

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.

Главный редактор

*Акопян В.П.*

Editor-In-Chief

*Hakopian V.P.*

Заместители главного редактора

*Зильфян А.В.*

*Адамян К.Г.*

Assistant Editors

*Zilfian A.V.*

*Adamian K.G.*

Ответственный секретарь

*Оганян Э.А.*

Secretary-In-Chief

*Ohanian E.A.*

Редакционная коллегия

*Авдалбекян С.Х.*

*Апоян В.Т.*

*Арутюнян В.М.*

*Гамбаров С.С.*

*Стамбошян Р.П.*

*Фанарджян В.В.*

Editorial Board

*Apoyan V.G.*

*Avdالبekian S.Kh.*

*Fanardjian V.V.*

*Gambarov S.S.*

*Haroutyunian V.M.*

*Stamboltsian R.P.*

Редакционный совет

*Абрамян Р.А.*

*Алексян Ю.Т.*

*Аствацатрян В.А.*

*Баблоян А.С.*

*Баклаваджян О.Г.*

*Бояджян П. (Сирия)*

*Вартазарян Н.Д.*

*Габриелян Э.С.*

*Геворкян Э.М.*

*Кркашарян С. (Франция)*

*Кушкян А.М.*

*Мелик-Пашаян М.А.*

*Мирзоян Р.С. (Россия)*

*Мкртчян Л.М.*

*Оганесян Н.М.*

*Оганесян С.С.*

*Оганов Р.Г. (Россия)*

*Саруханян О.В.*

*Сисакян С.А.*

*Ханамирян Р.М.*

*Хачатрян С.А.*

*Чобанян А. (США)*

Editorial Advisory Council

*Abrahamian R.A.*

*Alexanian Yu.T.*

*Astvatsatrian V.A.*

*Babloyan A.S.*

*Baklavadjian H.G.*

*Boyadjian P. (Siria)*

*Chobanian (USA)*

*Gabrielian E.S.*

*Gevorgian E.M.*

*Krkasharian S. (France)*

*Hovanissian N.M.*

*Hovanissian Sp.S.*

*Khanamirian R.M.*

*Koushikian A.M.*

*Khachatrian S.H.*

*Melik-Pashayan M.A.*

*Mirzoyan R.S. (Russia)*

*Mkrtchian L.M.*

*Oganov R.G. (Russia)*

*Sarukhanian H.V.*

*Sissakian S.H.*

*Vardazarian N.D.*

## Количественные изменения металлопротеинов и малонового диальдегида в тканях крыс после острой интоксикации ионами Fe(III)

Г.Р. Оксужян, Р.М. Симонян, М.А. Бабаян, М.А. Симонян

*Гос.пед.институт им. М.Налбандяна, г.Гюмри,*

*Институт биохимии им Г. Х. Бунятыя НАН РА,*

*375014 Ереван, Севака 5/1*

**Ключевые слова:** металлопротеины, ткани, острая интоксикация, ионы железа (III), оксидативное повреждение

Ионы железа являются важными компонентами активных центров многих биосистем (в частности, цитохромы  $b_{558}$ ,  $b_5$ ,  $P_{450}$ , С, гемоглобин, ферменты и т. д.), ответственными за перенос молекулярного кислорода к клеткам и за протекание окислительно-восстановительных процессов с участием активных форм кислорода (АФК) [9]. При различных проявлениях оксидативного стресса часто происходит и нарушение метаболизма железа с накоплением в различных биосистемах "свободных" ионов Fe(II), которые инициируют образование крайне токсических для биосистем гидроксильных радикалов [8]. Гидроксильные радикалы деградируют ДНК, липиды мембран, карбогидраты [2,14], вызывая оксидативные повреждения различных биосистем [13,16,17] с подавлением функции рецепторов трансферрина [11]. Ионы Fe(III) вызывают и усиливают перекисное окисление липопротеинов сыворотки различных плотностей и активируют супероксидпродуцирующий липопротеин сыворотки – супрол (как *in vitro*, так и *in vivo*) [3].

Целью работы является комплексное определение количественных сдвигов металлопротеинов-регуляторов метаболизма АФК и малонового диальдегида (МДА) в крови и в других тканях крыс после острой интоксикации ионами Fe(III) в различных дозах.

### Материал и методы

Белые крысы-самцы массой 180–200 г, содержащиеся на полноценном рационе в течение 30 дней до начала эксперимента, были разделены на 3 группы (по 10 в каждой). Животные I опытной группы (ОГ-1) получали внутривенно Fe(III) в виде раствора  $FeCl_3$  по 50 мг/кг массы животного. Животные II

опытной группы (ОГ-2) получали по 100 мг/кг Fe(III). Контрольные крысы получали физраствор в аналогичных объемах и сроках. Животные всех групп были декапитированы под легким эфирным наркозом через 4 суток после введения железа или физраствора. Кровь животных каждой группы стабилизировали натрий-оксалатным буфером. Одновременно были выделены ткани животных (печень, сердце, мозг).

Металлопротеины прооксидантного действия (цитохром  $b_5$  получали из растворимой фракции эритроцитов; суммарную фракцию цитохромов  $b_{558I}$  и  $b_{558II}$  – из сыворотки крови; суммарную фракцию цитохромов  $b_{558III}$  и  $b_{558IV}$  – из мембран эритроцитов; супрол-супероксидпродуцирующий липопротеин – из сыворотки крови) и металлопротеины антиоксидантного действия (Cu,Zn-СОД и каталазу выделяли из растворимой фракции эритроцитов; церулоплазмин (ЦП) и трансферрин (ТФ) – из сыворотки крови) одновременно были выделены и очищены по разработанному нами способу [4] с некоторыми видоизменениями [5] во избежание использования детергентов при солубилизации эритроцитарных мембранных гемопропротеинов, т.к. детергент снижает стабильность цитохромов  $b_{558}$  [6].

Отдиализованные белковые фракции сыворотки, эритроцитарных мембран и плазматической части эритроцитов подвергали ионообменной хроматографии на отдельных колонках с целлюлозой DE-52 и KM-52 ("Whatman", Англия) и сефадексом DEAE A-50 ("Pharmacia", Швеция) с последующей гельфильтрацией на биогеле Р-100.

Супероксиддисмутазу (СОД) из гомогенатов тканей (печень, сердце, мозг) получали способом [7] с введением некоторых изменений в целях получения также каталазы и цитохрома С. В частности, после гомогенизации тканей в 0.04 М калий-фосфатном бу-

фере (КФБ), осаждения нерастворимых частей центрифугированием и диализа надосадочных растворов их подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах DE-52 и KM-52 и сефадексе DEAE A-50. Продукт аскорбатзависимой липидной пероксидации – МДА в гомогенатах тканей определяли методом Владимирова и сотр. [1].

Количество полученных металлопротеинов определяли по величине плотности максимальных оптических поглощений, характерных для цитохромов  $b_{558}$  I–IV при 530 нм, супрола – 430 нм (слабое плечо), ЦП – 610 нм, ТФ – 470 нм. СОД активность фракций и супероксидпродуцирующую активность супрола определяли общеизвестным методом нитротетразолиевого синего (НТС), рассчитав процент ингибирования или процент прироста образования формазана при (560 нм) при восстановлении НТС супероксидными радикалами в присутствии СОД и супрола соответственно. Каталазную активность фракций определяли перманганатометрией, рассчитав количество расщепленной перекиси водорода (N) определенным количеством фракции за 1 мин при 20°. Удельная активность приведенных ферментов определялась в расчете на 1 мл эритроцитов или на 1 мл сыворотки.

Оптические спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре "Specord M-40" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. В процессе получения и очистки металлопротеинов были использованы центрифуги К-24 и К-70 (Германия) и стеклянные колонки с фильтрами различных размеров (2x30 см, 4x20 см, 2x85 см).

Опыт повторялся четырехкратно. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

## Результаты и обсуждение

В зависимости от дозы Fe(III) динамика изменения эндогенных уровней металлопротеинов анти- и прооксидантного действия – регуляторов метаболизма АФК в крови и других тканях (печень, сердце, мозг), а также МДА ощутимо различается.

По сравнению с показателями животных контрольной группы в ОГ-1 наблюдается повышение уровня металлопротеинов прооксидантного действия: суммарной фракции сывороточных цитохромов  $b_{558}$ I и  $b_{558}$ II; суммарной фракции эритроцитарных мембранных цитохромов  $b_{558}$ III и  $b_{558}$ IV и, особенно, супрола (таблица). При этом  $O_2^-$ -продуцирующая активность супрола несколько снижается. На этом фоне происходит повышение уровней белков острой фазы – ЦП, незначительно – уровня ТФ и Cu,Zn-СОД. В то же время при двукратном увеличении вводимой дозы FeCl<sub>3</sub> снижение уровня металлопротеинов проокси-

дантного действия цитохромов  $b_5$ ,  $b_{558}$ I и  $b_{558}$ II компенсируется повышением уровней цитохромов  $b_{558}$ III и  $b_{558}$ IV, а также супрола ( $O_2^-$ -продуцирующая активность супрола немного возрастает). В ОГ-2 уровни ТФ, СОД и каталазы приближаются к норме, а уровень ЦП остается все еще повышенным. Последний факт свидетельствует о том, что организму необходим соответствующий повышенный уровень ЦП, обладающий наряду с  $O_2^-$ -вылавливающим и медь-связывающим-транспортующим свойством и ферроксидазной активностью

### ЦП

(Fe(II) → Fe(III) [10]) и предотвращающий токсичные для биосистем Fe(II) в менее токсичные Fe(III). В ОГ-2 по сравнению с ОГ-1 понижение уровня ТФ возможно связано с повышением его расхода в процессе улавливания Fe(II). Из приведенных в таблице данных видно, что, если суммарный уровень металлопротеинов крови прооксидантного действия превышает уровень антиоксидантных металлопротеинов в 3.3 раза (налицо явный дисбаланс между продуцирующими и утилизирующими АФК металлопротеинами, в результате чего повышается угроза увеличения уровней  $O_2^-$  и их производных, которые могут усилить оксидативное повреждение), то в ОГ-2 уровни металлопротеинов анти- и прооксидантного действия почти одинаковы (нет дисбаланса).

Отсюда следует, что в ОГ-1 при относительно пониженных дозах ионов Fe(III) оксидативное повреждение компонентов крови намного больше, чем при повышенных дозах Fe(III) в ОГ-2. Этот, на первый взгляд, непонятный эффект, видимо, связан с тем, что при повышенных дозах защитно-адаптационные механизмы организма в ОГ-2 действуют более эффективно, чем в ОГ-1, согласно закону: "сильное воздействие создает адекватное противодействие".

Таким образом, в зависимости от доз Fe(III) патогенетические механизмы, связанные с нарушением физиологического равновесия между металлопротеинами крови анти- и прооксидантного действия различаются. Изменения уровней СОД, каталазы, цитохрома С и МДА в тканях печени, сердца и мозга в ОГ-1 и ОГ-2 в основном различаются. В ОГ-1 понижение уровней СОД, и особенно каталазы, способствует повышению уровня МДА. При этом повышается уровень переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий – цитохрома С.

В ОГ-2 уровень каталазы заметно возрастает, что приводит к снижению уровня липидной пероксидации, вызванной, вероятно, гидроксильными радикалами, образовавшимися при воздействии Fe(II) с перекисью водорода [8]. Повышение уровня цитохрома С в ОГ-1 и снижение в ОГ-2, видимо, связано с интенсификацией переноса электрона к молекулярному кислороду с образованием АФК различного характера. Это, в свою очередь, вызывает расходование антиок-

сидантных металлопротеинов и их дезактивирование активными формами кислорода [12,15].

Фактически печеночная ткань энергичнее реагирует при повышенных дозах Fe(III). В сердечной ткани оксидативное повреждение вызвано уменьшением содержания ключевых антирадикальных защитных ферментов СОД и каталазы (в ОГ-1 и ОГ-2 оно практически происходит адекватным образом), хотя в ОГ-2 СОД-активность продолжает несколько снижаться. В результате этого уровень МДА несколько выше в гомогенатах сердечной ткани в ОГ-2. Содержание цитохрома С в сердечной ткани в обеих опытных

группах ощутимых изменений не претерпевает. Вероятно, последнее связано с повышенным удельным содержанием цитохрома С в сердечной ткани по сравнению с его содержанием в других тканях.

В ткани целого мозга в ОГ-1 и ОГ-2 ионы железа практически не вызывают ощутимого снижения уровня СОД и каталазы, уровень цитохрома С снижается, в особенности в ОГ-2, а уровень МДА снижается в ОГ-1 и не изменяется в ОГ-2. Это свидетельствует о сравнительно большой инертности мозговой ткани при интоксикации Fe(III) в различных дозах.

Таблица

Относительные изменения эндогенных уровней (%) металлопротеинов и МДА в тканях крыс при острой интоксикации ионами Fe(III)

Металлопротеины	ОГ-1 50 мг/кг (+10 мг FeCl <sub>3</sub> )	ОГ-2 100 мг/кг (+20 мг FeCl <sub>3</sub> )
<b>КРОВЬ</b>		
Цитохром b <sub>5</sub>	+100 ± 8.7 (p<0.03)	-57.2±6.0
ΣЦит. b <sub>558</sub> I+II	+60±7.1	-15±1.9
ΣЦит. b <sub>558</sub> III+IV	+66.7±6.5	+133.4±13.1 (p<0.01)
Супрол	+133.3±11.1 (p<0.01)	+66.7±5.9
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> - продуц. активн. супрола	-10.0±2.1	+7.5±1.6
ЦП	+100±7.7	+100±9.1 (p<0.04)
ТФ	+36.3±4.1	+8.3±1.1
Cu,Zn-СОД	+8.9±1.2	+3.7±0.9
Каталаза	-40.2±5.5	нет изм.
<b>ПЕЧЕНЬ</b>		
СОД	-4.4 ± 1.2	-12.8±1.2
Каталаза	-60.1 ± 5.4 (p<0.02)	-14.4±1.1
Цитохром С	+29.4 ± 3.9	+11.7±2.1
МДА	+27.3 ± 4.1	+13.5±2.5
<b>СЕРДЦЕ</b>		
СОД	-29.8±3.1	-40.0±4.4 (p<0.01)
Каталаза	-40.2±5.2 (p<0.02)	-42.4±4.9
Цитохром С	-8.4±0.9	нет изм.
МДА	+25.8±3.0	+31.4±2.8
<b>МОЗГ</b>		
СОД	-1.6±0.2	-6.2±0.8
Каталаза	нет изм.	нет изм.
Цитохром С	-35.8±4.0	-88.9±6.6 (p<0.01)
МДА	-20.0±2.9	нет изм.

Примечание: контрольные показатели принимаются за 100% (n=4, p<0,005)

Можно констатировать, что при интоксикации ионами Fe(III) оксидативному повреждению, вызванному нарушением физиологического равновесия между металлопротеинами анти- и прооксидантного дейст-

вия и липидной пероксидацией, более всего подвержены кровь, печень и сердце, а защитные системы мозга предотвращают такое оксидативное повреждение.

Поступила 28.08.01

## Առնետների հյուսվածքներում մետաղապրոտեինների և մալոնային դիալդեհիդի քանակական փոփոխությունները Fe(III) խոններով սուր թունավորումից հետո

Գ.Ռ.Օխուզյան, Ռ.Մ.Սիմոնյան, Մ.Ա.Բաբայան, Մ.Ա.Սիմոնյան

Առնետների մոտ Fe(III) խոնների ներորովայնային ներարկումով (50 մգ/կգ և 100 մգ/կգ) սուր թունավորման 4-րդ օրը դիտվել է արյան մեջ, լյարդում, սրտում և ուղեղում տեղակայված թթվածնի ակտիվ միացությունների նյութափոխանակությունը կարգավորող մետաղապրոտեինների և մալոնային դիալդեհիդի ոչ նմանատիպ քանակական փոփոխություններ, դրանց ֆիզիոլոգիական հաշվեկշռի բնութագրական շեղումներով հանդերձ:

Ֆիզիոլոգիական հաշվեկշռի այդ շեղումները առավել զգալի են արյան մեջ, լյարդում և սրտում, քան ուղեղում: Fe(III) խոնների քանակների աճին զուգընթաց աճում է օրգանիզմի ադապտացիոն մեխանիզմների հակազդեցությունը "մեղմելու" համար հաշվեկշռի նշված շեղումները, նվազեցնելով թթվածնի ակտիվ միացությունների կողմից նշված կենսահամակարգերում օքսիդատիվ սթրեսային վիճակը:

## The quantitative changes of metalloproteins and malonic dialdehyde in tissues of rats after intoxication by Fe(III)

G.R.Oxuzyan, R.M.Simonyan, M.A.Babayan, M.A.Simonyan

Depending on the dose of intraperitoneally injected Fe (III) (50 mg/kg and 100 mg/kg) on the 4th day of the intoxication nonadequate quantitative changes of the levels of metalloproteins – regulators of metabolism of reactive oxygen species, with the corresponding shifts of peculiar physiological equilibrium in the blood, liver, heart and brain are observed. These shifts of the

physiological balance are more expressed in the blood, liver and heart, than in the brain. At the increase in the dose of Fe(III) a corresponding increase in the counteraction of the adaptive mechanisms of organism takes place for "moderation" of these shifts and for reduction of the oxidative stress in these biosystems.

## Литература

1. Владимирев Ю.А., Арчаков А.И. ПОЛ в биологических мембранах. М., 1972.
2. Кухтиян Е.Н., Глушенко Е.Н. Биохимия, 1996, 61(6), с. 993.
3. Симоныан Г.М., Бабаян М.А., Симоныан Р.М., Симоныан М.А. Биох. ж. Армении, 1999, 52(1), с. 18.
4. Симоныан М.А., Симоныан Г.М., Мелконян Р.В. Офиц.бюлл.Армпатент, 1997, 1(3), с.34.
5. Симоныан Г.М., Симоныан М.А., Григорян Г.Г., Симоныан Р.М. Изобретение N P20000021, Армпатент, 2001.
6. Симоныан М.А., Бабаян М.А., Симоныан Г.М. Биохимия, 1995, 60(12), 1977.
7. Симоныан М.А. Открытия Изобретения (СССР), 1988, 28, с.107, АС 1413139.
8. Gutteridge J.M.C. FEBS Lett., 1984, 172(2); 245.
9. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Arch.Biochem.Biophys., 1986, 246(2): 501.
10. Harris E.D. J.Trace Elem.Exp.Med., 1994, 7(2); 69.
11. Khumalo H., Gomo Z.A., Moyo V.M. et al. Clin.Chem., 1998, 44(1): 40.
12. Lardinols O.M. FEBS Lett., 1995, 22(3): 251.
13. Mc Cord J.M. Semin. Hematol., 1998, 35(1): 5(69 ref.).
14. Quinlan G.J., Gutteridge J.M.C. Free Rad.Biol.Med., 1988, 5(5-6): 341.
15. Simonyan M.A., Nalbandyan R.M. Biochem. Biophys. Acta, 1979, 583(3): 279.
16. Staubli A. Am.J.Physiol., 1998, 274(6 Pt.1): G1031.
17. Willmore J., Hiromatsu M., Kochi H., Mori A. Brain Res., 1983, 277(2): 393.

## NADP-зависимая изоцитратдегидрогеназная активность в тканях крыс при экспериментальном миокардите

Л.А.Симонян, А.А.Симонян, А.А.Енгибарян, Р.Ш.Матевосян, И.Г.Батикян

Институт биохимии им.Г.Х.Бунятыана НАН РА, ЕргМУ им. М.Гераци,  
375025, Ереван, ул.Корюна, 2

**Ключевые слова:** NADP-зависимая изоцитратдегидрогеназная активность, миокардит, митохондрии, цитоплазма

В литературе довольно скудно освещены особенности влияния гормонов мозгового слоя надпочечников на сдвиги активности отдельных дегидрогеназ и, в особенности, изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) при теофиллин-адреналовом миокардите.

Регуляторные механизмы цикла трикарбоновых кислот имеют важное биологическое значение для адаптации организма при патологических нарушениях. К числу реакций, лимитирующих скорость этого цикла, относится окисление и декарбоксилирование изоцитрата, катализируемые ИЦДГ. В тканях существует две ИЦДГ, характеризующиеся особенностями их коферментной специфичности и кинетическими свойствами, а также спецификой их локализации и функциональной активности. NAD-зависимая ИЦДГ (КФ 1.1.1.41) локализована исключительно в митохондриальной фракции, а NADP-ИЦДГ (КФ 1.1.1.42), обнаруженная как в цитоплазме, так и в митохондриях [10, 14], существует в мономерной и димерной формах [11] с неодинаковым профилем функционирования в реакциях клеточного метаболизма. Основная функция цитоплазматической NADP-ИЦДГ обуславливает генерирование NADPH, необходимое для различных биосинтетических процессов. Участие же митохондриальной NADP-ИЦДГ в энергетическом метаболизме опосредовано через NADP:NAD трансгидрогеназную (NADP:NAD-оксидоредуктаза, КФ 1.6.1.1.) реакцию [15].

В представленной работе приведены результаты наших исследований по изучению изменений каталитической активности NADP-ИЦДГ при теофиллин-адреналовом повреждении миокарда в субклеточных образованиях сердца, мозга и печени и действие на этом фоне  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) и нуклеината натрия.

### Материал и методы

Опыты ставили на белых беспородных крысах-самцах массой 120–140 г. Миокардит воспроизводили однократным внутримышечным введением 1% раствора теофиллина в течение 1,5 мин из расчета 20 мг/кг массы. Через 2 мин после инъекции теофиллина медленно (в течение трех минут) вводили 0,2 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида. За час до инъекции вводили  $\alpha$ -ТФ и нуклеинат натрия в количестве 2 и 25 мг/кг массы. Животных забивали через день под легким эфирным наркозом [3,5]. Сердечную ткань гомогенизировали в 0,44 М сахарозе с 1 мМ ЭДТА, pH 7,4. Субклеточные фракции миокарда выделяли методом дифференциального центрифугирования: ядерную фракцию – при 2500, митохондриальную – при 12000 г (15 мин). Изолированные митохондрии разрушали 0,2% раствором тритона-X-100 и центрифугировали при 45000g для осаждения митохондриальных мембран. Полученный при этом супернатант был использован в эксперименте в качестве митохондриальной фракции. Цитоплазматическую фракцию получали центрифугированием постмитохондриального супернатанта при 100.000 г [16].

Активность NADP-ИЦДГ определяли в среде следующего состава (в мМ): трис-HCl буфер – 50 (pH 8,5),  $MnCl_2$  – 2, ЭДТА – 0,2, АДР – 1, изоцитрат – 2 [7]. Критерием активности NADP-ИЦДГ являлось образование восстановленной формы кофермента, спектрофотометрическое определение которой проводили при длине волны 340 нм на аппарате СФ с выражением активности мкмоль NADPH/мг белка в мин. Белок определяли биуретовым методом [13]. Достоверность фактического материала проверялась методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера [1].

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований, приведенные в табл.1, свидетельствуют, что NADP-ИЦДГ активность в митохондриальной фракции миокарда значительно пре-

валирует над таковой в цитоплазме. При теofilлин-адреналовом миокардите, по сравнению с контролем, активность фермента повышается приблизительно на 56%, а при совместной инъекции теofilлин-адреналина и  $\alpha$ -ТФ этот сдвиг возрастает до 125%.

Таблица 1

Активность NADP-ИЦДГ в сердце крыс при теofilлин-адреналовом миокардите  
(мкмоль NADPH / мг белка / мин), n = 12

Условия опыта	Цитоплазма	Прирост активности в %	Митохондрии	Прирост активности в %
Контроль	0,081±0,009		0,102±0,004	
Теofilлин + адреналин	0,127±0,001 P<0,001	56	0,149±0,005 P<0,001	46
Теofilлин + адреналин + $\alpha$ -ТФ	0,183±0,001 P<0,001	125	0,350±0,007 P<0,001	243
Теofilлин + адреналин + нуклеинат натрия	0,109±0,001 P<0,01	34	0,156±0,002 P<0,001	52
Теofilлин + адреналин + $\alpha$ -ТФ + нуклеинат натрия	0,078±0,003 P<0,05		0,093±0,003 P<0,05	

При комбинированном введении теofilлин-адреналина и нуклеината натрия наблюдающееся повышение активности NADP-ИЦДГ уступает предыдущему, а комплексное сочетанное введение теofilлин-адреналина,  $\alpha$ -ТФ и нуклеината натрия характеризуется понижением активности фермента до уровня контрольных величин. Аналогичный сдвиг под действием теofilлин-адреналина на активность NADP-ИЦДГ был констатирован и в митохондриальной фракции миокарда (табл.1). Здесь совместное введение теofilлин-адреналина и  $\alpha$ -ТФ характеризуется более чем трехкратным повышением активности фермента по сравнению с контролем. В митохондриях, как и в цитоплазме, при комплексном введении теofilлин-адреналина,  $\alpha$ -ТФ и нуклеината натрия активность фермента остается на уровне контрольных показателей.

Данные, приведенные в табл.2, показывают, что в условиях нашего эксперимента теofilлин-адреналин не вызывают каких-либо изменений в каталитической активности NADP-ИЦДГ в цитоплазме ткани мозга, что повторяется и при комбинированном введении с  $\alpha$ -ТФ или с нуклеинатом натрия.

Однако при использовании этого сочетания на фоне теofilлин-адреналового повреждения кардиомио-

цитов активность NADP-ИЦДГ подавляется почти в 2 раза. Примечательно, что одновременное изучение активности NADP-ИЦДГ в цитоплазматической фракции ткани мозга позволяет констатировать ее значительное понижение по сравнению с таковой в миокарде и печени.

Сдвиги в активности NADP-ИЦДГ в цитоплазме печени, приведенные в табл.3, демонстрируют некоторое повышение (на 11%) активности NADP-ИЦДГ под влиянием теofilлин-адреналина. При совместном введении теofilлин-адреналина и  $\alpha$ -ТФ прирост активности фермента колеблется в пределах 56%, а отдельное применение нуклеината натрия подавляет активность фермента по сравнению с исходным уровнем. Совместное введение теofilлин-адреналина,  $\alpha$ -ТФ и нуклеината натрия подавляет активность фермента более чем в три раза.

Таблица 2

Активность NADP-ИЦДГ в мозге крыс при теофиллин-адреналовом миокардите (мкмоль NADPH / мг белка / мин), n = 8

Условия опыта	Цитоплазма
Контроль	0,013±0,001
Теофиллин+адреналин	0,013±0,001
Теофиллин+адреналин + α-ТФ	0,015±0,002
Теофиллин+адреналин+нуклеинат натрия	0,13±0,002
Теофиллин+адреналин + α-ТФ + нуклеинат натрия	0,007±0,001

Таблица 3

Активность NADP-ИЦДГ в печени крыс при теофиллин-адреналовом миокардите (мкмоль NADPH / мг белка / мин), n = 8

Условия опыта	Цитоплазма	Прирост активности в %
Контроль	0,11±0,004	
Теофиллин+адреналин	0,124±0,003 p<0,025	11
Теофиллин+адреналин + α-ТФ	0,174±0,009 p<0,001	56
Теофиллин+адреналин +нуклеинат натрия	0,103±0,002 p<0,005	
Теофиллин+адреналин + α-ТФ +нуклеинат натрия	0,032±0,002 p<0,001	

Таким образом, при теофиллин-адреналовом повреждении миокарда в сердце и печени формируется однотипность в картине становления энзиматической активности NADP-ИЦДГ. Введение теофиллин-адреналина способствует ее заметному повышению, а в сочетании с α-ТФ – еще большему проявлению этого эффекта. Согласно нашим наблюдениям, нуклеинат натрия заметно подавляет активность фермента, что не коррелирует при комбинированном воздействии теофиллин-адреналина с α-ТФ. Полученные нами результаты показывают неодинаковую степень влияния теофиллина и адреналина на энзиматическую активность кардиомиоцитов в исследованных цитоплазматических образованиях сердца, печени и мозга.

Наиболее глубокие функциональные перестройки активности фермента наблюдаются в сердце и печени, а в ткани мозга этот сдвиг прослеживается только при совместном введении теофиллина-адреналина, α-ТФ и нуклеината натрия. Выявленные изменения в активности NADP-ИЦДГ, вызванные теофиллином и адреналином, свидетельствуют об активном участии этого фермента в осуществлении связи между промежуточными компонентами цикла Кребса и другими звеньями промежуточного обмена при повреждении кардиомиоцитов.

Согласно литературным данным [2,8], через час после моделирования экспериментального инфаркта миокарда во внеинфарктной зоне левого желудочка наблюдается понижение активности отдельных ферментов цикла трикарбоновых кислот. Эти сдвиги компенсируются активностью анаэробных процессов утилизации гликогена и заметным истощением его запасов в ишемизированных участках миокарда [6,9]. При этом, как показывают результаты наших экспериментов, наблюдается заметное активирование NADP-ИЦДГ по сравнению с контролем. В митохондриальной фракции поврежденного теофиллин-адреналином сердца NADP-ИЦДГ активность оказывается намного выше по сравнению с цитоплазматической, что свидетельствует об активизации гидрогеназной реакции, являющейся компенсаторным механизмом для выхода организма из тяжелого патологического состояния.

С другой стороны, в этих условиях имеет место заметное повышение энзиматических функций цитоплазматической NADP-ИЦДГ, связанных с генерированием NADPH, необходимым для различных биосинтетических реакций. Выявленные в наших исследованиях сдвиги в активности NADP-зависимой ИЦДГ, по-видимому, являются частью тех компенсаторных перестроек, которые формируются в поврежденном миокарде в общем комплексе компенсаторно-приспособительной функции организма в экстремальных условиях.

Немаловажно отметить, что, по нашим данным, на фоне теофиллин-адреналового повреждения кардиомиоцитов нуклеинат натрия выступает в роли достоверного активатора как цитоплазматической, так и митохондриальной NADP-ИЦДГ. Приемлемым объяснением этого факта может служить роль адениннуклеотидов, выступающих в качестве молекулярных регуляторов, оказывающих свое действие на активность ключевых ферментов метаболизма [9], что имеет исключительно важное значение при перегрузке миокарда в условиях его повреждения и сопровождающегося дефицитом в нем макроэргов, расстройствами деятельности генетического аппарата с интенсификацией процессов биосинтеза ДНК, РНК и различных белков [4,12].

Поступила 11.05.01

## NADP –կախյալ իզոցիտրատդեհիդրոգենազային ակտիվությունը առնետների հյուսվածքներում փորձարարական միոկարդիտի ժամանակ

L. Ա. Սիմոնյան, Ա. Ա. Սիմոնյան, Ա. Ա. Ենգիբարյան, Ն. Շ. Մաթետոսյան, Ի. Ն. Բատիկյան

Ուսումնասիրվել են ՆԱԴՖ–կախյալ իզոցիտրատդեհիդրոգենազի (ԻՅԴՀ) ֆերմենտային ակտիվության տեղաշարժերը առնետի տարբեր հյուսվածքներում՝ սրտամկանի թեոֆիլին-ադրենալինային վնասվածքի (միոկարդիտի) դեպքում եւ  $\alpha$ -տոկոֆերոլի ու նատրիում նուկլեինատի ազդեցությունը այդ փոփոխությունների պայմաններում: Յուրջ է տրվել, որ սրտամկանի թեոֆիլին-ադրենալինային ախտահարման դեպքում ՆԱԴՖ-ԻՅԴՀ-ի ակտիվությունը սրտի եւ լյարդի

բջջների ինչպես ցիտոպլազմայում, այնպես էլ միտոքոնդրիումներում աճում է: Առնետներին համատեղ թեոֆիլին-ադրենալին եւ  $\alpha$ -տոկոֆերոլ կամ նատրիում նուկլեինատ ներարկելիս սրտամկանի ուսումնասիրված ֆրակցիաներում ֆերմենտի ակտիվությունը հավաստիորեն բարձրանում է ստուգիչ խմբի համեմատությամբ, սակայն օգտագործված նյութերի միաժամանակյա ներարկումը նշանակալիորեն ճնշում է սրտամկանի ԻՅԴՀ-ի ակտիվությունը:

### NADP-dependent isocitrate dehydrogenase activity in rat tissues at experimental myocarditis

L.A.Simonyan, A.A.Simonyan, A.A.Yengibaryan,  
R.Sh.Matevosyan, I.H.Batikyan

There were studied NADP-dependent deviations of isocitrate dehydrogenase (ICDH) enzyme activity in different tissues of rats during theophyllin-adrenalin damaging (myocarditis) and under the action of  $\alpha$ -tocopherol and Na-nucleinate.

We have shown that in myocardium during theophyllin-adrenalin damaging the activity of the NADP-ICDH in

heart and liver cell cytoplasm and mitochondria increased. Simultaneous injection of theophyllin-adrenalin,  $\alpha$ -tocopherol and Na-nucleinate significantly increases the activity of the studied enzymes compared to the control. However, simultaneous injection of all drugs significantly decrease ICDH activity in the myocardium.

### Литература

1. *Бессмертный Б.С.* Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М., 1967.
2. *Вихерт А.М., Черпаченко Н.М.* Тер. арх., 1981, 4, с.38.
3. *Гичка С.Г.* Врачебное дело. 1985, 8, с.27.
4. *Енгибарян А.А., Акопян В.П., Карагезян К.Г.* Комбинированная антиоксидантная терапия при коронаро-окклюзионном инфаркте миокарда. Ереван, 1994.
5. *Матевосян Р.Ш., Амагуни В.Г., Сисакян С.А., Аракелян И.Г.* Биол. ж. Армении, 1989, т. 42, 8, с. 767.
6. *Меерсон Ф.З., Коц Я.М., Волович В.Б., Алешин И.А. и др.* Кардиология, 1989, 39, 6, с. 53.
7. *Прохорова М.И., Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д.* В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1974, с. 211.
8. *Черпаченко Н.М., Афонская Н.И., Острогорский Ю.М. и др.* Кардиология, 1982, 22, 11, с. 49.
9. *Юськович А.К., Серова И.В., Вахляев В.Д., Марголас Л.Б. и др.* Кардиология. 1989, 2, с. 61.
10. *Carlier M.F., Pantaloni D.* Eur. J. Biochem., 1973, 37, 2, p. 341.
11. *Dalziel K.* FEBS Lett., 1980, 117, p. 45.
12. *Fizel A., Fizelova A.* Mol. Cardiol., 1971, 2, p.187.
13. *Itzhaki R.F., Gill D.M.* Analyt. Biochem., 1964, 9, p. 401.
14. *Loverde A.W., Lehrer G.H.* J. Neurochem., 1973, 20, p. 441.
15. *Stem A.M., Stem J.H., Kirkman S.K.* Biochemistry, 1967, 6, 5, p. 1370.
16. *Watanabe T., Goto H., Ogasawara N.* Biochem. Biophys. Acta, 1974, 358, p.240.

## Developing of the methods of analysis of andrographolide

G.Mamikonyan<sup>1</sup>, A.Panossian<sup>1</sup>, E.Gabrielian<sup>1</sup>, G.Wikman<sup>2</sup>

<sup>1</sup> "ExLab" Expert Analytical Laboratory of ADMTA,

<sup>2</sup> Swedish Herbal Institute, Gothenburg, Sweden

49/4 Komitas str., 375051 Yerevan, Armenia

**Keywords:** andrographolide in blood and urine, High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Gas Chromatography / Mass-Spectrometry (GC/MS), High Performance Capillary Electrophoresis (HPCE)

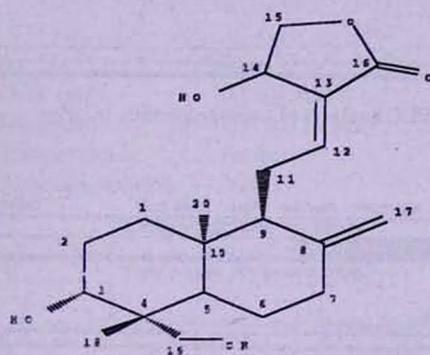


Fig. 1. Andrographolide

Andrographolide (AND) is diterpene lactone (fig.1), an active component of *Andrographis paniculata* Nees., known as "alui" in China and "kalmegh" in India. *Andrographis paniculata* is used in Asia as a potent healer for a variety of diseases [1,3,4,13, 14]. It has been shown in several animal studies that extracts of *Andrographis paniculata* and its constituents, have anti-inflammatory [6,3], antiallergic [7], immunostimulatory [12] and antiviral activities [8]. In recent years the role of *Andrographis paniculata* in the management of the common cold [2,9] has received a lot of attention. Extract of *Andrographis paniculata*, standardized for its content of andrographolide and deoxyandrographolide and called "Kan Jang", has been used extensively in Scandinavia for the last 20 years in treating the common cold, acute uncomplicated sinusitis and upper respiratory diseases like the viral flu. Awarded "Product of the Year" by the Swedish Association of Health Food Producers, "Kan Jang" acts naturally and has been proven effective at reducing headache, fever, irritation, congestion, and fatigue quickly and without toxic side effects.

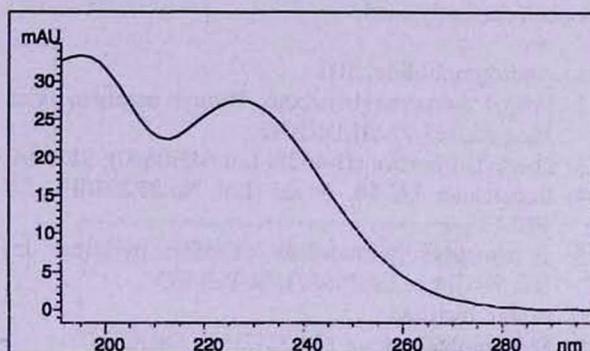


Fig. 2. UV-spectrum of andrographolide

However, oral bioavailability and pharmacokinetic data of andrographolide have not yet been studied in either animals or humans. These data are extremely important not only for determining the right dosage regime, but also for eliminating the possibility of side effects due to overdosing. The exact measurement of plasma and urine levels of AND is an effective way to study pharmacokinetic data.

The amount of AND in plasma and urine is limited and the analysis of low concentration levels, and the complexity of the matrix in biological fluids demand efficient separation methods and instrumentation, giving selective and sensitive detection. There is only one publication on analysis of andrographolide in the blood plasma of rabbits after oral administration of the water extract of *andrographis paniculata* [15]. This method is based on oxidizing the hydroxyl group of andrographolide with hydrogen peroxide, coupling it with luminol - hydrogen peroxide - cobalt ion chemiluminescences reaction into an organic whole to realize the quantitative monitoring of andrographolide in blood.

This article details effective extraction procedures and the validated chromatographic conditions for the determination of AND in plasma and urine.

Every chromatographic method needs to be validated before first routine use. Awarded Good Laboratory Practice (GLP) method validation is the process for establishing if the performance characteristics of the analytical method are suitable for the intended application [11].

## Materials and Methods

Pure andrographolide supplied by Swedish Herbal Institute was used as an analytical reference substance and analyzed for purity by HPLC, GC-MS, HPCE, <sup>1</sup>H-NMR and

<sup>13</sup>C-NMR.

Quality grades and listed below reagents and materials have been currently used.

1. Andrographolide, SHI
2. Propyl 4-hydroxybenzoate, Propyl paraben, (Cat. No.: P5,335-7), ALDRICH
3. Diethylstilbestrol (D-4628, Lot 64H0690), SIGMA
4. Supelclean LC-18, 3 ml (Lot No.SP2030F), SUPELCO
5. N-trimethylsilylimidazole (TMSI): pyridine, 1:4 33159-U, Lot.LA76687), SUPELCO
6. Water, distilled
7. Methanol (Cat.No.: 17,933-7), ALDRICH
8. Acetone (Cat.No.:17,997-3), ALDRICH
9. Ethyl acetate (Art 6784.2), ROTH
10. Borate buffer 20 mM, pH 9.3 (Part No.:8500-6782), HEWLETT PACKARD

## Results and Discussion

We analyzed the concentration level of AND in body fluids of rats using the BECKMAN HPLC GOLD system, which included the double pump module and UV-detector. The separation was run on LiChrospher100 RP-18 column with mobile phase consisting of methanol-water 60:40(v/v) mixture. Detector wavelength was 229 nm, at the maximum of UV-absorption of AND (fig. 2). The use of propyl 4-hydroxybenzoate as an internal standard (IS) corrects for extraction variability and allows accurate and precise quantitation of the AND. We used the chromatographic conditions listed below to obtain the chromatogram shown in the fig. 3 and 4. Retention times of AND and IS are respectively 3.58 and 6.94 min. Selectivity of the method is characterized by the relative retention time of AND to IS (3.58 / 6.94) which is equal to 0.515. Coefficient of variation (n=6) is less than 1%.

Linearity, extraction recovery, accuracy and intraday

reproducibility studies were carried out. We evaluated the linearity between peak areas ratio of AND to IS and amounts ratio. In the range from 0.5 to 250 mg/ml of AND response was linear ( $r^2 = 0.9991$ ). Limit of detection was below 0.5 mg/ml of AND.

The recovery rate from urine was 90.8 %, from plasma -76 %. The main steps in the extraction of urine and plasma are illustrated in fig. 3 and 4 respectively.

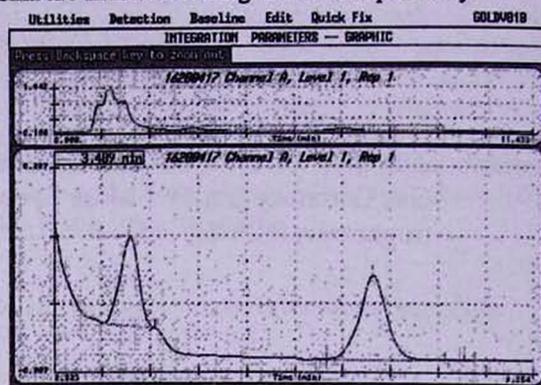


Fig. 3. HPLC analysis of andrographolide in urine

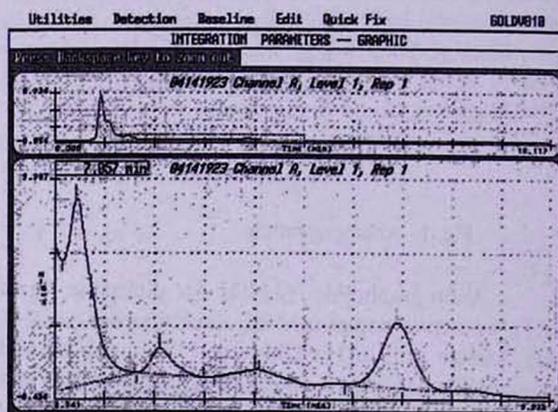


Fig. 4. HPLC analysis of andrographolide in plasma

Repeatability (intraday reproducibility) coefficient of variation was 1.16 % (n=5).

The precision of the method was established by injection of samples (n=5), which had been separately prepared under the conditions described in the method. The relative standard deviation (RSD) was 5.06 %.

The accuracy of the method was established by injection of samples obtained by addition of varying known amount of AND to urine and plasma. Overall accuracy was 102.02 %.

## INSTRUMENTATION

BECKMAN HPLC GOLD system consisting of:

Detector:	BECKMAN UV-Detector Module 166
Pump:	BECKMAN Double pump Programmable Solvent Module 125
Injection Valve:	Rheodyne mod. 7725I with 20 ml loop.
Data Collection:	PS/1 Computer 486 DX-33 with management software supplied by Beckman; Epson FX - 800 printer.
Statistical analysis:	Prism software, version 2.0, GraphPad Software Inc. USA, 1996

### Experimental conditions

Column	LiChroCART 125x4 mm HPLC cartridge with LiChrospher 100 RP-18 (5Mm) (Merck, Darmstadt)	
Mobile phase	Pump A-Water; Pump B-Methanol	
Gradient	<i>Min.</i>	<i>%B</i>
	00	60
	00 - 10	60 - 60
	10 - 15	60 - 100
	15 - 20	100 - 100
	20 - 21	100 - 60
	21 - 25	60
Flow rate	0.7 ml/min	
Detection	UV = 229 nm	
Temperature	Ambient	
Injection volume	20 $\mu$ l	

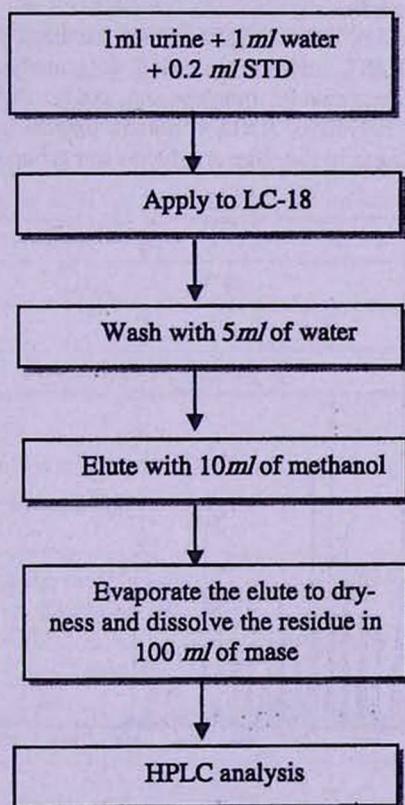


Fig. 5. Andrographolide sample preparation from urine for HPLC analysis

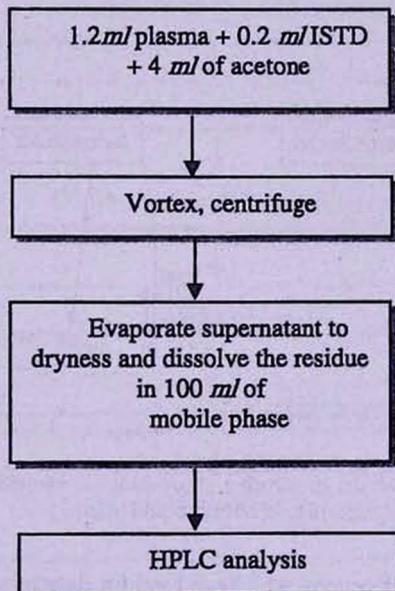


Fig. 6. Andrographolide sample preparation from plasma for HPLC analysis

### Pre-assay preparation of urine samples

Urine was collected in collectors, and transferred into the measuring glass tubes. Then equal volume of distilled water and 0.2 ml of IS solution (propyl 4-hydroxybenzoate in methanol, 100 Mg/ml) was added to each sample. Samples were applied to Supelclean LC-18 tubes (pre-washed with 10 ml of methanol and 10 ml of water) followed by elution with 5 ml of water and 8 ml of methanol (separately). The methanolic solution was evaporated to dryness by a vacuum rotary evaporator, the residue dissolved in 100  $\mu$ l of HPLC mobile phase, centrifuged and subjected to HPLC.

### Pre-assay preparation of blood samples

To 1.2±0.5 ml of blood plasma, 200  $\mu$ l of internal standard solution (propyl 4-hydroxybenzoate in methanol, 100 Mg/ml) and 4 ml of acetone were added, vortex, proteins precipitated at 4°C during 5 min and removed by centrifugation at 3000 rpm for 15 min. Supernatant was evaporated to dryness by vacuum evaporation and the residue dissolved in 100  $\mu$ l of HPLC mobile phase, centrifuged and subjected to HPLC.

Compared to HPLC GC/MSD system is highly sensitive and provides analyte specificity with the mass spectral information. The scan sensitivity specification for the

to minimize sample matrix interferences; especially those from closely eluting targeted compounds. Dwell time was the same for all compounds to maintain a constant cycle time across a GC peak. Sample results were quantitated automatically at the end of a run. Quantitation was based on the intensity of target ions and confirmed by the detection of qualifying ions with known ratios to the target ion.

Andrographolide trimethylsilyl ester fragment ions with  $m/z$  386 (M+2 TMSOH), 296 (M+3 TMSOH), 281 and diethylstilbestrol TMS derivative's (IS) fragment ions with  $m/z$  412 (M+), 397, 383 were used for quantitation in SIM mode. The mass spectrum of AND is shown in fig. 8.

To construct the calibration curve, the following concentrations were used: 100, 250, 500, 750, 1000 ng/ml (AND) and 100 ng/ml (ST) ( $r^2 > 0.99$ ).

Six injections were used to calculate percent relative standard deviation. Overall accuracy and precision of the method are good: accuracy > 95%, precision < 10%. Retention times (Rt) of the peaks of AND and IS were 33.53 and 24.35 min correspondingly. Relative retention time of AND to IS (Rt AND / Rt IS) was 1.38. Coefficient of variation was 0.1%.

Andrographolide triacetates fragment ions  $m/z$  133, 296, 356, and diethylstilbestrol diacetates fragment ions with  $m/z$  268, 310, 352 were also used for quantification in SIM mode.

