервация мышц предплечья после повреждения длинных ветвей плечевого сплетения. Попутное возмещение кожного покрова — важное преимущество данного трансплантата. Нами разработан реверсионный способ трансплантации мышцы. Благодаря реверсионной трансплантации толстая мышечная часть трансплантата фиксируется широким основанием к проксимальной части предплечья, а сухожильный конец с паратеноном заменяет сухожильную часть сгибателей пальцев в дистальном конце. При этом оптимально решается проблема соответствия трансплантата с реципиентным ложем, и сухожилие защищено от тотального рубцевания, так как оно покрыто паратеноном. Обязательным компонентом операции является прецизионная техника наложения шва между моторным нервом мышцы и межкостным моторным нервом предплечья. Мы произвели ушивание с моторными ветвями локтевого, лучевого и передне-межкостного нерва в зависимости от необходимости восстановления тех или иных групп мышц.

Анализ полученных функциональных результатов позволяет не согласиться с мнением ряда авторов, которые считают наилучшим трансплантатом для восстановления мышц предплечья трансплантат из нежной мышцы. Использование реверсионной методики пересадки трансплантата из широчайшей мышцы, на наш взгляд, является биомеханически более оправданным, хотя это связано с выделением как более длинной сосудистой ножки, так и двигательного нерва трансплантата.

Поступила 21.09.00

**ԿՄԱԽՔԱՄԿԱՆԻ ՓՈԽՊԱՏՎԱՍՏՈՒՄԸ ՆԱԽԱԲԱԶԳԻ ՄԿԱՆԻ
ՀԵՏՎՆԱՍՎԱԾՔԱՅԻՆ ԵՎ ԴԵՆԵՐՎԱՅԻՆ ՎՆԱՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ԲՈՒԺՄԱՆ
ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա.Բ. Սահակյան

Ներկա աշխատանքում ընդհանրացված է կմախքամկանի փոխապարվաստման մեր փորձը նախաբազկի մկանի դեներվացիոն և հետրապլմադիկ վնասվածքների բուժման ժամանակ: Ներկայացվում են մասնաբեր մկանային փոխապարվաստման կիրառմամբ վիրահատությունների կատարելագործման առնչվող որոշ առանձնահատկություններ:

1986-1999 թթ. ընթացքում մեր կենտրոնում 49 հիվանդների մոտ կատարվել է փոխապարվաստման 50 վիրահատություն՝ դեպի նախաբազկի մկանների դիրքը «ակտիվ» փոխապարվաստի տեղափոխմամբ: Որպես ակտիվ փոխապարվաստ օգտագործվել է մաշկա-մկանային փոխապարվաստ մեջքի լայնագույն մկանի (25 դեպք), նուրբ մկանի (4 դեպք) և դերձանամկանի (2 դեպք) ներառումով: Մտացված ֆունկցիոնալ արդյունքների վերլուծությունը կասկածի տակ է առնում մի շարք հեղինակների կարծիքը, ըստ որի նախաբազկի մկանի վերականգման համար լավագույնը նուրբ մկանի փոխապարվաստն է: Մեջքի լայնածիզ մկանի տրանսպլանտացիոն փոխապարվաստման ռեկոնստիտուցիոն մեթոդի կիրառումը, մեր կարծիքով, կենսամեխանիկորեն առավել արդարացված է, թեև կապված է տրանսպլանտացիոն անոթային առավել երկար ուրիկի և շարժիչ նյարդի առանձնացման հետ:

**TRANSPLANTATION OF SKELETAL MUSCLE IN TREATMENT OF DENERVATIVE
AND POSTTRAUMATIC INJURIES OF FOREARM MUSCLE**

Sahakyan A.B.

In the article we generalize our experience of the transplantation of skeletal muscle in treatment of denervative and posttraumatic injuries of forearm muscle, as well as the improvement of technical peculiarities of operation with use of various muscular transplants is presented. In our Center from 1986 to 1999 50 operations on 49 patients were carried out with transplantation of "active" transplant to the position of forearm muscle. We have employed the muscle-cutaneous transplant with latissimus dorsi muscle in 25 observations, gracilis muscle in 4 cases and sartorius muscle in 2 cases as an active transplant. Analysis of the obtained functional results make us doubt the opinion of several authors, who consider gracilis muscle as a best transplant for reconstruction of forearm muscle. The application of reverse methods of transplant transfer from latissimus dorsi muscle is in our opinion biochemically more approved, though it is connected with dissection of a longer vascular pedicle and motor nerve of transplant.

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР (НИЦ)
ЕРЕВАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. М. ГЕРАЦИ

Юбилейные торжества, связанные с 70-летием со дня основания университета, совпали и с другой знаменательной датой — 35-летием основания НИЦ ЕрГМУ.

В связи с этим в адрес администрации университета и НИЦ поступили многочисленные поздравления от имени главного ученого секретаря РАМН академика Д.С.Саркисова, отделения профилактической медицины РАМН, академиков РАМН Н.Ф.Измерова, Р.Г.Оганова, А.А.Бунятына, Н.А.Агаджаняна.

Специализированное научное подразделение — Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ) была основана в 1964 г. В 1992 г. ЦНИЛ реорганизован в научно-исследовательский центр (НИЦ), который действует в настоящее время в университете в качестве самостоятельного подразделения. В состав центра входят лаборатории: иммунологии, морфологии и электронной микроскопии, патофизиологии, биофизики, биохимии, хронобиологии, радиоиммунологии, медико-биологических проблем села, охраны зрения детей и подростков.

На протяжении последних 15 лет коллектив НИЦ ЕрГМУ работал над выполнением научной программы, направленной на изучение биологической роли лимфокинов в норме и при ряде заболеваний.

На основании проведенных клинических и экспериментальных исследований установлено, что лимфокины активно участвуют в деятельности сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Получены новые данные и относительно роли лимфокинов в механизме развития таких заболеваний, как миокардиопатия, эпилепсия, ревматоидный артрит, ожоговая болезнь, раневой инфекционный процесс.

В настоящее время проводятся также исследования по изучению роли лимфокинов при стрессах различного происхождения (психоэмоциональный, болевой, адреналиновый, термический, синдром длительного раздавливания, синдром аффективного расстройства). Адаптогенные свойства лимфокинов были установлены на уровнях симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ГАМК-ергической систем.

Помимо этого, по 22 приоритетным темам выполняются научные исследования, которые финансируются государством. К разработке этих тем привлечены 300 научных сотрудников. По грантовой системе функционируют также 6 научных групп, укомплектованных исключительно студентами и молодыми специалистами университета.

Основные научные достижения коллектива НИЦ
за период с 1990 по 2000 г.*Первое направление*

Роль цитокинов в интегративной деятельности организма (научный руководитель: директор НИЦ, проректор по научной работе ЕрГМУ проф. А.В. Зильфян)

1. Выдвинута новая концепция о доминирующей роли автономно функционирующих механизмов синхронной деятельности эндокринной и иммунной систем как в ЦНС, так и на периферии.
2. Впервые выдвинута концепция о регулирующей роли ассоциаций резидентных микроорганизмов, сфера деятельности которых в условиях физиологического функцио-

нирования организма распространяется на все его интегративные системы. Согласно концепции, интракорпоральные резидентные ассоциации микроорганизмов, обитающих в многочисленных эконизах «хозяина», следует рассматривать в качестве самостоятельной системы организма, формирование которой происходило поэтапно и избирательно в течение эволюционного развития млекопитающих.

3. Установлено, что тимоциты человека и млекопитающих в условиях нормального функционирования иммунной системы (без дополнительной стимуляции лимфоцитов *in vivo* и *in vitro*) секретируют ГАМК и паратиреоидный гормон, что позволяет с качественно новых позиций интерпретировать роль кальцийрегулирующей и ГАМК-ергической систем в поддержании периферического гомеостаза.
4. Предложена новая схема патогенеза ревматоидного артрита человека, согласно которой инициальным этапом развития заболевания является возникновение симптомокомплекса в твердых тканях суставов. В механизме ранней резорбции хрящевой и костной ткани важная роль, согласно выдвинутой гипотезе, отводится иммуноцитокинам, в составе которых были обнаружены провоспалительные факторы, паратиреоидный гормон. Предлагается новый термин для обозначения заболевания — "цитокиногенный артрит".
5. Выдвинута гипотеза патогенеза идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ИДКМП), которую следует рассматривать в качестве своеобразного дисадаптивного синдрома, в основе которого лежат механизмы направленного синтеза провоспалительных иммуноцитоклинов, провоцирующих процессы ранней активации фибропластических процессов в миокарде больных ИДКМП.
6. На моделях иммобилизационного и адреналинового стресса, раневого анаэробно-аэробного инфекционного процесса, "ожоговой болезни" выявлен выраженный адаптогенный эффект иммуноцитоклинов, выделенных из лимфоцитов интактного тимуса крупных и мелких лабораторных животных.
7. Для нужд экспериментальной и клинической медицины коллективом НИЦ предложены модели, позволяющие с качественно новых позиций изучать аспекты патогенеза и осуществлять поиск симптоматической и патогенетической терапии ревматоидного артрита, ИДКМП, раневого анаэробно-аэробного инфекционного процесса, ожоговой болезни.

Второе направление

Социально-медицинские, экологические, геронтологические проблемы населения сельских местностей и города (научный руководитель — член-корр. РАМН, лауреат Гос. премии СССР д.м.н. А.П. Айриян)

1. Основные научные направления лаборатории социально-гигиенических проблем села НИЦ касаются аспектов организации и совершенствования сельского здравоохранения, социальной медицины, медицинской географии, а также экологии, геронтологии и истории медицины.
2. Изучено состояние сельского здравоохранения за последние десятилетия, определены перспективы и тенденции его развития. Проведены также разносторонние исследования в области социальной медицины, связанные с социально-экономическими условиями жизни и быта сельского жителя. Всесторонне изучены последствия негативного влияния на здоровье человека окружающей среды, а также применяемых в сельском хозяйстве ядохимикатов; разработаны социальные аспекты геронтологии.
3. Впервые разработана и предложена концепция социально-экологической очаговости заболеваний человека, принципы которой за последние десятилетия направлены на разработку комплекса медико-профилактических мероприятий с целью сохранения здоровья населения.
4. Проводятся также широкомасштабные научные исследования, изучающие последствия влияния социально-экономических условий на здоровье населения в переход-

ный период; а также осуществлена социально-гигиеническая оценка причин смертности населения РА.

Третье направление

Механизмы биологической активности электростатического поля (руководитель — зав. Лаб. биофизики и молекулярной биологии НИЦ ЕРГМУ, к.б.н. Г.Г. Арцруни).

1. Разработаны установки и методы по воздействию строго калиброванных электростатических полей (ЭСП) на биообъекты.
2. Предложены единые для всех биообъектов механизмы биологической активности ЭСП, основывающиеся на экспериментальных и теоретических исследованиях, свидетельствующих, что ответные реакции биообъектов на воздействие ЭСП в своей сути отражают изменения многочисленных взаимосвязанных процессов, происходящих как вследствие первичных физико-химических изменений биологических структур (макромолекул, мембран), так и влияния ЭСП на ход биологических процессов, протекающих на качественно новом энергетическом и метаболическом уровнях.

Четвертое направление

Офтальмология: охрана зрения детей, страбология, рефрактология.