By using HP's EasyID, Quick Levels Update, QEdit, and DOLIST software modules, data analysis was completed interactively, quickly and easily. Fig. 7 shows a typical analysis of AND in human plasma in SIM mode. The changes in baseline are due to ion group changes with time.

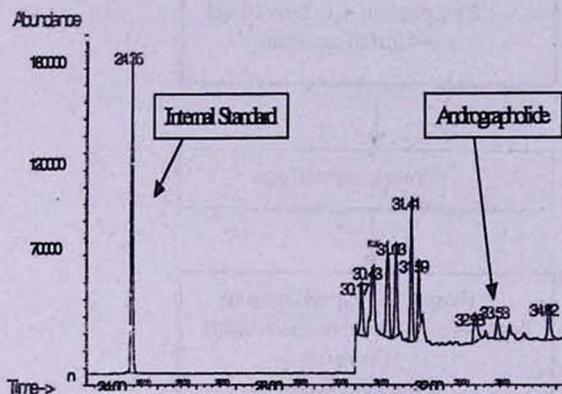


Fig. 7. Selective ion monitoring chromatogram showing the analysis of andrographolide in human blood plasma

HP GC/MSD system, which we used for determination of AND in human plasma is set with 1 picogram of octa-fluoronaphthalene. In selective ion monitoring mode the detection limit for AND is well below 50 ng/ml. We used a pulsed splitless injection, which transfers all of the sample to the column. By injecting larger samples lower concentration of AND can be detected successfully.

Data acquisition and analysis was performed in selected ion monitoring (SIM) mode in order to reduce sample matrix interferences. Appropriate ions are selected from full scan spectra. Several ions are selected for each compound. The ions were chosen very carefully in order

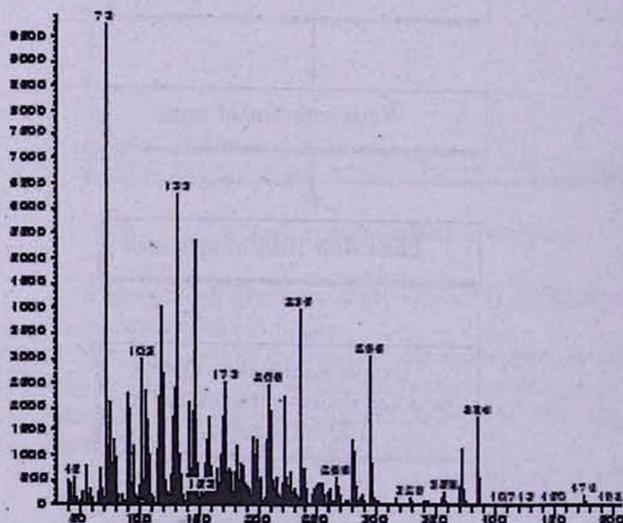


Fig. 8. Mass spectra of andrographolide - TMS ester

## INSTRUMENTATION

### HEWLETT PACKARD GC/MSD System:

Gas Chromatograph:	HP 6890 Plus Series
Injection Port:	Split/Splitless Inlet with EPC, Merlin Microseal TM, Single – taper liner
Sample Introduction:	HP 6890 series Automatic Liquid Sampler
Detector:	HP 5973 Mas Selective Detector
Data Collection:	ChemStation and HP Vectra VE with HP LaserJet 1100 Printer
Statistical analysis:	Prism software, version 2.0, GraphPad Software Inc.USA, 1996

### Experimental conditions

Samples are analyzed according to the conditions mentioned below:

Column	HP-5MS Cross-linked 5% Phenyl Methyl Siloxane, 30.0m Length x 0.25mm Column ID x 0.25 $\mu$ m Film thickness; max. temperature - 320°C (Part No. HP 19091S-433);
Carrier Gas	Helium, 44 cm/sec, 30psi at 160°C with EPC
Constant Flow	1.3ml/min
Oven	160°C(hold 10.0 min; linear gradient to 300°C at 5°C/min, hold 10.0 min.)
Injection	2 $\mu$ l, Pulsed Splitless
Detector	Electron impact ionization, 70 eV, Selective Ion Monitoring mode, Maximum sensitivity autotune +300
Zones temperatures	Inlet - 230°C; Interface -250°C; Ion Source - 230°C;Quadrupole - 150°C.

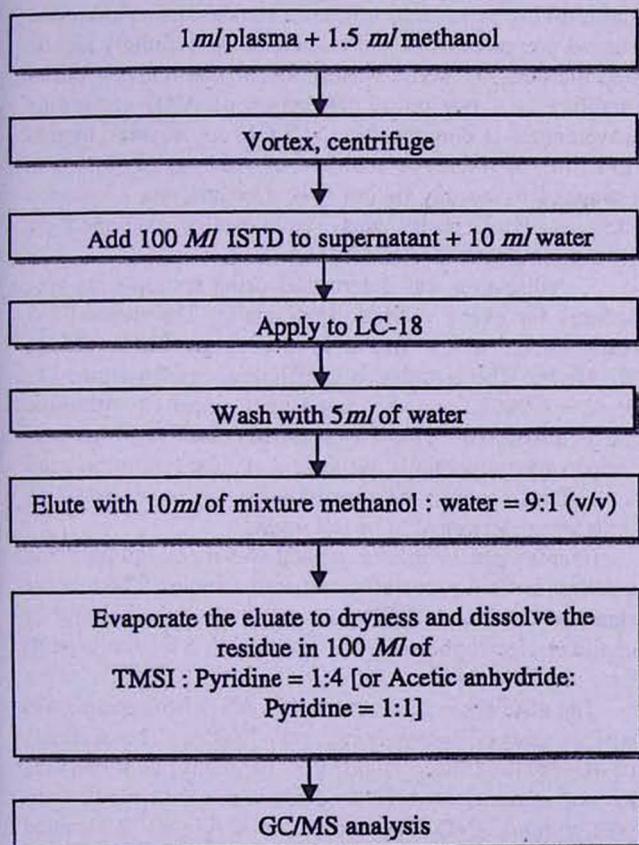


Fig. 9. Andrographolide sample preparation from plasma for GC/MS analysis

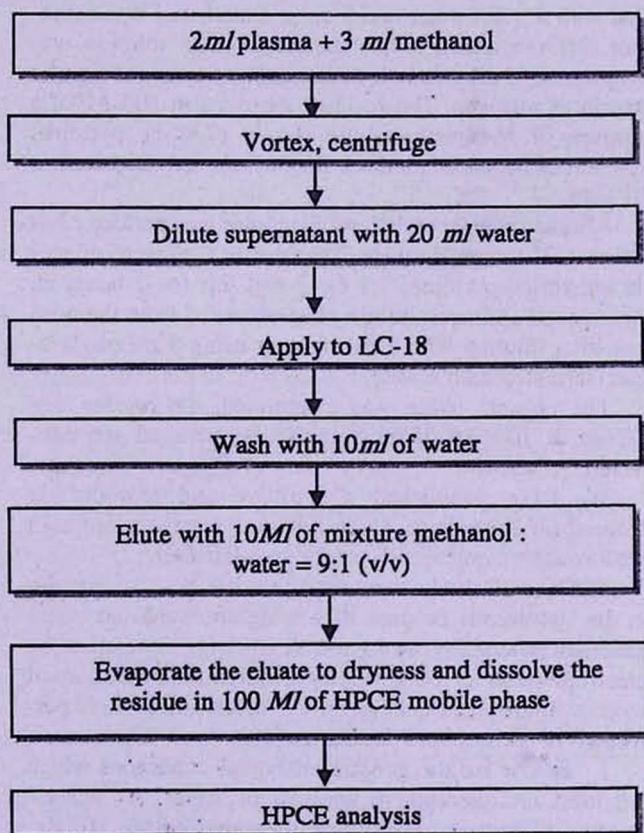


Fig. 10. Andrographolide sample preparation from plasma for HPCE analysis

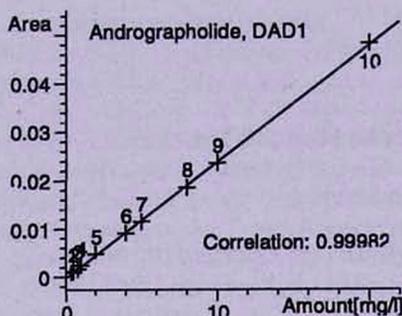


Fig. 11. Linearity of peak area ratio (Y) with amount of andrographolide (X)

To 1 ml of blood plasma, 1.5 ml of methanol was added, vortex and proteins precipitated at 4°C during 5 min by centrifugation at 3000 rpm for 15 min. 100 µl of internal standard solution (Diethylstilbestrol in methanol, 1.0 Mg/ml) was added to supernatant, which was removed and diluted with 10 ml of water. Samples were purified by solid phase extraction using LC-18 tubes. A sample was applied to Supelclean LC-18 tubes (3 ml, pre-washed with 10 ml of methanol and 10 ml of water) followed by elution with 5 ml of water and 5 ml of a methanol-water mixture, 9:1 (separately). The methanol-water solution was evaporated to dryness in a vacuum rotary evaporator and a stream of nitrogen. The residue dissolved in 100 µl of a mixture of N-trimethylsilylimidazole (TMSI): pyridine, 1:4, left at room temperature for 30 min and subjected to GC/MS.

Alternatively, acetylation of samples was performed as follows. The samples were dissolved in a mixture of acetic anhydride-pyridine, 1:1 (v/v) and left for 2 hours at room temperature. Acetates of andrographolide were extracted from the mixture after dilution with 2 ml of water using 5 ml ethylacetate (saturated with water).

The organic phase was evaporated, the residue dissolved in 100 µl of ethylacetate, centrifuged and subjected to GC/MS.

We have established a sensitive and reproducible method for analysis of AND in human plasma using high performance capillary electrophoresis (HPCE).

HPCE with diode-array detection has become popular in the last decade because it is straightforward and offers excellent selectivity and good sensitivity. Separation by electrophoresis is obtained by differential migration of solutes in an electric field. In CE electrophoresis is performed in narrow-bore capillaries [10].

Below are the general analytical conditions which we used for quantitative analysis of AND. An analyte mixture of human plasma was separated on the HP Extended Light Path Capillary (with "bubble" at the detection window) which improved sensitivity 3-fold over standard capillary. The capillary was filled with mixture of borate buffer and methanol (90:10, v/v). To find the opti-

imum buffer pH and ionic strength, a series of injections of a standard solution was made. The best response was achieved when the pH of mobile phase was alkaline. Using the methanol in the concentration of 10% as an organic modifier increased the selectivity of the separation AND from plasma components.

Separations were performed under isocratic conditions at 15 kV at 30.0°C. A thermostating mechanism was included in order to control the column temperature during the run, which is important to determine the proper selectivity of the separation and for reproducibility of migration time of AND (tab. 1). Samples were injected hydrodynamically directly onto the capillary using a pressure of 50 mbar for 4 sec.

A wavelength of 229 nm with reference wavelength of 500 nm was used for on-line acquisition of spectra for peak of AND. We used the capability of diode - array detector to monitor a sample at multiple detection wavelengths, and found it useful for AND peak identification as well as for providing reference peak in the electropherogram. Using a three dimensional diode-array spectrograms at target (signal 229/8 nm, reference 500/100 nm) and qualifying (signal 195/8 nm, reference 500/100 nm, signal 229/8 nm, reference 271/20 nm) wavelengths and utilizing as internal reference standards two unknown plasma components A and B (tab. 1) we definitely identified the peak of AND. Absorption of non-relevant peaks therefore was minimized. Detection of AND at various wavelengths is illustrated in the figure 13. Besides, migration time of reference standard of Andrographolide was estimated every day before and after analysis of plasma samples. Peak purity was automatically examined by comparison with spectra of AND.

Validation was determined using six replicate procedures for every validation parameter. The method has been shown to be linear in the range from 0.25 to 20 Mg/ml. The correlation coefficient was determined to be  $r^2 = 0.99962$  and showing a good linear fit within the range tested (fig. 11). The detection limit test was performed by sequentially diluting a standard solution until the signal-to-noise ratio approached 3:1. A lower detection limit was determined to be 0.2 µg/ml.

Interday precision of a method was measured injecting a series (n=6) of repeatedly prepared samples. The relative standard deviation (RSD) was 14,15 %. Repeatability of capillary electrophoresis was obtained in a relatively short time (RSD= 1,54%).

The efficiency of the extraction AND from the plasma was measured. Recovery rate was 77.85%. The accuracy of the method was established by analysis of varying known amounts of AND to a series (n=6) of blood samples without AND. The content of AND was determined under the conditions described in the method. The resulting data were compared to the theoretical true value and used to calculate the statistical parameters. Overall accuracy was 99,49% with 4,45% of RSD.

Having set up the complete analytical method, we analyzed AND concentration in human plasma. The samples were prepared according to fig. 10. Fig. 12 represents a typical electropherogram of separation of AND in human plasma.

Amounts of AND were calculated from standard calibration curve and based on the peak areas.

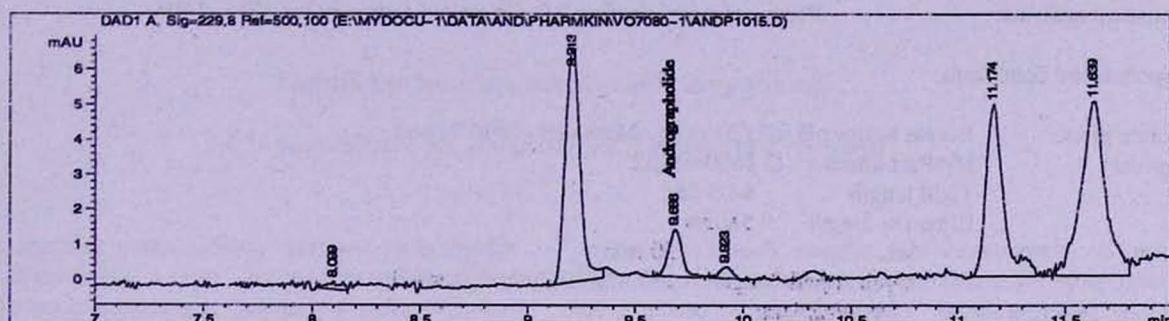


Fig. 12. HPLC separation of andrographolide in human plasma

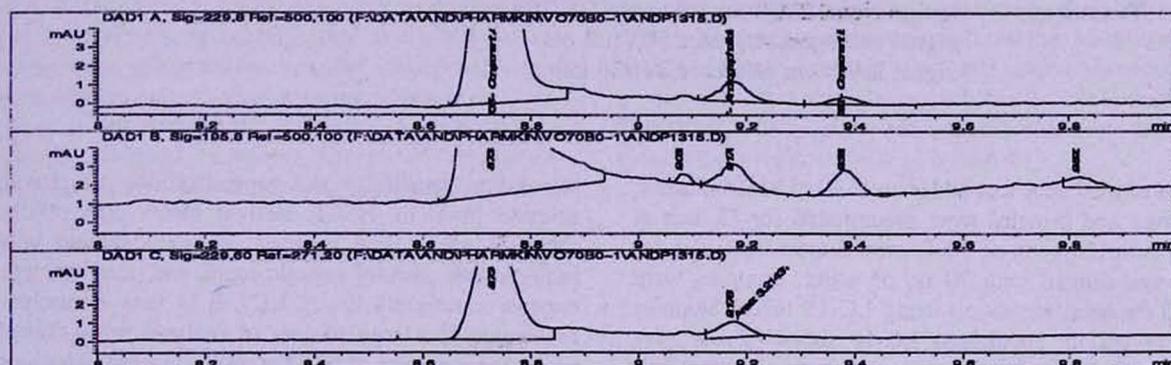


Fig. 13. Monitoring of andrographolide in human plasma at multiple detection wavelength

Table 1

Migration time and relative migration times precision of andrographolide

N	Run #	Migration time of component A, Min, $M_A$	Migration time of component B, Min, $M_B$	Migration time of andrographolide, min $M_{AND}$	Relative migration time (compound A) $RA=M_{AND}/M_A$	Relative migration time (compound B) $RB=M_{AND}/M_B$
1	37	8.673	9.215	9.053	1.044	0.982
2	82	8.979	9.756	9.535	1.062	0.977
3	103	9.223	9.934	9.706	1.052	0.982
4	125	8.992	9.674	9.461	1.052	0.977
5	141	8.735	9.382	9.177	1.051	0.978
6	167	9.402	10.113	9.888	1.052	0.978
Mean				9.470	1.052	0.979
Relative standard deviation (%)				3.32	0.55	0.24

## INSTRUMENTATION

HEWLETT PACKARD Capillary Electrophoresis System analyzes samples:

Instrumentation:	HP High Performance Capillary Electrophoresis System, consisting of HP3DCE , HP KAYAK XA, HP Laser Jet 4000 printer.
Data Collection:	HP ChemStation for CE systems
Statistical analysis:	Prism software, version 2.0, GraphPad Software Inc. USA, 1996

### Experimental conditions

Mobile phase	Borate buffer pH 9.3 (20 mM) / Methanol = 90/10 (v/v)
Capillary	HP-Part number - G 1600-61232
	Total length 64.5 cm
	Effective length 56 cm
	i.d. 50 Mm
	Optical path length 150 Mm (Bubble factor - 3)
Injection	50 mbar/4 sec
Temperature	30°C
Voltage	15 kV
Detection	target signal 229/8 nm, reference 500/100 nm
	signal 195/8 nm, reference 500/100 nm
	signal 229/8 nm, reference 271/20 nm

3 ml of methanol was added to 2 ml of blood plasma; and vortex and proteins were precipitated for 15 min at 4°C by centrifugation at 3000 rpm. Supernatant was removed and diluted with 20 ml of water. Samples were purified by solid extraction using LC-18 tubes. Samples were applied to Supelclean LC-18 tubes (3 ml, pre-washed with 5 ml of methanol and 10 ml of water) followed by elution separately with 10 ml of water and 10 ml of methanol-water mixture, 9:1 (separately). The methanol-water solution was evaporated to dryness using a vacuum rotary evaporator. The residue was dissolved in 100 Ml of mobile phase: 20 mM borate buffer pH 9.3 - methanol, 90:10, v/v and used fresh for injection to HPCE.

Thus, the outcomes of conducted researches have shown that, for pharmacokinetic study of the AND the most convenient method is the method capillary electrophoresis. The given method has a right combination of

selectivity, sensitivity and reproducibility to provide a solution problem. HPCE method offers high efficiency ( $N > 105$ ), short time analysis, minimal sample volume requirements, lack of organic waste and does not demand expensive reagents (as HPLC). It is very important for realization of a large number of analyses for optimization of dosage regiment of AND at multiple administrations.

The methods for the analysis of andrographolide presented in this article are prospective. The GC/MS method can be recommended for study of biotransformation of AND and when doing trace analysis. The method of HPLC is useful for analysis of AND in the animal plasma and urine.

On the whole, the offered method is easy to perform and provides accurate quantitative analysis of andrographolide.

## Անդրոգրաֆոլիդի անալիզի մեթոդների մշակումը

Գ. Մամիկոնյան, Ա. Փանոսյան, Է. Գաբրիելյան, Գ. Վիկյան

Մշակված են անդրոգրաֆոլիդի անալիզի նոր մեթոդներ արյան մեջ և մեզում: Andrographis paniculata N.- ի հիմնական քիմիական և կենսաբանորեն ակտիվ կոմպոնենտի՝ անդրոգրաֆոլիդի քանակական որոշման համար մշակվել են բարձրարդյունավետ մազանոթային էլեկտրաֆորեզի, բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրության

և քրոմատա-մասս-սպեկտրաչափման մեթոդներ:

Նկարագրված մեթոդները ենթարկվել են թեստավորման ըստ առավել կիրառելի չափաբանական բնութագրերի՝ ընտրողականությունը, ճշտությունը, ճշգրտությունը, գծայնությունը, աշխատանքային դիսպոզիցիան, հայտնաբերման սահմանի: Առաջարկված մեթոդները ապահովում են անդրո-

գրաֆոլիի անալիզի ճշտությունը և վերարտադրելիությունը և կարող են կիրառվել *Andrographis paniculata* N. ոգեթուրմ պարունակող պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրության համար: Մշակված մազանոթային էնկտրաֆորեզի մեթոդը գերադասելի է արյան մեջ անդրոգրաֆոլիի

քանակական որոշման համար: Քրոմատա-մասս-սպեկտրաչափման և բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրության մեթոդները կարող են օգտագործվել ԱՆԴ-ի մետաբոլիզմի և դուրսբերման կինետիկան ուսումնասիրելու համար:

### Разработка методов анализа андрографолида

Г.В. Мамиконян, А.Г. Паносян, Э.С. Габриэлян, Г. Викман

Разработаны новые методы анализа андрографолида в плазме крови и моче. Для количественного определения андрографолида, основного химического и биологически активного компонента *Andrographis paniculata* N., использовались методы высокоэффективного капиллярного электрофореза, высокоэффективной жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Описанные методы протестированы на ряд наиболее используемых метрологических параметров – избирательность, точность, достоверность, линейность, рабочий диапазон, предел обнаружения. Предложенные методы обеспечивают правильный и

воспроизводимый анализ андрографолида и могут быть использованы для исследования фармакокинетики препаратов, содержащих экстракт *Andrographis paniculata* N. При этом вследствие высокой эффективности и экономичности наиболее удобным для количественного определения андрографолида в плазме крови является разработанный метод капиллярного электрофореза. Методы хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии приемлемы для изучения метаболизма и кинетики выделения андрографолида с мочой.

### Literature

1. *Bensky D., Gamble A.* Chinese Herbal Medicine Materia Medica., 1993, Seattle, p.95.
2. *Caceras D.D., Hanke J.L., Burgos R.A., Wikman G.K.* Phytomedicine, 1997, 4(2):101.
3. *Chakravati D., Chakravati R.N.*, 1952, J.Chem. Soc., 1697.
4. *Chang H.M., But P.P.* Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, 2, 1987, Singapore.
5. *Chang R.S., Ding L., Chen G.Q., Pan Q.C., Zhao Z.L., Smith K.M.* 1991, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 197(1): 59.
6. *Guo Z.L. J.*, 1994, Tongji Med. Univ., 14(1): 49.
7. *Gupta P.P., Tandon J.S., Patnaik G.K.*, 1998, Wall. Pharmaceutical Biology, 36(1), 72.
8. *Mehrotra R.* Indian J. Med.Res., 1990, 92: 133.
9. *Hancke J., Burgos R., Caceres D., Wikman G.*, 1995, Phytotherapy Res., 9:559.
10. *Heiger D. N.* High performance capillary electrophoresis. Waldbronn, 1997.
11. *Huber L.* Good laboratory Practice for HPLC, CE and UV-Vis spectroscopy. Waldbronn, 1993.
12. *Puri A, Saxena R, Saxena R.P., Saxena K.C., Srivastava V., Tandon J.S. J.* Nat. Prod., 1993, 56(7): 995.
13. *Tang W., Eisenbrand G.*: *Andrographis paniculata* (Burn.f.) Nees., In: Chinese Drug of Plant Origin, Chemistry, Pharmacology and Use in Traditional and Modern Medicine, Springer Verlag Berlin, 1992, p.97
14. *Thamlikitkul V., Theerapong S., Boonroj P., Ekpalakorn W. et al.* J.Med.Assoc. Thai, 1991, 437.
15. *Wang Baoqi, Pang Zhigong, Wang Congying.* Shenyang Yaoke Daxue Xuebao, 1995, 12(1), 5.

## Влияние доксорубина с деринатом на ферментативное метилирование ДНК в печени и опухолевой ткани крыс при злокачественном росте

Д.В. Гарибян, Л.Э.Нерсесян, И.С. Даниелян, А.С. Агаронян, Г.М. Степанян, Н.В. Худавердян, Б.Т. Гарибджанян

*Институт тонкой органической химии НАН РА*

*375014, Ереван, ул. Азатутян, 14*

**Ключевые слова:** ДНК, 5-метилцитозин, доксорубин

Химиотерапия – важнейшая составная часть комплексной терапии злокачественных опухолей. Отличительной чертой химиотерапевтического способа лечения на современном этапе является рациональный подход к применению цитостатических средств, который предполагает максимальный противоопухолевый эффект при минимальном токсическом действии, поскольку все цитостатики довольно токсичны [4]. Известно также, что при лечении рака цитостатиками подавляется неспецифическая противоопухолевая резистентность организма [1, 4]. Кроме того, цитостатики подавляют иммунологическую реактивность организма, при этом повреждая все звенья иммунологической системы, приводя к выраженной иммунодепрессии [9, 14]. Поэтому изучение иммунодепрессивных свойств противоопухолевых препаратов, а также изыскание средств для устранения нежелательного их действия можно считать одной из основных задач современной противораковой химиотерапии.

Деринат (ДНК-Na) применяется в онкологии параллельно с цитостатиками как средство, позволяющее преодолеть резистентность к повторным курсам лечения противоопухолевыми антибиотиками и даже позволяет снизить дозу, необходимую для получения эффекта.

Поскольку на молекулярном уровне может образоваться прочный комплекс противоопухолевого антибиотика и ДНК-Na, мы попытались изучить влияние такого конъюгата на рост и первичную структуру (метилирование) ДНК саркомы (С-45). Ставя перед собой такую задачу, мы исходили из того, что метилирование ДНК – специфический механизм экспрессии генов и клеточной дифференцировки [2, 7, 8, 12].

Кроме того, мишенью патологического влияния роста опухолевых клеток, в первую очередь, являются кровеносные сосуды: активация процессов пристеночного тромбообразования, облегчение оседания и пенетрации опухолевых клеток через сосудистую стен-

ку, наблюдаемые в результате активации гемостаза, могут обуславливать стимуляцию опухолевого процесса. В связи с этим интерес, на наш взгляд, представляют результаты фармакологической коррекции фибриногена и фибринолитической активности в процессе опухолевого роста у животных.

### Материал и методы

В работе использованы белые беспородные крысы-самцы массой 100–120 г интактные (без опухоли) и с перевивной С-45. Животным перевивали С-45 в асептических условиях стандартными методами [11] путем подкожного введения взвеси измельченной опухолевой ткани в 0,85% растворе хлорида натрия, содержащем  $5 \times 10^6$  клеток. Скорость роста опухолей регистрировали путем ежедневного измерения их объема, а также взвешивания удаленных опухолей у забитых животных. Препараты вводили в изотоническом растворе хлорида натрия начиная с пятого дня перевивки опухоли, при этом разделив животных на три подопытные и одну контрольную группы по 8 крыс в каждой. Животным I группы вводили доксорубин в дозе 2,5 мг/кг (8 инъекций), II группы – ДНК-Na – 1 мг/кг, III группы – доксорубин + ДНК-Na. При совместном применении доксорубина и ДНК-Na доксорубин вводили через день (4 инъекции) – половина общей дозы препарата, чередуя с ДНК-Na (4 инъекции). IV группа служила контролем и получала физиологический раствор. На 14-й день опыта всех животных забивали и определяли степень торможения роста опухоли и общетоксическое действие (Кр) препаратов на организм животных.

Извлеченные после забоя животных ткани (печень, опухоль) замораживали, выделяли ДНК с последующей фенол-хлороформной обработкой и гидролизовали до оснований [3]. Основания разделяли с помощью

тонкослойной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе в растворителе н-бутанол : вода : аммиак (60:10:0,1). Спектрофотометрию элюатов всех оснований (гуанин, цитозин, 5-метилурацил, тимин, аденин) производили против элюатов из соответствующих участков хроматограмм. Разделённые основания определяли спектрофотометрически [3].

## Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные по содержанию известных оснований (Г, Ц, А, Т) и 5-МЦ в ДНК здоровой печени, печени опухоленосящих животных, опу-

холи С-45 до и после внутрибрюшинного введения доксорубина и ДНК-На отдельно и при применении антибиотика с ДНК-На. Содержание основных пар оснований в изученных ДНК практически одинаково. Выделенные ДНК принадлежат к АТ-типу, количество (Г+Ц+5-МЦ) в них составляет 43,0–44,4 мол%. Нуклеотидный состав ДНК соответствует правилам Чаргаффа. Чётко выделяется разница в уровне метилирования между образцами ДНК, полученными из печени здоровых животных и опухолю.

Таблица 1

### Нуклеотидный состав ДНК

Источник ДНК	Содержание оснований в ДНК					
	Г	Ц	А	5-МЦ±σ	Т	Г+Ц+МЦ
Печень (норма)	21,4	21,9	28,1	1,02 ± 0,02	28,1	44,3
Опухолоносящие животные (печень)	21,8	20,7	28,0	1,67 ± 0,02	28,0	44,1
Печень + доксорубин	21,7	20,7	28,3	1,32 ± 0,02	28,3	43,7
Печень + ДНК-На	21,8	20,7	28,0	2,16 ± 0,01	28,0	44,4
Печень + доксорубин + ДНК-На	21,5	20,3	28,5	1,24 ± 0,02	28,5	43,0
Опухоль	21,7	20,3	28,4	1,44 ± 0,03	28,4	43,4
Опухоль + доксорубин	21,9	20,7	28,5	0,51 ± 0,02	28,5	43,6
Опухоль + ДНК-На	21,8	20,1	28,6	1,72 ± 0,01	28,6	43,6
Опухоль + доксорубин + ДНК-На	21,5	20,6	28,6	0,91 ± 0,02	28,6	43,0

*Примечание.* В каждой группе 8 животных. Число определений 9. Приведённые изменения статистически достоверны ( $p < 0,005$ ) по отношению к контролю (печень, опухоль). Г – гуанин, Ц – цитозин, А – аденин, Т – тимин, 5-МЦ – 5-метилцитозин.

Кроме того, обнаруживается разница в содержании 5-МЦ в ДНК печени опухоленосящих животных и опухоли после введения изучаемых препаратов. Наши данные о разном содержании 5-МЦ в нормальных (печень), опухолевых клетках и в клетках печени опухоленосящих животных согласуются с данными литературы о разной ацепторной способности ДНК при метилировании в этих клетках и повышении ДНК-метилазной активности в опухолевых клетках [6, 14].

Как видно из табл. 1, повышен уровень метилирования и в клетках печени опухоленосящих животных. После лечения животных доксорубицином и доксорубицином с ДНК-На наблюдается резкое подавление уровня метилирования в печени и особенно в опухоли. Это можно объяснить следующим образом: комплекс ДНК-На и доксорубицин и отдельно доксорубицин вызывают глубокое торможение синтеза ДНК во многих органах опухоленосящих животных [5]. Конъюгат ДНК-На – антибиотик не распадаясь попадает в злокачественные клетки, и там под действием лизосомальных ферментов ДНК-носитель расщепляется на мелкие фрагменты, и антибиотик может проникнуть в ядро, где образует комплекс уже с ДНК-злокачественной клетки, блокируя в ней матричный синтез, препятствуя нормальному функционированию ферментов, в частности ДНК-метилаз. Кроме того, антибиотик, интеркалируя между основаниями двойной спирали ДНК, также блокирует ДНК-матрицу, а метилирование, являясь важным этапом синтеза ДНК, участвует в механизме регуляции экспрессии генов и клеточной дифференцировки [7, 8]. Кроме того, разница в действии изученных соединений на метилирование ДНК печени животных-опухоленосителей и опухолевой ткани позволяет говорить о некоторой избирательности действия этих веществ, что может быть связано с большей чувствительностью ДНК опухолевых клеток к препаратам.

Мы попытались выяснить, существует ли связь между уровнем метилирования ДНК и подавлением роста опухоли указанными препаратами. Полученные результаты показали, что после восьмикратного введения доксорубицина содержание 5-МЦ в опухоли уменьшается почти в 3 раза, при этом торможение роста опухоли С-45 – 51,8 %, общетоксическое действие препарата Кр = -22,6 %. Введение крысам-опухоленосителям с С-45 только ДНК-На повышает уровень метилирования как в печени, так и в опухолевой ткани в отличие от ДНК тканей здоровых животных (табл. 1). Последнее, по-видимому, объясняется тем, что в составе хроматина животной клетки ДНК потенциально не дометилована, и они могут быть дометилованы за счет ДНК-На, который может оказать прямое воздействие на метилазу, ДНК и хроматин. При этом не отмечено угнетения роста опухоли, а Кр имеет положительное значение. При комбинированном лечении доксорубицином с ДНК-На наблюда-

ется ингибирование уровня метилирования как в ДНК печени, так и особенно в ДНК опухоли в 1,6 раза. Торможение роста опухоли при комбинированном лечении несколько больше, чем при раздельном (только антибиотик) их применении – 55,3 %. Кр имеет положительное значение и достигает +7,7 %.

Полученные данные позволяют предположить, что сочетанное применение антибиотика и ДНК-На позволяет снять токсическое влияние доксорубицина на организм животных, используя пониженные дозы препарата (4 инъекции), не снижая противоопухолевой активности. По всей вероятности, при сочетанном применении антибиотика и ДНК-На наблюдается эффект потенцирования противоопухолевого действия антибиотика без увеличения его токсичности, которое связано с иммуностимулирующим действием ДНК-На, приводящего к активации репарационных процессов в клетке, вследствие чего уровень метилирования приближается к норме. Корреляция задержки роста опухоли и шадящее изменение уровня метилирования при сочетанном применении доксорубицина с ДНК-На указывает на предпочтительность такой комбинации.

Одним из основных положительных эффектов фармакологической коррекции при опухолевом процессе является стабилизация деятельности свёртывающей системы крови. Исходя из этого, у всех животных на 14-й день после перевивки С-45 и лечения изучаемыми препаратами определяли фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена.

Из представленных данных следует (табл. 2), что у контрольных животных с опухолью С-45 по сравнению со здоровыми животными в 2,2 раза понижается фибринолитическая активность крови. Аналогичные результаты получены у животных, которых лечили доксорубицином. Показатели фибринолитической активности и концентрации фибриногена почти такие, как у животных с опухолью С-45 (II гр.). В остальных двух группах, где животных с С-45 лечили в одном случае только ДНК-На, а в другом – ДНК-На совместно с противоопухолевым антибиотиком наблюдается повышение фибринолитической активности соответственно в 2,6 раза и в 1,6 раза по сравнению с животными с С-45.

Таким образом, исходя из полученных данных можно предположить, что при лечении животных только доксорубицином не выявлено изменений концентрации фибриногена и фибринолитической активности, они такие же как и у нелеченных животных. У животных с опухолью С-45, которым вводили только ДНК-На и при совместном введении доксорубицина и ДНК-На наблюдается тенденция к понижению концентрации фибриногена и повышению фибринолитической активности, т.е. показатели свёртывания крови приближаются к норме.

Таблица 2

Некоторые показатели свертывающей системы крови

Здоровые животные (контроль)		С-45 ДНК-Na+ доксору-	С-45 ДНК- Na	С-45 док- сорубицин	С-45
Концентрация фибриногена, мг/кг	188±11,0	181±10,0	179±6,0	207±12,0	202±9,0
Фибринолитическая активность, %	18±1,0	13±1,3 P<0,05	21±2,0 P<0,02	9±1,5 P<0,05	8±1,2 P<0,02

Таким образом, на основании проведенных биохимических исследований, можно заключить, что специфичность и избирательность противоопухолевого антибиотика с ДНК-Na может осуществляться в результате диметилирования ДНК, которое также связано и с иммуностимулирующим действием ДНК-Na.

Поступила 24.08.01

## Չարորակ աճի ժամանակ դոկսորուբիցինի և դերինատի համապեղ ազդեցությունը առնետների լյարդի և ուռուցքային հյուսվածքի ԴՆԹ-ի ֆերմենտարիվ մեթիլացման վրա

Ջ. Վ. Դարիբյան, Լ. Է. Ներսեսյան, Ի. Ս. Դանիելյան, Ա. Ս. Ահարոնյան, Տ. Մ. Սյրեփանյան,  
Ն. Վ. Խուդավերդյան, Բ. Տ. Դարիբջանյան

Աշխատանքում փորձ է արվում ուսումնասիրել առանձին դոկսորուբիցինի և դոկսորուբիցինի հետ դերինատի համակցված ազդեցությունը ուռուցքակիր կենդանիների լյարդի ուռուցքի աճի ու ԴՆԹ-ի առաջնային (մեթիլացում) կառուցվածքի վրա in vivo պայմաններում:

Ի տարբերություն դոկսորուբիցինի առանձին կիրառմանը, դոկսորուբիցինի և դերինատի համակցումը ավելի մեղմ է ընկճում ուռուցքում մեթիլացման մա-

կարդակը, որը հայտնաբերվում է ուսումնասիրվող դեղամիջոցների հակաուռուցքային ազդեցության հետ: Բացի այդ, նրանց համատեղ ազդեցության ներքո մասնակիորեն վերականգնվում է արյան մակարդակը համակարգը: Հետևաբար, կենսաքիմիական ուսումնասիրությունը հաստատում է դոկսորուբիցինի և դերինատի համատեղ կիրառման նպատակահարմարությունը:

## The effects of doxorubicin with derinat on DNA fermentative methylation of hepatic and tumor tissues of rats with malignant growth

J. V. Garibyan, L. E. Nersesyan, I. S. Danielyan, A. S. Aharonyan,  
H. M. Stepanyan, N. V. Khudaverdyan, B. T. Garibjanyan

A research has been conducted to reveal how in vivo doxorubicin and its combination with derinat act on hepatic and tumor (C-45) growth and DNA primary structure of animals with tumor.

The combination of doxorubicin with derinat suppresses more mildly DNA methylation level in tumor approximating it to the norm in contrast with the use of

doxorubicin alone, that correlates with the antitumor effect of the studied preparations. In addition to the combination the use of derinat with antibiotic partially improves the blood coagulation system. Thus, the biochemical studies affirm the expediency of application of doxorubicin and derinat combination.

### Литература

1. *Балицкий К. П.* В кн.: Нервная система и противоопухолевая защита. Киев, 1983.
2. *Бабаян Ю.С., Гарибян Д.В.* Биофизика, 1990, 35, 4, с.592.
3. *Васильев В. К., Гарибян Д. В., Захарян Р. А. и др.* ДАН СССР, 1972, 205, 3, с.721.
4. *Гарибджанян Б. Т., Суджян А. В.* В кн.: Рак и метаболизм. Ереван, 1998, с.154.
5. *Дедерс Л. Ю., Рогова О. М.* Химиотерапия опухолей в СССР, 1987, 30, с.73.
6. *Кляшева Р. И.* Вопр. онкологии, 1990, 10, с.1186.
7. *Мазин А. Л.* Молек. биология, 1992, 2, с.244.
8. *Мазин А. Л.* Молек. биология, 1993, 5, с.965.
9. *Малкова И. В.* Антибиотики, 1980, 2, с.110.
10. *Сухин Г. М., Печерских Е. В., Стоцкая Л. Л., и др.* Химиотерапия опухолей в СССР, 1992, 58, с.113.
11. *Чернов В. А.* В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии, М., 1971, с.357.
12. *Vanyushin B. F., Masin A. H., Vasiliev V. K. et al.* Biochem. et Biophys. Acta, 1983, 299, p.397.
13. *Doerfler W.* Ann. Rev. Biochem., 1983, 52, p.93.
14. *Laizd R. W., Yaenisch R.* Hum. Mol. Genet., 1994, p.1487.

## Регуляторное воздействие дельта-сониндуцирующего пептида на перекисное окисление липидов в печени крыс в условиях акустического стресса

Л.М. Айвазян

*Кафедра общей и биоорганической химии ЕрГМУ им. М.Гераци*

*375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** стресс, дельта-сониндуцирующий пептид, перекисное окисление липидов, АТФ-аза.

В настоящее время важное значение имеет изучение влияния на организм факторов внешней среды, относящихся к группе риска, в том числе воздействие шума высокого уровня, а также применение профилактических мер с целью предотвращения развития патологических изменений в органах и тканях при воздействии стресс-факторов [11,14]. Для повышения устойчивости организма к данному воздействию представляется перспективным использование одного из эндогенных регуляторных пептидов – дельта-сониндуцирующего пептида (ДСИП), адаптогенный эффект которого установлен при гипо- и гипероксии, гипокинезии, эмоционально-болевым и холодовым стрессам [2, 10, 23, 25, 29, 32, 34, 36].

ДСИП – нонапептид с последовательностью Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu был выделен в 1977г. Schoenenberger и Monnier и соавт. [27]. В дальнейшем он был обнаружен в разных структурах головного мозга [19,22,31,37]. Введение ДСИП индуцировало появление дельта-волн на электроэнцефалограмме, откуда он и получил свое название [31]. Однако, по мнению ряда авторов, основной функцией ДСИП является антистрессорная [5,16,21,33].

Стресс-протекторное действие ДСИП было описано во многих работах [15,26,35]. Имеются данные, указывающие на прямое подавляющее действие ДСИП на секрецию стрессорных гормонов, что может являться механизмом его антистрессорных эффектов. Sudakov с соавт. описали повышение выживаемости крыс на фоне внутриартериального введения ДСИП в условиях сильного стрессорного воздействия [35]. Внутрибрюшинное введение ДСИП подавляло стрессиндуцированные метаболические сдвиги у крыс в условиях гипокинетического и гипоксического стресса [8,9]. ДСИП повышал электрическую стабильность миокарда и предупреждал нарушения его сократительной способности в условиях иммобилизационного

стресса у крыс [1]. Ряд исследований подтвердил снижение стресс-индуцированной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мозге и периферических органах животных в результате введения ДСИП [12,13,17,18].

Шум является наиболее опасным фактором загрязнения окружающей среды, воздействие которого нарушает гомеостаз организма, в частности, повышает интенсивность ПОЛ в различных органах [6,7]. С этой точки зрения важным является изучение действия ДСИП в условиях акустического стресса и его использование для предотвращения развития патологических изменений в условиях воздействия шума, что и явилось целью данного исследования.

### Материал и методы

Экспериментальные животные (белые беспородные крысы обоих полов массой 180–220г), содержащиеся на обычном рационе в вивариуме, были разделены на 5 групп. Животные I и II опытных групп (ОГ-1 и ОГ-2) подвергались воздействию шума уровнем 91 дБА с максимальной энергией в области средних и высоких частот однократно в течение 2 ч (острый акустический стресс – ОАС), а животные III и IV группы (ОГ-3 и ОГ-4) – в течение 16 ч. Крысам ОГ-2 и ОГ-4 за час до начала воздействия шума внутрибрюшинно вводили ДСИП в дозе 12 мкг/100 г массы тела. Интактные животные составили контрольную группу (К). Животных всех групп декапитировали под легким эфирным наркозом. Митохондрии печени выделяли по методу Schnaitman и др. [30]. Активность индуцированных процессов ПОЛ в митохондриях определяли по накоплению МДА за 30 мин инкубации и выражали в наномоль МДА на 1 мг белка [3]. При исследовании аскорбатзависимого ПОЛ (АЗП) инкубационная

среда содержала 40 мМ трис-НСl (рН 7.4), 0.8 мМ аскорбата,  $12 \cdot 10^{-6}$  М соли Мора; при исследовании НАДФ-зависимого ПОЛ (НЗП)  $-2 \cdot 10^{-4}$  М пирофосфата натрия,  $12 \cdot 10^{-6}$  М соли Мора, 1 мМ НАДФ. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в митохондриях определяли по методу [3,4] и выражали в нмоль/мг белка. Белок в пробах определяли по Lowry [24]. Результаты подвергались статистической обработке с использованием программы SPSS.

## Результаты и обсуждение

Как свидетельствуют результаты исследований, в норме в митохондриях печени интенсивность НЗП значительно более выражена чем АЗП (табл. 1). Данные эксперимента свидетельствуют об активации уровня АЗП и НЗП в митохондриальных мембранах печени, увеличении содержания диеновых конъюгатов в условиях воздействия шума. Отмечается выраженная зависимость интенсивности сдвигов от продолжительности воздействия шума. Более выраженные сдвиги отмечаются при 2-часовом воздействии.

Изучение интенсивности индуцированных процессов ПОЛ при 2-часовом воздействии шума в митохондриях печени выявило достоверное активирование как ферментативного (НЗП), так и неферментативного (АЗП) процессов ПОЛ. Следует отметить, что сдвиги в интенсивности АЗП более выражены (АЗП +12%,

НЗП +27% соответственно).

Результаты исследований тех же параметров при более продолжительном воздействии шума свидетельствуют о сохранении характера сдвигов, однако наряду с результатами морфологических исследований эти данные также свидетельствуют о том, что при более продолжительном воздействии (16 ч) интенсивность изменений менее выражена, что, возможно, связано с активизацией адаптационных механизмов с удлинением сроков воздействия.

После предварительного внутрибрюшинного введения ДСИП в митохондриях печени крыс, подвергавшихся воздействию шума, интенсивность НЗП значительно отличается от данных, полученных для стрессированных животных: активность процесса резко подавлена и достоверно ниже контрольных величин при 2-часовом воздействии. Однако при 16-часовом воздействии сдвиги незначительны как по отношению к контрольным, так и экспериментальным данным (табл.1). Характер изменений интенсивности АЗП несколько отличается в условиях 2-часового воздействия, в частности, процесс активирован как при воздействии шума, так и на фоне введения ДСИП. Тем не менее, при 16-часовом воздействии шума на фоне введения ДСИП сдвиги недостоверны. Полученные данные свидетельствуют о том, что предварительное введение ДСИП оказывает существенное влияние на интенсивность индуцированных процессов ПОЛ, и эффект его более выражен при кратковременном воздействии шума.

Таблица 1

Интенсивность ПОЛ в печени крыс в условиях острого акустического стресса и на фоне введения ДСИП

Показатель	Контроль	ОГ-1 (шум 2 ч)	ОГ-2 (шум+пептид 2 ч)	ОГ-3 (шум 16 ч)	ОГ-4 (шум+пептид 16 ч)
НЗП, нмоль МДА/мг белка	5.72±0.27 n=19	6.41±0.32 p<0.001	4.63±0.26 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	6.22±0.32 p<0.001	5.91±0.32 p <sub>1</sub> <0.1 p <sub>2</sub> <0.01
АЗП, нмоль МДА/мг белка	3.31± 0.17 n=18	4.22 ± 0.21 p<0.001	3.71 ±0.20 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	3.93±0.20 p<0.001	3.41±0.17 p <sub>1</sub> <0.1 p <sub>2</sub> <0.001
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка	1.00 ±0.06 n=20	1.5 ±0.09 p<0.001	1.30±0.07 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	1.40±0.08 p<0.001	1.60±0.09 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
Шиффовые основания, ед/мг	0.031±0.002 n=19	0.052±0.003 p<0.001	0.041±0.002 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001	0.063±0.003 p<0.001	0.045±0.003 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001

Примечание. Здесь и в табл. 2 p<sub>1</sub> – достоверность по отношению к контролю, p<sub>2</sub> – достоверность по отношению к результатам соответствующей группы, подвергавшейся воздействию шума без введения ДСИП.

Изучение содержания одного из первичных продуктов окисления – диеновых конъюгатов свидетельствует об увеличении их уровня под воздействием шума (табл. 1). Более выраженные сдвиги наблюдаются при 2-часовом воздействии шума. Предварительное внутрибрюшинное введение ДСИП приводит к снижению уровня диеновых конъюгатов, но их уровень продолжает оставаться выше контрольных величин (+30%). Подобный характер изменений отмечается и в содержании шиффовых оснований (ШО). Установлено, что под воздействием шума происходит увеличение уровня ШО, причем в отличие от индуцированных процессов ПОЛ изменения более выражены при 16-часовом воздействии шума. Предварительное введение ДСИП в некоторой степени предотвращает рост уровня ШО (145%) по сравнению с показателями, полученными в условиях воздействия шума (203%), однако их уровень превышает контрольные величины.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значительном изменении интенсивности процессов ПОЛ в митохондриальных мембранах печени, что, несомненно, отражается на структурной организации мембран, учитывая тот факт, что основными субстратами перекисления в мембранах являются поли-

ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран. Подобные изменения, несомненно, отражаются и на функциональной активности мембран, мембранных ферментов, в частности, важнейших мембрано-встроенных липидзависимых ферментов – АТФ-аз.

Результаты исследования активности  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы, 2,4-ДНФ-АТФ-азы показывают, что у крыс активность  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы митохондрий печени в норме превышает активность 2,4-ДНФ-АТФ-азы. Под воздействием 2-часового шума отмечается снижение активности 2,4-ДНФ-АТФ-азы и  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы митохондрий печени, причем сдвиг  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы более выражен (табл. 2). Известно, что активность фермента в значительной мере обусловлена фосфолипидным окружением, выявлена прямая зависимость между уровнем фосфатидилсерина и активностью АТФ-аз [28]. Возможно, выявленные изменения связаны со структурной реорганизацией мембран, развивающейся в условиях острого стресса. Предварительное введение ДСИП приводит к незначительной активации 2,4-ДНФ-АТФ-азы (110%). Активность  $Mg^{2+}$ -АТФ-азы, хотя и подавлена, однако в меньшей степени по сравнению с результатами, полученными при воздействии шума.

Таблица 2

Активность 2,4-ДНФ- и  $Mg^{2+}$ - АТФ-аз в митохондриальных мембранах печени в условиях острого акустического стресса и на фоне введения ДСИП

Показатель	Контроль	ОГ-1 (шум 2 ч)	ОГ-2, (шум+пептид 2 ч)
2,4-ДНФ-стимулируемая АТФ-аза	0.76±0.05 n=20	0.63±0.04 p<0.001	0.83±0.04 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001
$Mg^{2+}$ -стимулируемая АТФ-аза	0.89±0.05 n=19	0.52±0.03 p<0.001	0.61±0.03 p <sub>1</sub> <0.001 p <sub>2</sub> <0.001

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение об определенном регуляторном влиянии

ДСИП как на интенсивность процессов ПОЛ, так и на активность АТФ-аз.

Поступила 22.03.02

**Ղեկավար-ընկերակցի պեպիտիդի (ՂԶՆ) կարգավորիչ ազդեցությունը առնետների լյարդում լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների վրա աղմկային սթրեսի պայմաններում**

Լ.Ս. Այվազյան

Հետազոտված է ղեկավար-ընկերակցի պեպիտիդի (ՂԶՆ) ազդեցությունը գերօքսիդացման պրոցեսների

վրա առնետների լյարդի միտոքոնդրիումներում աղմկային սթրեսի պայմաններում (2 և 16 ժամյա

աղմուկի ազդեցություն): Մասնավորապես ուսումնասիրվել են գերօքսիդացման ընթացքում առաջացող իենյին կոնյուգատների, ՇիՖի հիմքերի քանակները, ֆերմենտային և ոչֆերմենտային օքսիդացման ընթացքի ինտենսիվությունը, ԱԵՖազների ակտիվության փոփոխությունը ԴԶԷՊ-ի

ներմուծման պայմաններում: Հետազոտությունների արդյունքները վկայում են ԴԶԷՊ-ի որոշակի կարգավորիչ ազդեցության մասին ուսումնասիրված չափանիշների վրա, որն ավելի արտահայտված է 2 ժամյա սթրեսի պայմաններում:

## Regulatory effect of delta sleep-inducing peptide on lipid peroxidation processes in rat liver at acoustic stress

L.M Ayvazyan

The effects of delta sleep-inducing peptide (DSIP) on the intensity of the lipid peroxidation (LPO) processes and activity of ATP-ases of the rat liver mitochondrial membranes under the acoustic stress (2- and 16-hour noise action) conditions were studied. The data obtained

testify to the regulatory effect of the DSIP intraperitoneal administration on the lipid peroxidation (LPO) intensity and ATP-ases activity at the acoustic stress. The efficiency of the preventive action is more significant in 2-hour noise action.

### Литература

1. *Архангельская М.И., Драхонтова Д.* Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1995, т. 119, с. 342.
2. *Бондаренко Т.И., Кричевская А.А., Крупенникова Е.Ю. и др.* Физиол. журн. СССР, 1985, т.71, 3, с. 279.
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
4. *Гаврилов В.В., Мишкорудная М.И.* Лаб. дело, 1983, 3, с.33.
5. *Ковальзон В.М.* Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1994, т.30, 2, с. 112.
6. *Мелконян М.М., Межлумян Л.М., Мелик-Агаева Е.А.* Нейрохимия, 1996, т.13, 2, с.134.
7. *Мелконян М.М., Мкртчян А.Р., Закарян Г.В. и др.* Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии, 1997, т.1, с. 221.
8. *Менджерский А.М., Лысенко А.В., Ускова Н.И. и др.* Нейрохимия, 1995, 12, 1, с.58.
9. *Менджерский А.М., Лысенко А.В., Ускова Н.И. и др.* Нейрохимия, 1996, т.13, 1, с.23.
10. *Менджерский А.М., Ускова Н.И., Повилайтите Л.Е.* Проблемы нейрохимии. Л., 1991.
11. *Ничков С., Кривицкая Г.Н.* Акустический стресс и церебровисцеральные нарушения. М., 1969.
12. *Рихирева Г.Т., Маклецова М.Г., Менджерский А.М. и др.* Изв. РАН, сер. биол., 1993, т.329, 2, с.243.
13. *Сазонтова Т.Г., Голицева Н.Е., Колмыкова С.Н. и др.* Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1996, т. 121, с.229.
14. V Междунар. конф. «Биоантиоксидант». Тез. докл. М., 1998.
15. *Vjartell A.* Delta Sleep-Inducing Peptide: a Mammalian Regulatory Peptide. Lund: Grahns Boktrycker, 1990, p. 9.
16. *Bondarenko T.I. et al.* Biull. Eksp. Biol. Med., 1998 Sep, 126 (9), 325.
17. *Bondarenko T.I. et al.* Ross. Fiziol. Zh. im. Sechenova, 1999 Aug, 85 (8), 1080.
18. *Bondarenko T.I. et al.* Ross. Fiziol. Zh. im. Sechenova, 1999 May, 85 (5), 671.
19. *Borbley A.A.* J. Neural. Transm., 1986, Suppl. 21, p 243.
20. *Duggan D.E.* Arch. Biochem. Biophys., 1959, 84, p.116.
21. *Endogeneous Sleep Factors.* Eds. Inoue S., Kruger J. The Hague: SPB Acad. Publ., 1990.
22. *Hosli E., Schoenenberger G.A., Hosli L.* Brain Res., 1983, 279, 2, p. 374.
23. *Khvatova E.M. et al.* FEBS Lett., 1995, Jul 17; 368(2): 367.
24. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Biol. Chem., 1951, 193,1, p. 265.
25. *Mendzheritskii A.M.* Biokhimiya, 1995 Apr; 60(4): 585.
26. *Mendzheritskii A.M. et al.* Vopr. Med. Khim., 1995, Sep-Oct; 41(5): 16.
27. *Monnier J.L., Dudler L., Gachter R., Schoenenberger G.A.* Neurosci. Lett., 1977, 6, p.9.
28. *Papahadjopoulos D., Kimelberg H.* Progr. surface. Sci., 1973, 4, p.141.
29. *Rikhireva et al.* Izv. Acad. Nauk. Ser. Biol., 1995, Mar-Apr; 119(2): 142.
30. *Schnaitman G., Ervin V., Greenwalt J.* Cell. Biol., 1967, 32, p.719.
31. *Schoenenberger G.A.* Europ. J. Neurol., 1984, 23, 2, p. 321.
32. *Shustanova T.A. et al.* Biull. Eksp. Biol. Med., 1999 Sep; 128 (9): 317.
33. *Sudakov K.V. et al.* Ross. Fiziol. Zh. im. I. M. Sechenova, 2000 Jun; 86 (6): 617.
34. *Sudakov K.V. et al.* Zh. Vyssh. Nerv. Dej. im. I.P. Pavlova, 1995 Sep-Oct; 45 (5): 982.
35. *Sudakov K.V., Coghlan J.P., Kotov A.V. et al.* Annals NY Acad. Sci., 1995, 771, p.240.
36. *Ulianinskii L.S.* Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk, 1995: 16(11); 21.
37. *Yehuda S., Carasso R.* Intern. J. Neurosci., 1988. 38, 2, p. 345.

## Сравнительное фармакогностическое изучение культивируемой в условиях гидропоники мяты перечной и дикорастущей мяты длиннолистной флоры Армении

Л. В. Ревазова, М. А. Даниелян, Г. В. Мамиконян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической фармакологии, фармакогнозии и ботаники,*

*Лаборатория контроля качества лекарств Агентства по  
лекарствам и медицинским технологиям РА  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** эфирное масло, терпены, газовая хроматография, масс-спектрометрия, ментол, микроскопический анализ

Флора Армении богата лекарственными растениями, обладающими широким спектром фармакологической активности, среди них род *Mentha* из семейства *Lamiaceae*. Этот род включает около 30 видов мяты, распространенных по всему земному шару [6–9]. На территории Армении в диком виде произрастают мята длиннолистная, мята полевая, мята пулегиевая [4,5] и культивируется в условиях открытой гидропоники мята перечная [3]. Виды мяты, встречающиеся во флоре Армении, изучены недостаточно. Актуальным представляется изучение химического состава некоторых видов, их сравнительный анализ, выяснение вопроса возможности их взаимозаменяемости с целью применения в медицине. Известно, что фармакопейным видом является лишь мята перечная, выращиваемая в Армении в условиях гидропоники, что связано с затратами, тогда как сбор сырья дикорастущих растений, в частности, широко распространенной на территории Армении мяты длиннолистной значительно дешевле.

Цель работы состоит в выяснении вопроса, насколько правомочна такая замена, каким образом с достаточной точностью отличить фармакопейное сырье (*Folia Menthae piperitae*) от возможных примесей и сходны ли по составу эфирные масла мяты перечной и мяты длиннолистной.

### Материал и методы

Объектом изучения явились мята перечная, возделываемая в условиях открытой гидропоники (Институт агрохимических проблем и гидропоники НАН РА) и произрастающая у берегов реки в Агверане мята длиннолистная. Из стандартизованного и измельченного сырья этих видов методом перегонки с

водяным паром [1, 2] были получены их эфирные масла. Выход эфирного масла мяты перечной составил 2,434%, мяты длиннолистной – 1,1%.

Эфирное масло мяты перечной представляет собой почти бесцветную прозрачную маловязкую жидкость со своеобразным сильно выраженным ароматным запахом и жгучим холодящим вкусом. Эфирное масло мяты длиннолистной – бледно-желтая, малопрозрачная, маловязкая жидкость со своеобразным пряным ароматом и слабым жгучим вкусом.

С целью определения химического состава эфирных масел и идентификации компонентов применялся метод газовой хроматографии /масс-спектрометрии. Анализ эфирных масел проводили на капиллярной колонке- НР 1 (30 м x 0,25 мм), содержащей метилсиликоновую фазу толщиной пленки 0,25 мкм на газовом хроматографе - НР 6890 с масс-селективным детектором - НР 5973 фирмы Hewlett Packard. Скорость газа-носителя (гелий) – 1 мл/мин. Условия разделения: начальная температура 35° С (задержка 1 мин), нагрев до 120°С со скоростью 5° С /мин, затем до 238° С со скоростью 10° С /мин (задержка 5 мин). Температура инжектора и интерфейса газового хроматографа /масс-спектрометра 200°С.

Идентификацию компонентов эфирных масел проводили сравнением масс-спектральных характеристик полученных пиков с библиотечными масс-спектрами баз данных Wiley 275-Nist 98. Количественное содержание веществ определяли по площадям газохроматографических пиков на хроматограммах, полученных по полному ионному току.

Сравнительное морфолого-анатомическое исследование листьев мяты перечной и мяты длиннолистной проводили методом микроскопического анализа в соответствии с Государственной Фармакопеей XI [1].

## Результаты и обсуждение

Сравнительное микроскопическое изучение выявило различие в морфолого-анатомическом строении листьев мяты перечной и мяты длиннолистной. На микропрепарате листа мяты перечной клетки эпидермиса с сильно извилистыми стенками, простые 2-4-клеточные волоски по жилкам и по краю листа, по всей поверхности мелкие головчатые волоски, железки с эфирным маслом, характерным для семейства губоцветных, имеют головку состоящую из 8, реже 6 радиально расположенных выделительных клеток. На микропрепарате листа мяты длиннолистной эпидермис верхней стороны с многоугольными ромбовидными клетками; по всей поверхности листа большое количество толстостенных простых 2-7-клеточных во-

лосков, у основания окруженных розеткой треугольных или ромбовидных клеток; основание волоска расширенное, конечная клетка сильно вытянута, хорошо заметно темное содержимое; встречаются сосочковидные простые волоски; железки с эфирным маслом мелкие, головка состоит из 12-16 выделительных клеток, расположенных радиально.

Таким образом, опираясь на полученные данные, можно по морфологическим признакам четко дифференцировать листья мяты перечной (фармакопейное сырье) от листьев мяты длиннолистной (примесь).

Результаты расшифровки хроматограммы и сравнительного идентифицирования показали, что эфирное масло мяты перечной и мяты длиннолистной содержит терпены (название, процентное содержание, время удерживания и молекулярный ион приведены в табл. 1 и 2).

Таблица 1

Терпены мяты перечной

Терпеноид	Процентное содержание	Время удерживания, мин	Молекулярный ион
β-туейн	0,06	8,39-8,41	136
α-пинен	3	8,58-8,65	136
Камфен	0,0715	8,935	136
β-пинен	4,55	9,85-9,86	136
β-мирцен	0,36	10,36	136
Эвкалиптол	1,37	11,43	154
Лимонен	7,68	11,63-11,66	136
Ментон	26,35	15,28-15,33	154
Изоментон	4,8	15,48-15,51	154
Неоментол	0,9	15,975	156
Ментол	46	16,32-16,37	156
Терпинан	0,45	17,85-17,89	136
Пиперитон	0,22	18,13-18,14	152
Ментилацетат	0,53	19,337	198
(1-метилэтил)-6-т-этилен-1-3а-метилдекагидро циклобута (1,2:3,4) дициклопентен	0,06	21,525	-
Кариофиллен	0,18	22,166	204
Гермакрен	0,0012	22,757	204

Суммарное процентное содержание указанных в табл. 1 терпенов составляет 96,5827%. Оставшиеся 3,4173% приходятся на долю неидентифицированных компонентов. Время удерживания и процентное содержание

каждого из них следующие: 12,85 мин (0,5038 %); 15,59 мин (0,2 %); 15,69 мин (1,712 %); 23,22 мин (1,0015 %).

## Терпены мяты длиннолистной

Терпеноид	Процентное содержание	Время удерживания, мин	Молекулярный ион
β-туйен	0,126	8,39–8,41	136
α-пинен	1,26	8,58–8,65	136
Камфен	0,05	8,935	136
β-изопинен	1,64	9,692	136
β-пинен	2,8	9,85–9,86	136
β-мирцен	1,68	10,36	136
Эвкалиптол	19,83	11,43	154
Лимонен	7,75	11,63–11,66	136
Ментон	31,77	15,28–15,33	154
Изоментон	4,54	15,48–15,51	154
Неоментол	0,315	15,975	156
Ментол	1,64	16,32–16,37	156
Терпинан	10	17,85–17,89	136
Пиперитон	0,31	18,13–18,14	152
Ментилацетат	0,25	19,337	198
Кариофиллен	0,92	22,166	204
Гермакрен Д	0,034	22,757	204

Суммарное процентное содержание указанных в табл. 2 терпенов составляет 85,82 %. Процентное содержание и время удерживания неидентифицированных компонентов следующие: 6,07 мин (0,08%); 7,33 мин (0,25%); 10,73 мин (0,67%); 12,11 мин (0,32%); 12,38 мин (0,6%); 13,77 мин (0,13%); 14,13 мин (11,6%); 15,73 мин (0,9%); 23,21 мин (0,17%).

Как видно из данных таблиц 1 и 2, эфирные масла мяты перечной и мяты длиннолистной отличаются как качественно, так и количественно. В эфирном масле мяты перечной отсутствует β-изопинен, а в эфирном масле мяты длиннолистной – циклический сесквитерпен (производное гвайена) -(1- метилэтил) - 1-6-м-этилен - 3α-метилдекагидроциклобута (1,2:3,4) дициклопентен. Есть резкие различия в процентном содержании отдельных терпеноидов. В частности, следует отметить разницу в содержании терпена – маркера эфирного масла мяты-ментола. В эфирном масле мяты длиннолистной содержится примерно в 28 раз меньше ментола. Имеются также резкие различия в содержании β -мирцена, эвкалиптола, терпинана, кариофиллена. В эфирном масле мяты длиннолистной их содержится в 5–15 раз больше, чем в эфирном мас-

ле мяты перечной. Почти равны только содержания лимонена и изоментона в обоих маслах. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что эфирные масла мяты перечной и мяты длиннолистной неидентичны как по составу, так и по содержанию терпенов.

Обобщая вышеприведенное, можно прийти к заключению, что применение листьев и эфирного масла мяты длиннолистной в качестве заменителей официальных препаратов (листья и эфирное масло) мяты перечной невозможно. Используемые в процессе анализа методы газовой хроматографии/масс-спектрометрии и микроскопического анализа позволяют выяснить не только вопрос о взаимозаменяемости мяты перечной и мяты длиннолистной, но и могут служить основой для распознавания примеси листьев и эфирного масла мяты длиннолистной в фармакопейных препаратах (листья и эфирное масло) мяты перечной. Однако эфирное масло мяты длиннолистной содержит специфичный набор терпенов, и изучение их свойств и спектра действия может иметь определенное практическое значение для современной медицины и фармации.

Поступила 27.09.01

**Հայաստանի ֆլորայում հանդիպող երկարապտերև անանուխի և հիդրոպոնիկ պայմաններում մշակվող կծու անանուխի համեմատական ֆարմակոգնոստիկ ուսումնասիրություն**

Լ.Վ. Ռևասովա, Մ.Ա. Դանիելյան, Գ.Վ. Մամիկոնյան

Հայաստանում վայրի աճող և մշակվող անանուխի տարբեր տեսակների ուսումնասիրության և նրանց համափոխարինման հարցը պարզելու նպատակով կծու և երկարատերև անանուխների տերևներից ջրային գոլորշիներով թորման եղանակով ստացվել են նրանց էթերային յուղերը: Եթերային յուղերի քիմիական կազմը հետազոտվել է զազ – քրոմատո / մասս – սպեկտրաչափական եղանակով: Կծու անանուխի էթերային յուղի հիմնական կոմպոնենտներն են՝ մենթոլը (46%), մենթոնը (26%), իզոմենթոնը (5%),  $\alpha$ -պինենը (5%),  $\beta$ -պինենը (3%), իսկ երկարատերև անանուխի՝ մենթոնը (32%), էվկալիպտոլը (20%), տերպինանը (10%), լիմոնենը

(8%),  $\beta$ -պինենը (3%):

Ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ կծու և երկարատերև անանուխները տարբերվում են իրենց քիմիական կազմով ինչպես որակապես, այնպես էլ քանակապես, որի պատճառով օգտագործել երկարատերև անանուխը որպես օֆիցինալ տեսակի՝ կծու անանուխի փոխարինիչ բժշկության մեջ անթույլատրելի է: Բացի նրանից յուղերի քիմիական կազմի համեմատա օգտագործված զազային – քրոմատո / մասս – սպեկտրաչափական եղանակը կարող է հիմք հանդիսանալ կծու անանուխի էթերային յուղում երկարատերև անանուխի յուղի պատահական և նպատակային խառնուրդների որոշման համար:

**Comparative pharmacognostic study of peppermint cultivated in open-air hydroponics and wild growing horsemint of Armenian flora**

L. V. Revasova, M. A. Danielian, G. V. Mamikonian

Mints growing and cultivated in Armenia should be studied at greater length. So essential oils were obtained from peppermint and horsemint leaves by steam distillation. Their chemical composition was studied by method of gas – chromatography / mass – selective detection (GC/MSD). Peppermint oil mainly consists of menthol (46%), menthone (26%), isomenthone (5%),  $\alpha$ -pinene (5%),  $\beta$ -pinene (3%). Major terpenes of horsemint are menthone (32%), eucalyptole (20%), terpinane (10%), limonene (8%),  $\beta$ -pinene (3%).

Studies have shown that qualitative and quantitative compositions of peppermint and horsemint oils are quite different, so it is impossible to apply in medicine horsemint as a substitute of the officinal species – peppermint. Besides GC/MSD applied for comparative study of compositions of both mint species essential oils may be useful for developing a method of determination of accidental or intentional admixion of horsemint oil to peppermint oil

**Литература**

1. Государственная Фармакопея, XI изд. М., 1998, с. 290.
2. *Каррыев М.О.* Фармакохимия некоторых эфирно-масличных растений флоры Туркмении. Ашхабад, 1973, с. 75.
3. *Майрапетян С.Х.* Культура эфирномасличных растений в условиях открытой гидропонии. Ереван, 1989, с. 213.
4. *Тахтаджян А.Л.* Флора Армении, т. 8. Ереван, 1987, с. 156.
5. *Тахтаджян А.Л., Федоров А.Л.* Флора Еревана. Л., 1976, с. 265.
6. Chemicals and their biological activities in *Mentha longifolia* (L). Huds (Lamiaceae) – Biblical mint. Agricultural Research Service ( www.bin / duke / pharmacy 2 . pl), 2001.
7. *Phillips R., Foy. N.* The Random House Book of Herbs. New York, 1990, p 32.
8. Plants For Future. The field. Penpol. Lostwithiel, Cornwall, PL 22 ONG, UK (www.pfaf.org), 2000.
9. *Schuyler W. Lininger et al.* The Natural Pharmacy. New York, 1998, p. 451.

## Антиоксидантная эффективность препаратов некоторых лекарственных растений

А.Р. Сукиасян

Кафедра биофизики Ереванского государственного университета,

375028, Ереван, ул. Чаренца 8

**Ключевые слова:** лекарственные растения, перекисное окисление липидов, антиоксидантная эффективность

Лекарственные растения (ЛР) находят широкое применение в современной медицине, чем обусловлена целесообразность их более детального изучения. Показано, что при активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) экстракты многих ЛР способны проявлять антиоксидантную активность (АОА) [10,11]. Исследования же содержащихся в ЛР таких биологически активных соединений, как дубильные вещества [5], флавоноиды [8], ароматические соединения [9] и т.д., позволили использовать их в качестве природных ингибиторов свободнорадикальных процессов окисления, сопутствующих развитию многих патологических состояний в организме человека.

Целью данной работы явилось изучение АОА препаратов некоторых ЛР в зависимости от концентраций последних при действии на ПОЛ биологической мишени.

### Материал и методы

Объектом исследований служили препараты ЛР из аптечных образцов коры дуба, трав зверобоя, полыни горькой, чистотела, шалфея и листьев крапивы. Для экстракции брали измельченные до порошка образцы растений и гомогенизировали в 25 мМ трис-НСI буферном растворе, содержащем 0,175 М КСI (рН 7,4). К полученному гомогенату добавляли трихлоруксусную кислоту (в конечной концентрации 5 %), центрифугируя затем в течение 10 мин при 5000 об/мин на центрифуге ОПн-8. Ингибирующую активность полученного супернатанта ЛР определяли при его действии на ПОЛ биологической мишени (супернатант 33 % гомогената мозга крупного рогатого скота) по изменению содержания малонового диальдегида (МДА) [4]. Количество белка в пробах рассчитывали по Lowry [7].

### Результаты и обсуждение

В проведенных ранее экспериментах была выявлена ингибирующая активность изучаемых ЛР, которая выражалась в количественном изменении концентраций первичного (диеновый конъюгат) и конечного (МДА) продуктов ПОЛ при действии на биологическую мишень [2]. Препараты ЛР, в наибольшей степени тормозящие образование диеновых конъюгатов в контрольном образце, проявляли сходную АОА и при ингибировании образования конечного продукта ПОЛ. В связи с этим была изучена зависимость ПОЛ биологической мишени от концентрации препаратов ЛР.

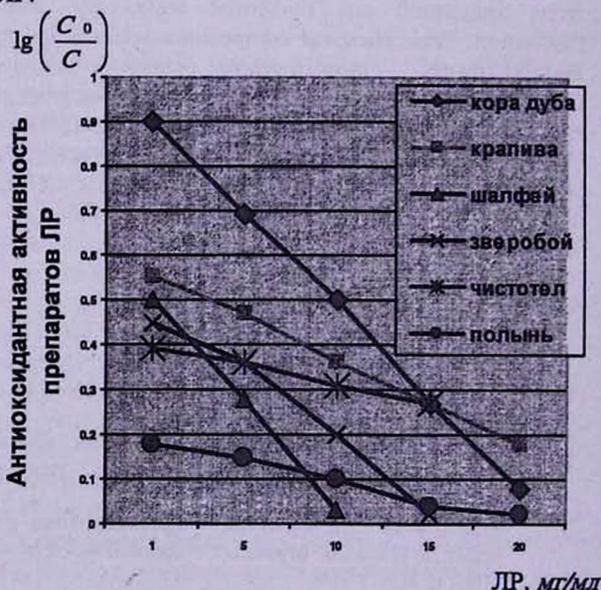


Рис. Изменение относительного содержания малонового диальдегида биологической мишени при действии на нее препаратами ЛР различной концентрации.

Как следует из рисунка (где  $C_0$  – содержание МДА контрольного образца,  $C$  – содержание МДА контрольного образца при действии препаратами ЛР), повышение концентрации препаратов ЛР приводит к понижению ингибирующей активности всех исследуемых образцов – факт, в целом, не противоречащий

Таблица

Антиоксидантная эффективность препаратов лекарственных растений

Лекарственные растения	$C_{1/2}$ МГ/МЛ	$C_D$ МГ/МЛ	$C_D / C_{1/2}$
Зверобой	5,5	75	13,6
Кора дуба	10,5	100	9,5
Крапива	4,5	50	11,1
Полынь горькая	10,5	12,5	1,2
Чистотел	6,5	25	3,8
Шалфей	6,0	75	12,5

известным литературным данным [1, 6]. Полученные зависимости описываются линейной функцией, что позволяет определять значения концентрации препаратов ЛР, при которой содержание МДА снижается вдвое ( $C_{1/2}$ ) (таблица).

Для оценки АО эффективности препаратов исследуемых образцов были рассчитаны их концентрации для организма человека с учетом разовой дозы препаратов ( $C_D$ ). В представленной таблице соотношения  $C_D / C_{1/2}$  показывают превышение концентраций препаратов ЛР в организме над  $C_{1/2}$ , исходя из чего наиболее эффективными АО для организма человека являются препараты зверобоя, шалфея, крапивы, коры дуба, а наименее – полыни горькой и чистотела.

Таким образом, все исследуемые препараты ЛР могут выступать в качестве ингибиторов перекисного окисления липидсодержащих структур, хотя и с различной степенью АОА

Поступила 04.04.02

## Որոշ դեղաբույսերի պատրաստուկների հակաօքսիդային ազդեցությունը

Ա.Ռ. Սուքիասյան

Ուսումնասիրված են որոշ դեղաբույսերի պատրաստուկների հակաօքսիդային հատկությունները կենսաքանակաբան քաղցրի լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացման ժամանակ: Դեղաբույսերի պատրաստուկների հակաօքսիդային ազդեցությունը

գնահատված է հաշվի առնելով նրանց միանվագ չափը մարդու օրգանիզմի համար: Բոլոր հետազոտվող պատրաստուկները փոքր խտությամբ ցուցաբերում են հակաօքսիդային հատկությունների առավելագույն ակտիվություն:

## Antioxidant effectivity of extract of some drug plants

A.R. Sukiasyan

Investigation of antioxidant properties of some drug plants in regard of the influence of their extracts on lipid peroxidation process on the biological target was carried out. The antioxidant effectivity was evaluated with

regard of single dose for human organism. All extracts exhibited a high antioxidant activity in the smallest concentrations.

## Литература

1. *Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапежинский И.И.* Биофизика, 1997, т. 42, 4, с. 926.
2. *Закарян А.Е., Сукіасян А.Р.* В сб.: Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины, вып. 4. Ереван, 2002, с. 104.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, т. 1, 2, М., 1988.
4. *Современные методы в биохимии.* М., 1977, с. 66.
5. *Ielro M.T., De Sole P., Basile A.* Immunopharmacol. and Immunotoxicol., 1998, Nov., 20 (4), p. 555.
6. *Francis A.J., Anderson O., Jenkinson P.C., Parke D.V.W.* Mutat. Res., 1989, 214, 1, p. 137.
7. *Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Farr A.L., Randal L.J.* Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
8. *Maulik G., Maulik N., Bhandari V. et al.* Free Radic. Res., 1997, Aug 27(2), p. 221.
9. *Moreira A.U.* Rev. farme bioquim., Univ. San Paulo, 1998, 34, 1, p. 201.
10. *Romao R.L., Desmarchelier C., Coussio J., Ciccio G.J.* Ethnopharmacol., 1999, Oct. 67(1), p. 69.
11. *Vavreckova C., Gawlik I., Muller K.* Planta Med., 1996, Oct. 62 (5), p. 397.

## Морфогистохимические изменения печени при экспериментальном краш-синдроме и их фармакологическая коррекция

Э.Л. Туманян, И.С. Каспарова, К.Т. Саакян, Н.Р. Петросян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра гистологии

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** гистохимия печени, краш-синдром,  $\alpha$ -токоферол

Известно, что краш-синдром представляет собой сложный симптомокомплекс, который развивается в организме после возобновления кровотока в поврежденных тканях и характеризуется токсемией, острой почечной, печеночной и сердечно-сосудистой недостаточностью. Имеющиеся в литературе исследования носят клинический характер [2-4, 8, 9], в то время как экспериментально-морфологических работ мало [6, 7, 10].

Морфогистохимическое изучение печени при экспериментальном краш-синдроме имеет определенный научно-практический интерес. Изыскание же средств, корригирующих морфофункциональные изменения органа, весьма актуально, что и является целью настоящего исследования.

### Материал и методы

Опыты проводили на белых крысах-самцах массой 120,0-130,0 г. Экспериментальный краш-синдром создавали на специальной установке силой 280 кПа на одну тазовую конечность. Площадь поражения занимала внутреннюю поверхность бедра и составляла 7 см<sup>2</sup>. Длительность экспозиции составила один час.

Опытная группа животных получала ежедневно внутривенно витамин Е из расчета 1 мг/кг массы животного. Контрольная группа животных также подвергалась краш-синдрому, но в дальнейшем витамина Е не получала. Животных забивали на 7-й день после краш-синдрома под эфирным наркозом обескровливанием.

На срезах печени, приготовленных в криостате, толщиной 10 мкм, выявляли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [11], изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [12], используя в качестве акцептора электронов нитро-СТ. Помимо этого, на криостатных срезах определяли также липиды с помощью судана III.

Количественный анализ активности изучаемых

ферментов проводили с помощью цитофотометра, собранного на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ с диаметром зонда 0,1 мкм при длине волны 585 нм. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Исследования показали, что гистоструктура печени животных контрольной группы несколько нарушена. Большинство гепатоцитов в центрлобулярных участках вакуолизировано, среди них множество клеток с признаками мутного набухания. Определяется большое количество клеток в состоянии мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии. Дистрофия в гепатоцитах имеет зональный характер. Встречаются печеночные дольки, по периферии которых жировые вакуоли и капли отсутствуют. Местами в отдельных дольках жировая дистрофия наблюдается в периферической зоне печеночных долек, придавая вид перипортальной жировой дистрофии. Изредка встречаются клетки, содержащие апоптотические зерна. В цитоплазме гепатоцитов животных контрольной группы отмечается значительное увеличение липидных включений в периферической зоне печеночных долек, что свидетельствует о наличии крупнокапельной жировой дистрофии (рис.1). Центрлобулярные гепатоциты содержат в цитоплазме лишь единичные капельки липидных включений. Структурные элементы печеночных триад (междольковые артерии, вены и желчные протоки) не содержат липидных включений. В опытной группе животных дольковая структура печени хорошо сохранена. Структура гепатоцитов как в центрлобулярной, так и в периферической зонах сохранена. Изредка встречаются единичные слабоокрашенные гепатоциты. Признаков жировой и белковой дистрофии в печеночных клетках не обнаружено. В цитоплазме центрлобулярных гепатоцитов не обнаруживается липидных включений. Лишь в отдельных пече-

ночных долях в цитоплазме гепатоцитов периферической зоны можно заметить единичные мелкокапельные включения липидной природы. Структурные элементы печеночных триад липидных включений не содержат. Гепатоциты контрольной группы животных

имеют довольно низкую активность СДГ, причем в большинстве печеночных долек центролобулярные гепатоциты почти не отличаются от периферических по уровню активности фермента.

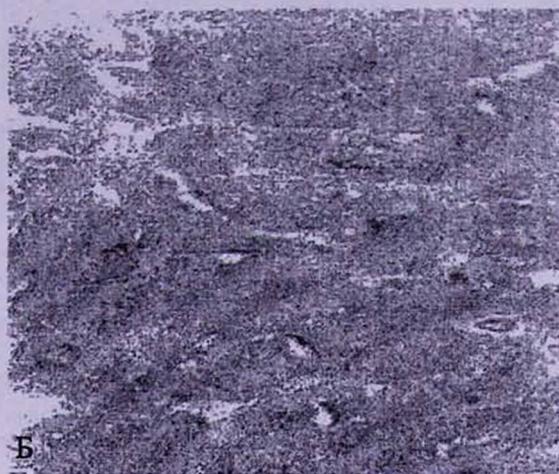
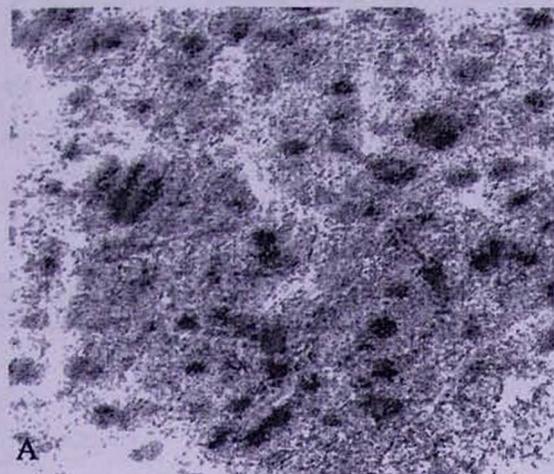


Рис. 1 Содержание липидов в гепатоцитах печени крыс при экспериментальном краш-синдроме.

А) Контроль. Характерная картина крупнокапельной жировой дистрофии.

Б) Опыт. Елиптичные капли суданофильного материала в цитоплазме гепатоцитов. Окраска суданом III, об.40, ок. 10

В случае ИДГ следует отметить, что в печени контрольных животных имеет место сходный с СДГ характер распределения гранул диформаза, свидетельствующих об активности фермента в центролобулярных и периферических гепатоцитах (рис. 2).

В печени животных опытной группы отмечается более высокий уровень активности СДГ и ИДГ как в центролобулярных гепатоцитах, так и в периферических. Причем в случае ИДГ в отдельных печеночных

долях центролобулярные гепатоциты имеют более высокий уровень активности по сравнению с гепатоцитами периферической зоны печеночных долек.

В отношении распределения активности ЛДГ в печени контрольных животных следует заметить, что центролобулярные гепатоциты имеют более высокий уровень активности фермента, чем гепатоциты в периферических зонах печеночных долек (рис.3).

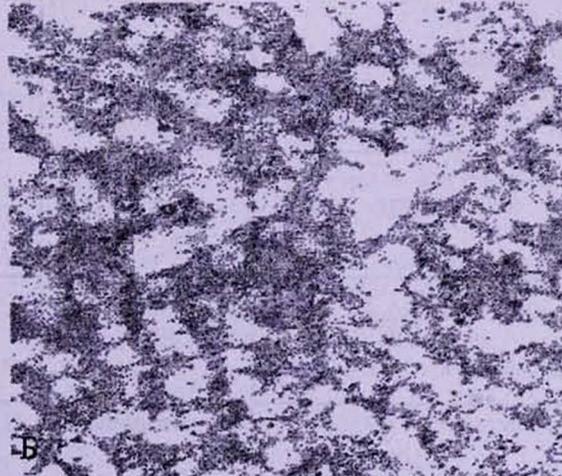
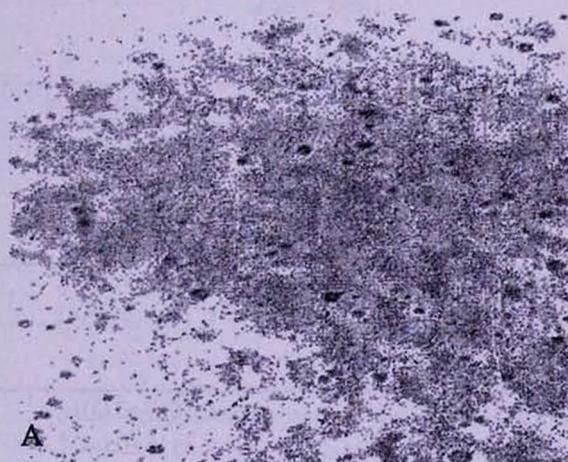


Рис. 2. Распределение активности изоцитратдегидрогеназы в гепатоцитах печени крыс, подвергнутых краш-синдрому.

А) Контроль. Цитоплазма гепатоцитов отличается низким уровнем активности фермента.

Б) Опыт. Гепатоциты выделяются средним уровнем активности фермента. Метод Rubinstain L. et. al. Об. 20, ок. 10.

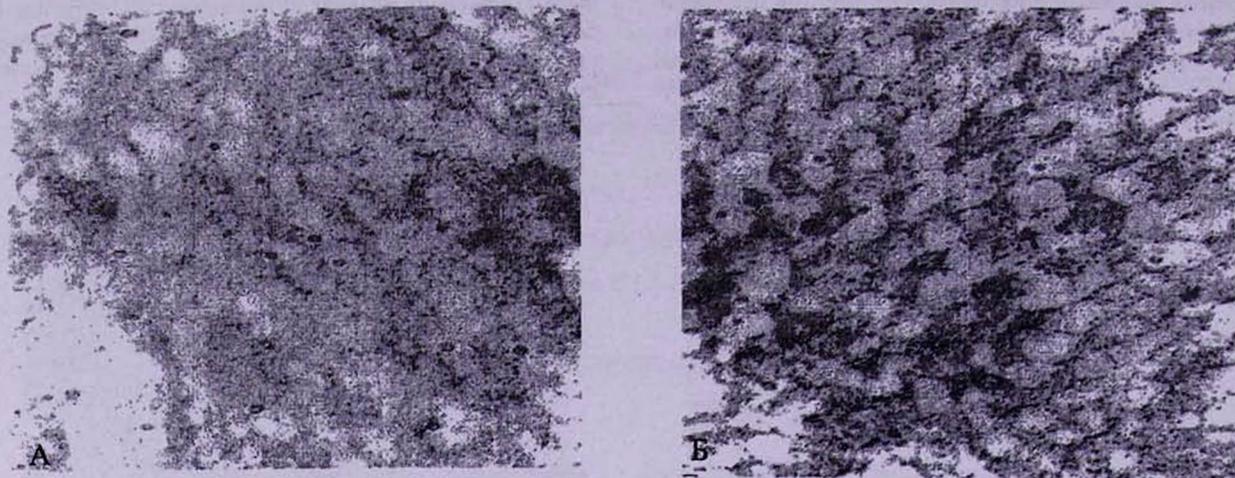


Рис.3. Распределение активности лактатдегидрогеназы в гепатоцитах печени крыс, подвергнутых краш-синдрому.

А) Контроль. Гепатоциты имеют средний уровень активности фермента.

Б) Опыт. В цитоплазме гепатоцитов отмечается довольно высокий уровень активности фермента. Метод Rubinstain L. et. al. Об.20, ок. 10

Гепатоциты животных опытной группы имеют более высокий уровень активности ЛДГ по сравнению с контрольными животными. Причем характер распределения активности ЛДГ сходен: т.е. в центрлобулярных гепатоцитах отмечается более высокий уро-

вень активности ЛДГ, в гепатоцитах периферической зоны печеночных долек уровень активности ЛДГ несколько ниже. Данные измерения уровня активности изучаемых ферментов приведены в таблице.

Таблица

Изменения активности ферментов в цитоплазме гепатоцитов крыс через 7 дней после экспериментального краш-синдрома при воздействии  $\alpha$ -токоферола (в условных единицах,  $M \pm m$ )

Показатели активности	Группа	Гепатоциты	
		центролобулярные	периферические
СДГ	контроль	0.0589±0.0011	0.0467±0.0046
	опыт	0.0914±0.0024	0.0725±0.0019
	t	12.31	5.18
ИДГ	контроль	0.2154±0.0013	0.1373±0.0056
	опыт	0.2614±0.0012	0.1583±0.0013
	t	26.00	3.65
ЛДГ	контроль	0.2467±0.00008	0.1627±0.0018
	опыт	0.3358±0.0023	0.3115±0.0027
	t	38.71	48.85

Примечание:  $p < 0,001$

Как видно из представленной таблицы, в гепатоцитах печени подопытных крыс имеет место увеличение уровня активности всех изучаемых ферментов. В особенности это заметно в случае ИДГ и ЛДГ.

Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют, что при краш-синдроме усиливается перекисное окисление липидов, приводящее к усилению свобод-

норадикального окисления [1, 5].  $\alpha$ -токоферол, являясь антиоксидантом, тормозит процесс свободнорадикального окисления, и поэтому применение его у подопытных животных препятствует развитию жировой дистрофии гепатоцитов и приводит к усилению активности окислительных ферментов.

Поступила 22.11.00

## Լյարդի ձևարանախուսվածքաքիմիական փոփոխությունները կրաշ-համախտանիշի ժամանակ և նրանց դեղորայքային շտկումը

Է.Լ. Թումանյան, Ի.Ս. Կասպարովա, Կ.Թ. Սահակյան, Ն.Ռ. Պետրոսյան

Որոշվել է առնետների լյարդում լիպիդների պարունակությունը և օքսիդացնող ֆերմենտների ակտիվությունը փորձարարական կրաշ-համախտանիշի ժամանակ և  $\alpha$ -տոկոֆերոլի ազդեցության ակտիվությունը: Հայտնաբերվել է, որ կրաշ-համախտանիշից

հետո փորձակենդանիներին  $\alpha$ -տոկոֆերոլի ներարկումը կանխում է ճարպային դիստրոֆիայի զարգացումը հետազոտողներում և ուժեղացնում է օքսիդացնող ֆերմենտների ակտիվությունը:

## Morphohistochemical changes in liver at experimental crush-syndrome and their pharmacological correction

E.L. Tumanyan, I.S. Kasparova, K.T. Sahakyan, N.R. Petrosyan

The lipids content and the activity of oxydative enzymes in liver of albino rats at experimental crush-syndrome and the effect of  $\alpha$ -tokopherol have been observed. The lipid dystrophy phenomenon disappeared and

the activity of oxydative enzymes in hepatocytes has increased in experimental animals receiving  $\alpha$ -tokopherol after experimental crush-syndrome.

## Լիտերատուրա

1. *Ագաճյան Մ.Ի., Մխոյն Գ.Գ., Մեջլումյան Լ.Մ. և ըր.* В сб.: Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Симпозиум. Ереван, 1990.
2. *Ельский В.Н., Стефанов А.В., Мареева Т.Е. и др.* Журнал биохимия, Украина, 1993, 65(5), с. 109.
3. *Мусселиус С.Г., Орлов А.В.* В кн.: Современные проблемы военной медицины. М., 1993, с. 221.
4. *Кузин М.И.* Синдром длительного раздавливания (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. докт., М., 1953.
5. *Кушкян А.М., Саруханян О.В., Мхоян Գ.Գ., Ագաճյան Մ.Ի. և ըր.* В сб.: Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. Ереван, 1998, с. 123.
6. *Տեյաճյան Ս.Մ., Բեկետովա Թ.Լ.* Бюлл. экспер. биол., 1985, 11, с. 614.
7. *Տեյաճյան Ս.Մ.* Архив патол., 1987, XLIX, 2, с. 3.
8. *Տեյաճյան Ս.Մ., Եփիմովա Ն.Վ., Տեյաճյան Ս.Մ. և ըր.* Хирургия, 1986, 10, с. 142.
9. *Օվանեսյան Ք.Ա.* Патогенетические аспекты синдрома длительного раздавливания. Автореф. докт. дисс., Ереван, 1993.
10. *Պետրոսյան Ն.Ր.* Морфологическая характеристика реактивных изменений в почках, печени, селезенке в ранней стадии синдрома длительного раздавливания (краш-синдром). Дисс. канд., Ереван, 1995.
11. *Nachlas M., Tsou K., De Souza E. et al.* J. Histochem. Cytochem., 1957, 5, 4, p. 420.
12. *Rubinstain L., Klatzo I., Miquel I. J.* Neuropathol., Exper. Neurol., 1962, 21, 1, p. 116.

## Сдвиги в содержании иммуноцитокінов, пролактина, инсулиноподобного фактора роста и закиси азота в сыворотке крови больных при идиопатической дилатационной кардиомиопатии (сообщение 1)

В.С. Григорян

*НИЦ и кафедра внутренних болезней № 1 ЕрГМУ им. М. Гераци*

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, иммунопатогенез, интерлейкины, нейроэндокринная модуляция, закись азота

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), по данным Комитета экспертов ВОЗ, является наиболее распространенной формой кардиомиопатии и рассматривается как заболевание неизвестной этиологии [1]. Основным проявлением этого заболевания является хроническая недостаточность кровообращения.

Braundward E. [2], помимо идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ИДКМП), также выделяет синдром ДКМП, развивающийся как конечный исход повреждения миокарда в результате действия различных токсических, метаболических и инфекционных факторов.

На Конгрессе Европейского общества кардиологов (Берлин, 1994) Schulheiss Y. [3] представил данные комплексного клинко-иммунологического, иммуноморфологического, вирусологического исследования большой группы больных ДКМП, у которых при световой микроскопии не было обнаружено признаков поражения миокарда и местной воспалительной реакции. В то же время на фоне минимальных поражений миокардиоцитов и стромальных элементов уже на ранних этапах течения заболевания наблюдалась заметная активация фибропластических процессов, которая по мере течения заболевания приводила к развитию интерстициального фиброза, вследствие чего происходила "изоляция", потеря десмопластических свойств кардиомиоцитов, отделенных друг от друга плотными коллагеновыми волокнами. Именно поэтому патогенетически оправданным представляется определение инициальных этапов развития патологического процесса в паренхиматозных и стромальных структурах миокарда, что в дальнейшем позволит разработать новые, патогенетически обоснованные подходы в лечении ИДКМП.

В патогенезе ИДКМП важная роль принадлежит иммунопатологическим расстройствам, особенно в медиаторном звене иммунитета [4–6]. Не исключено, что многие инициальные реакции в миокарде, в том числе и ранняя активация фибропластических процессов, связаны с формированием *in situ* межклеточных коопераций "макрофаг-фибробласт", "лимфоцит-фибробласт", тем более что подобная функциональная связь, опосредующая синтез фибронектина и первичных структур коллагенового белка стромальными фибробластами миокарда, широко дискутируется в литературе [7, 8].

Более того, в отдельных литературных источниках приводятся сведения, касающиеся иммуноцитокинового статуса больных ИДКМП, однако механизмы их направленной активации и/или ингибиции остаются неизученными. Учитывая то обстоятельство, что многие процессы в медиаторном звене иммунитета опосредованы повышенной секрецией в аденогипофизе пролактина и инсулиноподобного фактора роста, не исключено, что при ИДКМП сдвиги именно в данном звене эндокринной системы являются определяющими в механизмах направленной выработки иммуноцитокінов.

В настоящее время оксиду азота (NO) отводится важная роль в механизме ауторегуляции коронарного кровообращения путем поддержания как артериального, так и артериолярного базального тонуса [9–11].

Ныне NO является предметом специального исследования при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и при дилатационной кардиомиопатии [12–15]. В последнем случае, как правило, регистрируется отрицательный инотропный эффект, связанный с местным усиленным синтезом NO в эндо-

тели коронарных сосудов и в самих миокардиоцитах [12, 16]. Предметом широкой дискуссии являются сдвиги в общей цепи "α-аргинин-NO-синтез-NO" *in situ*, связанные с повышенной выработкой иммуноцитоклинов как в органах иммуногенеза, так и в регионах дистрофии и активации репаративных процессов поврежденного миокарда.

В настоящем исследовании приводятся результаты проведенного иммуноферментного и радиоиммунного анализа на предмет определения в сыворотке крови больных ИДКМП иммуноцитоклинов, пролактина, инсулиноподобного фактора роста и закиси азота.

## Материал и методы

Объектом комплексных исследований служила сыворотка крови 35 больных в возрасте 25 – 44 года с диагнозом ИДКМП. Все больные подвергались комплексному клинико-инструментальному обследованию, включая ЭКГ, двухмерную и доплер-эхокардиографию, стресс-эхокардиографию, в отделении диагностики медицинского центра "Эребуни" [8]. Выбор больных для последующего параклинического анализа проводился согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов с учетом характеристики выраженности нарушения кровообращения (НК) – ФК II и ФК III. Диагноз ИДКМП устанавливался согласно критериям ВОЗ [1]. Эхокардиография и электрокардиографическое исследование позволили исключить наличие врожденных и приобретенных пороков сердца, легочного сердца, артериальной гипертензии и других заболеваний, которые могли бы привести к кардиомегалии с развитием НК. Полученная у больных ИДКМП сыворотка крови замораживалась при  $t -40^{\circ}$ .