1. Бинокулярное взаимодействие в норме и при патологии.
2. Прогрессирующая близорукость: склеральные механизмы развития и принципы лечения (научный руководитель — заведующий лабораторией детской офтальмологии НИЦ ЕРГМУ, главный офтальмолог Минздрава Армении, руководитель детских офтальмологических клиник 1-й детской университетской и республиканской, проректор ЕРГМУ по университетским клиникам, доктор медицинских наук профессор А.А. Шакарян)
 - 1.1. Показано, что традиционные способы качественной и количественной оценки нормального и патологического бинокулярного зрения неоднозначны в характеристике бинокулярных взаимоотношений. Установлено, что глубина этих взаимоотношений находится, с одной стороны, в обратной зависимости от разницы в остроте зрения парных глаз, с другой, — в прямой зависимости от остроты зрения хуже видящего глаза испытуемых.
 - 1.2. Разработана методика использования зрительных вызванных потенциалов, пригодная для объективной качественной характеристики бинокулярного зрения.
 - 1.3. Теоретически обоснован и впервые разработан новый метод одновременной качественной и количественной оценки бинокулярного зрения — визобиометрия и соответствующий прибор для реализации указанного метода — визобиометр.
- 2.1. Сформулирована принципиально новая концепция патологического рефрактогенеза глаз человека.
- 2.2. Выделены два клинически различных типа прогрессирующей миопии: с сохраненными ригидностными свойствами склеры (РСС) и ослабленными РСС.
- 2.3. Экспериментально и клинически подтверждено предположение о значимости влияния мускульно-витреальных возмущений на ход естественного и патологического рефрактогенеза.
- 2.4. На основе проведенных исследований сформулирована новая схема лечебно-профилактических подходов в ведении больных с близорукостью. Последняя успешно апробирована в клинике у более чем 6.000 лиц в возрасте от 0 до 18 лет.

Директор НИЦ, проректор
по научной работе ЕРГМУ
проф. А.В. Зильфян

О СОЗДАНИИ ЕДИНОЙ КОНЦЕПЦИИ СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЧАГОВОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Жизнедеятельность человека протекает в определенных природных и исторически сложившихся социально-экономических условиях, составляющих единое целое и имеющих в отдельных регионах свою специфику по характеру воздействия на организм человека.

Многообразие природных факторов, влияющих на организм человека, объединяет всю совокупность климата, рельефа, почвы, растительного и животного мира, водных ресурсов и природных ископаемых данной местности. Социально-экономические условия, помимо государственного устройства, включают промышленность и сельское хозяйство, трудовую деятельность людей, исторически сложившиеся национальные и бытовые традиции жителей определенной территории.

Жизнедеятельность, продолжительность жизни и здоровье человека зависят от окружающей среды и регулируются ею. При этом влияние естественных условий имеет продолжительный и медленно действующий характер и преломляется через поколения людей, которые в течение времени, адаптируясь, приспосабливаются к этим условиям. В отличие от окружающей среды, социально-бытовые условия имеют более конкретное, определенное значение для каждого человека, и результаты их взаимодействия постоянно отражаются на каждом члене общества, на здоровье и долголетию человека. Отсюда и ведущая роль социальных факторов в состоянии здоровья населения.

Несколько десятилетий назад, когда речь шла о профилактике широко распространенных заболеваний, прежде всего думали о предупреждении инфекционных, различных зооантропонозных заболеваний.

В окружающей человека среде появлению природных очагов болезней способствует наличие различных комплексов географической среды, формирующих биоценозы, в которых при благоприятных условиях длительное время поддерживается постоянная циркуляция возбудителей отдельных болезней человека. Природные очаги подобных заболеваний привязаны к определенным биотипам географических ландшафтов. К таким биотипам относятся водоемы, климат, которые в определенном сочетании, складывающемся на протяжении веков, создают благоприятные условия для обитания и роста многочисленных видов носителей и переносчиков возбудителей опасных для человека инфекций.

Эпидемические исследования и статистические сведения о заболеваемости населения показывают, что в настоящее время активность проявляют не обычные природные очаги, а определенные промышленные, административно-хозяйственные регионы, формирующие искусственные очаги риска, где складываются и поддерживаются неблагоприятные условия для возникновения и распространения различных часто встречающихся тяжелых заболеваний. Очаги таких заболеваний привязаны к определенным экологическим регионам, промышленным и сельскохозяйственным комплексам, которые оказывают специфические негативные воздействия на здоровье людей.

Таким образом, в современных условиях происходит процесс образования и формирования новых, искусственных очагов, вредных для здоровья человека, в которых трудовая деятельность как социальная категория также приводит к нежелательным изменениям окружающей среды с различными побочными явлениями.

Однако научно-технический прогресс, создавая более благоприятные условия для производства и быта людей, вызывает отрицательные сдвиги в состоянии их здоровья. Он является причиной возникновения отдельных и комплексных нетрадиционных причин и новых этиологических моментов в развитии и распространении различных заболеваний. Поэтому научно-технический прогресс своими социальными последствиями ставит перед медико-биологической наукой новые теоретические и практические проблемы. Научно-технический прогресс, затрагивая все сферы общественной жизни, влия-

ет и на развитие теоретической медицины, поскольку воздействие такого сильного фактора на экономическую, социальную и духовную среду не может не вносить определенные коррективы в тактику и стратегию современного здравоохранения. Как каждое эпохальное явление, с которым сейчас сталкивается человечество, научно-технический прогресс, наполняя новым качественным содержанием общественную жизнь, может служить материальной основой для теоретического осмысления и конкретного обобщения всего происходящего в жизни людей, являясь этапом для разработки и создания новой концепции в медицине и здравоохранении на уровне современных требований.

По мере того как медицина побеждает ранее широко распространенные инфекционные и паразитарные болезни, в структуре заболеваемости населения выходят на первый план такие патологии, в происхождении и распространении которых ведущую роль играют экзогенные факторы, связанные с нарушением и загрязнением окружающей среды. Эти экологические нарушения наиболее ярко выражены в распространении "болезней цивилизации", а говоря точнее — экпатологии. В этих условиях медицинская наука сталкивается с проблемой формирования патологического процесса, когда зачастую трудно выявить истинный этиологический фактор и патогенетическое звено заболевания.