Контрольную группу составил практически здоровый контингент – студенты I и II курсов ЕрГМУ и волонтеры в возрасте 25–45 лет, которые также были подвергнуты клинико-лабораторному обследованию.

В сыворотке крови лиц, страдающих ИДКМП, и здорового контингента методами иммуноферментного и радиоиммунологического анализа определяли содержание интерлейкинов (ИЛ-1, -2, -6), γ-интерферона (γ-ИФН), пролактина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и NO. Для определения уровня иммуноцитоклинов использовались соответствующие кит-наборы производства фирмы DRG-International (США–Германия), пролактина – фирмы Syntrop Bioresearch Inc. (Чехословакия), ИФР-1 – фирмы Amersham Pharmacia Biotech UK Limited (США), NO – фирмы Assay Designs. Inc. (США).

Содержание ИЛ-1, -2, -6 и γ-ИФН выражали в *пг/мл*, пролактин – в *нг/мл*, ИФР-1 – в *нмг/мл*, NO – *ммоль/л*.

Имуноферментный анализ на предмет определения ИЛ-1, -2, -6, γ-ИФН, пролактин и NO проводили на спектрофотометре Stat-Fax 303 в режиме поглощения при длине волны 450 *нм*.

Радиоиммунологические измерения с целью обнаружения ИФР-1 проводили на радиоизотопном счетчике типа "Тамма-1" (Россия–Украина). Полученные результаты подвергались статистическому анализу с использованием критериев Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Как показали результаты иммуноферментного анализа, в сыворотке крови больных ИДКМП определялись сравнительно высокие показатели иммуноцитоклинов провоспалительного спектра действия. Так, содержание моноцитарного цитокина – ИЛ-1 превышало контрольный уровень в 1,7 раза. Наиболее высокие показатели были зарегистрированы при определении в крови больных содержания ИЛ-2, уровень которого превышал исходный в 2 раза. В то же время уровень γ-ИФН понижался по сравнению с таковым у лиц контрольной группы в 2,5 раза. Содержание ИЛ-6 определялось в пределах контрольных величин (табл. 1).

Таким образом, благодаря проведенному иммуноферментному анализу удалось установить, что в медиаторном звене иммунитета больных ИДКМП имеют место разнонаправленные сдвиги – активация синтеза таких провоспалительных цитокинов, каковыми являются ИЛ-1 и ИЛ-2, на фоне заметного подавления синтеза конкретными лимфоцитарными популяциями γ-ИФН, который рассматривается в качестве медиатора адаптогенного спектра действия.

Каковы возможные механизмы, лежащие в основе направленного синтеза и ингибции конкретных иммуноцитоклинов при ИДКМП?

Не исключено, что при указанном заболевании задействованы сдвиги в нейроэндокринной системе, поскольку в настоящее время установлены общие функциональные петли нейроэндокринной и иммунной взаиморегуляции [16, 17]. Именно поэтому последующим этапом наших исследований послужил иммуноферментный анализ на предмет определения уровня пролактина и ИФР-1 в сыворотке крови больных, страдающих ИДКМП.

Целесообразность проведения подобных исследований продиктована тем обстоятельством, что указанным гормонам аденогипофиза отводится важная роль в процессах модуляции иммунной системы, реализуемой, в первую очередь, через избирательную стимуляцию провоспалительных цитокинов [18, 19].

В результате проведенных исследований удалось установить, что уровень пролактина и ИФР-1 при ИДКМП заметно превышает таковой у лиц контроль-

ной группы. Так, содержание пролактина и ИФР-1 в сыворотке крови больных превышало исходный уровень соответственно в 3,0 и 1,5 раза (табл. 2).

На основании проведенных исследований можно заключить, что высокий уровень провоспалительных иммуноцитоклинов ИЛ-1 и ИЛ-2 в сыворотке крови при ИДКМП обусловлен именно процессами гиперсекреции пролактина и ИФР-1, тем более что подобный механизм стимулирующего действия указанных нейроромонов на клетки макрофагального и лимфо-

Таблица 1

Содержание иммуноцитоклинов в сыворотке крови больных, страдающих ИДКМП

Сыворотка крови	Показатели иммуноцитоклинов, пг/мл		
	ИЛ-1	ИЛ-2	γ-ИФН
Контрольная группа	160.0±37.8 n = 10	263.8±25.2 n = 11	74.95±14.0 n = 10
Больные ИДКМП	278.9 ± 16.95 p<0.001 n = 10	611.2±54.5 p<0.001 n = 11	163.9±24.8 p<0.001 n = 10

Следующим этапом наших исследований послужил иммуноферментный анализ на предмет определения в сыворотке крови больных ИДКМП уровня закиси азота. Необходимость проведения подобных исследований продиктована тем обстоятельством, что в настоящее время процессы, связанные с ремоделированием миокарда при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы в условиях нарастающей сердечной недостаточности, ассоциируются с процессами нарушенного синтеза NO in situ, т. е. в кардиоэндоцитах и миокардиоцитах.

Как показали результаты проведенного иммуноферментного анализа, в сыворотке крови больных ИДКМП определялись довольно высокие показатели NO, почти в 2 раза превышающие исходный уровень (табл. 2). Не исключено, что выраженный отрицательный инотропный эффект, наблюдаемый у больных ИДКМП, обусловлен повышенным синтезом NO in situ (а возможно, и во всех компонентах сердечно-сосудистой системы), тем более что подобный механизм в современной литературе широко дискутируется [9–11]. Более того, благодаря проведенным исследованиям удалось установить, что в качестве возможного эндогенного источника, модулирующего процессы местного синтеза NO, выступали конкретные иммуноцитоклины провоспалительного спектра действия – ИЛ-1, ИЛ-2, в то время как в современной литературе приводятся сведения, касающиеся стимулирующей роли не только ИЛ-1 и -2, но и γ-ИФН.

В то же время обнаруженный нами при ИДКМП весьма низкий уровень γ-ИФН свидетельствует, правда косвенно, в пользу отсутствия признаков формиро-

вального ряда в плане избирательного синтеза ими соответственно ИЛ-1 и ИЛ-2 считается установленным [18–20]. Не исключено также, что высокий уровень пролактина, в свою очередь, поддерживается благодаря усиленному синтезу ИЛ-1 и ИЛ-2. Так, доказано также существование прямой двусторонней корреляционной зависимости в пределах функционирования данной конкретной нейроэндокринно-иммунной петли [20, 21].

Таблица 2

Содержание пролактина, ИФР-1 и NO в сыворотке крови больных, страдающих ИДКМП

Сыворотка крови	Определяемые показатели		
	Пролактин, нг/мл	ИФР-1, нМЛ/мин	NO, ммоль/л
Контрольная группа	12.7±1.3 n=12	227.9±10.3 n=18	218.0±13.0 n=11
Больные ИДКМП	25.9±3.8 p<0.001 n=12	197.2±11.6 p<0.001 n=18	428.0±18.0 p<0.001 n=11

вания адаптивных реакций в медиаторном звене иммунитета, поскольку именно лимфоцитарному интерферону в настоящее время отводится важная роль в становлении антиинфекционного и, в первую очередь, антивирусного иммунитета. Данное обстоятельство имеет немаловажное значение, поскольку вирусная концепция и по сей день является основополагающей в патогенезе ИДКМП [2, 3].

Таким образом, нами было установлено, что у больных ИДКМП структурно-функциональная перестройка миокарда сопровождается процессом усиленного синтеза провоспалительных иммуноцитоклинов ИЛ-1 и ИЛ-2, которые лежат в основе повышения уровня закиси азота, чем, в известной степени, и обусловлен отрицательный инотропный эффект при данном заболевании. Благодаря проведенным исследованиям установлена важная, а возможно, и определяющая роль пролактина и ИФР-1 в механизме направленной активации провоспалительных иммуноцитоклинов – ИЛ-1 и ИЛ-2 у лиц, страдающих ИДКМП.

Полученные нами результаты, безусловно, не являются исчерпывающими, поскольку невыясненными остаются механизмы, лежащие в основе активации фибропластических процессов именно на ранних этапах течения ИДКМП. Поэтому в наших последующих сообщениях будут проанализированы результаты собственных исследований, а также будет предпринята попытка установить корреляционную зависимость между уровнем иммуноцитоклинов, включая и TNF-α, с одной стороны, и содержанием NO и фибронектина, – с другой.

Поступила 09.02.02

## Իմունացիտոկինների, պրոլակտինի, IGF-1-ի և NO-ի պարունակության տեղաշարժերը՝ իդիոպաթիկ դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների արյան շիճուկում

Վ.Ս. Գրիգորյան

Իմունաֆերմենտային (ELISA) և ռադիոիմունաբանական (RIA) անալիզների եղանակներով ուսումնասիրվել են իմունացիտոկինների (IL I, II, VI,  $\gamma$ -IFR), պրոլակտինի, IGF - 1-ի և NO-ի պարունակության տեղաշարժերը՝ իդիոպաթիկ դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիայով հիվանդների արյան շիճուկում՝ հիվանդության համեմատաբար վաղ փուլերում:

Հաստատված է բորբոքմանը նպաստող IL I և IL II իմունացիտոկինների բարձր մակարդակի առկայությունը, ինչով և ըստ երևույթին պայմանավորվում է վաղ ֆիբրոպլաստիկ պրոցեսների ձևավորումը նշված հիվանդության ժամանակ: Իմունացիտոկինների

ուղղորդված ակտիվացման մեխանիզմում ընդգրկված են նաև էնդոկրինային տեղաշարժերը, որոնք միջնորդված են պրոլակտինի և IGF-1-ի գերարտադրման պրոցեսներով:

Բացառված չէ, որ NO-ի սինթեզի աճը ներկայացնում է իրենից որոշակի իմունա-ցիտոկինների՝ IL I-ի և IL II-ի, ուղղորդված ակտիվացման արդյունք, քանզի հիվանդների արյան շիճուկում  $\gamma$ -IFR-ի մակարդակը զգալիորեն նվազում է, իսկ IL VI-ի ցուցանիշները գտնվում են հսկիչ արժեքների սահմաններում:

## Shifts in the contents of immunocytokines, prolactin, IGF-1 and NO in the blood serum of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy

V.S. Grigoryan

The shifts in contents of immunocytokines (IL I, II, VI,  $\gamma$ -IFR), prolactin, IGF-1 and NO in blood serum of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy at comparatively early stages of disease were studied by means of immunoferrmental (ELISA) and radioimmunological (RIA) methods of analysis.

The high level of pro-inflammatory immunocytokines IL I and IL II was established that perhaps conditions the formation of early fibroplastic processes in the mentioned

disease. The endocrine shifts, mediated by the hypersecretion processes of prolactin and IGF-1, are also involved in the mechanism of directed activation of immunocytokines.

It is not excluded that the increased synthesis of NO in situ is a result of the directed activation of concrete immunocytokines IL I and IL II since the level of  $\gamma$ -IFN in patients' blood serum was rather lowered, but indices of IL VI were within control values.

## Литература

1. Manolio T., Baughman K., Rodeheffer R. Amer. J. Cardiology, 1992, 69, p. 1458.
2. Braudward E. Heart Disease. Philadelphia, 1996.
3. Schultheiss H. Cardiomyopathies, 1993, p. 215.
4. Keeling P., McKenna W. Eur. Heart J., 1995, 16, p. 395.
5. Satoh M. Eur. Heart J., 1995, 16, p. 219.
6. Kipshidze N. Amer. Cell Cardiology, 1998, 31, 5, p. 2C.
7. Кузник Б., Васильев Н., Цыбиков Н. В кн.: Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1989.
8. Сисакян А. С. Автореф. докт. дисс. М., 2001.
9. Harrison V., Corder R., Anggard E., Vane J. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993, 22, p. 57.
10. Levin E. N. Engl. J. Med., 1995, 323, p. 356.
11. Quyyume A., Dakak N. J. Clin. Invest., 1995, 95, p. 1747.
12. Torre-Amoione G., Kapadia S., Lee J. et al. Circulation, 1996, 4, p. 704.
13. De Belder A., Radomski M., Why H. et al. Lancet, 1993, 341, p. 84.
14. Halib F., Springall D., Davies G. et al. Lancet, 1996, 347, p. 1151.
15. Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. J. Am. Cell Cardiol., 1997, 29 (4), p. 716.
16. Levi-Montalcini R. Science, 1987, 237, p. 1154.
17. Plaut M. Ann. Rev. Immunol., 1987, 5, p. 621.
18. Holstad M., Sandler S. J. Endocrinol., 1999, 163, 2, p. 229.
19. Richards S., Garmen R., Keyes L. et al. J.M. Cell Immunol., 1998, 15, 184, 2, p. 85.
20. Ярилин А., Беляков И. Иммунология, М., 1996, с. 4.
21. Clapp C., Lopez-Gomez F., Nava G. et al. J. Endocrinol., 1998, 158, 1, p. 134.

## β-адренорецепторная система в иммунологии: история, современные представления и материалы собственных исследований

Л.А. Кцоян

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической иммунологии и аллергологии*

*375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** β-адренорецепторы, β-адренергические агенты, лимфоциты, иммунитет, регуляция, стресс

Известно, что взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами носит двунаправленный характер: медиаторы нейроэндокринной системы через специфические рецепторы оказывают воздействие на иммунную систему, и медиаторы последней регулируют функционирование нейроэндокринной системы [19, 20, 24, 65].

В последние 20 лет растет количество данных, свидетельствующих об участии симпатoadреналовых механизмов вегетативной нервной системы в иммуофармакологических феноменах [3, 17, 45, 46].

Циклические нуклеотиды являются первым звеном в цепи исследований этой проблемы. В 1968 г. Лихтенштейн и Марголис [56] впервые опубликовали данные о том, что ц. 3'5' АМФ принимает участие в контроле функции лейкоцита: катехоламины подавляют высвобождение гистамина из лейкоцитов. Работы первоначального периода исследований свидетельствуют о том, что ц. 3'5' АМФ и ц. 3'5' ГМФ регулируют иммунологические функции [22, 23, 28, 36, 39, 40, 42, 44, 56, 59, 63, 74, 75], рост и дифференцировку различных популяций и субпопуляций лейкоцитов, лимфоцитов [13, 14, 37, 50, 64, 71, 78].

Результаты ранних работ в системе *in vitro* позволили вывести четкую закономерность: повышенный внутриклеточный уровень ц. 3'5' АМФ подавляет иммунологические функции клеток иммунной системы; внутриклеточный синтез ц. 3'5' АМФ усиливается под воздействием соединений, активизирующих аденилциклазу, в частности, β-адренергические амины, гистамин, простагландины серий Е и др.

На основании имеющихся данных возник следующий важный этап исследований – выявление гормональных рецепторов на мембране клеток иммунной системы. Первые исследования были проведены Вейнштейном и соавт. в начале 70-х годов [79]. Авторы разработали и применили оригинальный способ выявления гормональных рецепторов В-лимфоцитов. Примерно в это же время было установлено наличие β-адренорецепторов (β-АР) на Т-супрессорах [80]. К настоящему времени выявлены и структурно опреде-

лены типы и подтипы АР практически всех иммунокомпетентных клеток [34, 45, 53, 68, 72]. Степень экспрессии этих рецепторов варьирует на различных клетках иммунной системы, причем на В-лимфоцитах β-АР больше, чем на Т-лимфоцитах, а среди последних на CD<sup>8</sup> клетках их экспрессия выражена сильнее, чем на CD<sup>4</sup> клетках [54].

Известно, что основными регуляторами плотности и чувствительности β-АР клеток организма, а значит, и β-АР клеток иммунной системы являются эндогенные катехоламины и β-адренергические вещества [33, 77]. Роль эндогенных катехоламинов в модуляции β<sub>2</sub>-АР подтверждается и выявленной обратной корреляцией между уровнем плазменного норадреналина и плотностью β<sub>2</sub>-АР периферических лимфоцитов при митральном [32], аортальном [31] пороках, при кардиомиопатиях [30] и эссенциальной гипертензии [25].

Эта закономерность имеет принципиальное значение в клинической иммунологии, ибо фармакологическая коррекция внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов, в частности ц. 3'5' АМФ, избирательными агонистами и антагонистами β-АР позволяет целенаправленно модулировать иммунные и аллергические реакции. Отсюда вытекает третий важный этап исследований – изучение влияния катехоламинов, β-адренергических агентов на иммунофизиологические и иммунопатофизиологические процессы.

Наиболее полно изучены β-АР периферических Т-лимфоцитов (Т-л). Так, было установлено, что в периферических Т-л человека, активированных конканавалином "А", процесс накопления матричной РНК для цитокинов – γ-интерферон, ИЛ-3 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКССФ) – подавляется β-агонистами, и это ингибирование осуществляется исключительно через β<sub>2</sub>-подтип β-АР [21]. Анализ результатов, полученных при изучении влияния β-агонистов на продукцию цитокинов – γ-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 – периферическими Т-л, активированными фитогемагглютинином, показал, что β-агонисты подавляют продукцию цитокинов как Тх-I и Тх-II типа, причем влияние β-агонистов на сек-

рецию цитокинов Тх-I типа значительно эффективнее, чем на Тх-II типа [81]. Работы по изучению влияния  $\beta$ -адренергических соединений на пролиферацию Т-л и секрецию их субпопуляциями цитокинов проводили и Holen E. и соавт. [41], Mohede I.C. и соавт. [60]. Авторы показали, что селективные  $\beta_2$ -агонисты существенно подавляют как пролиферацию Т-л, вызванную митогеном-фитогемагглютинином, так и секрецию цитокинов Тх-I и Тх-II типа. Эффект имел дозозависимый характер. Полученные Dailey M.O. и соавт. [29] данные свидетельствуют о том, что после стимуляции покоящихся цитотоксических Т-л на последних усиливается активность  $\beta$ -АР.

Hidi R. и соавт. [38] показали, что в системе *in vitro* под влиянием салбутамола снижается хемотаксис Т-л, полученных у больных бронхиальной астмой (БА), что связано с понижением уровня ц.АМФ. Было также выявлено, что у больных БА, длительно леченных салметролом, препарат не влияет ни на количество, ни на функциональную активность Т-л, что авторы связывают с ингаляционным (а не оральным) путем введения препарата в организм [67]. Менее изучено влияние  $\beta$ -адренергических средств на Е-розеткообразование – образование “розеток” с эритроцитами барана (ЭБ), лимфоцитами, несущими рецепторы к ЭБ (рецептором к ЭБ является  $CD^2$  – мембранная молекула Т-л, функции которой – адгезия и участие в активации Т-л). Доказано, что розеткообразование Т-л усиливается под воздействием АТФ, продуктов обмена глюкозы, левамизола, ацетилхолина и подавляется аминифиллином, изопроterenолом, 2-4-динитрофенолом, что свидетельствует о том, что образование розеток требует затрат энергии и регулируется внутриклеточным уровнем циклических нуклеотидов [12].

За последние 15 лет нами проведено изучение роли чувствительности  $\beta$ -АР Т-л в Е-розеткообразовании в норме и при ряде патологий в системе *in vitro*.

Путь модуляции иммунной системы симпатическим отделом нервной системы до сих пор во многом не ясен, как ввиду многоструктурности адренергической и иммунной систем, так и значительного диапазона активности их норма-реакций. Последняя в определенной степени определяется плотностью (количеством) и состоянием (чувствительностью) АР, т.е. рецепцией адренергического процесса. Учитывая вышеизложенное, первоначально нами было проведено изучение возможной роли чувствительности  $\beta$ -АР Т-л в Е-розеткообразовании здоровых людей [7,8].

Позднее изучение влияния  $\beta$ -адренергических препаратов на Е-розеткообразование в условиях патологии мы проводили при заболеваниях толстой кишки и при периодической болезни (ПБ). Интерес к изучению вышеперечисленных заболеваний объясняется следующими фактами:

1) широкой распространенностью заболеваний

толстой кишки в общей популяции;

2) анатомической особенностью желудочно-кишечного тракта: мощная иннервация и обилие лимфоидной ткани;

3) использованием  $\beta$ -адреноблокаторов в гастроэнтерологии, в частности, при функциональных заболеваниях толстой кишки (ФЗТК);

4) нераскрытостью по сей день патогенеза ПБ;

5) клинической схожестью ПБ с заболеваниями желудочно-кишечного тракта;

6) литературными данными об изменении циклических нуклеотидов, положительном терапевтическом эффекте при использовании адреноблокаторов, провоцировании приступов заболевания адреномиметиками, нарушении деятельности гипоталамо-гипофиз-надпочечникового комплекса при ПБ [9, 46].

Результаты наших исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии  $\beta$ -адренергических препаратов на Е-розеткообразование у больных ФЗТК, которое зависит от дозы препарата и от исходного уровня Т-л, и об отсутствии эффекта препаратов у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [4,5]. Установленное нами ингибирующее действие адреналина в дозах  $10^{-3}M$ ,  $10^{-4}M$  на Е-розеткообразование у больных ФЗТК и отсутствие эффекта у больных НЯК свидетельствует об информативности этого показателя и о возможности его использования для дифференциальной диагностики функциональных и органических заболеваний толстой кишки [6].

Нами также было выявлено выраженное ингибирующее влияние  $\beta_2$ -адреномиметика – салбутамола на Е-розеткообразование при ПБ в фазе ремиссии. Весьма примечательно, что эффект препарата отсутствует в период приступа. Однако при сопоставлении данных, полученных на высоте приступа и на 2- и 3-й дни приступа, установлено, что на высоте приступа отсутствует влияние салбутамола на Е-розеткообразование, но на 2- и 3-й дни имеется тенденция к восстановлению феномена ингибиции Е-розеткообразования  $\beta_2$ -адреномиметиком [1, 11]. Феномен ингибиции Е-розеткообразования в фазе ремиссии и его динамика в фазе обострения заболевания, на наш взгляд, могут отражать наследственно-обусловленный характер изменений  $\beta_2$ -АР при ПБ.

Сегодня имеются вполне определенные данные, указывающие на участие  $\beta$ -адренотропных агентов и в функциональной активности В-лимфоцитов. Так, в работах Coqueret и соавт. [26, 27] показано, что  $\beta_2$ -адреномиметики повышают синтез IgE плазматическими клетками.

В последние годы появились новые данные, свидетельствующие о регуляции симпатическим отделом ВНС пролиферативной и функциональной активности естественных киллеров, фагоцитирующих и

стромальных клеток иммунной системы. Так, имеется ряд доказательств гормонального контроля высвобождения из нейтрофилов лизосомальных ферментов [43], ингибиции салбутамолом секреции ИЛ-12 моноцитами [73], а прокатеролом и KF (19514) – выживаемости эозинофилов, процессов дегрануляции и экспрессии CD11b, вызванной тромбоцитами активирующим фактором [62].

Натуральные киллеры (НК) также экспрессируют на своей поверхности AP:  $\beta_2$ , а также  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ - подтипы. Причем, AP НК высокоспецифично и чутко реагируют на изменения концентрации катехоламинов в крови: повышение концентрации адреналина в крови вызывает селективное понижение плотности  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ - AP, тогда как плотность  $\alpha_2$ -рецепторов не меняется [45]. Еще одним аргументом в пользу модуляции симпатическим отделом ВНС НК является повышение их числа и активности, понижение их пролиферации при активации симпатoadреналовой системы (при остром стрессе) и блокирование эффекта пропранололом, лабеталолом [15,17]. Benshop и Schedlowski [18,70] показали влияние  $\beta_2$ -адренотропных агентов на ряд функций НК.

Влияние гормонов и медиаторов симпатического отдела ВНС на клетки иммунной системы может быть не только прямым, но и опосредованным: через клетки стромы органов иммунной системы, в частности тимуса [52].

Особый интерес представляют недавно полученные на экспериментальном материале данные, посвященные изучению возможного влияния селективных  $\beta_2$ -агонистов на становление иммунной системы плода, вследствие приема этих препаратов в период беременности [47–49]. Помимо этого, как выяснилось на экспериментальном материале, исход взаимодействия симпатoadреналовой и иммунной систем зависит также от степени зрелости иммунной системы в мо-

мент воздействия на нее адренергического агента [55].

В настоящее время среди работ, посвященных вышеописанной проблеме, особое место занимают исследования, в которых авторы, основываясь на гомогенном характере  $\beta$ -AP, предлагают использовать лимфоциты с их  $\beta$ -AP как модель для изучения патогенеза ряда заболеваний и действия препаратов, применяемых для их лечения [2, 10, 51, 73, 74].

И, наконец, еще одним актуальным направлением в комплексе исследований является выявление ассоциации ряда заболеваний с мутацией гена  $\beta$ -AP на 5-й хромосоме [31, 61, 66, 69, 76].

Итак, анализ собственных исследований и вышеприведенных данных литературы схематично можно представить таким образом: изменение количества нейромедиаторов СНС в окружающей иммунокомпетентную клетку среде приводит к таким процессам на мембране, которые сказываются на ее метаболизме и функциональной активности. Это означает, что иммунная система может выступать как своеобразный индикатор действия стрессорных факторов, в частности эмоциональных. В основе целого ряда заболеваний (злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, иммунодефициты, БА и др.) лежат иммунопатологические процессы, а эмоциональные факторы играют зачастую роль пускового механизма патологического процесса. Исходя из этих позиций, можно заключить, что в клинической практике облегчению течения целого ряда заболеваний поможет решение двух важных задач:

а) изучение и понимание рецепторных механизмов регуляции иммунной системы симпатoadреналовой, что будет способствовать более точной расшифровке патогенеза целого ряда заболеваний;

б) фармакологическая коррекция иммунных механизмов путем воздействия на адренергические процессы.

Поступила 06.12.01

## Բ-ադրենոռեցեպտոր համակարգը իմունարանության մեջ՝ ծագումը, ժամանակակից պարկերացումները, սեփական դիֆարկումները

Լ.Ա.Կծոյան

Հոդվածում ներկայացված և վերլուծված են իմունարանության մեջ  $\beta$ -ադրենոռեցեպտորի համակարգի ծագումնաբան և ժամանակակից պարկերացումների վերաբերյալ տեսակետները՝ ելնելով գրականության տվյալներից և սեփական դիֆարկումներից: Ներկայացված գրականության տվյալները վերաբերվում են սիմպատադրենալային համակարգի կարգավորող դերին իմուն համակարգում ինչպես նորմալում,

այնպես էլ պաթոլոգիայում և արտացոլում են այս հարցի հետազոտումը ռեցեպտորային մակարդակի վրա:

Վերջին 15 տարիների մեր դիֆարկումները վերաբերվում են  $\beta$ -ադրենոռեցեպտորի (սելեկտիվ և ոչ սելեկտիվ) ազդեցությանը լիմֆոցիտների վարդակազոյացման վրա նորմալում և մի շարք հիվանդությունների ժամանակ (ոչ բնորոշ խոցային

կոյիտ, հաստ աղու ֆունկցիոնալ խանգարումներ, պարբերական հիվանդություն):

Հիմնվելով գրականության և սեփական ուսումնասիրությունների տվյալների վրա կարելի է եզրակացնել, որ կլինիկական պրակտիկայում մի շարք հիվանդությունների զարգացման ընթացքը կարելի է մեղմել 2 հիմնական խնդիրների լուծմամբ.

- ուսումնասիրելով սիմպաթոադրենալային համակարգի կողմից ինուն համակարգի ռեցեպտոր մեխանիզմների կարգավորումը, որը նպաստում է որոշ հիվանդությունների պաթոգենետիկ օղակների ճիշտ գնահատմանը,

- ինուն մեխանիզմների դեղորայքային շտկմամբ՝ ներգործելով ադրեներգիկ պրոցեսների վրա:

## **$\beta$ -adrenoreceptor system in immunology: the history, contemporary notions and the materials of own investigations**

L.A. Ktsoyan

In the paper the literature data concerning the participation of  $\beta$ -adrenoreceptor cells of the immune system in immunophysiological and immunopathophysiological processes are discussed. The author presents also the data of original studies on the effect of E-rosette formation in norm and in some pathologies in vitro. The study of  $\beta$ -

receptor mechanisms in regulation of the immune system by the sympatho - adrenal one in norm and pathologies of large intestine as well as in case of periodic disease is very important for detection of pathogenesis, differential diagnosis and treatment of these diseases.

### Литература

1. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Чилингарян К.О., Петросян Р.А. Ж. экспер. и клин. медицины АН РА, 1994, XXXIV, 4, с.36.
2. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А. Мат. IV съезда иммунологов и аллергологов СНГ. М., 2001, с. 161.
3. Кцоян Л.А. МРЖ, 1978, XXI, 10, с.33.
4. Кцоян Л.А., Карганян Г.С., Элоян Д.В. ДАН АН Армении, 1988, LXXXVII, 4, с.179.
5. Кцоян Л.А., Карганян Г.С., Элоян Д.В., Авакян А.Г. Тез. докл. I Всесоюзного иммунологического съезда. М., 1989, с. 327.
6. Кцоян Л.А., Багдасарян Э.Г. ВНИИПЭ, М., 1992. Патент 4935407/14/039551.
7. Кцоян Л.А., Чилингарян К.О., Ширинян Э.А. ДАН АН Армении, 1996, 96, 1, с.74.
8. Кцоян Л.А., Гарябджанян Б.Т., Ширинян Э.А. Нейрохимия, 1998, 15, 1, с.56.
9. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Медицинская наука Армении, 2000, XL, 3, с.35.
10. Чазов Е.И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л. и др. Тер. архив, 1999, 11, с.71.
11. Astvalzatryan V.A., Ktsoyan L.A., Petrosyan R.A. Familial Mediterranean fever II. International conference. May, 2000. Turkey.
12. Augusto J., Machado N., Antunes L.J. et al. Rev. Bras. de Pesquisas Med. e Biol., 1977, 10(4): 241.
13. Bach M.A., Fournier C., Bach J.F. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249: 316.
14. Bach M.A., Vcaurain G. Ann. Immunol., 1976, 127C, 6 : 967.
15. Bachen E.A., Manuck S.B., Cohen S. et al. Psychosom. Med., 1995, Jul - Aug: 57(4): 336.
16. Benschop R.J., Nijkamp F.P., Ballicux R.E. et al. Br. J. Pharmacol., 1994, Dec, 113(4): 1311.
17. Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B. et al. FASEB J., 1996, Mar, 10(4): 517.
18. Benschop R.J., Schedlowski M., Wienecke H. et al. Brain Behav. Immunol., 1997, Dec: 11(4):321.
19. Besedovsky Hugo O., del Rey Adriana. 6th Int. Congr. Immunol., 1986. 1986: 578.
20. Besedovsky H. O., A.D. Rey Endocr. Rev., 1996, 17, 1: 64.
21. Berger P., Hoekstra Y., Esselink M.T. et al. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998, Sep; 19(3):400.
22. Bourne H.R., Lichtenstein L.M., Melmon K.L. J. Immunol., 1972, 108, 3:695.
23. Bourne H.R., Lichtenstein L.M., Melmon K.L. et al. Science, 1974, 184:19.
24. Buckingham Y.C., Gillies E., Cowell A.M. Stress-Hormones and the Immune System. II Chairing Cross and Westminster Hospital, London, UK. 1997: 200.
25. Calls J., Cases A., Lario S, et al. J. Hum. Hypertens., 2000, Jan, 14 (1): 17.
26. Coqueret O., Lagente V. Allerg. Immunol. (Paris), 1995, Dec; 27(10):358.
27. Coqueret O., Demarquay D., Lagente V. Eur. Respir. J., 1996, Feb; 9(2):220.
28. Cross M.E., Ord M.G. Biochem. J., 1971; 124:241.
29. Dailey M.O., Schreurs Y., Schulman H. J. Immunol., 1988, 140: 2931.
30. Dzimir N., Moorji A. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996: Jun-Jul;23(6-7): 498.
31. Dzimir N., Moorji A. Fundam. Clin. Pharmacol., 1996; 10 (6): 547.
32. Dzimir N., Moorji A., Kumar M. et al. Int. J. Cardiol.,

- 1996; Feb; 53 (2): 109.
33. *FitzGerald G. A., Robertson D., Wood A.J.* Clin. Pharmacol. Ther., 1982, 31.p.225.
  34. *Gluc P., Payvandi N., Kay G. et al.* Life Sci., 1991, 49, 8:21.
  35. *Green S.A., Turki J., Hall I.P. et al.* Pulm. Pharmacol., 1995; Feb; 8(1):1.
  36. *Hadden J.W., Hadden E.M., Middleton E.Y.* Cell. Immunol., 1970; 1:583.
  37. *Hadden J.W., Hadden E.M., Haddox M.K. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. US, 1972; 69:3024.
  38. *Hidi R., Timmermans S., Liu E. et al.* Eur. Respir.J., 2000; Feb; 15(2):342.
  39. *Higgins T.J., Winston C.T., David J.* Cell. Immunology, 1976; 27, 1:11.
  40. *Hirschhorn R., Grossman J., Weissmann G.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970; 133:1361.
  41. *Holen E., Elsayed S.* APMIS, 1998, Sep. 106(9):849.
  42. *Ignarro L.J.* J.Immunology, 1974, 112, 1:210.
  43. *Ignarro L.J., Paddock R.J., George W.J.* Science, 1974: 183, 4127:855.
  44. *Ishizaka T., Ishizaka K., Orange R. et al.* J.Immunol., 1971, 106:1267.
  45. *Jeitschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R. et al.* J. Neuroimmunol., 1997; Apr., 74(1-2):159.
  46. *Karaguezyan K.G., Haroutjunian V.M., Mamiconyan R.S. et al.* J.Clin. Pathol., 1996, 49, 6, p.453.
  47. *Kaminski P., Skopinska R.E., Bany J. et al.* Drugs Exp. Clin. Res., 1998, 24(2): 77.
  48. *Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al.* Pharmacol. Res., 2000, Jan, 41(1), p. 89.
  49. *Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al.* Pharmacol. Res., 2000, Jan, 41(1):95.
  50. *Kook A.I., Trainin N.* J. Exp. Med., 1974, 139:193.
  51. *Krasnikov T.L., Gabrusenko S.A.* Usp. Fiziol. Nauk, 2000, Apr. Jun; 31(2):35.
  52. *Kurz B., Feindt J., von Gaudecker B. et al.* Br.J.Pharmacol., 1997, Apr; 120(8): 1401.
  53. *Landmann R.M.A., Bittiger H., Buhler F.R.* Life Sci., 1981, 29:1761.
  54. *Landmann RMA, Wesp M., Box R., Keller U., Buhler F.R.*, 1989, In:Hadden YW, Masek K., Nistico G., (eds.) Interactions among CNS, Neuroendocrine and Immune systems. Pythagoras Press.
  55. *Leposavic G., Plecas B., Kosec D.* Immunopharmacology, 2000, Jan; 46(1): 79.
  56. *Lichtenstein L.M., Margolis S.* Science, 1968; 161:902.
  57. *Mac Manus J.P., Whithfield J.F. Youdale T. J.* Cell. Physiol., 1971, 77. Feb-Apr-June, p.103.
  58. *Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L. et al.* J.Neuroimmunol., 1994, Jan, 49, 1-2:67.
  59. *Melmon K.L., Bourne H.R., Weinstein Y. et al.* J. of Clin. Invest., 1974, 53:13.
  60. *Mohede I.C., Van Ark I., Brons F.M. et al.* Int. J. Immunopharmacol., 1996, Mar; 18(3):193.
  61. *Molimard M., Marthan R.* Rev. Mal. Respir., 2000, Jun; 17 (2Pt2):564.
  62. *Momose T., Okubo Y., Harie S. et al.* Int. Arch. Allergy Immunol., 1998, Oct, 117(2):138.
  63. *Novogrodsky A., Katchalski E.* Biochem. Biophys. Acta, 1970, 215:291.
  64. *Parker C.W., Sullivan T.J., Wedner H.J.* Advan. Cyclic Nucleotide Res., 1974, 4:1.
  65. *Pawlikowski M., Stoen H., Komorowski Y.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1, 3: 149.
  66. *Potter P.C.* Clin. Exp. Allergy, 1995, Jul; 25(7):596.
  67. *Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M. et al.* Eur. Respir. J., 1999, Aug, 14(2):275.
  68. *Sanders V.M.* Adv. Neuroimmunol., 1999, (5-3):283.
  69. *Schallreuter K.U.* J.Invest. Dermatol. Symp. Proc., 1997, Aug, 2(1):37.
  70. *Schedlowski M., Hosch W., Oberbeck R. et al.* J.Immunol., 1996, Jan. 1; 156(1):93.
  71. *Sheid M.P., Goldstein G., Hammerling U. et al.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249:531.
  72. *Singh U., Millson D. S., Smith P.A. et al.* Eur. J. Immunol., 1979, 9:31.
  73. *Sinigaglia F., Panina-Bordignon P., Mazzeo D. et al.* J.Clin. Invest., 1997, Sep. 15, 100(6):1513.
  74. *Stron T.B., Carpenter C.B., Garovay M.R. et al.* J.Exp. Med., 1973, 138:381.
  75. *Teh H.S., Pactkau V.* Cell. Immunology, 1976, 24:209.
  76. *Turki J., Pak J., Green S.A. et al.* J. Clin. Invest., 1995, Apr; 95(4):1635.
  77. *Van Tits L.J.H., Michel M.C. Grosse-Wilde H. et al.* Am.J.Physiol. 1990, 258, p.191.
  78. *Wedner H.J., Parker C.W.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 62:808.
  79. *Weinstein J., Melmon K.L., Bourne H.R. et al.* J.Clin. Invest., 1973, 52, 6:1349.
  80. *Weinstein J., Melmon K.L.* Immunol. Commun., 1976, 5, 5:401.
  81. *Yosimura T., Nagao T., Nakao T. et al.* Gen. Pharmacol., 1998, Feb; 30 (2): 175.

## Популяционно-генетические исследования спектра мутаций гена MEFV среди армян

З.Р. Оганесян, А.С. Айрапетян, Г.Р. Шахсуварян, К.Е. Атаян, Т.Ф. Саркисян

Центр медицинской генетики НАН РА

375010, Ереван, ул. Закаряна, 5/1

**Ключевые слова:** генные мутации, периодическая болезнь, молекулярно-генетический анализ

Периодическая болезнь (ПБ), впервые описанная в библейские времена, в 1945 г. была представлена отдельной нозологической единицей [11]. Заболевание было обнаружено у североафриканских евреев-сефардов и армян с предположительным аутосомно-доминантным типом наследования [9]. При изучении путей миграции евреев из Северной Африки, Ирака и Турции в новые области, включая Израиль, в 50-х гг. были детализированы симптомы заболевания, названного "семейной средиземноморской лихорадкой" с аутосомно-рецессивным типом наследования [7]. Среди представителей этнических групп отмечаются различия в клинических проявлениях ПБ. В частности, артриты наблюдаются у 75% евреев-неашкенази, 44% турок, 37% армян и 33% арабов. ПБ, осложненная амилоидозом почек, отмечена у больных из Северной Африки в отличие от больных из Ирака или евреев-ашкенази [8]. Амилоидоз почек, наблюдаемый у 90% евреев-неашкенази до применения колхицина и у 60% анатолийских турок, встречается у 1,7% арабов. Амилоидоз почек не выявлен среди больных армян США, но отмечен у 25% армян в Армении [1, 2, 6, 8, 10, 12, 14].

Клинико-генеалогическое и молекулярно-генетическое исследования, посвященные идентификации мутаций гена MEFV у 1000 больных ПБ разного возраста, позволили объяснить зависимость фенотипических различий клинических симптомов от генетической гетерогенности, обусловленной разным спектром мутаций гена MEFV при ПБ.

При исследовании армянской популяции совместно с лабораторией д-ра Кастнера (США) нами показана высокая частота гетерозиготных носителей мутаций, равная 37%, из которых 25% составляют мутации экзона 10. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся данные по спектру мутаций в популяциях, в которых распространена ПБ. Среди больных ПБ независимо от их этнической принадлежности наиболее часто встречаются мутации: M694V (42%), V726A (9%), M680I G/C (8%), M694I (5%), E148Q (5%) [15]. Остальные мутации среди больных ПБ найдены в 1%

хромосом.

Среди еврейских популяций частота носителей мутаций гена MEFV составляет: 22% у североафриканских евреев, 39% у иракских евреев, 21% у евреев-ашкенази, 6% у евреев Ирана [4]. Первоначальные исследования мутаций гена MEFV были сосредоточены на популяциях с высокой частотой встречаемости ПБ: армян, арабов, евреев-неашкенази и турков. Последующий скрининг выявил редкие случаи заболевания и мутации гена MEFV у евреев-ашкенази, итальянцев, французов, испанцев, восточных евреев и арабов. Среди вышеупомянутых популяций мутация M694V встречается наиболее часто. Мутационный анализ свидетельствует о более высокой частоте ПБ среди итальянцев и евреев-ашкенази, чем ранее предполагалось. У евреев-ашкенази, проживающих в США, частота носителей MEFV составляет 21% с низкой пенетрантностью мутаций вне экзона 10. Представители Юга Италии и Сицилии оказались подверженными мутациям этого гена, среди которых 18% составляет мутация E148Q, и с частотой 6% встречается редкая среди других популяций мутация M680I G/A.

У евреев-ашкенази мутация V726A встречается у 43% больных ПБ. У больных испанцев и евреев Северной Африки совпадает частота мутаций M694V и E148Q, занимающих первое (35%) и второе (14%) места. Это неудивительно, поскольку большинство северо-африканских евреев являются потомками сефардов, изгнанных в Испанию в XV в. В редких случаях ПБ генетически подтверждается у больных иных национальностей (французы, англичане), у которых иногда наблюдались лишь редкие мутации [15].

При исследовании аллельной гетерогенности оказалось, что у турецких больных ПБ 74.29% аллелей несут мутацию M694V [5]. У гомозигот (M694V/M694V), составивших 62.5% больных, заболевание сопровождалось артритом; аналогичные результаты получены при исследовании сефардов. В данных популяциях гомозиготный генотип по M694V ассоциирован с наиболее тяжелыми симптомами заболевания, включая артрит и амилоидоз. У турок редко встреча-

ются гетерозиготы по мутациям V726A и E148Q [5]. Имеются данные о менее тяжелом течении заболевания у друзов и иракских евреев [15].

Обобщая результаты по генотипированию, можно выделить лидирующую мутацию M694V, отмеченную у 80–90% евреев-сефардов Северной Африки, 40% армян, 60% турок, 30% арабов Северной Африки и 60% иракских евреев. Мутация V726A затрагивает 30% армян, 60% друзов и евреев Ирака и ашкенази.

Мутация M680I встречается у 30% больных армян, 10% турок и арабов Северной Африки. Арабы Северной Африки в 20% случаев являются носителями мутации M694I. Из менее распространенных мутаций E148Q часто встречается среди сефардов и некоторых других популяций [5]. В табл.1 представлены обобщенные результаты исследования 59 больных ПБ евреев Северной Африки (40 семей) и 47 армян (36 семей) [2].

Таблица 1

Распределение назависимых мутантных аллелей в популяциях армян и евреев-сефардов

Мутации Популяции	M694V	V726A	M680I	E148Q	R761H	Другие	Не идент.
Армяне	35	27	21	4	5	3	5
Еврей-сефарды	80			6		1	13

В настоящей работе спектр мутаций MEVF определен в четырех субпопуляциях больных ПБ армянской национальности (рис.1).

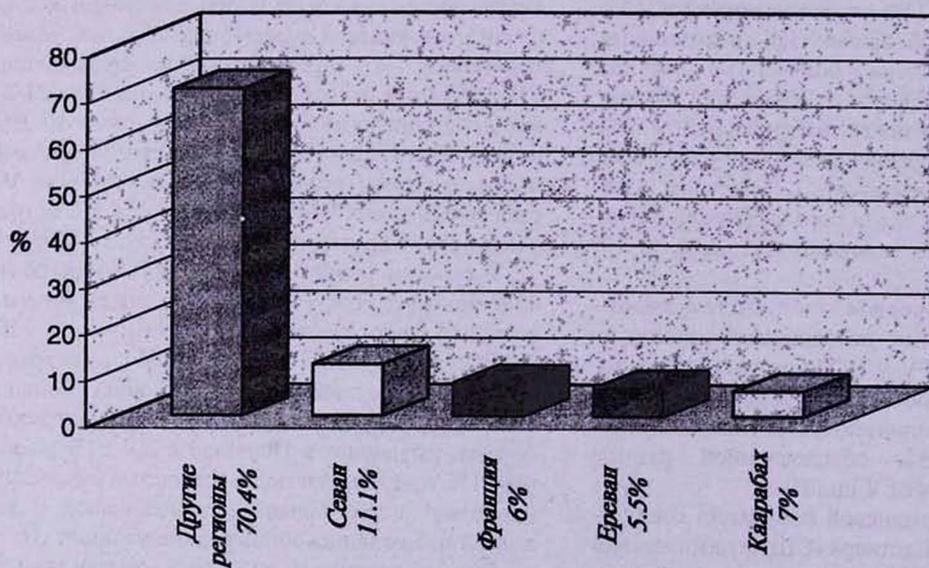


Рис. 1. Распределение больных ПБ по регионам

Большинство больных ПБ оказались позитивными по: а) 5 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q) – 91% из Карабаха; в) 7 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q, F479L, P369S) – 99% из Севана; с) 7 мутациям (M694V, V726A, M680I, R761H, E148Q, F479L, K695R) – 96.3% из Еревана; d) 8 мутациям (M694V, V726A, M680I, M694I, R761H, E148Q, F479L, A744S) – 91.7% из Франции.

Носителями одной из трех мутаций M694V, V726A, M680I явились: 86.6% больных из Карабаха, 97.3% – из Севана; 90.9% – из Еревана; 70% – из Франции.

Общее число больных с двумя мутациями составило: 51 – из Карабаха (26% гомозигот по мутации M694V); 72 – из Севана (15% гомозигот по мутации M694V); 78 – из Еревана (25%) и 92 из Франции (13% гомозигот по мутации M694V).

Статистически подтверждено неслучайное распределение аллелей и выявлены межпопуляционные различия, среди которых у больных из Карабаха частота мутаций V726A ниже ( $p < 0.001$ ), а частота мутации M694V выше, чем в других регионах ( $p < 0.001$ ) (рис 2).

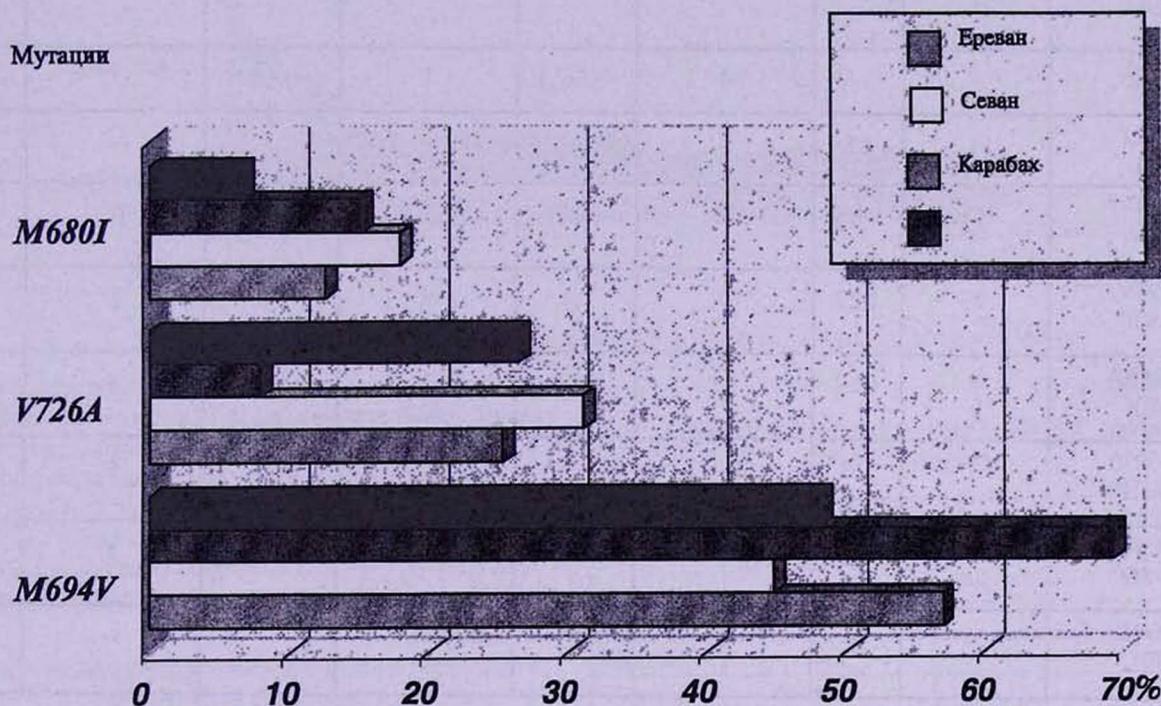


Рис. 2. Распределение мутаций MEFV среди больных ПБ из Еревана, Севана, Карабаха и Франции

Различий в спектре других мутаций между исследуемыми группами не выявлено. Генотип каждого больного ПБ в основном представлен двумя мутациями, унаследованными от обоих родителей, реже – от одного из них. При сопоставлении частоты гено-

типов, в отличие от мутантных аллелей, между субпопуляциями не было выявлено достоверных статистических различий. Обобщенные результаты представлены в табл. 2.

Спектр генотипов в разных субпопуляциях армян

Генотип	Ереван		Севан		Карабах		Франция	
	число больных	%						
M694V/ M694V	14	25.8	17	15.3	25	25.8	8	13.3
V726A/ V726A	2	3.6	3	2.7	—	—	1	1.7
M680I/	—	—	4	3.6	1	1.03	2	3.3
F479L/ F479L	1	1.8	—	—	—	—	—	—
M694V/ V726A	12	21.8	23	20.7	7	7.2	16	26.7
M694V/ M680I	6	10.9	9	8.1	9	9.3	8	13.3
V726A/ M680I	6	10.9	15	13.5	2	2.1	8	13.3
M694V/ R761H	1	1.8	—	—	2	2.1	4	6.7
M694V/ E148Q	1	1.8	—	—	1	1.03	4	6.7
M694V/ F479L	—	—	1	0.9	—	—	—	—

Среди больных из Нагорного Карабаха не описан гомозиготный генотип V726A/V726A. Гомозигот по генотипу M680I/M680I наблюдалось 34, среди кото-

рых не отмечено ни одного больного из Еревана (рис.3).

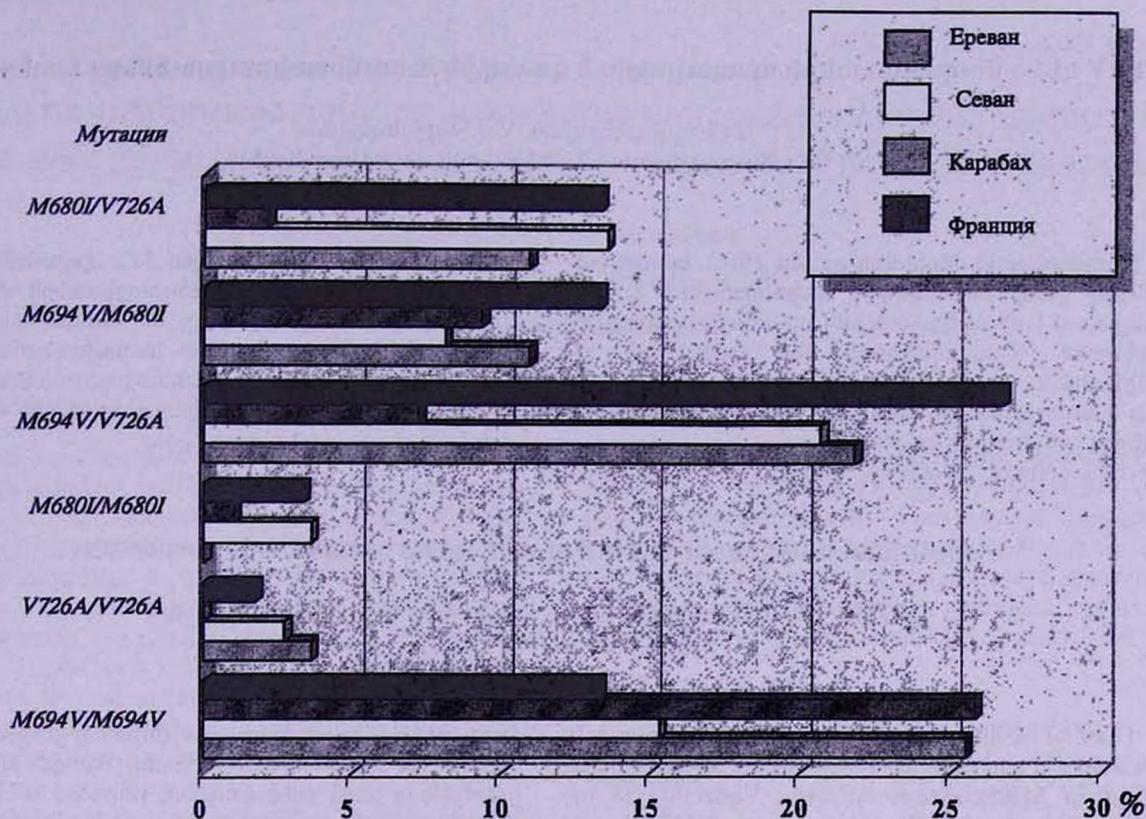


Рис. 3. Частота генотипов MEFV среди больных ПБ из Еревана, Севана, Карабаха и Франции

Молекулярный анализ позволил выявить у больных ПБ различную частоту амилоидоза почек. Ранее аналогичные выводы были сделаны на основании клинических исследований больных в Калифорнии и Ливане с частотой амилоидоза почек 0 и 8% соответственно [12]. Нами показана низкая частота амилоидоза почек среди больных Карабаха (2%) по сравнению с больными из Севана и Еревана (табл. 3).

Таблица 3

Частота амилоидоза почек среди 1000 больных ПБ из разных регионов

Регион	Общее число больных	Число больных с амилоидозом	%
Ереван	55	3	5.5
Севан	111	8	7.2
Карабах	97	2	2.06

Нами описан [3] наиболее характерный генотип M694V/M694V у больных с амилоидозом почек, который обнаружен у обоих больных с амилоидозом из Карабаха, у 8 — из Севана и 3 больных из Еревана. Можно предположить, что, несмотря на распространенность мутации M694V у больных ПБ из Карабаха, развитие амилоидоза почек предотвращает внешнесредовый модулирующий фактор (табл.4).

Таблица 4

Распространенность аллеля M694V среди обследованных

Регион	Общее число аллелей M694V	Число аллелей M694V у больных с амилоидозом почек
Ереван	54	5
Севан	84	8
Карабах	96	4

Таким образом, результаты молекулярного анализа у больных из разных регионов Армении свидетельствуют о наличии популяционных отличий в частоте и спектре мутаций, а также о зависимости тяжести и формы заболевания от молекулярной структуры гена MEFV.

Поступила 28.02.02

## MEFV գենի մուտացիաների պոպուլյացիոն գենետիկ ուսումնասիրությունները հայերի մոլ

Զ.Ռ. Հովհաննիսյան, Ն.Ս. Նայրապետյան,  
Գ.Ռ. Շախսուվարյան, Կ.Ե. Աթայան, Թ.Ֆ. Սարգսյան

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) աուտոսոմ-նեցեսիվ ձևով ժառանգվող հիվանդություն է, որը հանդիպում է միջերկրածովյան ավազանի պոպուլյացիաներում: Գրականության մեջ նշվում են ՊՀ կլինիկական առանձնահատկությունների և MEFV գենի մուտացիաների սպեկտրի տարբերությունները տարբեր էթնիկական խմբերի մոտ:

Ղարաբաղում, Սևանում, Երևանում և Ֆրանսիա-

յում քնակվող ՊՀ տատապող 323 հիվանդների մոտ կատարվել է MEFV գենի մուտացիաների սկրինինգ: Ստացված տվյալները թույլ են տալիս հաստատել MEFV գենի մուտացիաների հաճախականության և ՊՀ կլինիկական առանձնահատկությունների որոշակի պոպուլյացիոն տարբերությունների առկայությունը նշված չորս խմբերի միջև:

### Populational and genetic studies of mefv gene mutations in Armenians

Z.R. Hovhannisyanyan, H.S. Ayrapetyan, G.R. Shakhshuvaryan,  
K.E. Atayan, T.F. Sarkisyan

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a recessively inherited and ethnically restricted disease affecting populations of Mediterranean ancestry. Variability in the clinical features of FMF and spectrum of MEFV gene mutations were noted within different ethnic groups.

In the present study we have investigated 323 Arme-

nian FMF patients from four different geographic regions: Karabakh, Sevan, Yerevan, France. Mutational analysis in these subpopulations provided evidence for certain typical population differences in clinical features of FMF and frequency of MEFV gene mutations.

### Литература

1. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1977.
2. Cattani D., Dervichian M. Revue Francaise de Gastro-Enterologie, 1999, 344:20.
3. Cazenueve C., Sarkisyan T., Ayrapetyan H., Amselem S. et al. Am. J. Hum. Genet., 1999, p. 65.
4. Kastner D.L., Aksentjevich I., Torosyan Y., Chae J.J. In: 2<sup>nd</sup> International Conference of FMF, Antalia, 2000, p.17.
5. Ozen S. In: 2<sup>nd</sup> International Conference of FMF, Antalia, 2000, p. 27.
6. Nejat A. et al. Human Mutation, 1999, p. 288:1.
7. Pras M. In: 2<sup>nd</sup> International Conference of FMF, Antalia, 2000, p. 8.
8. Pras et al. John Hopkins Med. J., 1982, 150:22.
9. Reimann H.A., Moadie J., Semerdjian S., Sahyoun P.F. JAMA, 1954, 154:1254.
10. Rogers et al. Am. J. Med. Genet., 1989, 34:168.
11. Schwabe A.D. et al. Medicine, 1974, 53:53.
12. Siegal S. Ann. Intern. Med., 1945, 23:1.
13. Sohar E., Pras M., Heller J., Heller H. Arch. Int. Med., 1961, 107:529.
14. Sohar et al. FMF. Freund, London - Tel Aviv, 1997.
15. Touitou I. 2<sup>nd</sup> International Conference of FMF, Antalia, 2000.

# Влияние комбинированного воздействия эпросартана и эналаприла на больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью

Р.Г. Борян, Р.К. Дилбарян

ЕрГМУ им. М.Гераци, Спитакская ЦБ

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, гипертензия, эналаприл, эпросартан

Одной из ключевых проблем в современной кардиологии является проблема развития и лечения сердечной недостаточности (СН), что определяется не только её широкой распространенностью, ростом числа госпитализаций, но и высоким уровнем инвалидизации и смертности [14]. Определяющей причиной формирования СН служит артериальная гипертензия (АГ) [2, 3], реальная заболеваемость которой, по мнению большинства специалистов, значительно выше, чем по данным официальной статистики [5]. В числе ведущих звеньев патогенеза АГ и, следовательно, СН признаны дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), коррекция которой при данных заболеваниях ингибиторами АПФ (ангиотензинпревращающего фермента) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) в настоящее время представляется перспективным и актуальным направлением [1, 7]. Вместе с тем имеются существенные предпосылки для их комбинирования с целью повышения эффективности лечения АГ [4,6], однако в доступной литературе нет данных о применении эналаприла в комбинации с эпросартаном в лечении указанных больных, что и определило цель и необходимость проведения данной работы.

## Материал и методы

Обследованы 37 пациентов (24 мужчин и 13 женщин в возрасте от 33 до 66 лет) с АГ и СН, отобранных по критериям артериального давления  $>140/90$  мм рт. ст. или с любым уровнем АД, находящихся на длительном гипотензивном лечении. Средняя длительность гипертонии составила  $8,7 \pm 1,4$  лет, длительность СН –  $3,4 \pm 1,1$ . Пациенты представляли группы высокого и очень высокого риска (по классификации ВОЗ и МОГ 1999 г.). Предшествующая гипотензивная терапия была отменена за 1–1,5 недели до начала исследования. Если о влиянии эналаприла существует достаточно много публикаций, то о действии эпросартана имеется лишь ограниченное число сообщений. Эпросартан (Теветен) – новый блокатор рецепторов ангиотензина II, который рекомендуется для лечения

АГ американскими исследователями, продемонстрировавшими его высокую эффективность при оптимальном режиме приема – 1 раз в сутки. Полученные ими данные свидетельствуют, что эпросартан в дозах 600 мг достоверно снижал артериальное давление на протяжении 24 ч после приема препарата, что и определило наше решение о назначении именно этой дозы

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатель	I гр. эпросартан	II гр. эналаприл	III гр. эналаприл+эпросартан
Число больных	12	11	14
Возраст, лет	$48,7 \pm 4,3$	$50,3 \pm 3,9$	$49,4 \pm 3,7$
Сроки АГ, лет	$8,9 \pm 1,1$	$9,5 \pm 1,6$	$8,6 \pm 1,3$
Сроки СН, лет	$3,4 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,4$	$3,3 \pm 1,1$
САД, мм рт. ст.	$184,4 \pm 11,5$	$187,3 \pm 12,2$	$191,1 \pm 13,6$
ДАД, мм рт. ст.	$108,3 \pm 9,4$	$107,1 \pm 4,5$	$109,2 \pm 8,7$

в течение 14 недель, как эффективной в лечении АГ и контроле АД. Первая группа (12 пациентов с АГ и СН) получала антагонист рецепторов АТ-II из группы сартанов – эпросартан (“Козаар” фирмы MSD) без титрования дозы.

Вторая группа (11 больных АГ с СН) получала в составе базисной терапии эналаприл (“Эднит” фирмы “Гедеон Рихтер”) в начальной дозе  $2,5$  мг/сут. 2 дня с последующим увеличением дозы до  $5-10$  мг/сут. при хорошей переносимости препарата. Третья группа (14 пациентов) получала комбинированное лечение эналаприлом и эпросартаном в приведенных выше дозах. Всем пациентам при поступлении в стационар, а также через 14 недель и 6 месяцев после начала медикаментозной терапии наряду с общеклиническими, традиционными биохимическими исследованиями проводили Эхо- и ЭКГ-исследования с целью оценки состояния миокарда и результатов лечения. ЭхоКГ и доплерэхокардиографическое исследование проводились на аппарате “LOGIQ TM - 400” (США, датчик  $3,25$  МГц) по стандартной методике Американского

эхокардиографического общества [8].

Измерялись и рассчитывались следующие стандартные показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ); конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) ЛЖ; конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ. Масса миокарда (ММ) ЛЖ вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов [7]:  $MMLJ + 1,04 [(TМЖП + ТЗСЛЖ + КДР) - КДР] - 13,6$  (г). При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО, КСО, ММ ЛЖ. Они рассчитывались по следующим формулам:  $КДОИ = КДО / ППТ$ ;  $КСОИ = КСО / ППТ$ ;  $ИММ = ММ / ППТ$ . Одним из наиболее перспективных неинвазивных методов изучения диастолической функции сердца в настоящее время является доплерэхокардиография. Для характеристики диастолической функции оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик E, см/с), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик A, см/с), их отношение (E/A). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения E/A менее 1,0. Математическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel для Windows 97.

## Результаты и обсуждение

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных I и II групп показана в табл. 2. До начала медикаментозного лечения основные исследуемые параметры центральной гемодинамики у пациентов всех трех групп статистически достоверно не различались.

Полученные результаты исследований монотерапевтического действия эналаприла и эпросартана разнятся от ранее полученных нами данных при их действии на больных только с АГ [5,15], что вписывается в понимание связей патогенеза СН с дисфункциями ЛЖ. Приведенные данные незначительно отличаются от результатов исследований, проведенных с целью сопоставления клинической эффективности изучаемых препаратов у больных СН [6].

Относительную близость приведенных данных о монотерапевтическом действии эпросартана и эналаприла следует соотнести со способностью обоих препаратов влиять на определяющий фактор исходов лечения – уменьшение явлений ремоделирования миокарда. Вместе с тем анализ данных, зарегистрированных при поступлении, после окончания лечения и полугодовых исходов проведенной терапии, выявил различия между сдвигами исследуемых показателей у

больных I и II групп, свидетельствующие о более активном действии эпросартана.

Сдвиги показателей ТМЖП и ТЗС ЛЖ в исследуемых группах через 3 и 6 месяцев свидетельствуют о достоверном корригирующем влиянии в монотерапевтическом и комбинированном режимах ИАПФ или БАР на толщину стенок ЛЖ. Однако наибольшие позитивные сдвиги соответствующих показателей отмечены при их комбинированном применении. Как видно из приведенных данных, комбинирование исследуемых препаратов приводит к более активным благоприятным изменениям величины истончения стенок ЛЖ: у больных I, II, III групп показатели сдвигов ТМЖП ЛЖ соответственно составили 7,1; 6,1 и 10,8%, а сдвиги показателей ТЗС ЛЖ – 2; 3,1; 5%. Важно отметить, что в период 14-недельного лечения регистрируемые сдвиги указанных показателей были более значительными, чем в последующие три месяца. При анализе динамики ИММ ЛЖ выявлено достоверное уменьшение данного показателя у больных всех трех исследуемых групп через 6 месяцев. ИММ ЛЖ в группе, получавшей эпросартан, через 6 месяцев достоверно уменьшился на 4,1%, а в группе, получавшей эналаприл, – на 3,6%. Достоверных различий между группами по этому показателю, как видно, нет.

Комбинированное применение исследуемых препаратов больными III группы привело к достоверному изменению ИММ ЛЖ на 5,8%. При изучении изменений динамики объемов ЛЖ удалось выявить достоверное уменьшение КДОИ и КСОИ как в группах больных, получавших эпросартан и эналаприл в монотерапевтическом режиме, так и в группе больных, получавших их комбинированно.

Так, показатели КДОИ ЛЖ через 6 месяцев достоверно уменьшились у больных I, II, III групп соответственно на 6; 2,8 и 7,8%. Адекватно уменьшались показатели КСОИ у больных через шесть месяцев после начала лечения – на 6,1; 7,6; 8,1%. Из приведенных данных видно, что комбинированное применение исследуемых препаратов оказывает статистически достоверно более активное влияние на динамику показателей КДОИ и КСОИ. Полученные данные свидетельствуют, что изменения объемов ЛЖ имеют важное значение для сравнительной оценки эффективности применяемых средств лечения, для оценки их состояния. Будучи ранним ответом желудочков на повреждающие воздействия гипертензии, дилатация их направлена на адаптацию ударного объема за счет увеличения КДО расширенного желудочка.

Полученные нами данные свидетельствуют о более благоприятном влиянии комбинированного применения эпросартана и эналаприла на показатели объема ЛЖ в сравнении с монотерапевтическим действием, что может быть обусловлено более активной блокадой РААС [5,15].

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных I и II групп в результате монотерапии эпросартаном и эналаприлом

ЭхоКГ-параметры	Эпросартан				Эналаприл			
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p
ТМЖП, см	1,14±0,03	1,08±0,03	1,06±0,03	<0,05	1,15±0,02	1,10±0,04	1,08±0,03	<0,05
ТЗС, см	1,00±0,02	0,98±0,04	0,98±0,04	<0,05	0,97±0,04	0,94±0,07	0,94±0,06	>0,05
ИММ	150,6±8,4	145,3±7,2	144,7±7,2	>0,05	149,4±6,7	145,6±6,4	144,1±6,1	>0,05
КДОИ	82,7±3,4	78,4±3,7	77,8±3,8	<0,01	83,1±4,4	81,5±4,9	80,8±3,8	<0,05
КСОИ	38,2±3,1	36,7±3,9	35,9±3,2	>0,05	37,9±3,4	35,7±3,8	35,1±3,2	>0,05
Пик E, см/с	0,52±0,03	0,57±0,04	0,58±0,03	<0,01	0,54±0,03	0,57±0,04	0,57±0,02	<0,01
Пик A, см/с	0,56±0,04	0,62±0,04	0,64±0,03	>0,05	0,60±0,01	0,61±0,03	0,60±0,01	>0,05
E/A, см/с	0,92±0,06	0,95±0,07	0,96±0,06	<0,01	0,90±0,07	0,93±0,05	0,95±0,04	>0,01

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ-параметров у больных III группы в результате комбинированного лечения эналаприлом и эпросартаном

ЭхоКГ-параметры	Эналаприл + эпросартан			
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	p
ТМЖП, см	1,12±0,05	1,04±0,03	1,00±0,03	<0,05
ТЗС, см	1,01±0,02	0,95±0,03	0,96±0,04	<0,05
ИММ	147,8±7,6	139,5±3,8	139,3±5,3	>0,05
КДОИ	82,4±3,8	77,1±3,8	76,0±2,9	<0,01
КСОИ	38,4±2,9	35,8±3,8	35,3±3,4	>0,05
Пик E, см/с	0,51±0,03	0,6±0,03	0,61±0,04	<0,03
Пик A, см/с	0,59±0,02	0,66±0,03	0,65±0,03	>0,05
E/A, см/с	0,86±0,06	0,91±0,03	0,94±0,07	<0,04

В настоящее время рядом специалистов подчеркивается, что важная роль в определении как клинического статуса, так и прогноза больных ГБ принадлежит диастолической дисфункции [9]. Одними из важнейших патогенетических механизмов диастолической дисфункции миокарда являются нарушения его расслабления. В наших исследованиях показатели диастолической функции ЛЖ (пик E, пик A, E/A) у больных, монотерапевтически получавших эпросартан, достоверно увеличились через 3 месяца после лечения: пик E – на 9,6%; A – на 10,7%; E/A – на 3,2%. Через 6 месяцев увеличение этих показателей составило: E – на 11,5%; A – на 14,2%; E/A – на 4,3%. Важно подчеркнуть, что хотя отношение E/A достоверно увеличилось, но все же оставалось меньше единицы, что однозначно характеризует меру сохранных патологических изменений. При действии эналаприла все обсуждаемые показатели соответственно увеличились через 3 месяца на 5,5; 1,6 и 3,3%. Регистрируемая динамика протекала и в данном случае на фоне отношения E/A также меньше единицы.

В группе больных, получавших комбинированно эналаприл и эпросартан, через 3 месяца после начала лечения пик E достоверно возрос на 17,6%, пик A – на 11,8%, а отношение E/A – на 5,8%. Через 6 месяцев эти показатели составляли соответственно 19,6; 10,1 и 9,3%. Из приведенного следует выделить следующие факты: а) при сопоставлении полученных данных выявляются статистически достоверные преимущества комбинированного воздействия эпросартана и эналаприла; б) несмотря на сравнительно большое увеличение показателей диастолической функции ЛЖ при комбинированном применении ИАПФ и БАР отношение E/A на протяжении 6 месяцев после начала лечения остается меньше единицы; в) исследуемые показатели претерпевают количественно и в некоторых случаях качественно различные сдвиги. Таким образом, нами выявлено, что комбинированное применение эпросартана и эналаприла активнее уменьшает гипертрофию ЛЖ, оказывая корригирующее действие на толщину стенок ЛЖ в зависимости от их исходного состояния, улучшает сократительную функцию левого желудочка в исследуемых группах уже через 14 недель лечения и стабильно поддерживает данный статус больных в течение 6 месяцев после начала лечения. Полученные данные обусловлены нейтрализацией уровня нейрогормонов при применении ИАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина-II, улучшением систолической функции ЛЖ, так как известно, что у больных, имеющих повышенный уровень нейрогормонов при гипертензии, повышен риск развития дилатации и снижения систолической функции ЛЖ через 6 месяцев наблюдения [10].

Анализ полученных данных позволяет выявить не только особенности, но и интегральные характеристи-

ки монотерапевтического и комбинированного применения эпросартана и эналаприла в лечении больных АГ с СН. Здесь представляется возможность выделения следующих фаз действия изучаемых БАР и ИАПФ:

1 – инициальная – фаза клинически и эхокардиографически не проявляющихся эффектов действия БАР и ИАПФ. Данная фаза охватывает период от начала применения указанных препаратов до первых статистически достоверных позитивных изменений исследуемых показателей центральной гемодинамики и функций ЛЖ;

2 – корригирующая фаза – охватывающая период наиболее выраженных корригирующих воздействий БАР и ИАПФ, регистрируемых статистически достоверными сдвигами показателей гемодинамики и функций ЛЖ;

3 – аддитивная фаза, отражающая период относительной стабилизации исследуемых показателей (статистически недостоверных сдвигов), фаза поддержания достигнутых эффектов лечения;

4 – следовая фаза, характеризующая процессами изменений гемодинамики и функций ЛЖ после прекращения приема БАР и ИАПФ.

Приведенные фазы, выявленные по сдвигам исследуемых функций, естественно, не ограничиваются лишь их показателями и, можно полагать, в той или иной мере соответствуют и иным не изучаемым в настоящей работе показателям (в частности, биохимическим, в особенности, сдвигам уровней ренина, лактата, альдостерона и др.). Более того, выявленные фазы, дополняя имеющиеся представления о различных особенностях фармакодинамики испытуемых БАР и ИАПФ, могут помочь в разработке гибких схем назначения их в зависимости от структуры изменений показателей в той или иной конкретной фазе.

Другим общим выводом из анализа полученных данных следует считать положение об уменьшении комбинированным действием ИАПФ и БАР длительного высокого миокардиального стресса в неинфарктированном миокарде, определяющего при гипертрофии сердечной мышцы снижение сократимости миокарда, расстройство расслабления и уменьшение диастолической растяжимости ЛЖ, его дисфункции [4,5]. Анализ изменений индекса относительной толщины стенок в соотношении к объему полости ЛЖ в группе больных, получавших эпросартан в комбинации с эналаприлом, через 3 и 6 месяцев после начала лечения достоверно свидетельствует о более активном влиянии на данный баланс также в первые две вышевыделенные фазы действия ИАПФ и БАР. Соответствующие расчеты монотерапевтического их влияния на этот индекс свидетельствуют о недостоверном различии их корригирующих эффектов. Представленные данные в определенной мере отражают особенности эналаприла и эпросартана, применяемых монотерапевтически, в ока-

зании корректирующего действия на соотношение толщины стенок ЛЖ и его объема у пациентов с различными исходными значениями. Отношение размеров стенок ЛЖ с его объемом характеризуется сравнительно лучшими параметрами при действии эпросартана, чем под влиянием эналаприла.

Следует добавить, что при комбинированном лечении эпросартаном и эналаприлом процесс изменений ремоделированного ЛЖ носил адаптивный характер. Это проявлялось уменьшением объемов, стабильным поддержанием скорректированных функций и уменьшением миокардиального стресса ЛЖ. Положительное влияние эпросартана и эналаприла в комбинации на ремоделирование миокарда, по-видимому, связано с их относительной способностью воздействовать на тканевую РААС.

Изменения АД в период 14-недельного лечения и в течение последующих трех месяцев выразились при монотерапевтическом и комбинированном действии

ИАПФ и БАР в статистически достоверном снижении САД у больных I, II, III групп соответственно на 23,4; 21,2; 28,7% ( $p < 0,05$ ), ДАД на 28,3; 24,6; 33,7% ( $p < 0,05$ ). Можно отметить, что у больных только с АГ снижение САД и ДАД под комбинированным влиянием эпросартана и эналаприла было более выражено, что также следует связать с отягощающей патогенез АГ сформировавшейся СН. Отсутствие статистически значимых отличий в снижении АД при монотерапевтическом действии эпросартана и эналаприла подчеркивает достоверное отличие от аналогичных показателей при действии их в комбинации.

В заключение можно отметить, что в результате 14-недельной комбинированной терапии эпросартаном и эналаприлом больных АГ с СН позитивные изменения исследуемых показателей центральной гемодинамики и ЭхоКГ регистрируемых функций ЛЖ более выражены, чем при действии данных препаратов в монотерапевтическом режиме.

Поступила 26.05.02

## Էպրոսարտանի և Էնալապրիլի համակցված ներգործությունը զարկերակային հիպերթենզիայով հիվանդների վրա

Ռ.Ղ. Բորոյան, Ռ.Կ. Դիլբարյան

Ուսումնասիրված են զարկերակային հիպերթենզիայով և սրտային անբավարարությամբ հիվանդների սիստոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիաների ցուցանիշները:

Կատարված հետազոտությունները ցույց տվեցին էպրոսարտանի և էնալապրիլի համակցված ազդեցության համեմատարար բարձր արդյունավետություն

սրտի սիստոլիկ և դիաստոլիկ ֆունկցիաների և ձախ փորոքի ռեմոդուլացիայի ընթացքի վրա:

Նշված դեղերի դրական ազդեցությունը սրտային ֆունկցիայի վրա, հավանաբար, պայմանավորված է նրանց հնարավոր հյուսվածքային ռեմոդուլացիայի համակարգի վրա ունեցած ներգործությամբ:

## The effect of eprosartane and enalapril combination on arterial hypertension with heart failure

R.G. Boroyan, R.K. Dilbaryan

In patients with arterial hypertension and heart failure the indices of systolic and diastolic functions of the left ventricle have been studied. We have revealed high efficiency of the combined use of eprosartane and enalapril on systolic and diastolic functions, on the

processes of remodulation of the left ventricle. The positive influence of the indicated medications on the cardiac function, probably, is due to their capacity to inflect the tissue of renin-angiotensin system.

## Литература

1. *Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М. и др.* Кардиол., 1995, 11, с. 4.
2. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т.* Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М., 1997.
3. *Гуревич М.А.* Хроническая сердечная недостаточность. М., 2000.
4. *Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др.* Кардиол., 1999, 2, с. 27.
5. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В. и др.* Кардиол., 1998, 10, с. 11.
6. *Cohn J.N., Mazayev V.P., Close P. et al.* Eur. Heart J., 1998, 18, Suppl.A, p. 403.
7. *Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al.* Am. J. Cardiol., 1986, 57, p. 450.
8. *Dzau V.J., Pratt R.E.* Curr.Opinion in Hypertension, 1995, 2, p. 21.
9. *Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al.* Circulation, 1995, 91, p. 2573.
10. *Ohlstein E.H.* Circulation, 1990, 81, p. 1161.
11. *Pfeffer M.A., Braunwald E.* Circulation, 1990, 81, p. 1161.
12. *Sigurdsson A., Held P., Swedberg K., Wall B.* Eur. Heart J., 1993, 14, p. 1110.
13. *Tonkon M., Awan N., Niazi I. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1998, 31, p. 188 A.
14. *Yusuf S., Maggioni A.P., Held P., Rouleau J. L.* Circulation., 1997, 96, Suppl.1, p. I-452.
15. *Wiemer G., Scholkens B.A., Wagner A. et al.* J. Hypertens., 1993, 11 ( Suppl. 5): S 234.

## Electrocardiographic changes in the heart after myocardial infarction under Maharishi Amritt Kalash effect

M.A. Varosian, K. G. Adamian

Cardiology Research Institute, Republic of Armenia

5 P. Sevak str., 375044 Yerevan, RA

**Keywords:** electrical activity, myocardial infarction, Maharishi Amritt Kalash, blood supply, reparation processes

In this investigation we have tried to examine Maharishi Amritt Kalash (MAK-4) effect on such important index of heart functional state, as electrical activity, and to reveal quantitative and qualitative changes of ECG after myocardial infarction [4-6,8,12].

### Materials and Methods

The investigations of electrocardiographic changes were conducted on 150 rats of Vistar line with experimental myocardial infarction (EMI), induced by tying the descending branch of the left coronary artery. ECG was recorded on the 2, 7, 15 and 30th days after EMI. 130 animals were operated. 80 of them obtained 6% aqueous solution of Maharishi Amritt Kalash (MAK) Ayurvedic as food supplement, 2-2.5 g for each animal during 30 days, others served as control [4,9,11,13,19].

Following criteria of ECG were used for quantitative estimation of ECG changes: R<sub>ind</sub>; ind RS-T segment elevation and its dynamics; T tooth. The significance of these indices has been proved by observations of many years in clinical practice and proceeds from analysis of peculiarities of ECG processes in infarcted and perinfarcted zones.

The short substantiation of used ECG indices is given below.

It is widely recognized that pathological Q tooth on ECG is the most typical index of EMI. Not only the depth of Q tooth, but its length also has a certain significance. In this respect, our examinations showed that it is expedient to determine the area of pathological Q tooth. The informational value of the latter index rises considerably, when all areas of pathological Q tooth appearing on ECG and registered in two widely recognized leads are summarized.

The number of leads, where pathological Q teeth are found, is important as well. Thus, Q tooth index is calculated according to the formula.

$Q_{ind} = \Sigma Q_{nr} \times Q_n$  where  $\Sigma Q$  is the sum of pathological

Q teeth areas in examined leads (in our case these are chest leads V1-6);  $Q_n$  - the number of leads, where those teeth were found.

The area is determined planimetrically (in mm/sec). Only pathological Q teeth are to be taken into account.

Attaching a great importance to the changes of R tooth in diagnostics of acute myocardial infarction for determination of the size of infarcted area volume and the dynamics of the process, R index has been calculated

$$R_{ind} = \Sigma R \times R_n$$

where  $\Sigma R$  is the sum of leads amplitude of R teeth (in mm) in the examined leads;  $R_n$  - the number of leads, where R tooth is found. This index for all versions of frontal myocardium infarction is determined in I, avl, V 1-6 leads.

We attach great importance also to the RS-T segment elevation, as to the earliest manifestation of myocardial ischemia, only after which the changes of depolarization appear (QRS complex).

Not only the fact of RS-T segment elevation, but also the prevalence of this phenomenon in different leads were taken into consideration as ischemia and infarction volume index, as far as its dynamics after infarcted area re-production permit to judge about the dynamics of the process. Changes of T tooth, which happen simultaneously with blood circulation improvement in ischemia zone, permit to take this index into account also [3,6,7,14,15,17,20].

### Results and Discussion

The RS-T segment elevation is the earliest index of injured myocardium. During our examinations in the process of the experiment this phenomenon was displayed already at the first 10 minutes after tying the descending branch of the left coronary artery. Diastolic, as well as systolic phenomenon should be considered responsible for RS-T segment elevation mechanism. Chronologically, diastolic mechanism starts operating in result of rest po-

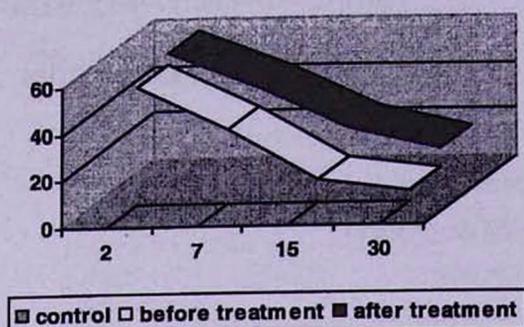


Fig. 1. Dynamics of RS-T segment elevation after EMI

tential diminution of ischemized cells, and then systolic mechanism – due to shortening of action potential and diminution of its overshoot.

We observed a typical displacement of RS-T segment in leads, corresponding to the affected zone. These are basically chest leads V1-6, rarely the I, aVL lead. The observations of the dynamics of this process exposed differences between two groups of rats: those who obtained MAK-4 preparation and those who did not (fig. 1). It is typical that a considerable reduction of RS-T segment was noticed in animals getting MAK-4 on the seventh day of the observations with following expressed positive dynamics by the 15th day. On the 30th day the ECG of some animals showed RS-T segment reduction to the isoelectric line or remained slightly raised.

The ECG of animals that had not obtained MAK-4 showed slower dynamics of RS-T segment and by the end of the observations the elevation of RS-T kept within 1.5 mm limits above the isoelectric line. Appearance of reciprocal changes in this group of the animals was noted: RS-T segment reduction in II, III, aVL leads by the second day of the disease observations. This fact confirms the thesis about more serious course of illness in the group of not treated animals.

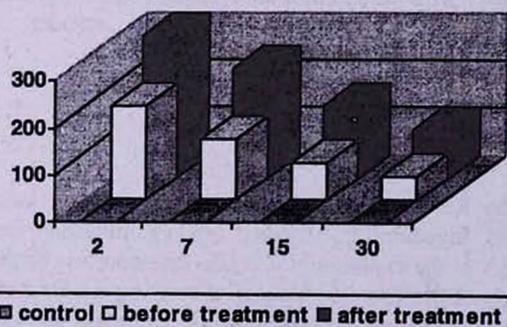


Fig. 2. Q index influence after EMI

Though in the recent years opinions considering the significance of Q tooth at myocardial infarction have undergone considerable changes is being called in question, we consider the pathological Q tooth to be an indisputable sign of definite section of myocardium assynergy as a result of its cicatrization and in number of cases of aneurismatic expansion.

The size of Q index and its dynamics in experimentally reproduced acute transmural myocardial infarction confirm the high diagnostic value of Qind.

So, unequal dynamics of pathological Q tooth in both groups of animals attracts attention (fig. 2). The treated animals had more obvious dynamics of this tooth diminution, while pathological Q tooth was absent by the end of the observations on the 30th day of the disease. It can be stated that the presence of "mute zone" in the myocardium, which pathological Q teeth are often connected with, not always and not completely are determined by myocardial cells necrosis and not always are connected with irreversible injury of myocardium. It is possible that collateral blood circulation improvement on treating background (in circumstances of current observation under MAK-4 preparation effect), can call forth electric activity rise of surrounding the injury zone sections of myocardium. Hypertrophy development, that brings to "compression" of infarcted section of myocardium, is promoting that. This fact is proved by R index dynamics during the observation process.

While the Q index is in direct correlation with the infarcted area value, R index then displays opposite correlation: the less is its size, the more is the affection value, and on the contrary. It is confirmed by studying the arithmetic meaning of amplitude sums of Q and R teeth and their correlation in examined groups of animals (fig. 2, 3).

We noted a considerable reduction of R tooth amplitude already during the experiment after ligation of the coronary artery. QR configuration was registered on the ECG of animals obtaining MAK-4 on the second day

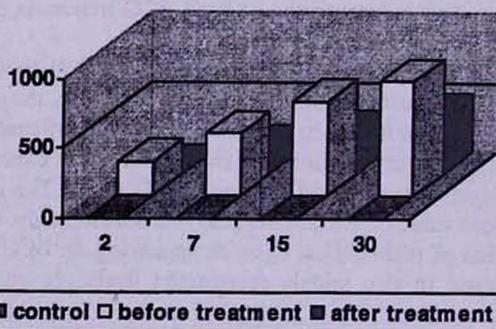


Fig. 3. R index size after EMI

of observation. It can be explained by the presence of necrotic tissue, as well as injured but still viable myocardium. R tooth collapse was more expressed in not treated animals, and the QRS complex acquired  $Q_2$  shape, and even QS, which testifies to necrosis of myocardial section. In separate cases such picture could be observed in treated animals too.

Not only the mentioned configuration of QRS complex, but the number of leads where that configuration was registered attracted our attention. After EMI this configuration spreaded all over chest leads, while in treated animals it was applied to registered number of leads (V3,4). This fact, i.e. the opposite correlation of Q and R teeth, and their prevalence among number of leads points indirectly to the expansion of the affected zone.

The results of the observations conducted on treated animals on the 7, 15 and 30th days testify to a natural rise of R tooth amplitude and index, which by the end of the observations come to average arithmetic value of the control group. That witnesses to a considerable improvement of blood supply in myocardium's affected zone, and therefore of its limitation. This dynamics expression is considerably less in animals with EMI, a comparatively small rise of R index is noted, and it remains lowered until the 30th day of observations.

$R_f/R_n$  index was calculated for additional objectification of the obtained data and estimation of preparation effect, where  $R_f$  is the factual amplitude of R tooth in the fixed lead (in mm), and  $R_n$  is that (in mm) of a normal size of R tooth for the fixed lead (fig. 4).

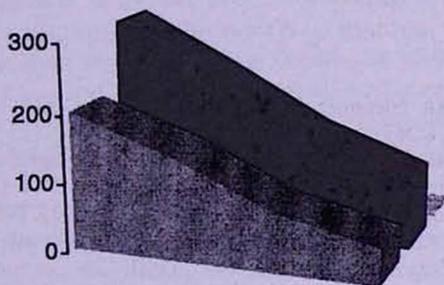


Fig. 4.  $R_f/R_n$  correlation in lead 4 by the end of the observations after EMI

As the presented data show, on the ECG of animals treated with MAK-4 the rise of this index was noted by the end of the observations, even up to one, i.e. the

amplitude of R tooth in the fixed lead (we took into consideration V4 lead, as the most optimal reflection of pathological process) is coming to normal state. In comparison with data of the control group  $R_f/R_n$  correlation index in the group of animals treated with MAK-4 witnesses to the effectiveness of the preparation and its positive effect on the infarcted area [10, 16, 24].

The interpretation of T tooth changes is rather difficult. Although it is a sensitive manifestation of ventricular repolarization, it lacks in large specificity due to myocardium ischemia. Usually definite parallelism is observed between the dynamics of RS-T segment

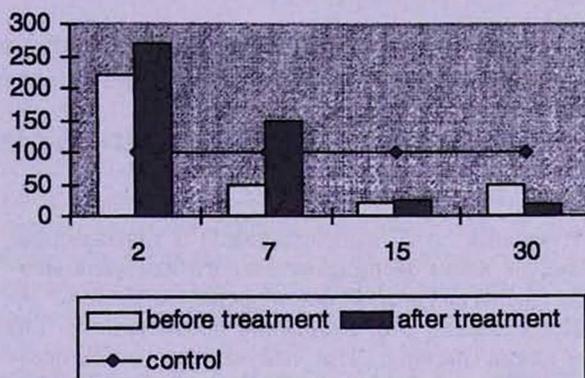


Fig. 5. Dynamics of the T tooth amplitude after EMI

reduction and the T tooth changes. The latter took place in our observations during the experiment as well (fig. 5). Negativeness of T tooth was mostly expressed in treated animals by the 15th day of EMI, with following considerable reduction of T tooth negativeness by the 30th day. In separate cases, an isoelectrical T tooth was observed by that term. The expressed negative T tooth on the 15th day of observations in the group of not treated animals reduced by the 30th day just in a small extent [21-23].

We connect the dynamics of T tooth mentioned above with the reduction of periinfarction zone ischemia and the improvement of blood supply in myocardium in the group of rats treated with MAK-4 preparation, in contrast to the control group of animals.

Summarizing our observations, we have come to the conclusion that Maharishi Amrit Kalash preparation exerts a positive therapeutic effect upon the infarcted area, promoting acceleration of repairing processes and improvement of the injured myocardium blood supply.

Поступила 06.03.02

## Սրտի էլեկտրասրտագրական փոփոխությունները սրտամկանի ինֆարկտի ժամանակ Մահարիշի Ամրիտ Կալաշի ազդեցության ժամանակ

Մ.Հ.Վարոսյան, Կ.Գ.Ադամյան

150 առնետների էլեկտրասրտագրական քանակական և որակական փոփոխությունների ուսումնասիրությունը ՄԱԿ-4-ի ազդեցության տակ սրտամկանի ինֆարկտի ժամանակ ի հայտ են բերել դրական տեղաշարժեր 2-, 7-, 15-, 30-րդ օրերին: Փորձատարական ինֆարկտից հետո 6%-ոց ՄԱԿ-4 լուծույթի

կերային հավելումը R, Q, RS-T և T առամիկների վրա ունեցել է բուժական ազդեցություն՝ արագացնելով ինֆարկտային օջախի ապաքինումը, միաժամանակ լավացնելով խանգարված պսակաձև արյան շրջանառությունը:

### Электрокардиографические изменения сердца под влиянием Маариши Амрит Калаша после инфаркта миокарда

М.А.Варосян, К.Г.Адамян

Изучались ЭКГ количественные и качественные изменения после экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) под воздействием препарата МАК-4.

Исследования ЭКГ изменений проводились у 150 крыс линии Вистар с ЭИМ, полученным путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии. ЭКГ записывали на 2, 7, 15 и 30-й дни после ЭИМ. Было оперировано 130 животных, из них 80 получали 6 % раствор МАК-4 в виде пищевой добавки, осталь-

ные служили контролем. Для оценки ЭКГ изменений нами использовались  $R_{лок}$ ;  $Q_{лок}$ ; подъем сегмента RS-T и его динамика; зубец T.

Результаты исследования показали, что МАК-4 в виде пищевой добавки оказывает положительное терапевтическое действие на очаг инфарктирования, способствуя ускорению репаративных процессов и улучшению кровоснабжения поврежденного миокарда.

### References

1. *Белингов Ю.Н., Мариев В.Ю., Орлова Я.А.* Кардиология, 1996 4:22.
2. *Белингов Ю.Н., Мариев В.Ю., Агеев Ф.Г.* Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М., 1997.
3. *Варосян М.А., Мартиросян М.Ф. и др.* Косм. биология и авиакосм. медицина, 1990, 6, с. 42.
4. *Варосян М.А.* Механизмы развития сердечной недостаточности. Вриван, 1992.
5. *Галаревский С.Р.* Кардиология, 1997, 37, 10, с. 88.
6. *Мариев В.Ю.* Кардиология, 1997, 37, 12, с. 4.
7. *Никитин Ю.П., Шабалин А.В., Кытманов А.В., и др.* Кардиология, 1997, 37, 9, с. 30.
8. *Anders J., Sharma H.S., Knoll R., Stahl J. et al.* Cardiovasc. Res., 1993, 27: 1 421.
9. *Cletand J.G.F., Bristow M.R., Erdinann E. et al.* Eur. Heart J., 1996, 17:1629.
10. *Edna H.G., Venneker, Willem J., Remme et al.* Cardiovasc. Drugs and Ther., 1994, 8: 211.
11. *Garg R., Jusuf S.* JAMA, 1995, 273:18, p. 1450.
12. *Ho K.K., Pinsky J.L., Kannel W.B., Levy D.* J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 22, 6A-1 3A.
13. *Jyki M., Lilleberg, Stig Sundberg, Taru Leikola-Pelho, Markku Nieminer S.* Cardiovas-c. Drugs and Ther., 1994, 8:263.
14. *Limbruno U., Petronio A.S., Amorosa G., Beglini R. et al.* Circulation, 2000, Feb. 8: 101 (5):491.
15. *Jong de Nico, Folkert J.* The Thor. Journ., 1995, 7/3.
16. *Katz A.M.* Cell. Clin. Cardiol., 1995, 18, IY 36-IY-44.
17. *Lindberg L.* Resuscitation, 2000, 43(2): 129.
18. *Mori H., Nakaya Y.* CV World Report, 1988, 1, 78.
19. *Marzilli M., Sambuceti G., Fedele S.L., Abbate A.* J. Am. Coll. Cardiol., 2000, Feb:35(2): 327.
20. *Serruys P.W., Fesc, Facc et al.* The Thor. Journ., 7, 3, August 1999, p. 8.
21. *Small Animal Surgery.* Ed: Colin Harvey E., Charles D. New-ton, Antony Schwarts J.B., Philadelphia, 1990.
22. *Spean J.A., Cornelissen A.J., Chanc, Dankelman J.* Am.J. Physiol. Heart Circ., 2000, Feb. 278(2): H 383.
23. *Schoder H., Silverman D.H., Campisi R., Karpman H. et al.* J. Nuel. Med., 2000 Jan. 41 (1): 11.
24. *Yenditti P., Masullo P., Agnisola C., Di Meo S.* Life Sci., 2000 Jan. 14;66 (8):697.
25. *Yuen J.L., Wu J., Nanna M. et al.* J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 21: 364 A.

## Флекаинидовый стресс-тест в диагностике ишемической болезни сердца

А.В. Аствацатрян

*Институт кардиологии им. Л.А. Оганесяна МЗ РА*

*375044 Ереван, ул. П. Севака, 5*

**Ключевые слова:** флекаинид, стресс-тест, проаритмия, ишемическая болезнь сердца, QRS

Известно, что часто повторяющиеся формы желудочковых экстрасистол (ЖЭС) являются независимым фактором риска желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, приводящих к внезапной смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Способность антиаритмиков подавлять ЖЭС является главным критерием выявления эффективности того или иного антиаритмика [2,3].

Исследование CAST было направлено на подтверждение гипотезы, согласно которой подавление ЖЭС уменьшает количество внезапных смертей в постинфарктном периоде [4], при этом основывались на данных предварительных результатов [5-9], свидетельствующих, что энкаинид, флекаинид и морицизин одинаково эффективны в подавлении ЖЭС. Выбор энкаинида и флекаинида обосновывался их известной способностью подавлять ЖЭС, а морицизин, не обладая столь высокой эффективностью, известен своей превосходной переносимостью больными [6-9]. Через 22 месяца было отмечено резкое повышение общей смертности и частоты случаев внезапной смерти (соответственно в 2,5 и 3,6 раза) среди больных, принимавших флекаинид и энкаинид, несмотря на эффективное устранение ЖЭС. Оказалось, что эти препараты обладают высокой проаритмической активностью, а именно: появление на фоне, казалось бы, фактически полного устранения ЖЭС желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, расширения комплекса QRS на ЭКГ, увеличение ЖЭС или увеличение парных экстрасистол [10,11]. Сумма ишемических эпизодов в обеих группах была приблизительно одинакова, а по некоторым показателям даже выше в группе плацебо (новый ИМ, нестабильная стенокардия). Было высказано предположение, что ишемический эпизод на фоне приема флекаинида и энкаинида приводит к фатальной аритмии и смерти, причем внезапная смерть была в 1,7 раза больше в группе больных с QИМ и в 8,7(!) раза больше в группе больных с не-QИМ [12,13]. Не менее удивительно также, что подобраны были больные с низким риском потенциальной аритмии и смерти от фатальной аритмии, а в результа-

те смерть от фатальной аритмии была неожиданно высокой в группе больных, получавших терапию, и низкой в группе плацебо [14,15]. Риск внезапной смерти увеличивался у больных с сердечной недостаточностью в анамнезе, леченных сердечными гликозидами, с диабетом, удлинением QRS сегмента на ЭКГ, плохим функциональным классом NYHA и низкой фракцией выброса [16]. Низкая фракция выброса и сердечная недостаточность рассматривались как факторы риска потенциальной проаритмии [17,18]. Высокая смертность была также у больных с большим количеством ЖЭС и высокой ЧСС, что наводит на мысль, что флекаинид и энкаинид проявляют свою аритмогенность в условиях ишемической или электрической нестабильности [19,20]. Замедление проводимости возбуждения были более выражены при учащенной ЧСС [21-24]. Пожилой возраст также повышал риск проаритмии и внезапной смерти [25,26].