Сейчас нельзя не учитывать, что в сложных взаимосвязях экологической системы Земли, особенно на протяжении последних десятилетий, определились и действуют различные новые экзогенные факторы, способствующие чрезвычайно интенсивному влиянию на физиологическую целостность и генетическую структуру живого организма. К таким негативным факторам относятся разнообразные промышленные отходы, загрязняющие воздух, воду и почву, широко применяемые в народном хозяйстве и быту дезинфицирующие и моющие средства, ядохимикаты и химические удобрения в сельском хозяйстве, радиация и т. д.

На современном этапе развития науки и техники опасным фактором, влияющим на здоровье и жизнь людей, является воздействие радиации, вызванное испытаниями атомных и водородных бомб, радиоактивных протонов в мирных целях, воздействие рентгеновских лучей, шума и вибрации. Для жизни современного общества характерно также значительное нервно-психическое перенапряжение. Учитывая полиэтиологичность многих болезней, которые могут быть вызваны неоднократным и совокупным воздействием нескольких вредных факторов, не всегда можно установить непосредственную причину возникновения патологического процесса и организовать борьбу с настоящими причинами, вызвавшими данную болезнь.

Нарушения условий окружающей среды этиологически не являются непосредственной причиной возникновения заболевания, но влияют на уровень заболеваемости населения в данной местности как экзогенный негативный фактор или как сочетанное действие комплекса факторов. Так, заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, аллергические проявления, нервно-психические расстройства не только количественно растут, но и стабилизируются среди людей сравнительно молодого и среднего возраста.

Согласно представляемой нами рабочей гипотезе о социальной очаговости, состояние окружающей среды качественно нарушается в результате трудовой деятельности людей, приводя к патологическим последствиям различной выраженности и характера. Многочисленные сообщения в литературе и ряд собственных наблюдений позволили сделать вывод о социально-экологической очаговости болезней человека. Основой для формирования такого научного направления могут служить существующие ныне в городах и на селе различного характера и масштаба зоны антропогенного происхождения, напоминающие пульсирующие очаги негативного последствия индустриализации общества. Причем возможность их образования и действия на биологические объекты учитывается не всегда либо оценивается не в должной степени.

С учетом вышесказанного в существующих условиях, когда появляется все больше неопровержимых фактов и тревожных сообщений о качественном изменении внешней среды и формировании абсолютно новых экологических аспектов и комплексов причин, вызывающих многие современные болезни, возникает необходимость постановки вопроса о социально-экологической очаговости болезней человека. Работать в этом направле-

нии — значит заниматься актуальными проблемами современной медицины и биологии, стремиться к тесному сотрудничеству теоретической медицины и практики здравоохранения.

Органическая связь между биологической и социальной категориями в медицине — от природной к социальной очаговости, когда социальное начало в условиях преобразованной природы становится ведущим в возникновении и распространении ряда болезней человека, объясняется естественной связью биологического и социального, опосредованном биологическим социальным. Такой подход позволяет лучше понять причину, характер и особенности распространения многих часто встречающихся заболеваний в условиях современной цивилизации.

В результате постоянной хозяйственной деятельности человека изменения в биосфере способствовали существенному загрязнению сферы его обитания, ставшему угрозой для здоровья и жизни людей. Все это говорит о том, что экологический подход к познанию явлений природы, ко всему биологическому и социальному в сущности своей является объективным и своевременным, необходимым для правильного понимания и освещения явлений окружающей среды. Объекты и проблемы изучения экологии в современных условиях чрезвычайно широки, сложны и многоплановы, они прогрессивны, общечеловечны и общенаучны.

Обоснование и создание целостной концепции социально-экологической очаговости болезней человека должны включать следующие научно-методологические положения:

- актуальность проблемы и ее детализация;
- основные положения и предпосылки построения междисциплинарного учения о социально-экологической очаговости болезней человека;
- процесс урбанизации и индустриализации общества как источник и основа существования социально-экологических очаговых болезней;
- типизация социально-экологических зон, специфичных для распространения различных болезней человека;
- характер и особенности распространения социально-экологических очаговых болезней на фоне отдельных индустриальных ландшафтов;
- первичная профилактика социально-экологических очаговых болезней и усиление борьбы с «факторами риска»;
- социально-экологическое районирование и картографирование территорий края для целей здравоохранения;
- значение учения о социально-экологической очаговости болезней человека для практики здравоохранения.

Резюмируя, хочется сказать, что разработка междисциплинарной теории социально-экологической очаговости болезней человека позволит изучать и выявлять негативные факторы окружающей среды, способствующие росту и распространению различных болезней и предболезненных состояний человека, а также находить научно обоснованные пути их предупреждения.

Зав. лабораторией социально-
гигиенических проблем села
НИЦ ЕРГМУ им. М. Гераци,
член-корр. РАМН, д.м.н. А.П. Айрян

**ОШИБКИ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ,
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ УЗКОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ ВРАЧА**

Многознание уму не научает.

Гераклит Эфесский¹

Ошибки врача узкой специальности очевидны в практике лечения внутренних болезней, в частности бронхиальной астмы. Ретроспективный анализ историй болезни 580 больных бронхиальной астмой, поступивших на лечение в Республиканский спелеотерапевтический центр за период 1990 — 99 гг., выявил, что 9 из 10 больных на том или другом этапе течения болезни получали узкоспециальное не только не показанное, но строго противопоказанное лечение. Как правило, — это противомикробное, хирургическое (носа и придаточных пазух), кардиопатическое лечение надуманных, возведенных в самостоятельные нозологии неverified болезненных признаков со стороны органов желудочно-кишечного тракта и дыхательного аппарата. В большинстве случаев узкоспециализированное лечение отдельных признаков астмы приводило к значительному утяжелению течения основного заболевания с кратковременным незначительным улучшением качества жизни во время лечебных процедур. Во всех случаях "предастмы" узкоспециализированное лечение способствовало формированию, закреплению и усилению патологической доминанты бронхиальной астмы со всеми вытекающими клиническими последствиями. В большем числе случаев ошибки допускались педиатрами общей практики, аллергологами, кардиологами, пульмонологами, гастроэнтерологами и врачами ЛОР. Определенный "вклад" в формирование ошибок привносят рентгенологи, УЗИ-диагносты и лаборанты.