Следует заметить, что результаты CAST отнюдь не доказали, что безусловное устранение всех видов аритмий в пост-ИМ периоде как-то влияет на выживаемость больных [27,28]. Сами инициаторы CAST, однако, не рискнули интерполировать полученные результаты на все антиаритмики, но антиаритмики группы IC получили негативную оценку исследователей [14]. Авторы пришли к заключению, что нельзя более считать асимптоматичную и малосимптоматичную аритмию безусловным фактором риска внезапной смерти, как это считалось ранее [29-33] и, тем более, подавлять такую активность антиаритмическими [34-42]. Впоследствии было предложено использовать все антиаритмики I группы исключительно у больных в пост-ИМ периоде с высоким риском смертности (15% в течение года) [43].

Результаты CAST были столь неожиданными, что вызвали бурю в кардиологических кругах. Вышло в свет множество публикаций "в свете результатов CAST", появилось даже такое понятие, как "ведение больных с желудочковыми аритмиями в пост-CAST-эру". Начали выдвигаться различные предположения относительно высоких показателей смертности в

группе больных, леченных флекаинидом и энкаинидом. Более того, Thomas Moore в своей книге "Смертельная медицина" ("Deadly Medicine") и на телевидении заявил, что "антиаритмики наводнили фармацевтический рынок и привели к такому количеству смертей, сопоставимых разве что с войной" [44]. Также выдвигались версии о нецелесообразности купирования каких-либо аритмий в постинфарктном периоде, а некоторые выдвинули предположение, что "с практической точки зрения в значительной степени потеряло смысл наблюдение экстрасистолии с помощью суточного мониторирования ЭКГ" [45].

Основываясь на результатах CAST, авторитетнейшие специалисты в области аритмологии [46-49] призывают кардиологов пересмотреть свое отношение к антиаритмикам, а Breithardt G. et al. призывают "изменить философию к антиаритмическому подходу на пороге XXI века" [50]. Споры продолжаются до сих пор с вовлечением специалистов ведущих кардиологических стран мира, однако на сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что назначение флекаинида и энкаинида в постинфарктном периоде противопоказано и подавлять эктопическую активность миокарда надо с большой осторожностью, устраняя особо опасные прогрессирующие, влияющие на гемодинамику желудочковые аритмии и только теми антиаритмическими препаратами, которые прошли "горнило" плацебо-контролируемых, слепых, мультицентровых исследований [51-70]. Может быть, главный смысл исследования CAST заключается в том, что подавление эктопической активности сердца не есть самоцель, и антиаритмики, призванные подавить эту активность, должны быть эффективны не только в данном плане, но и должны доказать свою абсолютную безопасность как при коротком, так и при длительном применении.

Один из главных путей проявления проаритмии – расширение комплекса QRS на ЭКГ, иногда сочетающийся с длительной или прерывистой желудочковой тахикардией. По всей вероятности, чем тяжелее и опаснее уже существующая аритмия у больного, тем больше у него риск возникновения проаритмии, особенно желудочковой [71], при этом довольно трудно сказать с определенностью, какие другие факторы могут способствовать проаритмии [72-78].

Ишемия способна вызвать при нагрузке явления, типичные для проаритмии, – расширение комплекса QRS на ЭКГ, усиливающееся при сопутствующей терапии антиаритмиками группы IC [79], при этом его расширение более чем на 15 мсек предсказывает возникновение потенциальной аритмии, риск которой практически полностью исчезает после реваскуляризации [80], а расширение комплекса QRS под действием флекаинида на пике нагрузки в пост-ИМ периоде говорит о высоком риске внезапной смерти [81-85].

Очень мало исследований посвящено влиянию флекаинида на расширение комплекса QRS во время стресс-теста [86-90]. И только в авторском исследовании впервые было предложено использовать проаритмический эффект флекаинида и расширение комплекса QRS на ЭКГ во время стресс-теста для диагностики ИБС [88].

В предложенной работе нами представлена модель использования стресс-теста с флекаинидом для диагностики ИБС, при сопоставлении полученных данных с результатами коронароангиографического исследования. Основываясь мы будем на феномене расширения комплекса QRS, как проявлении проаритмического эффекта флекаинида на пике нагрузки.

## Материал и методы

Проведено 268 эргометрических исследований – ВЭМ или тредмил по стандартному протоколу ВОЗ (187 – мужчин, 81 – женщина, средний возраст  $44,7 \pm 12$  лет). Этот контингент составил группу без флекаинида. Затем этой же группе больных через 5-7 дней был проведен повторный стресс-тест через 2,5 ч после приема флекаинида (400 мг/день per os) с целью выявления его потенциального проаритмического эффекта. Эти больные были объединены в группу с флекаинидом. Проаритмия считалась выявленной, если на фоне приема флекаинида имелось 25% расширение комплекса QRS от первоначального [22,86].

Диагноз ИБС поставлен на основании клинико-анамнестических данных и выверен коронароангиографическим исследованием. С целью сохранения объективности – "слепоты" эксперимента результаты флекаинидового стресс-теста были неизвестны специалистам, проводящим коронароангиографию.

Причины обращения к кардиологу: боли в области груди неясной этиологии (n-139), подскок АД (n-24), аритмия (n-19), одышка (n-11), бессонница (n-9), эмоциональная лабильность (n-9), головокружение (n-8), выраженная слабость (n-3), тошнота (n-2).

У 25 исследуемых в покое как с флекаинидом, так и без него наблюдались на ЭКГ аномалии реполяризации по типу уплощения сегмента ST, у 11 – признаки гипертрофии левого желудочка, у 7 – неполная блокада левой ножки пучка Гиса, у 7 – полиморфные аритмии, у 4 – неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

## Результаты и обсуждение

Практически идентичны стетакустические, функциональные и циркуляторные аномалии, выявленные при проведении стресс-теста с флекаинидом и без не-

го, за исключением возникновения тошноты (6 случаев против 2 на фоне приема флекаинида).

ЭКГ-аномалии, выявленные в покое и/или при проведении стресс-теста с флекаинидом и без него, не выявили достоверных отличий за исключением расширения комплекса QRS (в скобках приведены данные с флекаинидом): аномалии реполяризации – 107 (110),  $p > 0,05$ ; признаки гипертрофии левого желудочка – 11 (11); электрическая нестабильность сердца в покое – 7 (5); неполная блокада левой ножки пучка Гиса – 7 (7); неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 4 (4); полная блокада правой ножки пучка Гиса – 3 (3); расширение комплекса QRS = 25% – 4 (31),  $p < 0,001$ ; увеличение зубца R – 29 (31),  $p > 0,05$ ; уменьшение зубца R – 11 (11); увеличение зубца Q: 14 (14); уменьшение зубца Q: 11 (11). Анализ показателей центральной и периферической гемодинамики во время покоя и стресс-теста в группе контроля и на фоне терапии флекаинидом не выявил значимых статистических изменений по основным показателям.

Коронароангиографически было выявлено 74 больных с ИБС. Гемодинамически значимый стеноз коронарных сосудов (70%), выявленный коронароангиографией, показал следующую частоту поражения коронарных артерий: передняя нисходящая (передняя межжелудочковая) ветвь левой ишемической артерии–35; огибающая ветвь левой ишемической артерии–18; правая коронарная артерия–31 случай. При

этом однососудистое поражение коронарных артерий встречалось в 32, двухсосудистое–29, трехсосудистое в 13 случаях.

Флекаинидовый стресс-тест верно выявил ИБС в 69 случаях, ошибся в 12 (чувствительность – 93,2%); правильно отверг ИБС в 182 случаях, ошибся в отрицании в 5 (специфичность – 93,8%). При этом следует отметить, что чувствительность и специфичность обычного стресс-теста – 70 и 80% [91–93]. У 12 больных с расширением комплекса QRS и без ИБС впоследствии наблюдалась электрическая нестабильность сердца, 5 были госпитализированы по поводу пробежек желудочковых аритмий. Больные с положительным тестом получили адекватную терапию, причем больные, принимавшие бета-блокаторы, практически не имели существенных аритмических отклонений.

Относительный риск заболеть в группе с положительным тестом, по сравнению с группой с отрицательным тестом – 32,7%. Предсказательная ценность положительного теста – 85,2%. Флекаинид демаскирует расширение комплекса QRS как у больных ишемической болезнью сердца, так и у больных с функциональными жалобами без нее, что помогает выявить больных с высоким риском опасных аритмий.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что флекаинидовый стресс-тест является простым, надежным и достаточно информативным методом диагностики ИБС.

Поступила 19.05.02

## Ֆլեկաինիդի ծանրաբեռնվածության փորձը և սրտի իշեմիկ հիվանդությունը

Ա.Վ. Աստվատսրյան

Ներկայումս հայտնի են մի քանի մեծ հետազոտություններ՝ նվիրված հակաառիթմիկ դեղամիջոցների (ՀԱԴ) օգտագործմանը սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) ժամանակ և նրանց ազդեցությանը մահացության վրա, ըստ որում նշվում է, որ չափազանց հազվադեպ է նկատվում մահացության հավաստի իջեցում: Ավելին՝ հայտնաբերվել է որոշակի մահացության ան ՀԱԴ և հատկապես Ֆլեկաինիդի առիթմիկ ազդեցության պատճառով: Շատ հարցեր դեռևս մնում են չպարզաբանված՝ օր. նույնն է արդյոք Ֆլեկաինիդի առիթմիկ ազդեցությունը առողջների և ՄԻՀ-ով հիվանդների մոտ, ազդում է արդյոք ծանրաբեռնվածության փորձը (ԾՓ) Ֆլեկաինիդով առաջացված առիթմիայի վրա և կարելի է արդյոք QRS կոմպլեքսի լայնացումը ԾՓ-ի ժամանակ ոգտագործել որպես ՄԻՀ ախտորոշման ցուցանիշ:

Աշխատանքի նպատակն է՝ օգտագործելով կորոնարանոցագրաֆիայի տվյալները ստուգել առաջարկված Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը: Հետազոտվել է 268 հիվանդ առիթմիկ ցավերով վիճելի ԾՓ-ով: Կրկնակի ԾՓ անցկացվել է 5-7 օր հետո՝ օրական 400 մգ. Ֆլեկաինիդ per os ընդունելու Ֆոնի վրա: Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը որական եթե նկատվել է QRS կոմպլեքսի լայնացում 25% սկզբնականի համեմատ: Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը ցուցաբերել է հետևյալ տեղեկատվություն՝ 93.2% զգայունությունը, 93.8%, սպեցիֆիկությունը, հիվանդության համեմատական վտանգը՝ 32.7%, կանխատեսման արժեքը՝ 85.2%:

Այսպիսով՝ Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը հանդիսանում է պարզ, հուսալի և բավականին արժեքավոր մեթոդ ՄԻՀ ախտորոշելու համար:

## Flecainide stress test at diagnostics of ischemic heart disease

A.V. Astvatsatrian

The article deals with the questions concerning the effects of flecainide (F) on some indices of cardiac func-

tion of patients with IHD. 268 patients with atypical chest pains and controversial treadmill test (TMT) results

were subjected to an additional TMT preliminarily taking 400 mg of F per os, 2,5 hrs before it. All patients underwent coronary angiography. None of the patients had left ventricular outflow tract obstruction on EchoCG at rest and exercise.

## Литература

1. Podrid P.J., Lampert S., Graboyes T.B., Blatt C.M., Lown B. Am. J. Cardiol., 1987, 59, E38-E44.
2. Meinertz T., Zehender M., Hohnloser S.H. Z. Kardiol., 1992, 81 Suppl 4: 145.
3. Morganroth J. Am. J. Cardiol., 1993 Aug 12; 72 (4): 3A-7A.
4. Preliminary report. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Eur. Heart J., 1989, Aug 10; 32(6): 406.
5. Wyse D.G., Morganroth J., Ledingham R. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 Apr; 23(5): 1130.
6. Cardiac Arrhythmias Pilot Study (CAPS) Investigators. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 501.
7. Haakenson C., Akiyama T., Hallstrom A., Sather M.R. FASHP for the CAPS Investigators. Control Clin Trials, 1996 Aug; 17(4): 294.
8. Greene H.L., Richardson D.W., Barker A.H., Roden D.M. et al. Am. J. Cardiol., 1989 Jan 1, 63 (1):1.
9. Herre J.M., Titus C., Oeff M., Eldar M. et al. Ann. Intern. Med., 1990 Nov 1; 1990; 113(9): 671.
10. Denes P., Sherif N., Katz R. et al. Am. J. Cardiol., 1994 Aug 1; 74(3): 216.
11. Denes P., Gillis A.M., Pawitan Y. et al. Am. J. Cardiol., 1991 Oct 1; 68(9): 887.
12. Roden D.M. Am. J. Cardiol., 1996 Aug 29; 78 (4A): 12.
13. Lazzara R. Am. J. Cardiol., 1996 Aug 29; 78(4A): 28.
14. Pratt C.M. Am. J. Cardiol., 1990 Jan 16; 65(4): 1B.
15. Pratt C.M., Moye L.A. Am. J. Cardiol., 1990 Jan 16; 65(4): 20B.
16. Capone R.J., Pawitan Y. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1991 Nov 15; 18(6): 1434.
17. Hallstrom A., Pratt C.M., Greene H.L. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995 May; 25(6): 1250.
18. Hallstrom A.P., Anderson J.L., Carlson M. et al. Am. Heart J., 1995 Jul; 130(1): 71.
19. Anderson J.L. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1995 Oct; 6(10 Pt 2): 880.
20. Anderson J.L. Am. J. Cardiol., 1992 Aug 20; 70(5): 11A.
21. Campbell T.J., Vaughan-Williams M.E. Cardiovasc. Res., 1983; 17: 251.
22. Ranger S., Talajic M., Lemery R., Roy D., Nattel S. Circulation, 1989 May; 79(5): 1000.
23. Vaughan-Williams M.E. J. Clin. Pharmacol., 1984: 24: 129.
24. Vaughan Williams E.M. J. Clin. Pharmacol., 1991 Feb; 31(2): 123.
25. Akiyama T., Pawitan Y., Campbell W.B. et al. J. Geriatr. Soc., 1992 Jul; 40(7): 666.
26. Akiyama T., Pawitan Y., Greenberg H. et al. Am. J. Cardiol., 1991 Dec 15; 68(17): 1551.
27. Epstein A.E., Bigger J.T. Jr., Wyse D.G. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1991 Jul; 18(1): 14.
28. Epstein A.E., Hallstrom A.P., Rogers W.J. et al. JAMA, 1993 Nov 24, 270(20): 2451.
29. Bigger J.T. Jr. Cardiovasc. Drugs Ther., 1990 Jun; 4(3): 657.
30. Bigger J.T. Jr. Am. J. Cardiol., 1990 Feb 20; 65(8): 3D-10D.
31. Bigger J.T. Jr. J. Am. Coll. Cardiol., 1990 Jan; 15 (1): 243.
32. Bigger J.T. Jr., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Fleiss J.L. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 Mar 1; 23(3): 733.
33. Mukharji J., Rude R.E., Poole W.K. et al. Am. J. Cardiol., 1984; 54: 31.
34. Collaborative Group. Lancet, 1971; 2: 1055.
35. Hugenholtz P.G., Hagemeyer F., Lubsen J., Glaxer B. et al. In: Sandoe E., Julian D.G., Pell J.W., eds. Management of ventricular tachycardia: role of mexiletine. Amsterdam, 1978, p. 572.
36. Peter T., Ross D., Duffield A. et al. Br. Heart J., 1978; 40: 1356.
37. Bastian B.C., Macfarlane P.W., McLaughlin J.H., et al. Am. Heart J., 1980; 100: 1017.
38. Chamberlain D.A., Jewitt D.E., Julian D.G. et al. Lancet, 1980; 2: 1324.
39. Furberg C.D. Am. J. Cardiol., 1983; 52: 32C.
40. IMPACT Research Group. J. Am. Coll. Cardiol., 1984; 4: 1148.
41. Vlay S. Am. Heart J., 1985; 110: 904.
42. Gottlieb S.H., Achuff S.C., Mellits E.D. et al. Circulation, 1987; 75: 792.
43. Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q. Drugs. Aging, 1998 Jul; 13(1): 51.
44. Anderson J.L., Pratt C.M., Waldo A.L., Karagounis L.A. Am. J. Cardiol., 1997 Jan 1; 79(1): 43.
45. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Кардиология, 1993, 1, с.7.
46. Singh B.N., Wellens H.J. J. Mt. Kisco. NY, Futura Publishing, 1994; 1.

47. Singh B.N., Lazzara R. Amer. J. Cardiol., 1996; 78 (suppl 4A): 1.
48. Penelope A.B. Am. J. Cardiol., 1996, 78(suppl 4A): 4.
49. Dan M.R. Amer. J. Cardiol., 1996; 78(suppl 4A): 12.
50. Breithardt G., Haverkamp W., Bocker D., Borggrefe M. Rev. Port. Cardiol., 1998 Dec; 17 (12): 981.
51. Schupfer C., Gertsch M. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 1996 May 14; 85(20): 647.
52. Gertsch M. Schweiz. Med. Wochenschr., 1996 Apr 6; 126(14): 566.
53. Camm A.J., Kautzner J. Can. J. Cardiol., 1996 Apr; 12 Suppl B: 9B-19B.
54. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1996 Aug 20; 93(17): 9270.
55. Kellen J.C., Ettinger A., Todd L., Brezsnayak M.L. et al. Am. J. Crit Care., 1996 Jan; 5(1): 19.
56. Ito K., Nagafuchi K., Taga A., Yorikane R., Koike H. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996 Mar; 27(3): 355.
57. Chorro F.J., Sanchez Munoz J.J., Sanchis J. et al. J. Electrocardiol., 1996 Oct; 29(4): 319.
58. Kuga K., Sugishita Y. Class I antiarrhythmic drugs. Nippon. Rinsho., 1996 Aug; 54(8): 2110.
59. Obias Manno D., Friedmann E., Brooks M.M., Thomas S.A. et al. Ann. Epidemiol., 1996 Mar; 6 (2): 93.
60. Zimmermann M. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 1996 Apr 30; 85(18): 604.
61. Anderson J.L., Karagounis L.A., Stein K.M. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 Jul; 30(1): 226.
62. Campbell R.W. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1996 Oct; 7(10): 1008.
63. Alessie M.A., Wijffels M.C., Dorland R. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1998 Aug; 9(8 Suppl): S69.
64. Every N.R., Hlatky M.A., McDonald K.M. et al. Am. J. Cardiol., 1998 Sep 1; 82(5): 683-5, A8.
65. Naccarelli G.V., Wolbrette D.L., Dell'Orfano J.T., et al. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1998 Aug; 9 (8): 864.
66. Pritchett E.L. Pacing. Clin. Electrophysiol., 1998 Jul; 21(7): 1457.
67. Ishikawa K. J. Cardiol., 1998 Feb; 31(2): 115.
68. Valdes R. Jr., Jortani S.A., Gheorghide M. Clin. Chem. 1998 May; 44(5): 1096.
69. Kobayashi K., Nakajima M., Chiba K., Yamamoto T. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 Apr; 45(4): 361.
70. Waldo AL., Prystowsky E.N. Am. J. Cardiol., 1998 Mar 12; 81(5A): 23C.
71. Fauchier J.P., Babuty D., Fauchier L., Cosnay P. Arch. Mal. Couer., 1992; 85: 891.
72. Brugada P., Wellens H.J.J. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 1108.
73. Minardo J.D., Hegger J.J., Miles W.M., Zipes D., Prystowsky E.N. Eur. Heart J., 1988; 319: 251.
74. Podrid P.J. Eur. Heart J., 1989; 10 (suppl E): 66.
75. Slater W., Lampert S., Podrid P.J. et al. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 349.
76. Kennedy H. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 1108.
77. Kudenchuk P.J., Kron J., Walance C., McAnulty J.H. Am. J. Cardiol., 1990; 65: 446.
78. Kudenchuk P.J., Halperin B., Kron J., Walance C.G. et al. Am. J. Cardiol., 1993 Dec 15; 72(18): 1400.
79. Sadanaga T., Ogawa S. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 May; 23(6): 1378.
80. Berntsen R.F., Gjestvang F.T., Rasmussen K. Am. Heart J., 1995 Mar; 129(3): 542.
81. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1998 Jul; 31(5): Abstract N 91.
82. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L., Gharibgeanian A.Z. Abstract 202. Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. Heart Disease, 1999; 1(1), 51.
83. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. Abstracts of the ETP, Oct 7-9, 1999.
84. Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatrian A.V., Gharibgeanian A.Z. Abstract 571. Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. J. of Heart Disease, 1(1); 143.
85. Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatrian A.V., Gharibgeanian A.Z. Abstract 243, Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. J. Heart Disease, 1(1); 61.
86. Anastasiou-Nana M.I., Anderson J.L., Stewart J.R., Crevey B.J. et al. Am. Heart J. 1987; 113: 1071.
87. Аствацатрян А.В. Стресс-тест – проба для выявления потенциального проаритмического эффекта флекаинида. Лекарства и медицина, Ереван, 1999, 1, с. 49.
88. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. Abstracts of Papers presented at the 8th International Symposium on Cardiovascular Pharmacotherapy, Amsterdam, March 28-April 1; 1999; 66.
89. Cantor A., Goldfarb B., Aszodi A., Battler A. J. Electrocardiol., 1998 Jan; 31(1): 9.
90. Alcidi L., Locchi F., Morace G. G. Ital. Cardiol., 1998 Jan; 28(1): 29.
91. Brawnwald E. et al. Heart disease. 3 ed., Philadelphia, 1988.
92. Broustet J.P., Douard H. Epreuve d'effort (Atlas de pratique cardiologique). CIBA-GEIGY, Paris, France, 1990.
93. Bounhoure J.P. et al. Apres l'Infarctus Bristol-Myers Squibb. Paris, 1993.

## Сравнительный анализ результатов открытой и эндоваскулярной хирургической коррекции вторичного дефекта межпредсердной перегородки

А.Г. Зараелян, В.Д. Танопоулос

*ЕрГМУ им. М. Гераци, детская больница, "Aghia Sophia", Афины, Греция  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** ВДМПП, эндоваскулярная хирургия, кардиохирургия, внутрисердечные протезы, аритмия, резидуальный шунт, осложнения

Эндоваскулярное хирургическое закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки (ВДМПП), являясь менее инвазивной альтернативой хирургической коррекции на открытом сердце, сегодня претендует стать одним из стандартных методов ее лечения [1, 2, 4, 6, 13, 14, 16, 20]. Кроме того, транскатетерный эндоваскулярный метод лечения ВПС является основным выбором больных, общее тяжелое состояние которых значительно повышает риск хирургического метода лечения на открытом сердце [6, 12–14].

Хотя хирургическая коррекция ВДМПП на открытом сердце проводится уже много лет при весьма низкой интраоперативной смертности, однако даже сегодня она сопровождается высоким процентом интра- и постоперационных осложнений. Одним из основных недостатков открытого хирургического метода коррекции является постгеморрагический шрам, являющийся не только косметическим дефектом, но и причиной реопераций, особенно в случае его постоперационного воспаления (1,63%) [3]. К недостаткам открытого хирургического метода коррекции ВДМПП относят также "посткардиотомический синдром" и необходимость использования аппарата искусственного кровообращения с наличием специфических осложнений, длительной искусственной вентиляции легких (2,3±5,3 дня) [8], службы интенсивной терапии и реанимации (3,6±7,3 дня), обуславливающей высокие финансовые расходы [8], длительного постоперационного ухода, значительно увеличивающего количество койко-дней оперированных больных [3] и долгого медикаментозного лечения на дому с ежегодным медицинским контролем и диспансерного наблюдения (5–7%) кардиооперированных больных [17]. Кроме того, вероятность обострения некардиогенных заболеваний после кардиохирургии [9], необходимость кардиологических или других реопераций (26,3–27%) кардиохирургических больных [8, 11] обуславливают

высокую себестоимость кардиохирургии и значительно снижают эффективность лечения.

Как отмечают Berger F. и соавт. [3], в среднем число койко-дней больных, подвергнутых кардиохирургической коррекции ВДМПП составляет 8 дней, в то время как при транскатетерной эндоваскулярной коррекции ВДМПП – 3 дня при наличии более высокого процента осложнений после хирургической коррекции и почти одинаковой эффективности обоих методов (98% окклюзионный эффект) [3]. В наших исследованиях число койко-дней в среднем составляло 2–3 дня, что обеспечивало значительную финансовую экономию.

Как указывалось выше, согласно литературным данным, после кардиохирургической коррекции ВДМПП процент осложнений (интра- и постоперационных) значительно выше, чем после его эндоваскулярной транскатетерной коррекции Amplatzer окклюдером (11,5–12%) [21]. Так, по данным французского кардиохирургического центра Marie-Lamelongue [5], после кардиохирургической коррекции 1006 больных с ДМПП смертность составила 0,5%. В структуре причин смертности (60%) 0,3% из всех оперированных больных составляла смертность в связи с катастрофически низким сердечным выбросом, 0,1% – с отеком легких и 0,1% – в связи с легочной гипертензией в постоперационном периоде. По данным Geissler H.J. и соавт. [8], синдром низкого сердечного выброса был зарегистрирован у 3,7% оперированных больных, легочная недостаточность – у 5,8%, постоперационная почечная недостаточность – у 4,4% и постоперационные кровотечения – у 7,3% больных.

Bousaada R. и соавт. [5] у 38,1% больных отмечают различного характера постоперационные осложнения, подразделенные на группы: 1 – у 27,9% оперированных больных отмечались малые преходящие осложнения (67,5% от общего числа); 2 – у 4,1% оперированных больных отмечались значительные преходящие

осложнения (14,4% от общего числа); 3 – у 2,9% оперированных больных отмечались малые, но вызывающие последствия осложнения (6,5% от общего числа); 4 – у 1% оперированных больных отмечались значительные осложнения, вызывающие необратимые последствия (2% от всех послеоперационных осложнений). Среди основных малых преходящих послеоперационных осложнений 43,1% составляли респираторные нарушения (12%), 34,2% – различного характера аритмии (9,5%) и 22,8% – перикардиальный выпот (6,4%). Среди значительных, но преходящих осложнений 53,6% составляла сердечная недостаточность (2,2%), 29,3% – различного характера выраженные нарушения ритма сердца (1,2%), 17,1% – различные неврологические нарушения (0,7% оперированных больных). Среди малых, но стойких осложнений авторами отмечаются различного характера аритмии – 2,9% оперированных больных. Некоторыми авторами в эту группу включаются также аортальная недоста-

точность (3,6%) и пролапс митрального клапана (12,1%) [15]. В группе значительных и стойких послеоперационных осложнений 40% составляют неврологические нарушения (0,4%) и 60% – кардиологические нарушения, в том числе медикаментозно не купируемые аритмии (0,6%) (рис. 1), в то время как по данным мультицентра испытаний внутрисердечных протезов [21], после эндоваскулярной коррекции сердца малые и транзистные осложнения составляют 10,1%, а большие, но транзистные осложнения – всего 1,6%. Причем, после транскатетерной коррекции у 2,6% больных отмечаются осложнения, обусловленные сосудистым компонентом (сосудистый доступ для транскатетерного вмешательства), и только у 0,9% больных отмечались кардиологические осложнения [21]. Однако необходимо отметить, что основная часть осложнений после терапевтической катетеризации попадает на возрастную группу новорожденных и детей до года жизни (25,6%) [21] (рис 1).

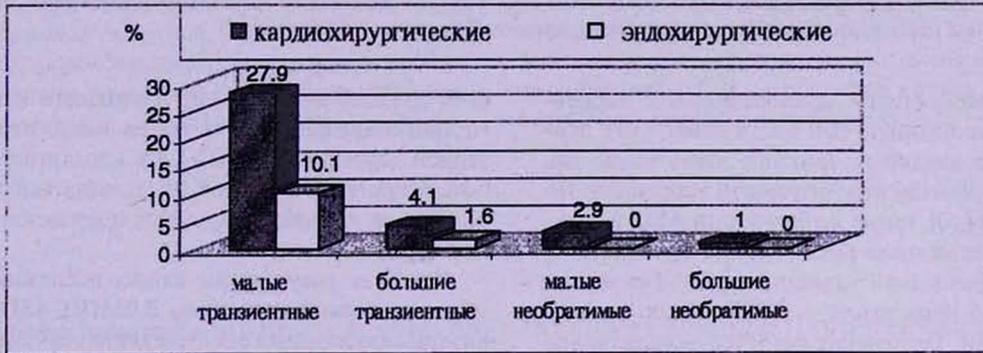


Рис. 1. Сравнительная характеристика различных групп осложнений, возникающих после кардиохирургической и эндохирургической коррекции ВДМПП.

Как было отмечено, из больных, подвергнутых кардиохирургической коррекции, около 2,8% были подвергнуты реоперации в связи с различными некардиологическими послеоперационными осложнениями (воспаление операционной раны, косметический дефект, прободение язвы и т.д.) [5]. Согласно данным Нусин В. и соавт. [11], из 2250 детей, прооперированных по поводу ВПС, 27% были реоперированы по различным причинам. Из всех оперированных детей около 7,7% были реоперированы по поводу резидуальных послеоперационных дефектов, из которых 2,1% составляли больные с резидуальным шунтом (0,5% всех оперированных больных). Около 0,3% больных были реоперированы по поводу резидуальных или спровоцированных открытой хирургической коррекцией порока аритмий. Среди основных причин, в результате которых больные были реоперированы, авторами

отмечаются также паралич диафрагмы (0,3%), хилоторакс (0,6%) и другие экстракардиальные причины (1,1% всех оперированных больных) [11]. Необходимо отметить, что реоперации в кардиохирургии ВПС представляют не только сложную техническую проблему, но и имеют большое негативное прогностическое значение как для выживаемости и продолжительности жизни больных, так и для высокого процента интра- и послеоперативных осложнений, что является одним из значительных недостатков хирургического метода коррекции перед транскатетерным.

Как видно из приведенных литературных данных, одним из основных осложнений после хирургической коррекции ВДМПП является нарушение ритма сердца по типу различной степени нарушения процессов внутрисердечной возбудимости и проводимости. Так, по данным Pilosoffi V. и соавт. [15], после хирургиче-

ской коррекции ВДМПП у 2/3 больных была зарегистрирована различной степени блокада ПНПГ (66,7%), а у 8,5% больных – атриовентрикулярная блокада. Кроме того, после хирургической коррекции ВДМПП регистрируется также высокий процент нарушения внутрисердечной возбудимости (95,1%), в которой

основную часть составляют суправентрикулярная экстрасистолия (43%), дисфункция синусового узла (23,5%) и несколько меньшую часть – желудочковая экстрасистолия (11,1%). Дополнительно к этому еще у 17,5% оперированных больных тест с физической нагрузкой выявил скрытую СВЭ и ЖЭ.



Рис. 2. Сравнительная характеристика аритмий как осложнений, возникающих после кардиохирургической и эндоваскулярной транскатетерной коррекции ВДМПП (данные литературы и собственных исследований).

После эндоваскулярной транскатетерной коррекции ВДМПП, как показано Hill S.L. и соавт. [10], процент различного характера аритмий значительно ниже, чем после открытой хирургической коррекции. По данным авторов [10], после имплантации ASO у больных с ВДМПП изменения ритма сердца отмечались у 10% больных, различной степени нарушения атриовентрикулярного проведения – у 3 больных, различной локализации экстрасистолия (преимущественно суправентрикулярная) – у 63% больных, причем в 7,7% случаев она была зарегистрирована исходно, до процедуры имплантации протеза (рис 2.).

Из данных Szkutnik M. и соавт. [18], проведших сравнительный анализ изменений вариаций частоты сердечных сокращений после кардиохирургической и эндоваскулярной транскатетерной коррекции ASO ВДМПП следует, что после кардиохирургической коррекции ВДМПП отмечается более выраженное снижение вариации частоты сердечных сокращений, чем после имплантации ASO. Причем, как отмечают авторы [18], показатели HRV (SDNN, SDANNindex, SDNNindex, rMSSD-pNN<sub>50</sub>) после транскатетерной коррекции ВДМПП ASO не только выше идентичных показателей после хирургической коррекции дефекта, но значительно и достоверно выше своих исходных уровней, зарегистрированных до окклюзии дефекта. Данный факт авторы объясняют более выраженной дисрегуляцией анатомической системы сердца после открытой хирургической коррекции ВДМПП, обусловленной не только непосредственно хирургиче-

ской травмой миокарда, но и влиянием искусственного кровообращения, в то время как после транскатетерной коррекции ВДМПП ASO достигается одинаковый, а иногда и больший окклюзионный эффект (98–98,5%), не сопровождающийся повреждением сердечной ткани.

Согласно результатам наших исследований, после транскатетерной коррекции ВДМПП ASO нарушение внутрисердечного проведения по типу БПНПГ отмечалось у 31,5% больных из исходно зарегистрированных 51,8% больных, нарушение атриовентрикулярного проведения – у 1,85% из исходно зарегистрированных 5,6% больных и нарушение внутрисердечной возбудимости по типу экстрасистолий различной локализации – у 11,1% из исходно зарегистрированных 16,7% больных. Таким образом, вследствие имплантации ASO не только у больных с исходно нормальной ЭКГ картиной не возникало каких-либо нарушений ритма и проводимости, но и у значительного процента больных (29,65%) с исходными нарушениями ритма и проводимости (как следствие перегрузки правых отделов сердца) эти нарушения исчезали.

Согласно литературным источникам, после открытой хирургической коррекции ВДМПП [15] у 7% больных сердечно-грудной индекс остается повышенным и составляет более 0,56, в то время как после транскатетерной коррекции ASO он остается высоким только у 0,8 – 1% больных [21]. Исследования сократительной функции сердца и гемодинамики после хирургической и транскатетерной коррекции ВДМПП

показали, что после хирургической коррекции у 11% больных соотношение диаметров правого и левого желудочков колеблется между 0,5–0,6, а у 15% больных сохраняется парадоксальное движение МЖП и у 42% больных – нейтральный тип движения МЖП, в то время как после транскатетерной коррекции ВДМПП соотношение диаметров правого и левого желудочков почти у всех больных возвращается к своим возрастным нормативам, а парадоксальное или нейтральное движение МЖП не регистрируется ни у одного больного [21].

Представляют интерес также литературные данные об иммунологических сдвигах после кардиохирургической и эндоваскулярной транскатетерной коррекции ВДМПП. По данным литературы [19], после открытой хирургической коррекции ВДМПП часто возникает постоперационное осложнение, известное под названием "посткардиотомический синдром", которое сопровождается острым лейкоцитозом, нейтрофилией, массивным выбросом иммунных стимуляторов (повышение интерлейкинов -6 и -8 и иммуносупрессивных цитокинов (IL-10), а также активацией комплемента, что свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса. Кроме того, аппарат искусственного кровообращения, под которым проводится хирургическая коррекция ВДМПП, индуцирует повреждение миокарда. Идентичные исследования

авторов [19], проведенные у больных с ВДМПП, подвергнутых транскатетерной коррекции ASO, показали, что ни один из вышеперечисленных признаков острого иммунного ответа, характерного для открытой хирургической коррекции дефекта, не регистрируется. Так, на 3-й день после открытой хирургической коррекции ВДМПП уровень тропонина I составлял 50 нг/мл, в то время как после имплантации ASO его уровень составлял всего лишь 4 нг/мл (в контрольной группе он отсутствовал). Как заключают авторы [19], после имплантации ASO изменения иммунной системы весьма незначительны и ассоциированы с минимальной травмой и незначительным процессом воспаления, обусловленным сосудистым доступом вмешательства, которые ни в коей мере не отражают синдром "инородного тела" и несравнимы со степенью травмы после хирургической коррекции ВДМПП [19].

Описанная сравнительная характеристика типов и степеней осложнений после открытого хирургического и эндоваскулярного транскатетерного (ASO) метода коррекции ВДМПП при наличии почти одинаковой окклюзионной эффективности обоих методов показывает, что сегодня транскатетерный метод эндоваскулярной хирургии ВДМПП Amplatzer протезом может рассматриваться как реальная, эффективная, безопасная и менее агрессивная альтернатива открытому хирургическому методу.

Поступила 12.04.01

## Միջնախասարգային միջնապատի երկրորդային դեֆեկտի վիրաբուժական և տրանսկատետերային շտկման արդյունքների համեմատական վերլուծություն

Ա.Ն. Զարայելյան, Վ.Դ. Թանոպոլոս

Միջնախասարգային միջնապատի երկրորդային դեֆեկտի վիրաբուժական և տրանսկատետերային շտկման արդյունքների համեմատական վերլուծությունը ըստ գրականության տվյալների և մեր հետազոտությունների արդյունքների ցույց տվեց, որ վիրաբուժական շտկմանը բնորոշ են չորս խմբի հիմնական բարդություններ: Այդ բարդությունների մեջ առաջին տեղն են զբաղեցնում ամիթրիաները և սրտի ցածր կծկողականությունը, որոնք շատ ցածր տոկոս են կազմում տրանսկատետերային շտկումից հետո: Հետվիրաբուժական ինունային փուլի վարդապատումները արտահայտում են սուր տրավմային բնորոշ տեղաշարժեր, որոնք հատուկ չեն տրանսկատետերային բուժմանը: Հետվիրահատական բարդությունների

հետևանքով առաջանում է հիվանդների ինտենսիվ խնամքի, հիվանդանոցային մահճակալ-օրերի երկարացման և հաճախ՝ երկարատև հետվիրահատական բուժման անհրաժեշտություն, որոնք բարձրացնում են ոչ միայն հիվանդի, այլ նաև հիվանդանոցի ֆինանսական ծախսերը, ինչը բնորոշ չէ տրանսկատետերային բուժմանը: Այսպիսով, միջնախասարգային միջնապատի երկրորդային դեֆեկտի էնդովասկուլար վիրաբուժական տրանսկատետերային շտկումը Amplatzer փակիչով անվտանգ, արդյունավետ, քիչ բարդություններով ուղղելիցվող և ֆինանսապես մատչելի ռեալ այլընտրանք է նրա բաց վիրաբուժական շտկմանը:

## Comperative analysis of secundum atrial septal surgical and transcatheter correction results

A.G.Zarayelyan, V.D.Thanopoulos

Comperative analysis of the results of secundum ASD surgical and transcatheter corrections with Amplatzer septal occluder according literature review and own experience has shown that after the surgical one there may occur four main groups of complications, including both cardiac and extracardiac ones. Among them the first place belongs to arrhythmias and low contractility function, which are rather rare after SASD transcatheter correction. Immunological changes after surgery show acute trauma and cardiac tissue damage, which is not typical of transcatheter correction of ASD with Amplatzer

device. After surgical correction of SASD the high percent complications lead to higher expenses for the patients than for those after interventional catheterization.

Besides, the hospital stays duration with the high financial costs of cardiac surgery patients' intensive care is much higher than for patients after transcatheter correction of SASD. Transcatheter endovascular surgical occlusion of SASD with Amplatzer septal occluder is safe, effective, has less complications and is a real alternative for its 'open heart' surgical correction.

### Литература

1. Arora R., Kalra G.S., Singh S., Passey R. et al. Indian Heart J. 1999 May-Jun; 51(3):289.
2. Berger F., Ewert P., Bjornstad P.G. et al. Cardiol. Young, 1999 Sep; 9(5):468.
3. Berger F., Vogel M., Alexi-Meskishvili V., Lange P.E. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1999 Oct; 118(4):674-8.
4. Bjornstad P.G., Thaulow E., Smevik B. et al. Tidsskr. Nor. Laegeforen., 1997 Aug 30; 117(20):2961.
5. Boussaada R., Petit J., Houyel L. Cardiol. Young, Association of European Pediatric Cardiology. XXXV Annual General Meeting. Strasbourg, 14-17 June. 2000, p.10.
6. Cowley C.G., Lloyd T.R. Curr. Opin. Pediatr., 1999 Oct; 11(5):425.
7. Durongpisitkul K., Soongswang J., Laohaprasitiporn D., Nana A. J. Med. Assoc. Thai., 2000 Sep; 83(9):1045.
8. Geissler H.J., Sudkamp M., Nowak J., de Vivie E.R. Z. Kardiol., 1996 Oct; 85(10):782.
9. Hijazi Z.M. International Clinical Trial. - AGA 3rd International Amplatzer Symposium. June 13-17, 2000. Strasbourg, France.
10. Hill S.L., Berul C.I., Patel H.T. et al. J. Interv. Card. Electrophysiol., 2000 Oct; 4(3):469.
11. Hucin B., Kostelka M., Tlaskal T. et al. Cas. Lek. Cesk., 1998 Jan 12; 137(1):13.
12. Lee E.M., Roberts D.H., Walsh K.P. Heart, 1998 Nov; 80(5):522.
13. Moore J.W., Norwood J.B., Kashow K.M., Murphy J.D. Del. Med. J., 1998 Dec; 70(12):513.
14. Pesonen E., Thilen U., Sandstrom S. et al. Scand Cardiovasc J. 2000 Aug; 34(4):446-8.
15. Pilosoffi V., Balkir E., Velkovski I., Pavlova M. 7th Balkan Meeting on Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Athens, Greece, 2000.
16. Radhakrishnan S., Marwah A., Shrivastava S. Indian Pediatr., 2000 Nov 7; 37(11):1181.
17. Schmaltz A.A., Neudorf U., Sack S., Galal O. Herz, 1999 Jun; 24(4):293.
18. Szkutnik M., Karwot B., Sredniawa B. et al. XXXV Annual General Meeting. Abstract book. Strasbourg. 14-17 June. 2000, p.50.
19. Tandon R., Edwards J.E. Circulation, 1974; 49:1005.
20. Wilkinson J.L., Goh T.H. Cardiol. Young, 1998 Jul; 8(3):295.
21. Zhu W., Cao Q.L., Hijazi Z.M. Catheter Cardiovasc. Interv., 1999 Oct; 48(2):184.

## Особенности поражения клапанного аппарата сердца у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе

Н.И. Татевосян

Медицинский центр "Эребуни", Отделение сердечно-сосудистой диагностики

375087, Ереван, ул. Титоградян, 14

**Ключевые слова:** кальциноз клапанов, хроническая почечная недостаточность, гиперпаратиреоз

Одним из важных факторов поражения сердца при уремии является нарушение водно-электролитного баланса, в частности, обмена кальция с развитием гиперпаратиреоза. Вторичный гиперпаратиреоз играет важную роль в прогрессировании гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при хронической почечной недостаточности (ХПН) [1-3, 6]. Другим важным механизмом влияния гиперпаратиреоза на сердце при ХПН является поражение клапанного аппарата, связанное с индукцией входа, аккумуляцией кальция в клетках и пролиферацией соединительнотканых клеток с развитием фиброза [1, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение поражения клапанного аппарата сердца и пристеночного эндокарда у больных с ХПН в терминальной стадии методом эхокардиографии.

### Материал и методы

Обследовано 22 больных с ХПН, находящихся на хроническом гемодиализе в Медицинском центре "Эребуни" в возрасте  $35,2 \pm 6,8$  лет. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. У 16 больных ХПН развилась вследствие хронического гломерулонефрита, у 4 - хронического пиелонефрита, у 2 - амилоидоза почек.

Эхокардиография проводилась в М-, В- и доплеровском режимах. Определялись конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия (ЛП), трансмитральный и трансаортальный кровотоки, фракция выброса по стандартным методикам [4] на аппарате Ultramark-9 (США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

У всех больных в различной степени выявлялись распространенные поражения клапанного аппарата и пристеночного эндокарда. Наиболее характерным эхокардиографическим признаком у больных с ХПН, находящихся на гемодиализе, было дегенеративное поражение митрального и аортального колец с краевым кальцинозом клапанов. Из 22 обследованных больных у 15 наблюдался крупноочаговый кальциноз митрального клапана в области комиссур и митральная регургитация II-III степени.

Кальциноз аортального кольца и створок с развитием аортального стеноза наблюдался у 8, с аортальной недостаточностью - у 5, сочетанный аортальный порок - у 3 больных. У всех больных обнаруживались изменения пристеночного эндокарда в виде утолщения и уплотнения различной степени с крупноочаговым и мелкоочаговым кальцинозом.

Дилатация ЛП имела место у 19, а эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дилатацией полости ЛЖ - у 12 больных. Фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) была снижена у всех больных ( $46,3 \pm 6,4\%$  по сравнению с контролем  $62,4 \pm 8,7\%$ ,  $p < 0,05$ ).

Результаты проведенных исследований показали, что поражение пристеночного эндокарда и клапанного аппарата у больных с ХПН в терминальной стадии является частой эхокардиографической находкой. Наряду с поражением клапанного аппарата нередко выявляются изменения камер сердца и нарушение сократительной функции миокарда ЛЖ. Данные литературы позволяют предположить, что основным патогенетическим механизмом, ведущим к развитию клапанной дисфункции, является нарушение водно-электролитного баланса, главным образом обмена кальция с развитием вторичного гиперпаратиреоза [1, 2, 8]. Повышенная концентрация паратиреоидного гормона приводит к пролиферации соединительнотка-

ных клеток и развитию нерепаративного интерстициального фиброза с последующим отложением в тканях коллагеновых волокон и кальция. Экспериментальные исследования показали, что резекция паратиреоидных желез приводит к регрессу интерстициального фиброза при ХПН [1]. Прогрессированию фиброза также способствует микроваскулярная дисфункция, как правило, осложняющая течение почечной недостаточности [2]. Фиброз и кальциноз приводят к поражению створок клапанов с развитием гемодинамически значимой митральной и аортальной регургитации и/или стеноза. В нашем исследовании преимущественно наблюдалось развитие митральной регургитации (68%), несколько реже встречался изолированный (23–36%) или сочетанный (14%) аортальный порок. Timio M. и соавт. также выявили поражение митрального, трикуспидального и аортального клапанов у больных с поликистозом почек и ХПН [7].

Кальциноз клапанов у обследованных больных сопровождался выраженной структурно-функциональной перестройкой миокарда. У 86% больных была выявлена дилатация ЛП, наиболее вероятной причиной развития которой можно считать митральную регургитацию. Однако превалирование дилатации предсердия над частотой гемодинамически значимой митральной регургитации (68%) позволяет предполо-

жить о роли других факторов, в частности диастолической дисфункции ЛЖ вследствие интерстициального фиброза миокарда [2]. Поражение ЛЖ у уремиических больных обычно проявляется дилатацией полости ЛЖ и снижением ФВ ЛЖ либо развитием асимметрической септальной гипертрофии [5, 6]. В нашем исследовании эксцентрическая гипертрофия с дилатацией полости ЛЖ выявлялась у 54.5 % больных, а ФВ ЛЖ была снижена у всех больных. Эти нарушения обусловлены как поражениями митрального и аортального клапанов, так и другими факторами, включая объемную перегрузку желудочка из-за повышенного внутрисосудистого объема, фиброз миокарда и кардиотоксические гуморальные факторы (мочевина, паратиреоидный гормон, фактор некроза опухоли и др.) [1, 2, 5, 7].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что: – поражение пристеночного эндокарда и клапанного аппарата сердца у больных с ХПН в терминальной стадии является частой эхокардиографической находкой,

– кальциноз клапанов приводит к выраженному нарушению внутрисердечной гемодинамики, развитию митральных и аортальных пороков и вносит важный вклад в структурно-функциональную перестройку сердца.

Поступила 31.07.01

## Փակամային ապարատի ախտահարման առանձնահատկությունները խրոնիկական երիկամային անբավարարությամբ հեմոդիալիզ ստացող հիվանդների մոտ

Ն.Ի. Թադևոսյան

Խրոնիկական երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ տերմինալ շրջանում նկատվում են սրտի փակամային ապարատի տարբեր աստիճանի կալցինոզային ախտահարումներ: Փակամային

ապարատի այդ փոփոխությունները կարող են կարևոր դեր խաղալ ներսրտային հեմոդինամիկայի խանգարման և սրտամկանի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների զարգացման մեջ:

## Peculiarities of heart valvular abnormalities in patients with chronic renal failure at hemodialysis

N.I. Tadevosyan

In patients with chronic renal failure in terminal stage some abnormalities of valve structures with different degrees of calcinosis are observed. These valvular patho-

logic disorders may contribute to the intracardiac hemodynamic changes and progression of myocardial remodeling and functional failure.