Сегодня, к сожалению, в медицинских кругах специализация чаще определяется не глубиной профессионального медицинского знания, а лишь обособленностью врачебной деятельности. Узость специализации, дилетантство обусловлены тем, что объем и глубина знаний определяются и исчерпываются умением опознать очевидный патологический феномен сквозь призму сложившегося приема противодействия ему.

Больной Фрунзе М., 70 лет, поступил 17 июля 2000 г. в тяжелом состоянии: отек нижних конечностей до $n/3$ бедер; асцит; выпот в плевральных полостях до уровня 5–6 ребра. Акроцианоз. Затрудненное, прерывистое дыхание. Речь прерывистая, невнятная. Выраженный тремор пальцев рук. Кашель с хрипами. Сердцебиение ($P = 120$ уд/мин). Больной был выписан из специализированного кардиологического отделения с диагнозом: хронический бронхит, пневмоклероз. Хроническая пневмония в стадии обострения. Эмфизема легких. Хроническая легочно-сердечная недостаточность 2–3 стадии. Нарушение ритма и проводимости: аритмия, бифасцикулярная блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса. Правосторонний диафрагмальный плеврит. Относительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Больной провел в отделении кардиологии 24 к/д, получал пенициллин, цефазолин, сульфоксамфоксин, эуфиллин, каптоприл, верапамил, верошпирон, модуретик, фуросемид, калия хлорид. Выписался с улучшением. Даны рекомендации: ограничение приема поваренной соли и воды, ограничение режима физ. активности, ежедневный прием — ренитек — 5 мг — 1 раз в день, верапамил — 120 мг — 1 раз в день, фуросемид — 40 мг, модуретик — 0,5 табл. — через день, нитронг-форте — 1 табл. на ночь, эуфиллин по необходимости, наблюдение кардиолога, пульмонолога по месту жительства.

Из эпикриза, выданного в кардиологическом отделении, следует — несмотря на факт наличия легочной патологии (формулировка диагноза начата именно с бронхо-легочной патологии) акцент лечения был поставлен на сердце и сосуды. Что же мешало лечащему врачу принять другое решение? Мешала узкая кардиологическая специализация. Были опознаны очевидные патологические признаки — отеки ног, сердечная аритмия, гипертензия, ЭКГ изменения, и сквозь сложившиеся, эмпирически подкрепленные приемы

¹ Гераклит Эфесский, VI в. до н.э., древнегреческий философ-материалист.

противодействия в ход были пушены мочегонные, гипотензивные и кардиогенные средства, тогда как уже из анамнеза следует — "...с раннего юношества были приступообразный кашель, хрипы в груди, заболевание связывает с курением, частыми бронхитами, пневмонией. Признаки сердечной декомпенсации начались в последние 3 года...", что дает основание предположить первоочередность бронхо-легочной патологии. А если учесть, что "бронхиты и пневмонии не сопровождались повышением температуры тела", то можно предположить — пневмония — ни что иное, как эозинофильный прилив, связанный с обострением астмы, а бронхит — иммуногенное воспаление слизистой бронхов. Кроме того, в описании данных физикального и параклинического исследований постоянно присутствуют признаки легочной патологии — "левая граница сердца увеличена на 2, правая на 3 см от нормы". ФРГ — "смещение сердца влево и кзади. Пневмосклероз. Хронический бронхит. Венозный застой в легких. Эмфизема. Легочная гипертензия. Гипертрофия и дилатация обоих желудочков и предсердий."

Очевидно! Врач распознал бронхо-легочную патологию, но груз узкой специализации кардиолога, возможно, подавил другой ход клинической мысли. Кардиолог признаки сердечной недостаточности возвел в самостоятельную болезнь, а потому узкоспециальное лечение не только не принесло успеха, но усугубило течение основного недуга — астмы. Узкоспециальный профессионализм замкнул медицинскую философию, то есть терапию, в тесные рамки, императивного соотношения между очевидной картиной страдания — сердечной недостаточности и способом опытного действия. Подтверждение тому — отсутствие эффекта лечения сердечно-сосудистых патологических признаков и исключительно эффективный исход болезни и лечения бронхиальной астмы — являющейся причиной настоящего состояния. Лечение проводилось в Шенгавитском представительстве Республиканского спелеотерапевтического центра. (Метипред — 16 мг/сут, беклофорт — 1–2 доз. через 6 ч, теотард — 200 мг через 12 ч, сульфокамфокаин — 2 мл 10% в/м два раза в день, На Тиосульфат — 30%, N10, в/в. Инфузионная терапия с целью коррекции реологии крови.)

Эмпирия характеризуется стремлением к самообогащению блестящими деталями, превращаясь в изощренное до бессмысленности знание. По этому поводу метко пишет В.Д. Жирнов: "Слабость врачебной эмпирии была порождением и продолжением ее изначальных достоинств"². Эмпирия по отношению к мельчайшим обстоятельствам и условиям успешного действия в сегодняшней практике врача сочетается с неумением отделить главное от второстепенного, действительное начало от непричастного к нему фактора. В этом и кроются гносеологические предпосылки неэффективного врачевания, предпосылки медицинского шарлатанства, внедрения религиозной мистики и "народных лекарей". Врачи, практикующие нетрадиционные методы врачевания, экстрасенсы, астрологи и даже знахари воспринимаются больным как "врач божьей милостью" или "врач от природы" — более мудрый и потому более искусный. Этому процессу способствуют безответственность средств массовой информации и пассивность элиты врачебной общественности.