### Литература

1. Amann K., Ritz E., Wiest G. et al. J. Am. Soc. Nephrol., 1994, Apr 4(10):1814.
2. Amann K., Breitbart M., Ritz E, et al. J. Am. Soc. Nephrol., 1998, Jun 9(6):1018.
3. Amann K., Kronenberg G. et al. Nephrol. Dial. Transplant., 1998; 13, p. 1958.
4. Bullet A. Amer. J. Cardiology, 1986, 31, p. 317.
5. London G.M., Fabiani F. In: Parfrey P.S., Harnett J.D., ed. Cardiac dysfunction in chronic uremia. Basel, 1992, p. 117.
6. Timio M., Martini F., Venanzi S. et al. G. Ital. Cardiol., 1984, Aug14(8):570.
7. Timio M., Monarca C., Pede S. et al. Clin. Nephrol., 1992, May 37(5):245.
8. Timio M. Ital. J. Mineral. Electrolyte Metab., 1995, 9, p. 19.

## Реакция эндокринной и сердечно-сосудистой систем больных на операционный стресс

Э.В. Даян\*, Р.А. Бурназян\*\*, М.Г. Мнацаканян\*\*, В.В. Григорян\*

\*ЕрГМУ им. М.Гераци, кафедра хирургических болезней N2,

\*\*Лаборатория эндокринологии и сексопатологии Центра медицинской генетики НАН РА

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

**Ключевые слова:** операционный стресс, премедикация, мидазолам, кортизол, тироксин, тиреотропный гормон

Операционный стресс независимо от конкретной нозологической формы заболевания, как правило, сопровождается целой гаммой физиологических, эндокринных и биохимических нарушений. В процессе формирования операционного стресса интегративную и доминирующую роль играет ЦНС, а также первичное звено нейрогуморальной регуляции, выполняющее роль пускового механизма – симпатoadренальная система, участие которой не ограничивается катехоламинемией. В стресс-реакцию вовлекаются также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и гормоны других желез [1,8,10]. Исследованиями последних лет показано, что одна из ведущих ролей в обеспечении адаптации организма к экстремальным факторам принадлежит гормонам щитовидной железы, имеющей важное значение в формировании стрессорных реакций и обеспечении психологической устойчивости личности [5,9]. Нарушение функционального состояния щитовидной железы, регуляторных механизмов в звене гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, а также включение в цепь патологических реакций тканевых гормонов приводит к изменению деятельности важных органов, систем и практически всех видов метаболизма. Следовательно, уровень стрессорных гормонов, крайне чувствительных к любым внешним воздействиям, может служить критерием оценки степени выраженности операционного стресса, что позволяет проводить патогенетически обоснованные лечебные мероприятия.

Имеющиеся в литературе сведения об изменении отдельных гормональных систем носят дискретный характер и, как правило, не отражают качественных особенностей межгормональных взаимоотношений при операционном стрессе. В первую очередь, это касается корреляционной зависимости между уровня-

ми таких важных веществ, как кортизол и гормоны щитовидной железы, принадлежащих к различным звеньям регуляции, однако имеющих общие точки приложения.

Сохранение стабильного адаптационного ответа организма и важнейших показателей гомеостаза при хирургических операциях является актуальной задачей современной интенсивной терапии. Лимитированный физиологический резерв, как и неадекватное напряжение в системах, обеспечивающих постоянство внутренней среды организма, является основным фактором развития мультиорганного дисфункционального синдрома [7]. К настоящему времени расширился спектр фармакологических препаратов стресс-лимитирующего и стресс-модулирующего действия, регулирующих тонус вазомоторных центров вегетативной нервной системы, тканевую перфузию, гормональный и кислородный метаболизм организма. На сегодняшний день использование стресс-лимитирующих препаратов является необходимым компонентом успешной интенсивной терапии при подготовке больных к хирургическому вмешательству и уходе за ними в послеоперационный период.

Цель настоящей работы заключается в изучении индивидуальных особенностей адаптивных реакций хирургических больных, а также зависимости между типом регуляции сердечного ритма и изменением эндокринного статуса организма в период операционного стресса. В качестве лечебного средства был использован мидазолам, который, обладая выраженными анксиолитическими и седативными свойствами, поддерживает жизненно важные функции организма, обеспечивая минимальные сдвиги гомеостаза без отрицательных последствий и, в первую очередь, ослабления сердечно-сосудистой системы (ССС) [6].

## Материал и методы

Исследования проведены на 31 больном без патологии в ССС. Оперлируемые были разделены на три группы: 1 – контрольная (n=10); 2 – основная (n=11), 3 – большие, принимающие плацебо (n=10). Больные основной группы на ночь, накануне операции (за 2 ч до сна) и следующим утром (за час до операции) перорально принимали препарат дормикума (мидазолам, 0,1–0,2 мг/кг). С целью послеоперационной седации те же пациенты принимали мидазолам также на ночь первого и второго послеоперационного дней. Больным третьей группы традиционную предоперационную подготовку проводили с использованием плацебо.

Для оценки функционального состояния обследуемых при постельном режиме в положении лежа с помощью прикроватного монитора "Bioview-1000X" фирмы НЕК (Япония) регистрировались ЭКГ и артериальное давление (систолическое – СД, диастолическое – ДД, среднединамическое – СДД). Специально разработанной компьютерной программой "Cardio", основанной на методе вариационной пульсометрии, осуществлялся математический анализ сердечного ритма. С целью оценки психического состояния больных до и после премедикации в обеих группах обследуемых осуществлялось компьютерное психологическое тестирование пациентов с определением уровня тревожности по Спилбергеру, а также оценка самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) по опроснику САН.

Состояние коры надпочечников оценивалось по концентрации кортизола в крови, являющегося также показателем выраженности операционного стресса. Иммуноферментное исследование кортизола производилось методом хемиллюминесценции на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Westan Access". Определение уровня тиреоидных гормонов (трийодтиронин – Т<sub>3</sub>, тироксин – Т<sub>4</sub>, тиреотропный гормон – ТТГ), также производилось иммуноферментативными методами с использованием кит наборов фирмы "Иммунометрикс" (Великобритания). Подсчет оптической плотности образцов производился на спектрофотометре "Serono-Serozyme" при 550 нм. Интерполяция концентраций образцов производилась со стандартной кривой с использованием компьютерной программы WHO DPP. Для оценки функциональной активности щитовидной железы рассчитывались тиреоидный индекс – Т<sub>3</sub>+Т<sub>4</sub>/ТТГ [2] и показатель Т<sub>4</sub>/Т<sub>3</sub> [4]. Кровь для анализов бралась из локтевой вены больных в день поступления в клинику, до начала операции, после премедикации (до введения наркоза), на первый и пятый дни после операции. Исходными служили показатели тех же больных, полученные за 3–4 дня до предстоящей операции. Полученные данные

подвержены статистической обработке с вычислением уровня достоверности по Стьюденту.

## Результаты и обсуждение

В зависимости от исходного состояния вегетативного гомеостаза по отношению к АМО/2Δ Х·Мо (индекс напряжения – ИН) больные основной и контрольной групп были разделены на 2 группы: нормотоники (с равновесием вегетативного гомеостаза, ИН ≥ 81–200 усл. ед.) и симпатотоники (с преобладанием симпатического тонууса регуляции сердечного ритма – ИН > 200 усл. ед.). В результате проведенных исследований было установлено, что преобладающим типом регуляции сердечного ритма больных является симпатотонический (85,7%). Средний уровень ситуационной тревожности в обеих группах больных при поступлении в клинику равнялся 39,6±1,6 баллам (p<0,001). В предоперационный период в контрольной группе он значительно возрастал, достигая в среднем 55,3±2,7 баллов (p<0,001). Несколько менее выраженный уровень ситуационной тревожности в предоперационный период наблюдался у больных основной группы (43,8±2,1 баллов, p<0,001). Сходные межгрупповые различия в предоперационный период обнаружены и по уровню показателей настроения (тест САН), минимальное понижение которого наблюдалось у больных основной группы, а максимальное – контрольной (p<0,001).

Анализ показателей сердечного ритма в дооперационный период свидетельствовал о несколько более сбалансированном состоянии регуляторных механизмов управления ритмом сердца у больных основной группы по сравнению с контрольной. Абсолютные значения параметров ритма сердца в этот период, а также характер их изменений присущи умеренному напряжению механизмов регуляции и свидетельствуют об эффективности предоперационной подготовки и премедикации. У симпатотоников с выраженным в исходном состоянии напряжением регуляторных механизмов после премедикации наблюдалось понижение ИН на 76,57%.

Применение же мидазолама больными основной группы в первые два дня после оперативного вмешательства предупреждало гиперактивацию симпатического звена вегетативной нервной системы. У последних послеоперационная тревожность была менее выражена. Величины ИН у симпатотоников основной группы на 5-й день после операции почти не отличались от показателей исходного уровня, что свидетельствует о тенденции к восстановлению вегетативного равновесия (табл.1). В постоперационный период выявлено наличие корреляционной связи между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и ИН больных данной группы (r=0,8).

Таблица 1

Динамика показателей ЧСС, сердечного ритма и АД больных основной группы при премедикации мидазоломом

Показатели	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	80.6±3.33	85.4±4.37	93.1±4.25	81.36±2.86
ИН, усл.ед.	359.9±61.97	275.6±43.37	457.1±43.13	386.9±38.58
СД, мм рт. ст.	129.4±6.04	135.4±7.82	133.4±6.57	130.0±5.85
ДД, мм рт. ст.	74.15±3.47	86.4±3.71	75.2±2.59	71.0±3.28
СДД, мм рт. ст.	98.1±3.71	108.2±4.45	97.0±4.31	95.7±3.73

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции после премедикации; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

ЧСС колебалась в пределах исходного уровня. Отмечалось также умеренное повышение показателей АД: СД – на 4,63%, ДД – на 13,41%, СДД – на 10,29% (табл.1). В то же время в контрольной группе наблюдалось значительное напряжение центрального звена регуляции сердечного ритма и явное преобладание симпатических влияний, о чем свидетельствовало повышение ИН (на 40,40%). ЧСС при этом составляла

98,40±3,67 уд/мин. Показатели АД (СД, ДД, СДД) увеличивались соответственно на 10,2, 12,7, 8,3% (табл.2). Выявленные в этой группе обследуемых особенности свидетельствуют о состоянии гиперсимпатотонии и перенапряжении центральных механизмов управления сердечным ритмом. Эти изменения сохранялись и в ближайший постоперационный период (табл.2).

Таблица 2

Динамика показателей ЧСС, сердечного ритма и АД больных контрольной группы в пред- и постоперационный периоды

Показатели	1	2	3	4
ЧСС, уд/мин	83.3±1.62	98.4±3.67***	102±3.54****	90.8±3.70
ИН, усл.ед.	525.3±67.01	737.8±44.47**	1576.2±67.76****	803.67±43.2
СД, мм рт. ст.	123.3±5.53	135.9±6.79	133.2±7.39	130.4±5.60
ДД, мм рт. ст.	74.3±2.69	83.8±4.53	86.5±3.15	88.3±2.97
СДД, мм рт. ст.	96.1±4.56	104.1±6.14	101.1±4.39	108.1±5.21

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.

\*\* –  $p < 0.02$ ; \*\*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0.0001$  по сравнению с исходными значениями.

При поступлении в клинику уровень кортизола в обеих группах обследованных соответствовал показателям здоровых людей. Перед операцией у больных контрольной группы отмечалась гипердинамическая реакция коры надпочечников с повышением концентрации кортизола почти в 2,0 раза (табл.3). Из литературных источников известно, что в предоперационный период происходит напряжение гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС), выражающееся активацией аденокортикотропной функции аденогипофиза и коры надпочечников. Это связано с воздей-

ствием на организм больных хирургической агрессии, проявляющейся в формировании стресс-реакции и увеличении содержания основного адаптивного гормона – кортизола [11]. Согласно нашим данным, наблюдавшийся в предоперационный период рост показателей АД и ИН свидетельствует о повышении симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Изменение содержания кортизола во все сроки исследований коррелировало с динамикой ЧСС ( $r$  – от 0,58 до 0,68). Через день после операции отмечено дальнейшее повышение уровня кортизола, наблюдавшееся

и на 5-й день постоперационного периода (табл.3). Повышение содержания кортизола перед операцией является обычным проявлением психоэмоционального напряжения больных. Сохранение же высокого уровня гормона и в постоперационный период свиде-

тельствует об инертности регуляторных механизмов адаптации, что, в свою очередь, может стать причиной развития различных физиологических нарушений в организме.

Таблица 3

Динамика уровней кортизола, трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови больных контрольной группы в пред- и постоперационный периоды

Показатели	1	2	3	4
Кортизол, мкг/дл	12.85±0.78	26.15±1.61****	30.16±1.61****	32.73±1.43****
T <sub>3</sub> , нмоль/л	2.56±0.19	3.97±0.27****	3.94±0.24****	3.34±0.18****
T <sub>4</sub> , нмоль/л	134.64±3.78	148.97±3.89**	144.11±4.09***	152.62±3.34***
ТТГ, мкМЕ/мл	3.91±0.11	5.57±0.24****	5.15±0.12****	4.54±0.20**
T <sub>4</sub> /T <sub>3</sub>	55.61±1.95	38.68±0.66****	37.25±1.43****	49.44±1.98****
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub> /ТТГ	37.28±1.55	31.53±0.59***	32.05±1.44***	34.75±0.97***

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции. \*\* – p<0.02; \*\*\* – p<0.01; \*\*\*\* p<0.001 по сравнению с исходными значениями..

Период премедикации мидазоломом характеризовался относительной стабильностью функционального состояния ГНС. Как видно из табл. 4, у больных основной группы до и после операции содержание кортизола в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем заметных изменений не претерпевало. Данное обстоятельство объясняется, по-видимому, тем, что проведенная психологическая и фармакологическая подготовка больных являлась адекватной предоперационной ситуации. Больные поступали в операционную без высокого эмоционального напряжения, спокойно реагировали на проводимые манипуляции и анестезию. Через день после операции наблюдалось некоторое повышение уровня кортизола в крови (на 33,4%), однако после седации мидазоломом, на 5-й день послеоперационного периода, его содержание снижалось до исходных показателей.

Исследование функционального состояния щитовидной железы больных контрольной группы выявило у них общую тенденцию к повышению концентрации тиреоидных гормонов – T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, ТТГ в крови до операции и сохранение высокого их уровня в постоперационный период (табл.3). Так, перед операцией содержание T<sub>3</sub> и ТТГ увеличивалось соответственно на 55,07 и 42,50%. В крови больных до операции наблюдалось также незначительное повышение (на 10,64%) содержания T<sub>4</sub>, которое оставалось на этом уровне и после операции. Подобное изменение содержания T<sub>4</sub> в крови, возможно, связано с активным катаболизмом гормона, либо преимущественным увеличением продукции T<sub>3</sub>, что нашло отражение в уровнях коэффициента

T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> и тиреоидного индекса, которые, как видно из табл. 3, в предоперационный период понижались. В пред- и постоперационный периоды выявлена также корреляционная зависимость между T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> (r – от 0,84 до 0,88).

Известно, что при увеличении концентрации тиреоидных гормонов в плазме чувствительность адренорецепторов к катехоламинам возрастает [11]. Следовательно, можно предполагать, что у больных контрольной группы операционный стресс сопровождается повышенной активацией симпатoadrenalовой системы и усилением ее влияния на функции организма, прежде всего на ССС. В пользу этого свидетельствует и выявленная корреляционная связь между ЧСС и T<sub>3</sub> (r – от 0,62 до 0,79). Следствием этого является сохранение высокого содержания кортизола, ТТГ, T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>, а также повышение ИН, ЧСС, АД в пред- и постоперационный периоды. По всей вероятности, этой группе больных характерен инертный тип регуляции механизмов адаптации, что в дальнейшем может также привести к нарушению функций ССС. Увеличение в плазме крови кортизола, тироксина и тиреотропного гормона обнаружено и при ряде заболеваний [3,12].

У больных основной группы после премедикации отмечалась тенденция к понижению уровня T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> и тиреоидного индекса. Активность щитовидной железы снижалась в результате ослабления функции гипофиза, что выражалось в уменьшении содержания ТТГ в крови (на 17,48%). На этом этапе операции происходила сравнительная стабилизация показателей гемодинамики. Через день после операции наблюда-

лось понижение  $T_3$ ,  $T_4$  и уровня тиреоидного индекса, а также повышение ТТГ,  $T_4/T_3$ . На 5-й день после седации мидазололом активность тиреоидных гормонов

была ниже исходного уровня. Исключение составлял тиреоидный индекс, который повысился на 48,4% (табл.4).

Таблица 4

Динамика уровней кортизола, трийодтиронина, тироксина и тиреотропного гормона в плазме крови больных основной группы при премедикации мидазололом

Показатели	1	2	3	4
Кортизол мкг/дл	13.51±0.81	13.15±0.41	18.16±0.91****	15.74±1.24
$T_3$ , нмоль/л	2.56±0.18	2.18±0.21	1.58±0.11****	2.15±0.20
$T_4$ , нмоль/л	139.60±11.99	129.33±7.16	128.22±7.48	111.48±8.6
ТТГ, мкМЕ/мл	2.46±0.23	2.03±0.25	3.95±0.21****	1.57±0.28**
$T_4/T_3$	60.95±4.31	64.81±7.26	86.21±9.39*	57.66±8.43
$T_3+T_4/ТТГ$	68.72±5.27	65.98±9.59	34.79±2.39***	101.99±7.53**

Примечание. 1 – день поступления в клинику; 2 – день операции; 3, 4 – через 1 и 5 дней после операции.  
\* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.02$ ; \*\*\* –  $p < 0.01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0.001$  по сравнению с исходными значениями.

Изменения вегетативных и гормональных показателей пациентов третьей группы были аналогичны сдвигам, наблюдаемым в контрольной.

Таким образом, при премедикации мидазололом операционный стресс не приводил к существенному повышению уровня биохимических индукторов стресс-реакции (кортизол,  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ) по сравнению с количеством соответствующих параметров в контрольной группе. Из литературных источников известно, что мидазолол ослабляет выраженность стрессовых реакций, вызывая понижение выделения стресс-гормонов [14]. При комбинации дормикума с кетаминном в постоперационный период количество антидиуретического и адренокортикотропного гормонов, а также кортизола находится в пределах нормы [6]. Констатируется, что эффекты бензодиазепинов, в том числе и мидазолама, опосредованы ГАМК-ергической системой. Последняя представлена группой нейронов, продуцирующих  $\gamma$ -аминомасляную кислоту – ГАМК, оказывающую тормозное действие на нейроны головного и спинного мозга. Выделяющиеся при активации стресс-системы норадреналин и релизинг-факторы стимулируют ГАМК- и опиоидергические нейроны, которые секретируют ГАМК и опиоиды, тем самым ограничивая активность стресс-

системы в целом [13]. Особо следует подчеркнуть ингибирующее влияние ГАМК и агонистов бензодиазепиновых рецепторов на функцию кортикотропин-релизинг-гормон-синтезирующие нейроны, которые, согласно литературным данным [17], координируют эндокринные, метаболические и поведенческие реакции организма на стрессоры. Это влияние реализуется главным образом путем угнетения высвобождения кортикотропин-релизинг-гормонов (КРГ) из терминалей КРГ-нейронов [13]. Однако рецепторы ГАМК находятся не только в ЦНС, но и на аксонах симпатических нейронов, иннервирующих органы и ткани, а также в самих органах, что обеспечивает ограниченное высвобождение и влияние катехоламинов [15,16].

Таким образом, в период операционного стресса выявляется зависимость между сдвигами вегетативных и биохимических показателей крови. При этом отмечается увеличение содержания кортизола,  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ.

Премедикация, мидазололом тормозит появление стресс-зависимых признаков регуляции сердечного ритма, а также ограничивает повышение уровня биохимических индукторов стресс-реакции – кортизола,  $T_3$ ,  $T_4$ , ТТГ.

Поступила 15.01.02

## Ներգաղափարական և սիրտանոթային համակարգերի ռեակցիայի առանձնահատկությունները վիրահատական սթրեսի պայմաններում

Է.Վ.Դայան, Բ.Ա.Բուրնազյան, Մ.Գ.Մնացականյան, Վ.Վ.Գրիգորյան

Վիրահատական լարվածության պայմաններում նկատվել են ներգաղափարական գեղձերի ֆունկցիոնալ փոփոխություններ՝ ավելացել է արյան պլազմայի կորտիզոլի, տրիդոփոփոնինի, քիթոքսինի և քիթոտրոպինի քանակությունը: Այս շրջանում բացահայտվել է նաև հարաբերակցական կապ սրտի ռիթմի կարգավորման, արյան ճնշման և պլազմայի

հորմոնների քանակական ցուցանիշների միջև: Նախա- և հետվիրահատական շրջաններում հիվանդների կողմից միդազոլամի օգտագործումը արգելակել է սթրեսային իրավիճակի հետ կապված սրտային ռիթմի կարգավորման ցուցանիշների դրսևորումը, սահմանափակել ուսումնասիրված հորմոնների քանակական փոփոխությունները:

### Peculiarities of the reaction of endocrine and cardiovascular systems of patients to the operative stress

E.V.Dayan, R.A.Burnazyan, M.G.Mnatsakanyan, V.V. Grigoryan

The operative stress brings to changes in the endocrine system: increase in the contents of hydrocortisone, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TTG. During the operative stress period an interaction between the shifts of vegetative and biochemical exponents of blood was revealed. Premedication and seda-

tion by midazolam inhibited occurrence of the stress-dependent symptoms of heart rhythm regulation, limited increase in the stress-reactions biochemical inductors levels (hydrocortisone, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TTG) in comparison with corresponding parameters of patients of the control group.

#### Литература

1. *Балич Э.Я., Зигизмунд В.А., Сойфер В.А. и др.* Анестезиология и реаниматология, 1990, 1, с.28.
2. *Бреусов А.А., Загашвили И.В.* В кн.: II Всесоюзный съезд эндокринологов, тез. докл. Л., 1980, с. 458.
3. *Бобков А.И., Решетняк Д.В., Никушкин Е.В.* Клиническая лабораторная диагностика, 2000, 9, с.42.
4. *Гольцева Т.А., Самодумова М.Г., Долгов А.Б.* Пробл. эндокринологии, 1987, 4, с.30.
5. *Городецкая И.В., Божко А.П.* Патологическая физиология, 2000, 3, с.32.
6. *Дормикум в анестезиологии и интенсивной терапии.* Базель, 1998.
7. *Кирычков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Словентантор В.Ю. и др.* Анестезиология и реаниматология, 2000, 3, с.12.
8. *Лебедев В.В., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др.* Нейрохирургия, 2001, 2, с.42.
9. *Максимов А.А., Горбачев А.Л.* Физиология человека, 2001, 27, 4, с.85.
10. *Пшенинкова М.Г.* Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2000, 2, с.24.
11. *Структурные основы адаптации и компенсации нарушения функций.* Под ред. Д.С.Саркисова. М., 1987.
12. *Яковлева И.И., Тимохов В.С., Лямыков Г.В. и др.* Анестезиология и реаниматология, 2000, 6, с.10.
13. *Calogero A.E., Ann N.Y. Acad. Sci.,* 1995, 771, p.31.
14. *Crevoisier C., Eckert M., Hejzmann P., Thumeysen D.J., Ziegler W.H.* Aspects pharmacocinetiques. Arzneimittelforschung, 1981, 11, p.2211.
15. *Erdo S.L.* Trends Sci., 1985, 6, p.205.
16. *Fuder H. J.* Cardiovasc. Pharmacol., 1985, 7, 5, p.52.
17. *Koob G.P., Williams R.B.* New York, Acad. Press, 1985, 2, p.39.

## КТ-характеристика ушибов головного мозга

А.С. Зограбян

Медицинский центр "Эребуни", отделение радиологии

375087 Ереван, ул. Титоградян, 14

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, компьютерная томография, ушиб мозга, отек мозга

Обследовано 287 больных с ушибами головного мозга различной степени тяжести (мужчин – 211, женщин – 76). Наибольшее число больных (185) находилось в возрасте 25–40 лет.

Характер и биомеханику черепно-мозговых травм (ЧМТ) рассматривали в соответствии с классификацией, предложенной А.Н. Коноваловым [1]. Закрытая ЧМТ наблюдалась у 189, открытая – у 98 человек.

Биомеханика ЧМТ чаще соответствовала ударно-противоударному типу, когда ударная волна распространяется трансцеребрально от первоначального очага поражения черепа к противоположному полюсу (206 чел.). У остальных больных (81) наблюдался ускоренно-замедленный тип (смещение больших полушарий относительно более фиксированного ствола мозга) и сочетанный тип, при котором наблюдаются оба механизма развития ЧМТ.

Очаговые ушибы головного мозга подразделялись: ушибы легкой (136), средней (91) и тяжелой степени

(60 больных).

Неврологическая симптоматика у подавляющего большинства больных с ушибами легкой степени в начальной стадии характеризовалась невыраженными менингеальными признаками, мягкой стволковой заинтересованностью в виде нистагма, повышенной вегетососудистой реакцией. Почти у половины больных выявлялась негрубая, преходящая анизокория, пирамидная недостаточность с легкими гемипарезом и патологическими признаками. У одной трети больных обнаруживался парез взора в стороны и вверх с нарушениями функций тройничного и обонятельного нервов. Люмбальная пункция выявила повышение ликворного давления до 180–200 мм вод. ст., а у одной четвертой части больных отмечались признаки субарахноидального кровоизлияния. [1,2].

КТ-семиотика ранних проявлений ушибов легкой степени характеризуется небольшими областями пониженной плотности с нечеткими границами (рис.1).



Рис. 1. Ушиб головного мозга легкой степени.  
Локализация очага в левой лобной доле.

Денситометрические показатели в центре очага колеблются от 20 до 30 ед Н, что приближается к показателям плотности отека мозга. Отек мозговых структур при ушибах легкой степени чаще наблюдается вокруг основного очага поражения, реже визуализировался диффузный отек, сопровождающийся сужением ликворных полостей и некоторым увеличением объема полушарий мозга. Субарахноидальное кровоизлияние проявляется в виде тонких гиперденсных включений под твердой мозговой оболочкой, непосредственно в месте травмы, либо у противоположного полюса по механизму противоудара. Манифестация КТ-изменений достигает своего пика спустя несколько часов после травмы. В дальнейшем, в течение 2–3 недель, наблюдается постепенное исчезновение выявленных изменений. Отмечено, что очаговая неврологическая симптоматика уменьшается и полностью проходит к 10–12-му дню, тогда как стволовая симптоматика держится дольше (18–20 дней). Таким образом, спустя 3–4 недели после травмы, когда неврологическая симптоматика практически отсутствует, на основании только данных КТ можно предположить о тяжести полученной травмы. У больных с ушибами легкой степени это проявлялось в виде сужения ликворных цистерн и субарахноидального пространства [2,3].

Ушибы головного мозга средней степени протекают более тяжело, а неврологическая симптоматика имеет широкий спектр. У всех больных наблюдались тошнота с повторной рвотой. Отчетливая очаговая симптоматика соответствует локализации ушиба. Практически у всех больных выявляются парезы конечностей различной степени выраженности. Отчет-

ливая менингеальная симптоматика носит диссоциированный характер. Пирамидальные признаки, глазодвигательные и зрачковые нарушения, расстройства чувствительности отмечались у всех больных, а у 76 человек они носили двусторонний характер. Весьма часто наблюдается повышение ликворного давления (69 чел.). Цифры давления варьировали от 200 до 280 мм вод. ст. Часто наблюдались массивные субарахноидальные кровоизлияния, нередко проникающие в переднюю и заднюю продольные щели. У части больных (32 чел.) отмечались небольшие очаги кровоизлияний либо зоны невыраженного геморрагического пропитывания. У 21 чел. отмечались переломы костей лицевого черепа, свода черепа и основания.

При ушибах средней степени КТ-изменения наблюдаются в самом раннем периоде ЧМТ. Нарастание КТ-семиотики происходит быстро, и спустя 1–1,5 часа выявляется развернутая картина патологического процесса. Практически у всех больных обнаруживается область пониженной плотности различных форм и размеров. В тех случаях, когда ЧМТ протекала по противоударному механизму, выявлялись несколько гиподенсных зон, локализованных в противоположных участках больших полушарий. В зонах пониженной плотности обнаруживаются высокоплотные включения в виде небольших гиперденсных очагов, которые, по операционным данным, являются небольшими кровоизлияниями. В тех случаях, когда в гиподенсной области обнаруживаются небольшие гомогенные участки с незначительным повышением плотности, имеет место диффузное геморрагическое пропитывание мозговой ткани без видимых деструктивных изменений (рис. 2).

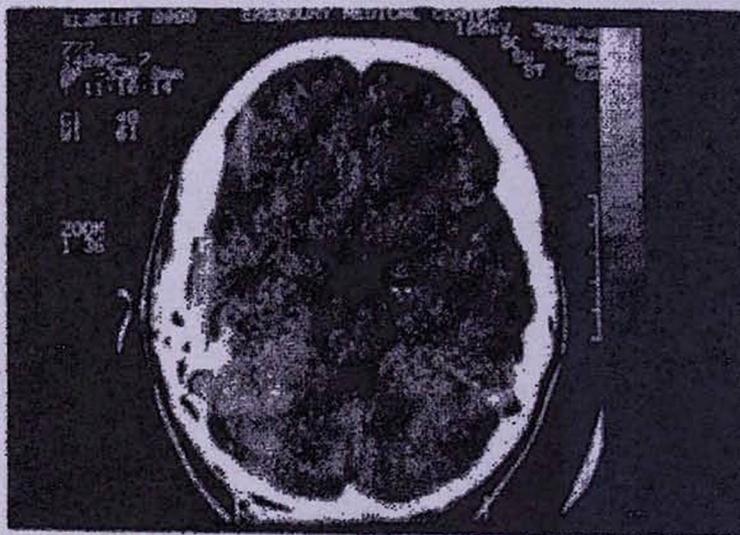


Рис. 2. Ушиб головного мозга средней степени.  
Геморрагические очаги в области правого полушария.

Субарахноидальные кровоизлияния легко обнаруживаются в виде гиперденсных очагов различной формы в зависимости от области их локализации. Так, например, при локализации субарахноидального кровоизлияния в области передней или задней продольной щели оно визуализируется в виде тонкой конусообразной полосы повышенной плотности. При диффузно-конвекситальных субарахноидальных кровоизлияниях последние заполняют полости борозд, что на КТ проявляется извилистой гиперденсной полосой, напоминающей бахрому.

При ушибах средней тяжести неврологическая симптоматика может наблюдаться в течение длительного времени. Парезы конечностей, очаговые знаки держатся до 2–3 недель, стволовая симптоматика, расстройство чувствительности – до 4 недель и более.

Динамическое КТ-обследование обнаруживает определенные закономерности, не всегда совпадающие с исчезновением клинических проявлений и уменьшением неврологической симптоматики. Интенсивность компактно расположенных гиперденсных включений сохраняется в течение 10–12 дней. В ряде

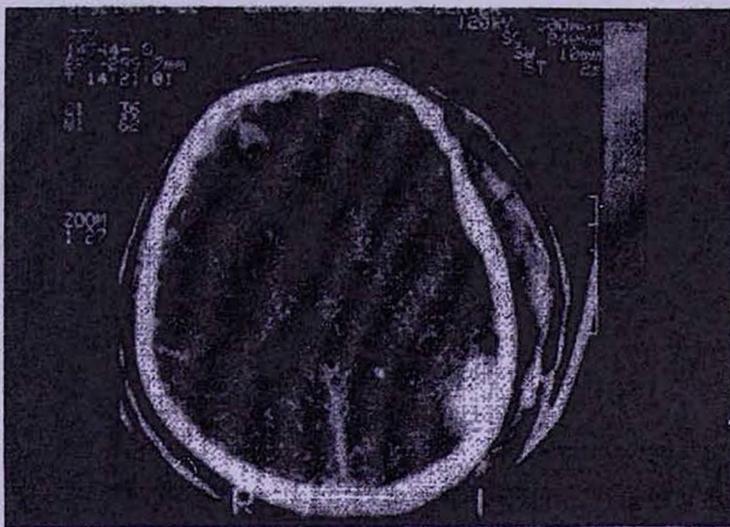


Рис. 3. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Массивные очаги кровоизлияний в обоих полушариях.

случаев очаги кровоизлияний сливаются, образуя одну или две гиперденсные зоны больших размеров. Повышение плотности, признаки объемного эффекта в этих больших очагах держатся дольше (15, 17, а иногда и 20 дней). Если в клинической картине больного на этом этапе отсутствуют парезы, очаговые знаки, а в неврологической симптоматике превалирует стволовая, только данные КТ-обследования могут свидетельствовать о тяжести полученной травмы. Постепенно гиперденсная фаза сменяется гиподенсной. На КТ это проявляется тем, что спустя 20–25 дней после травмы в гиподенсной зоне (18–20 ед Н), соответствующей области ушиба, образуется один или два небольших участка с более низкими показателями плотности мозгового вещества (14–16 ед Н). Через 4–5 недель при благоприятном развитии гиподенсная фаза переходит в изоденсную, и область ушиба практически не отличается от окружающей мозговой ткани [2,4]. В тех случаях, когда адекватное лечение началось не сразу и течение травматической болезни осложнялось, очаги размягчений остаются длительное

время, визуализируясь в виде кист и лакун, расположенных в зоне ушиба.

Ушибы головного мозга тяжелой степени протекают с грубым неврологическим дефицитом в сочетании с выраженными нарушениями деятельности сердца, легких, почек, эндокринной системы и потерей сознания от нескольких дней до нескольких недель. Уже в первые часы после травмы у большинства больных (53 чел.) превалировала стволовая симптоматика: множественный тонический нистагм, парезы зрения, двустороннее расширение и сужение зрачков (чаще расширение), плавающие глазные яблоки, децеребрационная ригидность, угнетение сухожильных рефлексов, двусторонние патологические знаки, гипертермия.

Доминирование стволовой симптоматики в первые дни после ЧМТ не позволяет выявлять очаговые и полушарные нарушения. КТ-исследования на данном этапе приобретают особую ценность, так как позволяют оперативно установить показания для необходимого нейрохирургического вмешательства.

Очаговая симптоматика проявляется в виде глубоких парезов и параличей, нарушений мышечного тонуса (чаще гипертонус) и чувствительности. Уже спустя несколько часов после травмы могут наблюдаться генерализованные

и фокальные эпилептиформные приступы, сторона которых не всегда клинически совпадает с предполагаемым полушарным очагом. У этих больных КТ-исследование выявляет несколько контузионно-геморрагических очагов, расположенных в противоположных полушариях. Следовательно, КТ способствует топической диагностике и выбору своевременного и адекватного лечения.

КТ-изменения при ушибах головного мозга тяжелой степени характеризуются полиморфной гетерогенной картиной. У 37 больных в областях с пониженной плотностью – 15–20 ед Н (отечная и/или размозженная ткань) выявлялись неправильной формы очаги с неравномерным повышением плотности от 60 до 80 ед Н (свежие сгустки крови) (рис. 3).

Операционная визуализация подобных очагов свидетельствует о наличии деструкции мозгового вещества с пропитыванием отдельных участков свежезлившейся кровью. Если очаги деструкции и кровоизлияний охватывают базальные ядра, внутреннюю капсулу и желудочковую систему, это свидетельствует об особой тяжести ЧМТ и неблагоприятном исходе. Слияние очагов с неравномерным повышением плотности зависит от их размеров и локализации. Нами выявлена следующая закономерность: при слиянии крупных гиперденсных очагов в глубинных отделах больших полушарий их рассасывание протекает медленнее (по сравнению с конвекситальными кровоизлияниями), и участки с повышенной плотностью могут обнаруживаться при КТ-обследовании спустя 16–18 дней после ЧМТ.

У 23 человек КТ-картина характеризовалась гомогенными высокоплотными очагами (75–80 едН). Данные операционных верификаций свидетельствуют о наличии участков размождения мозговой ткани в сочетании со свежезлившейся кровью и уже сформировавшимися сгустками. Как правило, превалирует объем свежезлившейся крови. В указанных случаях очаги с повышенной плотностью сохраняются до 2–3 недель. С постепенным снижением денситомических показателей гиперденсного очага происходит уменьшение его размеров и стирание границ. Объемный

эффект длится дольше – до 5–6 недель, что связано с количеством разможенного мозгового детрита и свернувшихся сгустков крови [5,6].

В тех случаях, когда патологический очаг располагается вблизи ликворных полостей, возможен прорыв жидкой крови и сгустков в желудочки или цистерны. Линия прорыва визуализируется гиподенсной полосой с отдельными гиперденсными включениями. После наступления изоденсной фазы и исчезновения объемного эффекта только наличие измененных ликворных полостей способствует уточнению и локализации очага ушиба. Остаточные явления ушибов головного мозга тяжелой степени хорошо визуализируются на КТ в виде больших внутримозговых кист, часто сообщающихся с субарахноидальным пространством и желудочковой системой.

В заключение можно сказать, что КТ выявляет очаги ушибов, их размеры и содержимое, помогает проследить динамику развития травматической болезни мозга. Эта информативность приобретает особую ценность при коматозных состояниях больного, отсутствии сознания и оглушенности. В тех случаях, когда от начала травмы прошло достаточно времени, а в клинической картине – минимальная неврологическая симптоматика, как показали наши исследования, лишь данные КТ позволяют судить о размерах, характере и тяжести полученного ушиба.

Поступила 22.05.02

## Գանգուղեղային սալջարդերի համակարգչային տոմոգրաֆիայի բնութագիրը

Ա.Ս. Չոհրաբյան

Հետազոտվել է 287 հիվանդ թեթև, միջին և ծանր աստիճանների գանգուղեղային սալջարդերով: Թեթև աստիճանի սալջարդերը բնութագրվում են մեղմ նյարդաբանական ախտանշաններով, իսկ համակարգչային տոմոգրաֆին (ՀՏ) առավելապես բացահայտում է նվազեցված խտության ոչ մեծ գործոններ:

Միջին աստիճանի սալջարդերը բնութագրվում են հստակ ախտանշաններով, ներառյալ վերջույթների թերանդամալուծությունը: ՀՏ-ն բացահայտում է նվազեցված խտության շրջանները, որոնց ֆոնի վրա

հայտնվում են առանձին բարձր խտության օջախներ:

Ծանր աստիճանի գանգուղեղային սալջարդերը ընթանում են սուր նյարդաբանական ախտանշաններով, կենսական ֆունկցիաների խախտումների գույակցմամբ: ՀՏ-ն բնութագրվում է երկու կիսագնդերի մեջ բարձր խտության խոշոր համա-տարասեռ օջախների տեղայնացմամբ:

Հետևաբար, նույնիսկ միևնույն նյարդաբանական ախտանշանների եպրում, ՀՏ-ն նպաստում է ախտորոշմանը և բուժմանը:

## The computer tomography characteristics of brain injuries

A.S.Zohrabyan

287 patients with brain injuries of mild, average and serious degrees have been examined. Mild brain injuries are characterized by mild neurological symptoms, while computer tomography (CT) mainly reveals a number of small zones of lowered density. Brain injuries of average degree are characterized by marked neurological symptoms including the extremity cuts. The CT reveals the areas of lowered density, and separate high-density centers can be found on this background. The brain injuries of

serious degree are accompanied by rough neurological symptoms and vital function disturbances. The CT is characterized by large homo-heterogenous centers of higher density, localized in both hemispheres.

Thus, even when the head injuries are manifested by minimal neurological symptoms, CT helps to determine the diagnosis and to choose the appropriate treatment.

### Литература

1. *Коновалов А.Н. и др.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме, т.2. М., 1998.
2. *Корниенко В.Н.* Компьютерная томография в диагностике черепно-мозговой травмы. М., 1987.
3. *Ворцук Р.* Ann. Emerg. Med., 1995, 25: 731.
4. *Cunitz G.* Acta Anaesthesiol. Scand., Suppl. 1997, III: 46.
5. *Lehmann U. et al.* Unfallchirurg., 1997, 100:705.
6. *Lee T.T. et al.* Acta Neurochir. (Wien), 1997, 139:1042.

## Контроль качества регуляции мозгового кровотока при ишемической болезни мозга

Ю.С. Иванов, Г.Ф. Семин, А. Б. Ломян, М.С. Мкртчян

*Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия*

**Ключевые слова:** мозговой кровоток, ишемическая болезнь мозга, контроль, регуляция

Известно, что степень риска развития ряда цереброваскулярных заболеваний линейно зависит от среднесуточных значений систолического (АДС) и диастолического (АДД) артериального давления [7]. В случаях, когда амплитуда суточных колебаний АД (амплитуда циркадианного ритма) превышает верхнюю границу нормы, риск наступления ишемического инсульта возрастает приблизительно в 7 раз. Это является одним из самых опасных факторов риска ишемического инсульта [8].

Возникает необходимость постоянного мониторинга состояния центральной и церебральной гемодинамики в целях выявления степени нарушения регуляторных механизмов. Изменения последних под воздействием внешних или внутренних физиологических или патологических возмущающих факторов проявляются смещением уровня регулирования (среднего значения) и изменением стабильности колебаний около уровня (дисперсии) [4, 5].

Предполагая дисперсию показателей системной и мозговой гемодинамики здорового организма оптимальной, следует считать, что уменьшение рассеяния при неизменном и, тем более, повышенном уровне средней величины говорит о включении компенсаторных механизмов, в то время как увеличение колебаний параметров около неизменного или пониженного уровня средней свидетельствует о потере возможностей системы отвечать оптимальным образом. Выраженное изменение параметров кровообращения мозга при большой дисперсии служит предвестником серьезных нарушений, а сочетанное выраженное их снижение – признаком декомпенсации кровообращения, являясь предиктором развития сосудистой мозговой катастрофы.

Цель настоящего исследования заключается в оценке состояния системы регуляции мозгового кровообращения, определении ее параметров и их прогностической роли у лиц различного возраста на разных стадиях развития ишемической болезни мозга.

### Материал и методы

На базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии клинически и инструментально обследовано 175 человек (мужчин 112, женщин 63) в возрасте от 35 до 78 лет с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ – 127 человек) и ишемическим инсультом (ИИ – 48 человек), а также 80 здоровых лиц того же возраста. Среди больных выделены 4 группы: лица с ДЭ 1 ст. (I группа, 60 человек), ДЭ 2 ст. (II группа, 39 человек), ДЭ 3 ст. (III группа, 28 человек) и ИИ (IV группа, 48 человек). В каждой нозологической группе выделены 3 возрастные категории: 1 – до 40, 2 – 41–60 и 3 – старше 60 лет. Регистрировали следующие показатели: АДС, АДД и среднее АД (АДСр), ударный объем сердца (УО), полушарный объемный кровоток (ПК), линейную скорость кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии, цереброваскулярную реактивность (ЦВР). Для оценки состояния системной и церебральной гемодинамики использовали два параметра распределения измеряемых показателей: математическое ожидание, характеризующее уровень регулирования и дисперсию, как показатель качества регулирования систем [4, 5]. На основании параметров распределения рассчитывалась эффективность регуляции функций системной и мозговой гемодинамики.

### Результаты и обсуждение

Параметры распределения интегральных показателей системной и церебральной гемодинамики у здоровых лиц в зависимости от возраста и у больных с различной степенью ишемического поражения мозга представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1

Параметры распределения показателей системной и церебральной гемодинамики здоровых лиц разного возраста

Показатели	Группа	N	Параметры распределения			
			X+m	t, p	S <sup>2</sup>	F, p
АДС	1	19	125,5+1,6	t <sub>1,2</sub> =1,737 p=0,087	113,59	F <sub>1,2</sub> =1,357 p=0,490
	2	44	130,1+1,8		154,13	F <sub>1,3</sub> =2,081 p=0,178
	3	10	135,8+4,8	t <sub>1,3</sub> =1,832 p=0,069	236,39	
АДД	1	19	80,2+2,0	t <sub>1,2</sub> =1,764 p=0,083	76,31	F <sub>1,2</sub> =1,168 p=0,656
	2	44	84,2+1,2		65,36	F <sub>1,3</sub> =2,368 p=0,188
	3	10	84,0+1,8	t <sub>1,3</sub> =1,219 p=0,234	32,31	
АДср	1	17	94,7+2,4	t <sub>1,2</sub> =1,926 p=0,060	95,84	F <sub>1,2</sub> =1,076 p=0,823
	2	36	100,1+1,6		89,11	F <sub>1,3</sub> =1,043 p=1,000
	3	10	100,2+3,6	t <sub>1,3</sub> =1,267 p=0,218	366,92	
УО, мл	1	17	87,1+4,4	t <sub>1,2</sub> =0,050 p=0,960	341,88	F <sub>1,2</sub> =1,265 p=0,628
	2	37	86,7+3,4		432,22	F <sub>1,3</sub> =2,028 p=0,229
	3	8	88,8+9,3	t <sub>1,3</sub> =0,185 p=0,855	693,26	
ЛСКсма, см/сек	1	20	66,7±1,8	t <sub>1,2</sub> =1,543 p=0,103	67,03	F <sub>1,2</sub> =1,074 p=0,759
	2	50	54,1+1,0		52,28	F <sub>1,3</sub> =1,767 p=0,288
	3	8	44,7+2,1	t <sub>1,3</sub> =1,113 p=0,336	93,17	
ЦВР, %	1	20	83,4+3,3	t <sub>1,2</sub> =1,661 p=0,075	106,4	F <sub>1,2</sub> =1,457 p=0,456
	2	52	63,1+1,2		73,69	F <sub>1,3</sub> =2,283 p=0,199
	3	8	47,8+3,8	t <sub>1,3</sub> =1,618 p=0,094	165,34	
ПК, мл/мин	1	20	372+18	t <sub>1,2</sub> =1,539 p=0,107	20086,4	F <sub>1,2</sub> =1,357 p=0,490
	2	52	348+23		28945,2	F <sub>1,3</sub> =2,293 p=0,168
	3	8	242,8+40	t <sub>1,3</sub> =2,332 p=0,078	32810,8	

Примечание. 1 – 20–40 лет; 2 – 40–60 лет; 3 – старше 60 лет; X – среднее значение; S<sup>2</sup> – выборочная дисперсия; m – ошибка средней; t – критерий Стьюдента; F – критерий F; p – уровень значимости.

Принципиально возможны четыре типа изменений параметров распределения показателей гемодинамики: увеличение уровня и дисперсии, увеличение уровня и снижение дисперсии, уменьшение уровня и увеличение дисперсии, уменьшение уровня и уменьшение дисперсии. Первые два состояния свидетельствуют о компенсированных изменениях и возможности возврата к нормальному функционированию. Вторые два, как правило, следующие друг за другом, свидетельствуют о потере возможности системы гемодинамики реагировать оптимальным образом при развитии патологического процесса.

Анализ данных у здоровых лиц разного возраста свидетельствует о сохранности механизмов регуляции гемодинамики, которые удерживают ее в пределах физиологических колебаний. Однако следует отметить, что в старшей возрастной группе (3) отмечаются признаки напряжения регуляторных процессов. Об

этом говорит тот факт, что наряду с незначительным ростом или снижением средних показателей наблюдается существенное возрастание дисперсии по сравнению с группами 1 и 2, хотя оно и не достигает статистически значимой величины. Намечившаяся тенденция становится статистически значимой по мере нарастания степени выраженности цереброваскулярной патологии.