Тенденция дифференциации практического навыка и эмпирически элементарного обобщения в современной практической медицине, напоминает древнегреческих эскулапов книдской³ школы. Это, на первый взгляд, новое прогрессивное ничего существенного не привносит в развитие собственно практического врачевания, но возводит в принцип хорошо известное старое — эмпирию. Практические врачи сегодня, как и представители книдской школы стремятся к точной диагностике и определению названия болезни. Не вникая в философские критерии заболевания, внешне проявляющиеся феномены патологии, "теоретики" практической медицины разбили, а затем сложили из осколков наименования болезней и превратили чуть ли не каждый отдельный симптом в канонизированное заболевание. Такой ход развития, а точнее деградации врачебной мысли, стали благотворной почвой разрастания "плесени" фирм "Vision", "Gerbalair", "Vitamax", "Мирра-Люкс" и т.п.

² Жирнов В.Д. Исторические и гносеологические предпосылки вычленения предмета медицины. В кн.: Проблема предмета медицины. М., 1978.

³ По названию острова Книд.

Распространение медицинской магии — чародейно-врачебные действия, заклинания через призму современной метафизики; научное обоснование наличия и высокоэффективного для оздоровления магнитного поля, "трактаты" и повсеместные, в СМИ, наказания и предсказания астрологов, паразитируют на слабых звеньях современной эмпирии. И если в древнем мире профессионализм заключался в рамках опытно найденного императивного соотношения между очевидной картиной страдания и способом целительного действия, то сегодня все намного проще. Не надо иметь большой врачебной практики, чтобы по признаку или заключению автоматической системы диагностирования подобрать препарат или их комплекс. Вполне возможно, что неоднозначность результатов "врачевания" какого-либо недуга с помощью шаблонного образа действия врача-лечебника может быть причиной таинственной силы случайностей — моментов общения больного с "народными целителями".

Феномен совпадения был апробирован и эксплуатирован Кашпировским. Под воздействием его целительных сеансов происходили чудеса. Вырастали волосы у лысых, рассасывались швы, худели и поправлялись, избавлялись от рака и многих других недугов. Но заметьте, не у всех выросли волосы, рассосались швы и не все излечились от тяжелых и даже совсем незначительных болезней. Этот эксперимент можно сформулировать как "феномен Кашпировского", так как он впервые провел его на большом числе людей. Такое совпадение существует в природе повсеместно и во все времена бытия человека.

В аспекте настоящего изложения есть над чем задуматься преподавателям вузов и руководителям НИР, ибо при реализации управления для достижения поставленных целей — подготовки врача, ученого-клинициста, преподавателя и т.п. надо исходить от абстрактного познания искусства врачевания к конкретной специальности. Врач не может быть квалифицированным без знания общих принципов врачевания. Как пишет Ф.Бэкон: "Искусство медицины, оторванное от естественной философии, не намного превосходит практику знахаря"⁴.

Директор и клинично-научный руководитель
АО ЗТ "Республиканский
спелеотерапевтический центр"
А.Г.Восканян

⁴ Бэкон Ф. Соч. Т. 1, М., 1971, с. 252.

**С.А.МИРЗОЯН – ОСНОВОПОЛОЖНИК
АРМЯНСКОЙ ШКОЛЫ
ФАРМАКОЛОГИИ**

Исполнилось 90 лет со дня рождения выдающегося ученого, создателя армянской школы фармакологов, академика, заведующего кафедрой фармакологии Ереванского государственного медицинского университета, доктора медицинских наук профессора Симона Акоповича Мирзояна.

Имя крупного ученого-фармаколога, видного организатора науки С.А.Мирзояна занимает достойное место в истории армянской медицинской науки. В результате многолетней неустанный научно-педагогической деятельности С.А.Мирзоян создал блестящую плеяду армянских фармакологов, которые успешно продолжают дело своего учителя во многих вузах и научных центрах республики. Под его непосредственным руководством подготовлено 14 докторов наук (двое из них избраны академиками, один — членом-корреспондентом АН Армении) и 25 кандидатов наук.

С.А.Мирзоян родился 6 января 1910 г. в Тбилиси. В 1926 г. поступил на медицинский факультет Ереванского государственного университета, впоследствии преобразованного в медицинский институт. После окончания института в 1931 г. поступил ассистентом на кафедру фармакологии, которой бессменно заведовал с 1936 по 1988 г.

Научную работу С.А.Мирзоян начал в лаборатории член-корр. АН СССР Х.С. Коштыянца. В 1937г. он защитил кандидатскую диссертацию и тогда же получил премию и диплом на Всесоюзном конкурсе молодых ученых АН СССР. В 1942г. защитил докторскую диссертацию, в 1943г. получил звание профессора, в 1966г. был избран членом-корреспондентом АН Армении.

Первый этап научной и творческой жизни С.А. Мирзояна посвящен раскрытию механизмов участия интероцепторов легких в снятии утомления скелетной мускулатуры и роли при этом химической передачи возбуждения. С.А.Мирзояну удалось получить эффект Орбели — Гинезинского на икроножной мышце лягушки, раздувая ее легкие в условиях стрихнинового отравления. В последующем было изучено взаимоотношение некоторых вегетативных и анимальных функций организма, обобщением которых явилась докторская диссертация.

Во время Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы, учитывая острую необходимость изыскания заменителей дефицитных лекарственных средств, С.А.Мирзоян развернул исследования по изучению фармакологических свойств дикорастущей флоры Армении. Результатом работы, проведенной совместно с химиками и ботаниками, было выявление растений, влияющих на сердечно-сосудистую, дыхательную, пищеварительную системы. В медицинскую практику были внедрены ряд препаратов — жидкий экстракт горца мясочерного, пшати и другие.

Проведенные под руководством С.А.Мирзояна исследования по изучению влияния минеральных вод "Джермук", "Арзни", "Анкаван" на некоторые функции организма позволили установить, что микроэлементы и другие компоненты минеральных вод оказывают определенное воздействие на синаптическую передачу. Выявлена также периодичность динамики эффектов минеральных вод на моторную активность желудка, кишечника, желчного пузыря, желчеобразовательную функцию печени, что выражается периодами стимулирования и торможения указанных функций в определенные сроки поступления минеральной воды.



Большой этап научной деятельности Симона Акоповича связан с изысканием и изучением механизмов действия синтетических лекарственных средств. В частности, были изучены особенности действия ганглерона, кватерона, арпена на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта, обмен ацетилхолина в слизистой оболочке желудка и обоснована их эффективность при язвенной болезни желудка. Исследования С.А.Мирзояна по изучению зависимости между структурой и противоязвенной активностью производных бензофурана, проведенные совместно с коллективом ИТОХ АН, завершились созданием нового противоязвенного препарата димекумарон.

Особо важное значение в научной деятельности С.А.Мирзояна имеют работы, посвященные фармакологии мозгового кровообращения. В середине 60-х гг. под его руководством впервые выявлена активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении мозговых сосудов. Получены данные о значительном количестве ГАМК, ферментов, участвующих в ее биосинтезе и катаболизме, различных циклических и линейных производных ГАМК в системе мозговых артерий. Показана способность ГАМК участвовать в церебральной вазодилатации при снижении артериального давления (ауторегуляция). Это позволило сформулировать и развить концепцию нейрохимической регуляции мозгового кровообращения, основанную на представлениях об интеграции большого числа реакций, протекающих в мозге и обеспечивающих своеобразие биосинтеза и метаболической деградации системы ГАМК, которая занимает ключевую позицию на стыке путей метаболизма низкомолекулярных соединений и способствует образованию метаболитов — линейных и циклических производных ГАМК, обладающих высокой физиологической активностью.

Эти данные отражены в Международной энциклопедии мозгового кровообращения (Нью-Йорк, 1972) и явились основанием для обнаружения ГАМК-ергической иннервации мозговых сосудов.

Исследования проф. С.А.Мирзояна имели большое научное значение, заслужили известность и признание в широких кругах ученых у нас и за рубежом. Проф. Мирзоян выступал с докладами на научных форумах в Чехии, Швеции, Голландии, Японии, Швейцарии, Финляндии, Бразилии, Германии, Польше, США и др. Результаты научной работы проф. С.А.Мирзояна отражены более чем в 300 публикациях, 5 монографиях и 2 тематических сборниках.

Интенсивную научную деятельность С.А.Мирзоян успешно сочетал с активной научно-организационной работой. Он был бессменным председателем правления Армянского научного общества фармакологов, в течение ряда лет (1971—1978) возглавлял Ученый медицинский совет Минздрава Армении, входил в состав редакционного совета журнала "Экспериментальная и клиническая медицина", участвовал в работе отдела "Фармакология" Большой советской энциклопедии, являлся членом терминологического комитета при Совмине Армении.

Научно-педагогическая и организационная деятельность проф. С.А.Мирзояна получили высокую оценку. Он был награжден орденами и медалями, почетными грамотами АН Армении, медалью Н.П.Кравкова. Ему присвоено звание заслуженного деятеля науки Армении.

Симон Акопович — истинный интеллигент, который всю свою жизнь рассматривал как служение обществу. Необычайная широта научных интересов, поразительная способность ощущать и претворять в жизнь все новое и прогрессивное, оригинальность мышления, безграничная преданность отечественной науке — вот черты этого большого ученого и гражданина. Прекрасный педагог Симон Акопович всю свою энергичную и неутомимую деятельность посвятил делу воспитания студентов, подготовки высококвалифицированных, вооруженных самыми современными знаниями специалистов, заслужив их глубокую любовь и уважение.

В дни юбилея С.А.Мирзояна армянская медицинская общественность отмечает еще одно знаменательное событие — 70-летие со дня основания Ереванского государственного медицинского университета и 80-летие подготовки медицинских кадров. Симон Акопович — яркая личность нашей алма матег. Ученый мир и общественность, его ученики и последователи с чувством гордости сохраняют в памяти светлое имя Симона Акоповича Мирзояна, который являлся и является для всех образцом страстного ученого, большого патриота и гражданина, честно и бескорыстно служившего своему народу и обществу.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Профиль журнала

В журнале "Медицинская наука Армении" публикуются оригинальные клинические и экспериментальные работы, освещающие вопросы фундаментальной и практической медицины, современные подходы к традиционным и нетрадиционным методам диагностики, профилактики и лечения заболеваний, а также к применению лекарственных препаратов и использованию современной медицинской техники.

Оформление статей

1. Статья должна представляться в двух экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Предпочтительнее представление статьи на 5,25- или 3,5-дюймовых магнитных дискетах, подготовленных для IBM совместимых компьютеров, используя редактор Microsoft Word for Windows.

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Рисунки представляются в двух экземплярах с указанием на обороте инициалов и фамилий авторов, с обозначением "верха" рисунка. Подписи к рисункам приводятся на отдельной странице. В тексте указываются номера рисунков и схем, на полях — место их расположения. Число рисунков должно быть ограничено (3-4).

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

6. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная. 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. 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

Акопян В.П.

70 ЛЕТ ЕРЕВАНСКОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ МЕДИЦИНСКОМУ УНИВЕРСИТЕТУ ИМ. М. ГЕРАЦИ И 80 ЛЕТ ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ	3
--	---

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Акопян В.П.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ	9
Зильфян А.В., Согобян Л.Т.	
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ И ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА	23
Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю.	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	35

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Габриелян Э.С., Амроян Э.А., Паносян А.Г., Айвазян А.Г., Маркарян Э.А.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К НАУЧНОЙ ОЦЕНКЕ ПРЕПАРАТОВ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ	43
---	----

Карагезян К.Г., Гезалян Дж.И., Овакимян С.С.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Вновь СИНТЕЗИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ КУМАРИНОВОЙ ПРИРОДЫ	53
--	----

Шекоян В.А.

ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАМК И ЛИМФОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ	59
---	----

Азнаурян А.В.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО РАЗДАВЛИВАНИЯ В СВЕТЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА	65
---	----

Арицруни Г.Г.

МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ	70
---	----

Сисакян С.А., Красников Н.Ф.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА НЕКОТОРЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА	81
--	----

Вартазарян Н.Д., Давтян Г.Л.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕБНЫХ МИНДАЛИН ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ХРОНИЧЕСКОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ	84
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Стамболцян Р.П.

О НОВОЙ МЕТОДИКЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ВЕЛИЧИНЫ И ДИНАМИКИ ИНФАРКТНОГО ОЧАГА И ПЕРИИНФАРКТНЫХ ЗОН ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	93
---	----

Аствацатурян В.А., Саргсян С.Г., Амарян Г.Г., Саркисян Т.Ф., Арустамян С.С., Саргсян А.Г.,

Казарян П.А., Петросян Р.А., Закарян А.Г., Кцоян Л.А., Арзуманян И.Т.	
СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ	103

Агаджанов М.И.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕГО КОРРЕКЦИИ	110
---	-----

Назаретян М.К.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИБС НА ОСНОВЕ ЕЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТИ	114
---	-----

Ингорюк Г.И.

РАЗВИТИЕ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ АНЕМИИ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	120
--	-----

Бабаян К. Р. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	126
Саакян А. Б. ПЕРЕСАДКА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНЕРВАЦИОННЫХ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МЫШЦ ПРЕДПЛЕЧЬЯ	132
ИНФОРМАЦИЯ	
НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	
Зильфян А. В. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЕРЕВАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. М. ГЕРАЦИ	134
Айриян А. П. О СОЗДАНИИ ЕДИНОЙ КОНЦЕПЦИИ СОЦИАЛЬНО-ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЧАГОВОСТИ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА	137
Восканян А. Г. ОШИБКИ В ЛЕЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ УЗКОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИЕЙ ВРАЧА	140
ЮБИЛЕИ	
С. А. МИРЗОЯН – ОСНОВОПОЛОЖНИК АРМЯНСКОЙ ШКОЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ	143

CONTENTS

Hakobyan V.P.

THE 70TH ANNIVERSARY OF YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M.HERATSI AND THE 80TH ANNIVERSARY OF TRAINING OF MEDICAL WORKERS IN THE REPUBLIC OF ARMENIA	3
--	---

REVIEWS

Hakobyan V.P.

SOME ASPECTS OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION REGULATION IN CONDITIONS OF HYPOKINESIA.....	9
---	---

Zilfyan A.V., Soghatyan L.T.

NEUROENDOCRINE AND IMMUNE MECHANISMS OF THE ORGANISM'S INTEGRATIVE ACTIVITY (report I)	23
--	----

Nazaretyan E.Ye., Gasparyan A.Yu.

CONTEMPORARY ISSUES OF PERIODIC DISEASE.....	35
--	----

THEORETICAL MEDICINE

Gabrielian E.S., Amroyan E.A., Panossian A.G., Ayvazyan A.G., Markarian E.A.

RATIONAL APPROACHES TO THE SCIENTIFIC EVALUATION OF PREPARATIONS USED IN TRADITIONAL MEDICINE.....	43
---	----

Karageuzyan K.G., Geuzalyan J.I., Hovakimyan S.S.

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEWLY SYNTHESIZED PREPARATION OF COUMARIN NATURE WITH ANTICOAGULANT PROPERTIES.....	53
--	----

Shekoyan V.A.

INFLUENCE OF GABA AND LYMPHOCYTES INTERACTION EFFECTS ON THE REGULATION OF PROTECTIVE REACTION OF THE ORGANISM IN NORM AND PATHOLOGY	59
---	----

Aznaurian A.V.

THE ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF PATHOGENESIS OF CRUSH-SYNDROME	65
--	----

Artsruni G.G.

MECHANISMS OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXTERNAL ELECTROSTATIC FIELDS.....	70
---	----

Sissakyan S.H., Krasnikov N.F.

THE INFLUENCE OF NONSTEROID ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS ON SOME MORPHOFUNCTIONAL INDICES OF HEART.....	81
---	----

Vartazaryan N.D., Davtyan G.L.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF FAUCIAL TONSILS IN CHILDREN WITH DECOMPENSATED CHRONIC TONSILLITIS	84
--	----

CLINICAL MEDICINE

Stamboltsian R.P.

ON THE NEW METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE SIZE AND DYNAMICS OF INFARCTION FOCUS AND PERIINFARCTION ZONES IN ISCHEMIC HEART DISEASE.....	93
--	----

*Asvatsatryan V.A., Sargsyan S.G., Amaryan G.G., Sargsyan T.F., Arustamyan S.S., Sargsyan H.G.,
Kazaryan P.A., Petrosyan R.A., Zakaryan A.H., Kisoyan L.A., Arzumanyan I.T.*

MODERN ISSUES ON EPIDEMIOLOGY, ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN CHILDREN	103
--	-----

Aghajanov M.I.

THE OXIDATIVE STRESS AND OPTIMISATION OF THE WAYS OF ITS REGULATION.....	110
--	-----

Nazaretyan M.K.

SOME ASPECTS OF PRIMARY PREVENTION OF GENETICALLY PREDISPOSED ISCHEMIC HEART DISEASE	114
--	-----

Ingorokva G.I.

DEVELOPMENT OF CEREBRAL EDEMA, DEPENDING ON THE EXPRESSIVENESS OF ANEMIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS AT THE EARLY POST-OPERATIVE STAGE	120
---	-----

Babayan K.R.

SPECIAL TRENDS IN THE MANIFESTATION AND COURSE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN MODERN CONDITIONS.....	126
--	-----

INFORMATION

SCIENTIFIC-ORGANISATIONAL ACTIVITIES

Zilfyan A.V.

THE SCIENTIFIC RESEARCH CENTER OF YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M.HERATSI 134

Hairyan A.P.

ON THE CREATION OF A UNIFIED CONCEPTION OF HUMAN MORBIDITY SOCIO-ECOLOGICAL FOCALAZATION 137

Voskanyan A.H.

ERRORS IN MEDICAL PRACTICE DUE TO THE NARROW SPECIALIZATION OF PHYSICIANS 140

ANNIVERSARIES

A.S. MIRZOYAN - THE FOUNDER OF THE ARMENIAN SCHOOL OF PHARMACOLOGY 143