Параметры распределения показателей системной и церебральной гемодинамики у больных 40–60 лет на различных стадиях развития ишемии мозга

Показатели	Группа	N	Параметры распределения	
			M±m	S <sup>2</sup>
АДС	I	60	136,5±2,1	276,68
	II	39	142,4±2,9*	327,46*
	III	28	145,5±4,7*	885,80**
	IV	48	154,0±11,9*	637,48**
АДД	I	60	84,1±1,3	109,46
	II	39	85,7±1,3	66,49
	III	28	87,3±1,6	176,82
	IV	48	89,4±2,4*	266,30*
УО, мл	I	60	64,30±0,89	47,46
	II	39	38,76±1,12*	49,75
	III	28	40,86±1,70*	31,3*
	IV	48	43,50±1,69*	38,58*
ЛСКсма, см/сек	I	60	56,15±1,37	113,07*
	II	38	49,26±1,19	154,63*
	III	27	47,66±2,78	209,46**
	IV	48	46,75±1,76	149,93*
ЦВР, %	I	60	43,36±1,29	99,98
	II	38	42,17±1,1	105,64
	III	28	38,46±2,77*	216,03**
	IV	48	35,62±1,7*	139,04*
ПК, мл/мин	I	60	299,7±14	4416,6
	II	39	241,5±11*	5160,1*
	III	28	257,8±18*	9540,2*
	IV	48	310,7±15	11602,5*

Примечание. I – ДЭ 1 ст. II – ДЭ 2 ст. III – ДЭ 3 ст, IV – острый ИИ; (\*p<0,05; \*\*p<0,01); S<sup>2</sup> – выборочная дисперсия

Так, у больных ДЭ 3 ст. и острым ИИ статистически значимые изменения уровня АДС, АДД, ЛСК, ЦВР, ПК сопровождаются значительным увеличением их дисперсии, в то время как величина средней и дисперсия УО при ДЭ 3 ст. и в остром периоде ИИ у

больных старше 60 лет свидетельствует об истощении резервов поддержания сердечного выброса на должном уровне, то есть развитии латентной сердечной недостаточности.

Оценка степени эффективности регуляции основ-

ных показателей церебральной гемодинамики при прогрессирующем нарастании сосудистой мозговой недостаточности у лиц разного возраста приведена в табл. 3.

Сравнение дисперсионных отношений основных показателей церебральной гемодинамики здоровых лиц разного возраста и больных с различными формами ишемического поражения мозга свидетельствует,

что  $S_{jp}^2 / S_{jm}^2 > S_{jo}^2 / S_{j2}^2$  (для уровня значимости  $\alpha=0,05$ ) практически для всех основных показателей мозгового кровотока. Это говорит о том, что степень реализации регуляторных механизмов системы мозгового кровообращения у больных с цереброваскулярными заболеваниями в 2–4 раза ниже, чем у здоровых лиц аналогичного возраста

Таблица 3

Эффективность регуляции гемодинамики у здоровых лиц разного возраста и у больных с различными стадиями ишемического поражения мозга

Показатели	Здоровые			Больные			Показатель эффективности
	$S_{jm}^2$	$S_{jp}^2$	$S_{jp}^2 / S_{jm}^2$	$S_{jo}^2$	$S_{j2}^2$	$S_{jo}^2 / S_{j2}^2$	
АДс	154,13	236,39	1,53	276,68	885,80	0,31	4,93
АДД	65,36	32,31	0,49	109,46	176,82	0,61	0,80
УО, мл	432,22	693,26	1,60	47,46	31,3	1,51	1,06
ЛСКсма, см/сек	52,28	93,17	1,78	113,07	209,46	0,54	3,29
ЦВР, %	73,69	165,34	2,24	99,98	216,03	0,46	4,86
ПК, мл/мин	28945,2	32810,8	1,13	4416,6	9540,2	0,46	2,46

Примечание.  $S_{jm}^2$  – оценка дисперсии у здоровых лиц 20–40 лет;  $S_{jp}^2$  – оценка дисперсии у здоровых лиц 40–60 лет;  $S_{jo}^2$  – оценка дисперсии у больных ДЭ 1 ст.  $S_{j2}^2$  – оценка дисперсии у больных ДЭ 3 ст.

Анализ полученных результатов на основании выдвинутых положений свидетельствует, что у здоровых лиц показатели церебральной гемодинамики не претерпевают значимых изменений, то есть механизмы регуляции функций сердечно-сосудистой системы удерживают показатели в оптимальном диапазоне, хотя намечающийся с возрастом рост дисперсии говорит о напряжении процессов регуляции. Однако достоверное значительное увеличение дисперсии при ДЭ 3 ст. и в остром периоде инсульта свидетельствует о неполноценности процессов регуляции и состояниях субкомпенсации системы.

Исходя из полученных данных, следует, что дисперсия параметров кровообращения мозга отражает деятельность сложного механизма, поддерживающего устойчивость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности мозга. Этот механизм основан на синергическом взаимодействии ряда регуляторных контуров: нейрогенного, метаболического, гуморального, миогенного [1–3].

Динамическое наблюдение за показателями средней и дисперсии позволяют оценить качество регулирования и адаптационные возможности системы мозгового кровообращения. Одним из наиболее доступных и наглядных способов оценки качества регулирования мозгового кровотока при динамическом наблю-

дении может служить метод контрольных карт для средних значений и дисперсий, позволяющий наглядно следить за изменениями наблюдаемого процесса [4,6]. Контрольная карта – это диаграмма процесса, отражающая динамику изменения средней и дисперсии параметров во времени или на различных стадиях развития патологического процесса (рисунок). Контрольные границы определяют пределы физиологических колебаний. С вероятностью 0,95 они не должны пересекать внутренние границы и с вероятностью 0,98 – внешние. Если средние частичных совокупностей  $X_i$  и  $\sigma_i$  равномерно распределены относительно центральных линий  $X_0$  и  $\sigma_0$  и не пересекают контрольных границ, процесс является контролируемым, то есть регулирование в системе осуществляется оптимальным образом, и система функционирует нормально. Выход сразу нескольких значений  $X_i$  и  $\sigma_i$  за внутренние и, особенно, внешние границы говорит о явных и достоверных нарушениях функций системы и их оптимального регулирования.

Таким образом, увеличение рассеяния при нормальном или повышенном уровне мозгового кровотока указывает на субкомпенсированные нарушения, вызванные повреждающим фактором. Уменьшение рассеяния при неизменном или повышенном кровообращении характеризует регулирование с избытком

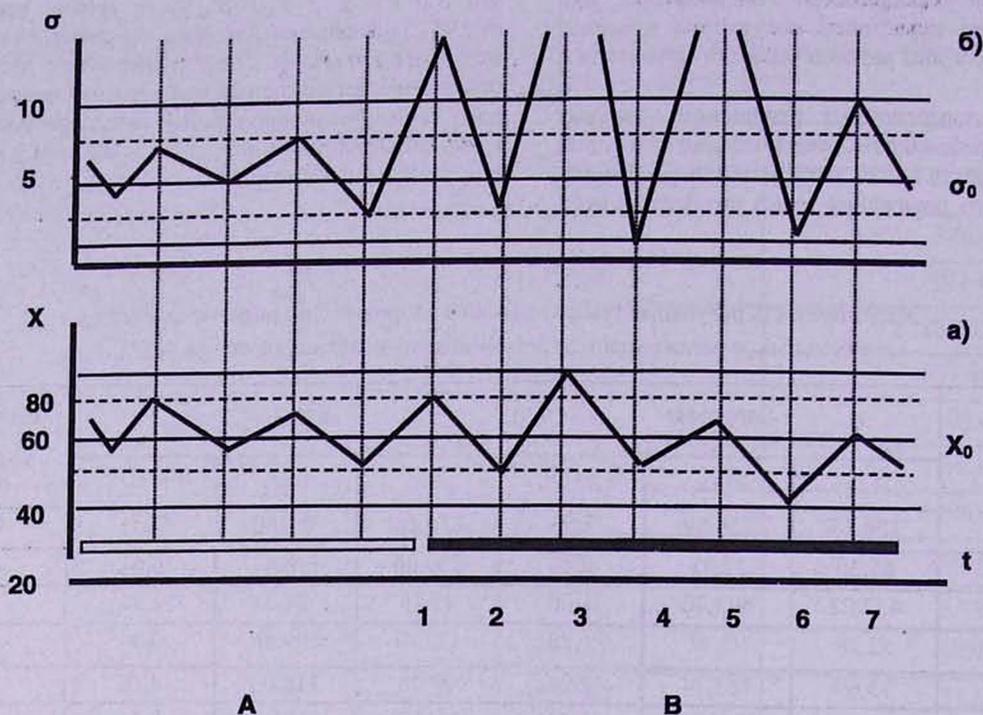


Рис. Вариант контрольных карт для средних ( $X$ ) и среднеквадратичных отклонений ( $\sigma$ ) ЛСК<sub>сма</sub> в норме и у больного в остром периоде инсульта. На оси абсцисс – время наблюдения (дни).

- а) – контрольная карта для средних значений  $X$ ;  
 б) – контрольная карта для среднеквадратичных отклонений  $\sigma$ ;  
 А – у здоровых лиц; В – в остром периоде инсульта.

(неоптимальное в энергетическом отношении), которое может привести к истощению возможностей системы. Увеличение рассеяния при сниженном уровне церебрального кровообращения говорит о нарастающей декомпенсации. Следующее за этим уменьшение рассеяния при прогрессивно снижающемся уровне кровоснабжения мозга является прогностическим признаком разрушения системы регуляции кровоснабжения мозга.

Графическим отображением этих процессов является метод контрольных карт, который может и должен использоваться в целях оценки качества кровообращения головного мозга.

Полученные результаты указывают на необходимость проведения мониторингового контроля для изучения возможностей снижения variability параметров мозгового кровотока у больных с цереброваскулярными заболеваниями путем времязависимого назначения соответствующих препаратов. Лекарственные препараты необходимо также тестировать на их способность уменьшать рассеяние параметров мозгового кровотока, а не только на способность снижения средних цифр АД или увеличения объема мозгового кровотока.

Поступила 15.04.02

## Ուղեղի արյան հոսքի կարգավորման որակական հսկողությունը ուղեղի իշեմիկ հիվանդության ժամանակ

Յու.Մ. Իվանով, Գ.Ֆ. Սյոմին, Ա.Բ. Լոքյան, Մ.Ս. Մկրտչյան

Հողվածում ներկայացվում են օբյեկտիվ տվյալներ, որոնք հիմնավորում են ուղեղային արյան շրջանառության չափանիշների բաշխման առաջին և երկրորդ պահերի կիրառումը՝ ուղեղային հեմոդինամիկայի որակի կարգավորման հսկողության

համար: Հսկող քարտեզների մեթոդի հիման վրա, առաջարկվում է ուղեղային արյան մատակարարման որակի մոնիտորային հսկողության եղանակ՝ ուղեղի իշեմիկ հիվանդության ժամանակ:

### Control of the quality of cerebral blood flow at ischemic brain disease

Yu.S. Ivanov, G.F. Semin, A.B. Lokyan, M.S. Mkrtchyan

The objective data substantiating the application of the first and the second moments of distribution of cerebral blood circulatory parameters are presented for evaluation of the quality of cerebral hemodynamics regulation. On

the base of the method of control maps for average dyspersies, a way of monitoring control over the quality of cerebral blood supply is suggested for patients with ischemic brain disease.

#### Литература

1. *Митагвария Н.П.* Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга. Ауторегуляция. Кислородная недостаточность. Функциональная нагрузка. Тбилиси, 1983.
2. *Митагвария Н.П., Бегиашвили В.Т., Меладзе В.Г.* Физиол. журн. СССР, 1983, т. 69, 12, с. 1595.
3. *Москаленко Ю.Е., Бекетов А.И., Орлов Р.С.* Мозговое кровообращение. Л., 1988.
4. *Смирнов Н.В., Дудин-Барковский И.В.* Курс теории вероятностей и математической статистики. М., 1969.
5. *Трифонов Е.В.* Физиология человека, 1980, т.6, 1, с. 153.
6. *Хенсен Б.Л.* Контроль качества. Теория и применение. М., 1968.
7. *Kannel W.B., Gastelli W.P., McNamara P.M., Sorlie P.* Some factors affecting morbidity and mortality in hypertension: The Framingham Study. Milbank Mem. Fund Q, 1969; 47-p. 116.
8. *Otsuka K., Cornelissen G., Halberg F., Oehlert G. J.* Medical Engineering & Technology, 1997, 21: 23.

## Особенности диагностики и лечебной тактики при краниоскелетной травме у детей

М.М. Мартиросян, Н.О. Даллакян, С.Г. Карапетян, А.Г. Чобанян,  
Д.А. Симонян, В.Л. Меликян

*Кафедра детской хирургии ЕрГМУ, Детская клиническая больница скорой помощи  
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** сочетанная травма, черепно-мозговая травма, детский травматизм, повреждение скелета, ведущее повреждение, травматический шок

Сочетание повреждений опорно-двигательного аппарата с черепно-мозговой травмой (краниоскелетная травма) – одна из наиболее часто встречающихся разновидностей политравмы у детей [13,17]. Литература, посвященная этому виду сочетанной травмы у взрослых, достаточно обширна [5,7,10,15,16,19].

Если трудности диагностики с внедрением новых высокоинформативных методов обследования (компьютерная и магнито-резонансная томография, ультразвуковое исследование – КТ, МРТ, УЗИ) в значительной степени преодолены, то вопросы объема, характера и очередности оказания ургентной помощи этим пострадавшим как на догоспитальном, так и госпитальном этапах остаются дискуссионными, [3,12,21]. Работ, посвященных этому вопросу у детей, мало, и они затрагивают в основном проблему шока [11,14]. Между тем, сложности клинической диагностики в связи с возрастными особенностями, своеобразием локальных и общих реакций на травму и в уровне технического оснащения лечебных учреждений (в столице и регионах республики), куда поступают пострадавшие с сочетанной черепно-мозговой травмой (СЧМТ), обуславливают актуальность этой проблемы.

### Материал и методы

Нами проанализированы истории болезни 430 детей с СЧМТ, находившихся на лечении с 1994 по 2000 г. в неспециализированных и специализированных отделениях городских больниц г.Еревана и областных (районных) больницах республики. Краниоскелетная травма отмечалась у 168 больных (39.1%). Возраст больных от 2 до 15 лет, мальчиков – 134 (74%), девочек – 34 (26%). Основной причиной повреждения явились дорожно-транспортные происшествия и падение с высоты более 2 м (кататравма).

У 71 пострадавшего имелись переломы длинных

трубчатых костей и таза, из них у 25 – ушиб головного мозга средней и тяжелой степени тяжести, у 12 больных – сдавление головного мозга вследствие вдавленного перелома черепа (у 7), внутричерепной гематомы (у 5).

У 39 больных тяжелая ЧМТ (вдавленный перелом черепа у 5, внутричерепная гематома у 1, ушиб головного мозга средней и тяжелой степени тяжести у 33) сочеталась с легкими повреждениями опорно-двигательного аппарата. У 46 больных (27.4%) имелись повреждения 2 и более костей скелета, то есть скелетная травма носила множественный или полифокальный характер.

В подавляющем большинстве случаев больные обследовались комплексно с использованием современных диагностических методов, применяемых в условиях экстренной помощи. Кроме общехирургических, неврологических, рентгенологических, лабораторных методов, применялись эхоэнцефалоскопия (ЭхоЭС), люмбальная пункция, КТ головного мозга, УЗИ внутренних органов. В ряде случаев выполнялись рентгеноконтрастные исследования мочевых путей, диагностические операции: лапароцентез, наложение диагностических фрезевых отверстий (ФО). Большинство детей (74.7%) с места происшествия доставлялись в ближайшие лечебные учреждения, откуда потом направлялись в Детскую клиническую больницу скорой помощи (специализированный центр) в основном в течение первых 6 ч после травмы (5 из 9 больных скончались в неспециализированных больницах).

### Результаты и обсуждение

Сочетание черепно-мозговой травмы с другими повреждениями обуславливало развитие эффекта взаимного отягощения: помимо нарушения регулирующей функции головного мозга, стал действовать и ряд

других патологических факторов, обусловленных внечерепными повреждениями (травматический шок, кровопотеря, интоксикация), которые приводили к быстрому нарастанию тяжести состояния: только у 60 детей (35.7%) при поступлении оно оценивалось как средней тяжести. В тяжелом и крайне тяжелом состоянии поступили 106, в терминальном – 3 больных. В состоянии травматического шока были доставлены 74 больных (44%), из них шок I степени диагностирован у 49 больных, II – у 14, III у – 7, IV степени у – 3. По данным литературы [9,12], при изолированных ЧМТ шок встречается у 0.8–2% больных, а при множественных переломах – у 15.7–30.4% [4,10]. Нередко пострадавшие доставлялись в приемное отделение в зрительной фазе шока (35 детей), что является одной из характерных черт СЧМТ [7,8,12].

Еще одной важной характеристикой шока при множественных повреждениях костей скелета (у 27.4%) являлась полифокальность источников шокогенных факторов, что затрудняло его быстрое купирование. Однако при изучении объема и характера медицинской помощи на догоспитальном этапе этого контингента пострадавших, установлено, что, помимо тяжести повреждений, определенную роль в развитии шокового состояния играют несовершенство и недостатки оказанной помощи. Так, во многих случаях она ограничивалась в основном транспортной иммобилизацией. Даже при временном пребывании больных в других лечебных учреждениях только примерно у 1/3 больных были проведены инфузионная терапия, достаточная иммобилизация поврежденных конечностей, медикаментозное обезболивание. В ряде случаев производился только туалет и ушивание необильно кровоточащих ран, и больные переводились без сопроводительных документов. В большинстве случаев для полноценной хирургической обработки ран и уточнения диагноза нам приходилось производить ревизию этих ран. Таким образом, было установлено наличие перелома черепа у 2 больных при отсутствии костно-травматических изменений на краниограммах.

Неоднозначны мнения относительно применения на догоспитальном этапе обезболивающих средств, особенно наркотического ряда. Многие авторы считают их применение при СЧМТ противопоказанным, мотивируя это угнетающим воздействием этих лекарств на дыхательный центр, а также возможными затруднениями в диагностике вследствие подавления болевой чувствительности. Наши наблюдения позволяют высказать мнение, что эти опасения преувеличены, т. к. диагностические трудности при сочетанных травмах в настоящее время разрешаются в основном инструментальными методами обследования, а дыхательные нарушения и извращения клинической картины больше возникают от неустраненного вовремя шока, который к тому же значительно ухудшает эффективность лечения и прогноз. В тех случаях, когда до

госпитализации пострадавшие получали наркотические анальгетики в возрастных дозах (у 6 больных), мы не сталкивались с вышеуказанными затруднениями. Наоборот, посттравматические реакции у них протекали более мягко, период медикаментозного сна был непродолжительным, его использовали для проведения дополнительных исследований.

Все больные в тяжелом шоковом состоянии поступали в хирургическое реанимационное отделение, без задержки, либо минуя приемный покой. Крайне тяжелое состояние этих больных диктовало необходимость одновременного проведения диагностических и лечебных мероприятий. Основными направлениями интенсивной и реанимационной терапии в остром периоде травмы являлись устранение нарушений дыхания, инфузио-трансфузионная, анальгетическая терапия, коррекция нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, дегидратационная и антибактериальная терапия. Это неспецифическое лечение проводилось до постановки развернутого диагноза сочетанной травмы.

У всех больных, находящихся в тяжелом состоянии, производили катетеризацию мочевого пузыря, которая способствовала выявлению повреждений мочевых путей, а также позволяла оценить эффективность инфузионной терапии. Данные наших клинических наблюдений показывают, что в случаях краниоскелетных травм без повреждения внутренних органов шок при своевременном и правильном лечении отличается относительно благоприятным течением: у большинства больных не позже 3–6 ч от начала проведения противошоковой терапии гемодинамические показатели стабилизировались, при нетяжелом характере ЧМТ сознание прояснялось, что значительно облегчало клинко-неврологическую диагностику. Однако в случаях тяжелой ЧМТ обследование больных затруднялось прежде всего из-за глубоких нарушений сознания (у 32), двигательного возбуждения (у 9). Помимо этого, вследствие повреждений конечностей нарушался ведущий принцип для распознавания латерализованных очаговых поражений мозга – принцип сравнения состояния двигательной, рефлекторной, координационной сфер на симметричных участках конечностей [7]. Поэтому важное клиническое значение для диагностики ЧМТ приобретали симптоматика поражения черепно-мозговых нервов, местные следы травмы на голове, кровотечение (ликворрея) из ушей и носа. Одновременно двигательные нарушения конечностей вследствие очаговых поражений головного мозга могли симулировать повреждения самих конечностей. Анализ качества диагностики краниоскелетной травмы показал, что чаще всего неполно или поздно распознавались около- и внутрисуставные переломы костей конечностей (9 больных), переломы ключицы (5 больных), недооценивалась тяжесть ЧМТ (6 больных).

Таким образом, клиническая картина краниоске-

летней травмы зависит от тяжести ведущего повреждения, наличия шока, а также от количества и характера сопутствующих травм. Своевременное распознавание всех повреждений требует тщательного выявления местных проявлений травмы и целенаправленного применения дополнительных методов обследования.

Для диагностики характера и степени тяжести ЧМТ всем больным проводилась рентгенография черепа, ЭхоЭС. У больных с переломами тазовых костей и бедра при наличии скелетного вытяжения люмбальную пункцию производили по строгим показаниям под общим обезболиванием на 3–5-е сутки после исключения внутрочерепной гематомы. Для уточнения диагноза у 23 больных производилась КТ (МРТ) головного мозга. Здесь уместно отметить, что наличие скелетного вытяжения у 4 из них значительно затрудняло проведение КТ-обследования, т. к. для этого требовалась транспортировка больных в другую больницу. Эти же затруднения и необходимость экстренной диагностики вынудили нас прибегнуть к наложению диагностических ФО у 3 больных. Интраоперационное использование УЗИ через ФО и трепанационный дефект в этих случаях значительно повысило эффективность такого подхода [2].

Диагностика скелетных повреждений уточнялась рентгенологическим обследованием. Заметим, что нарушение одного из основных правил рентгенологического обследования – графии смежных суставов при переломах длинных трубчатых костей привело к нераспознаванию вывихов у 2 больных. Полный характер повреждений выяснялся на 2–3 сутки после повторных обследований.

Основополагающий принцип лечения больных с краниоскелетной травмой заключался в раннем и одновременном лечении всех повреждений, которое дало бы возможность разорвать “порочный круг”. Однако такая тактика оказалась приемлемой далеко не всегда. Основным противопоказанием травматической болезни служила доминирующая по тяжести в клинической картине ЧМТ, шоковое состояние. Хирургические вмешательства в срочном порядке у этих больных выполнялись только по жизненным показаниям и включали в себя удаление острых внутрочерепных гематом и гидром (4), хирургическую обработку открытых вдавленных переломов черепа (ВПЧ) с грубым компрессионным-дислокационным синдромом головного мозга (3), ампутацию конечности (1).

Хирургическую обработку открытых ВПЧ без явлений компрессионного-дислокационного синдрома выполняли после стойкой стабилизации витальных функций обычно в течение первых суток (3). Операции по поводу закрытых ВПЧ производили на 3–7-е сутки (4 больных). Непременными условиями успешного выполнения этих операций у больных были адекватная анестезия, искусственная вентиляция легких, тщательное восполнение кровопотери.

Однако, если при СЧМТ в отношении черепно-мозгового компонента хирургическая тактика большинства авторов совпадает [6,9,20], то в отношении повреждений конечностей имеется большой разброс мнений, вплоть до диаметрально противоположных подходов: Так, остеосинтез конечностей в первые дни или сразу после выведения из шока рекомендуется рядом авторов [3,5,18,22]. В то же время, ряд травматологов высказываются за ограничение оперативных вмешательств по поводу переломов у больных с тяжелой политравмой [13,19,21]. Мы сторонники дифференцированно-индивидуального подхода. На наш взгляд, такой подход обязывает многообразие как клинических форм самих сочетаний ЧМТ с повреждением скелета, так и множество других факторов сопутствующего характера (техническая оснащенность, стадия травматической болезни при поступлении, опыт применения тех или иных способов остеосинтеза и др). Анализ данных литературы и собственный опыт позволяют нам выделить три основных фактора, которые лежат в основе выбора лечебной тактики.

1. *Возрастной фактор*: морфофункциональные особенности растущего и развивающегося организма ребенка, его высокие регенераторные возможности диктуют применение преимущественно консервативных методов лечения переломов.

2. *Тяжесть общего состояния*: у больных в декомпенсированном состоянии мы выполняли только вправление вывихов (1), ампутацию конечности (1), устойчивую внешнюю иммобилизацию транспортной шиной или гипсовыми повязками зачастую без репозиции отломков и хирургической обработки ран. Хотя такая иммобилизация не решала проблемы лечения переломов костей, она являлась важной составной частью противошокового лечения, предотвращая развитие местных и общих осложнений [3,4,13].

3. *Прогноз заболевания*: обычно на 2–3-и сутки лечебную тактику корректировали, исходя из тяжести общего состояния и прогноза течения ЧМТ. При благоприятном прогнозе, если ожидалось быстрое восстановление функции головного мозга после оперативного вмешательства либо консервативного лечения, производили радикальное лечение переломов костей, отдавая предпочтение более щадящим, менее опасным и малотравматичным способам, которые одновременно допускали относительную подвижность больного: ПХО открытых переломов с последующей репозицией и фиксацией, скелетное вытяжение на балканской раме при закрытых переломах бедренной кости, закрытая репозиция и фиксация гипсовыми повязками при переломах костей голени, верхних конечностей. При необходимости остеосинтеза чаще всего прибегали к использованию металлических спиц: по данным литературы, доказана безвредность трансартикулярного трансэпифизарного проведения спиц, т. к. точечная рана суставного или эпифизарного хряща не от-

ражается отрицательно на их состоянии.

Если ожидался длительный период восстановления функций ЦНС – обычно после ушиба головного мозга тяжелой степени (относительно благоприятный прогноз), для которого характерны частые проявления психомоторного беспокойства – возбуждения, то предпочтение отдавали методам более прочной фиксации – аппаратам внешней фиксации (2 больных) и интрамедулярному остеосинтезу (3 больных).

При неблагоприятном прогнозе или необходимости дообследования по поводу ЧМТ, которое часто требовало транспортировки больного, ортопедические манипуляции по-прежнему были направлены на обеспечение устойчивой внешней иммобилизации и предотвращение местных и общих осложнений.

Одним из основных вопросов оперативного лечения при краниоскелетной травме являлось определение сроков и последовательности хирургических вмешательств. На наш взгляд, при решении этого вопроса, помимо определения доминирующего или ведущего повреждения при политравме, ключевое значение имеет определение ведущего патологического звена (звеньев) и в связи с этим определение актуальной задачи на каждом этапе травматической болезни, т. к. в динамике развития патологического процесса при политравме вышеуказанные понятия отличаются непостоянством, что требует, с одной стороны, четкой лечебной программы, а с другой, – ее постоянной коррекции. Рассмотрим это положение на клиническом случае:

*Букин А. 6 лет, и/б 696/45. С места происшествия (упал со скалы) в крайне тяжелом состоянии доставлен в больницу скорой помощи (для взрослых) 29.02.2000 г. Произведена срочная гипсовая иммобилизация по поводу закрытого перелома левого бедра, срочная операция – удаление острой эпидуральной гематомы из височной области справа через расширенное ФО. Через 2 дня на контрольной КТ головного мозга выявлен оскольчатый ВПЧ лобной области слева, тяжелый ушиб головного мозга, преимущественно лобно-базальной области слева и стволовых отделов. Через две недели, 14.03 2000 г. после стабилизации витальных функций больной переведен в детскую больницу скорой помощи. При поступлении имеется состояние акинетического мутизма (моторная афазия?), парез правой руки. На КТ имеется оскольчатый*

*ВПЧ в левой лобной области без грубой компрессии головного мозга. После дополнительного рентгенологического обследования установлен диагноз: закрытый подвертельный перелом левой бедренной кости со смещением отломков, закрытый разгибательный чрезмыщелковый перелом левой плечевой кости со смещением отломков, закрытый перелом левой таранной кости со смещением отломков. 17.03.2000 г., учитывая, что дальнейшая отсрочка операции на трубчатой кости отрицательно скажется на качестве консолидации, была произведена открытая репозиция и остеосинтез Г-образной пластиной подвертельного перелома левой бедренной кости, закрытая репозиция левой плечевой кости с фиксацией двумя спицами Киршнера и гипсовой лонгетой, закрытая репозиция таранной кости с фиксацией 2 спицами Киршнера и гипсовой лонгетой. 30.03.2000 г. произведена хирургическая обработка ВПЧ – удаление вдавленных отломков, ушивание разрыва твердой мозговой оболочки, первичная пластика дефекта черепа измельченной аутокостью. Послеоперационное течение гладкое. Примерно через неделю у ребенка постепенно восстанавливалась речь, 18.04.2000 г. он выписан на амбулаторное реабилитационное лечение.*

На наш взгляд, этот пример наглядно показывает, что лечение больных с краниоскелетной травмой отличается многоэтапностью и перемещением акцентов в тактике лечения в различные периоды травматической болезни. Причем, как справедливо отмечает М.В. Волков [4], не только время проведения каждой манипуляции или операции, но и, что очень важно, их объем должен соответствовать глубине нарушений жизненно важных функций, компенсаторным возможностям больного, возможностям хирурга и технической оснащенности медицинского учреждения.

В ряде случаев ортопедическое вмешательство производили сразу же после нейрохирургического вмешательства – декомпрессии головного мозга, если по ходу операции (т. к. она носила реанимационный характер) стабилизировались витальные функции (рац. предложение № 368).

Таким образом, вышеизложенная тактика лечения больных с краниоскелетной травмой дала возможность ускорить сроки сращения переломов, раньше активизировать больных с хорошими анатомо-функциональными результатами.

*Поступила 26.02.02*

## **Երեխաների մոտ գանգոլեղի և հենաշարժական ապարատի համակցված վնասվածքների ախտորոշման և բուժական փակտիկայի առանձնահատկությունները**

**Մ.Մ. Մարտիրոսյան, Ն.Ն. Դավաթյան, Ս.Գ. Կարապետյան, Ա.Գ. Չոբանյան,  
Դ.Ա. Մինոնյան, Վ.Լ. Մելիքյան**

Զննարկված են համակցված գանգոլեղային և վնասվածքներով 430 երեխաների հիվանդության

պատմագրեր: Գանգոլեղի և հենաշարժական ապարատի միաժամանակյա վնասումը դիտվել է 168 երե-

խայի մոտ (39.1%): Վնասվածքների այդպիսի համակցումը պայմանավորել է փոխադարձ ծանրացման համախտանիշի զարգացումը. ընդունվելիս տուժածների 44% -ի մոտ այստորոշվել է տրավմատիկ շոկ: Միաժամանակ ուշադրություն է դարձված այն հանգամանքի վրա, որ շոկի առաջացմանը նպաստել է նախահիվանդանոցային բուժօգնության անբավարարությունը: Ծանր եւ շոկային վիճակում գտնվող տուժածներին հիվանդանոցային բուժօգնությունը իր մեջ ընդգրկել է հակաշոկային և վերակենդանացման միջոցառումների համալիր, այդ թվում վիրահա-

տական միջամտություններ կենսական ցուցումներով (դեկոմպրեսիվ տրեպանացիա 7 և վերջույթի ամպուտացիա 1 երեխայի մոտ): Կենսական ֆունկցիաների կայունացումից հետո, վերջույթների կտրվածքների նկատմամբ բուժական տակտիկան ընտրվել է ելնելով հիվանդության կանխագուշակումից և մանկական օրգանիզմի առանձնահատկություններից: Վերջին հանգամանքը պայմանավորել է բուժական միջոցառումների պահպանողական և խնայողական եղանակների առավել հաճախ կիրառումը:

### Peculiarities of diagnosis and treatment tactics at cranioskeletal trauma in children

M. M. Martirosyan, N. H. Dallakyan, S. G. Karapetyan, A.G. Chobanyan,  
D. A. Simonyan, V. L. Melikyan

The case reports of 430 children with combined cranio-cerebral injuries are discussed. Simultaneous injuries of brain and locomotor apparatus were observed in 168 children (39.1%). Such combination of injuries stipulated for development of mutual aggravating syndrome: traumatic shock was diagnosed in 44% of patients. Attention was paid also to the fact that insufficiency of pre-hospital medical care promoted the development of shock. Clinical medical care for such patients included a complex of antishock and resuscitation measures, including surgical

interventions depending on the vital indices (decompression trepanation in 7 children and extremity amputation in 1 case). After stabilization of vital functions the further tactics of the extremity fracture treatment was selected taking into account the prognosis of the disease as well as the peculiarities of the child's organism. The last circumstance stipulated for a more frequent use of conservative and saving methods of treatment procedures.

### Литература

1. Анкин Л.Н. и др. Ортопедия и травматология., 1991, 6, с. 5.
2. Благодатский М.Д., Оныско О.В., Александров Ю.А. Востр. нейрохир., 1995, 4, с.19.
3. Брюсов П.Г., Розанов В.Е. Оказание помощи при сочетанной травме. М., 1997.
4. Волков М.В., Любошиц Н.А. Повреждения и заболевания опорно-двигательного аппарата. М., 1979.
5. Воронкевич И.А. Хирургическое лечение множественных и сочетанных с черепно-мозговой травмой диафизарных переломов длинных трубчатых костей. Автореф. дис. канд. СПб, 1998.
6. Гайтур Э.И., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. В кн.: Острые сдавления головного мозга. М., 1998, с. 26.
7. Григорьев М.Г., Звонков Н.А., Лихтерман Л.Б. и др. Сочетанная черепно-мозговая травма. (под ред. М.Г. Григорьева). Горький, 1977.
8. Далецкий С.Я., Киселев В.П., Самойлович Э.Ф. Ортопед., травматол., 1982, 12, с.14.
9. Егунян М.А. Тяжелая черепно-мозговая травма у детей. Киев, 1998.
10. Ключевский В.В. Хирургия повреждений. Ярославль, 1999.
11. Кучанский С.П. Острый период тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы у детей. Автореф. дис. канд. М., 1980.
12. Лебедев В.В., Охотский В.П., Каншин Н.Н. Неотложная помощь при сочетанных травматических повреждениях. М., 1980.
13. Ормантаев К.С. Вестник хирургии., 1979, 8, с. 119.
14. Розанов В.М., Щитиняна Е.И. В кн.: Множественная и сочетанная травма. Пермь. 1990, с. 42.
15. Суваляя А.Г. и др. Вестник травматологии и ортопедии., 1999, 3, с. 11.
16. Dearden Ch. H., Rutherford W.H. Injury, 1985, 16, p. 249.
17. Heberer W. J. Surg., 1983, 7: 68.
18. Lozman J. et al. Arch. Surg., 1986, 9, p. 992.
19. Riska E. et al. J. Trauma, 1977, 17, p. 111.
20. Molloy, C.J. et al. Child's Nervous Sytem. 1990.
21. Sturm J.T. et al. J. Trauma., 1984, 24: 597.
22. Wentzensen A Evers K.H. Akt. Traumatol., 1998, Bd. 18:2.

## Цитогенетические нарушения при некоторых хронических системных заболеваниях крови

Э.С.Мовсисян, Л.Б.Мурадян, С.М. Кацахян, А.М.Оганесян, Р.М.Арутюнян

Гематологический центр МЗ РА,  
Ереванский государственный университет  
375014 Ереван, ул. Нерсисяна, 76

**Ключевые слова:** цитогенетика, хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз

Возникновение опухоли ассоциировано с перестройкой генетического аппарата клетки. Характер мутации определяет морфоцитохимические особенности и иммунофенотип опухолевых клеток. Наличие той или иной аномалии кариотипа позволяет судить о степени злокачественности опухоли (низкая, средняя, высокая), т.е. уточнить диагноз, назначить адекватное лечение и прогнозировать эффективность терапии [2].

В настоящее время цитогенетическое исследование клеток крови и костного мозга является обязательным в гематологических клиниках развитых стран. К сожалению, такие исследования в Армении до последнего времени не проводились. Специалистами лаборатории цитогенетики ЕГУ совместно с отделением лабораторной диагностики Гематологического центра МЗ РА в течение последних двух лет проводится работа по цитогенетическому исследованию клеток крови и костного мозга больных гемобластозами, находящимися на лечении в стационаре Центра с целью уточнения диагноза и прогноза лечения. В статье обобщается опыт научной группы.

### Материал и методы

Материалом цитогенетических исследований служили цельная периферическая кровь или костный мозг, полученный путем стерильной пункции. Для анализа клеток был применен традиционный метод дифференциальной окраски хромосом (G-окраска или G-бэндинг) в метафазных пластинках, широко применяемый в мировой практике и продолжающий играть ведущую роль в генетическом анализе опухолевых клеток [7]. Принцип заключается в окрашивании хромосом, предварительно обработанных трипсином, красителем Гимза. Краситель связывается преимущественно с участками хромосом, содержащими гетерохроматин, в то время как функционально активный

эухроматин остается малоокрашенным. В результате происходит специфическое для клеток хромосомы распределение по длине темных и светлых сегментов. Рисунок хромосом при G-окраске не имеет различий в клетках разных тканей и у индивидов одного вида.

Костный мозг (не менее 1 мл) отбирали в стерильный флакон, содержащий 10 мл среды RPMI-1640, дополненный 20% эмбриональной телячьей сывороткой, антибиотиками (пенициллин, стрептомицин) и глутамином, а также гепарином.

Периферическая кровь (1 мл) собиралась в шприц с гепарином, после чего помещалась во флакон с культуральной смесью.

Культура костного мозга культивировалась в течение 24 ч в термостате при температуре 36°C, культура периферической крови с добавлением фитогемагглютинина (ФГА) – в течение 48 ч. Что касается методик фиксирования, приготовления препаратов и их G-окрашивания, то они в настоящее время во всех лабораториях практически стандартны и используемые методические приемы подробно описаны [5].

Исследовались клетки 26 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и 4 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Среди больных ХМЛ было 10 мужчин (средний возраст 48,7±5,4 лет) и 16 женщин (44,8±3,9 лет). Клетки анализировались в соответствии с потребностями клиницистов, и не отражали заболеваемость этими видами гемобластозов в популяции Армении. Известно, что во всем мире ХЛЛ встречается во много раз чаще, чем ХМЛ [6].

### Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетических исследований и некоторые морфологические параметры, связанные с особенностями заболевания, представлены в таблице.

Цитогенетические и морфологические показатели у больных с ХМЛ

N	Пол	Возраст больного	Культура клеток	Цитогенет. вариант	Бласты в крови (%)	Бласты в костн.м. (%)
1	М	25	кровь	Ph +	3	2,5
2	М	39	кровь	Ph +	1	—
3	М	41	кост.мозг	Ph +	2	—
4	М	47	кровь	Ph +	28	49,5
5	М	47	кровь	Ph +	14	—
6	М	48	кровь	Ph -	—	—
7	М	61	кост.мозг	Ph -/+8	2	—
8	М	61	кровь	Ph -/+21	72	17,5
9	М	70	кровь	Ph +	2	—
10	М	17	кровь	Ph -	1	—
11	Ж	19	кровь	Ph +	5	2,5
12	Ж	19	кост.мозг	Ph +	—	11
13	Ж	34	кровь	Ph +	3	—
14	Ж	34	кост.мозг	Ph +	4	1,5
15	Ж	39	кровь	Ph +	—	—
16	Ж	43	кровь	Ph +	7	2
17	Ж	43	кровь	Ph +	—	0,5
18	Ж	46	кровь	Ph +	3	—
19	Ж	48	кровь	Ph +	—	14,5
20	Ж	50	кровь	Ph +	11,5	—
21	Ж	50	кровь	Ph +	1	—
22	Ж	54	кост.мозг	Ph -	2	—
23	Ж	61	кровь	Ph +	2	—
24	Ж	65	кровь	Ph +	—	—
25	Ж	66	кровь	Ph +	—	—
26	Ж	73	кровь	Ph +	—	3,5

У 21 больного выявлена Ph-хромосома, причем зависимости от пола и возраста больных не наблюдалось. В данной выборке Ph+ вариант ХМЛ наблюдался в 80,8% случаев.

ХМЛ в цитогенетическом отношении изучен лучше других лейкозов. Объясняется это тем, что уже в 1960 г. при этом заболевании было выявлено струк-

турное изменение одной из хромосом группы G (Ph-хромосома), которое считалось высокоспецифичным для ХМЛ [7].

Ph-хромосома – результат транслокации (перенос генетического материала с одной хромосомы на другую) t (9;22) (q34;q11) встречается у 90% больных с ХМЛ. Наличие маркерной хромосомы является более

благоприятным прогностическим фактором – 4 года жизни [2].

По классификации FAB (French-American-British) ХМЛ подразделяется на хронический гранулолейкоз (ХГЛ) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

Наличие тотальной бласттрансформации при ХМЛ свидетельствует о переходе в острую стадию заболевания. Самый высокий процент трансформации в острый лейкоз отмечается при ХГЛ (90% больных), при ХММЛ – 30% [8].

Из обследованных нами пациентов у 5 Ph-хромосома не выявлена, однако у одного из них (больной N7) была выявлена трисомия по 8 хромосоме (+8) и диагностирован ХГЛ.

Самым характерным для ХГЛ цитогенетическим нарушением является трисомия по 8 хромосоме – 60%, Ph-хромосома при ХГЛ встречается в 40% случаев; в 20% случаев наблюдается трисомия по 19 хромосоме [8]. Однако у больного N6 был диагностирован ХГЛ при отсутствии цитогенетических нарушений в кариотипе (на основании морфологии и клиники). У другого Ph-негативного больного (больной N8) при кариотипировании была выявлена трисомия по 21 хромосоме (+21), причем у этого больного наблюдался бластный криз. Часто при выходе в бластный криз, кроме Ph-хромосомы, появляются также дополнительные изменения в кариотипе. Так трисомии по 8 или 19 хромосомам (+8,+19) или инверсия 17 хромосомы [i(17q)] дают прогноз на продолжительность жизни не более 6 месяцев [4].

Что касается ХЛЛ, то цитогенетические нарушения встречаются на ранних стадиях заболевания реже (20%), на более поздних – чаще (70%) [1].

Из 50% больных с ХЛЛ с клоновыми хромосомными аберрациями половина имеют одну аномалию,

остальные – 2 или более. У больных с нормальным кариотипом прогноз лучше, чем у больных с цитогенетическими аномалиями. Одна хромосомная аберрация прогностически благоприятнее комплексных нарушений. Ни одна из наиболее распространенных при ХЛЛ хромосомных аберраций, по-видимому, не является первичной в развитии опухоли [1].

Нами приведены комплексные кариотипы 4 больных с ХЛЛ:

6-й N 1. 40-47, XV, -2, +12, +18, del 21

6-й N 2. 42-44, XX, -X, -7, -11x2, +11, -14, -15, -17, +20

6-й N 3. 44-47, XV, -1, -10, -16, +18, +19, -20, +20, -22, del 8(p12.>qter), +mar.

6-й N 4. 43-46, XX, -X, +5, -6, -8, -10, -13, -16, +16, 18, -19, -20, +mar

Ни одна из обнаруженных аномалий не является прогностически важной для этой патологии. Однако в комплексе они составляют неблагоприятный прогноз для каждого из обследованных больных.

Важным выводом из полученных результатов является следующее. Известно, что хромосомные аномалии при различных видах злокачественных новообразований имеют географическую гетерогенность и зависят от этнической принадлежности больного [3]. Последнее обстоятельство очень актуально в свете Армянского проекта “Трансплантация костного мозга”. Если в случае ХМЛ основная тенденция, наблюдающаяся в большинстве исследований, сохранена (81% Ph+ в нашей выборке при 90% в большинстве исследований), то в случае ХЛЛ у 4 обследованных нами больных наблюдался крайне мозаичный кариотип, хотя, по литературным данным, наиболее частыми нарушениями хромосом являются трисомия по 12, делеции 6, 11, 13 и 17 хромосом. Отсюда вытекает актуальность и необходимость дальнейших исследований в области цитогенетики гемобластозов.

Поступила 16.07.01

## Բջջագենետիկական անոմալիաներն արյան համակարգային որոշ խրոնիկական հիվանդությունների ժամանակ

Է.Ս. Մովսիսյան, Լ.Բ. Մուրադյան, Ս.Ս. Քաջախյան, Ա.Ս. Նովհանիսյան, Ռ.Մ. Նարթոյանյան

Արյան համակարգային որոշ խրոնիկական հիվանդությունների՝ խրոնիկական միելոիդ լեյկեմիայի ու լիմֆոիդ լեյկեմիայի ժամանակ հիվանդների մոտ դիտարկվել են ծայրամասային արյան կուլտուրաների և ոսկրածուծի բջջաներում բրոնխոստային խաթարումները: Հիվանդների

կարիոտիպի կառուցվածքային և քանակական փոփոխությունները հաստատում են այդ հիվանդությունների ձևաբանական և կլինիկական պատկերը, ինչը թույլ է տալիս կանխագուշակել, իսկ որոշ դեպքերում նաև նպաստել ճշգրիտ ախտորոշմանը:

## Cytogenetic abnormalities in some chronic blood system disorders

E.S. Movsessyan, L.B. Muradyan, S. M. Katsakhyan, A.M. Hovhannesyan,  
R.M. Haroutiounian

Chromosomal aberrations in cells of cultured peripheral blood and bone marrow of patients with chronic diseases of blood system (chronic myeloid leukemia and chronic lymphoid leukemia) have been investigated.

Registered structural and numerical karyotype changes in patients supported morphological and clinical picture of the disease, prognosis and even in some cases improved the diagnostics.

### Литература

1. *Никитин Е.А., Баранова А.В., Асеева Е.А. и др.* Гематология и трансфизиология, 2000, т.45, 3, с.61.
2. *Cortes J., Kantarjian H., Giralt S., Talpaz M.* Clin. Haematol., 1997, 10, 2, p. 277.
3. *Heim S., Mitelman F.* Cancer Cytogenetics. N.Y., 1995.
4. *Henderson E.S., Lister T.A., Greaves M.F.* Leukemia, 1996, VII, p. 133.
5. Human Cytogenetics; A Practical Approach. /Ed. Rooney D.E., Czepulkowsky B.H. Oxford, 1986.
6. *Keating M.J.* In: Cecil Textbook of Medicine. Ed. Wyna-gaarden J.B., N.Y., 1992.
7. *Nowell P.C., Hungerford D.A.* J.Natl. Cancer Inst., 1961, 27, 5, p.1013.
8. *Potter A.M., Watmore A.* In: Human Cytogenetics. v. 2. / Eds. Rooney D.E., Czepulkowski B.H. Oxford, 1992.

## Цитохром $b_{558}$ из сыворотки венозной крови и дисбаланс между уровнями металлопротеинов крови пациентов с острым лимфобластическим и миелобластическим лейкозом

Г.М.Симосян

Институт биохимии им.Г.Х. Бунятыя НАН РА

375014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1

**Ключевые слова:** лимфобластический и миелобластический лейкоз, цитохром  $b_{558}$ , кровь, металлопротеины, супероксидный радикал

Участие активных форм кислорода (АФК), в первую очередь, супероксидных радикалов ( $O_2^-$ ) в метаболических процессах роста и гибели опухолевых клеток можно считать доказанным фактом [1,12]. Исходя из этого, большое значение имеет изучение состояния металлопротеинов – регуляторов метаболизма АФК крови, в частности, при лейкемии различного характера. При острой лейкемии у человека наблюдается понижение супероксиддисмутазной (СОД) активности крови, а увеличение этой активности приводит к определенной нормализации уровня гемоглобина и лейкоцитов [16]. С другой стороны, в культуре клеток фагоцитирующих лейкоцитов (U 937) при лейкемии под воздействием противораковых препаратов наблюдается стимулирование продуцирования  $O_2^-$  с участием цитохрома  $b_{558}$  [11]. Большинство противораковых препаратов продуцирует  $O_2^-$ , а интрацеллюлярная СОД играет защитную роль для лейкемических клеток человека при ионизирующей радиации [15]. Понижение уровня антирадикальных защитных систем (СОД, каталаза, глутатион пероксидаза) в лимфоцитах приводит к оксидативному повреждению гидроксильными радикалами лимфоцитарной ДНК при лимфобластическом лейкозе у малолетних детей [13,14]. Однако у взрослых при остром лимфобластическом лейкозе активность СОД в лейкоцитах выше, а в сыворотке крови ниже [8]. При лейкозе на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов уровень глутатиона остается неизменным [9]. Исходя из того, что продуцирующие и утилизирующие АФК биосистемы действуют одновременно и взаимосвязанно, становится необходимым проведение соответственных исследований для одновременного выявления количественных характеристик этих систем, включая и новые металлопротеины крови прооксидантного действия при более распространенных формах рака крови – лимфобластическом и миелобластическом лейкозе, что даст возможность по-новому оценить и

углубить имеющиеся молекулярные механизмы патогенеза этих заболеваний, что и является целью работы.

### Материал и методы

Металлопротеины крови антиоксидантного действия – МАД (Cu,Zn-СОД и каталаза из растворимой фракции эритроцитов, церулоплазмин – ЦП и трансферрин – ТФ из сыворотки крови) и металлопротеины крови прооксидантного действия – МПД (цитохромы:  $b_5$  – из растворимой фракции эритроцитов,  $b_{558}I$  и  $b_{558}II$  – из сыворотки крови,  $b_{558}III$  и  $b_{558}IV$  – из мембран эритроцитов; супероксидпродуцирующий липопротеин – супрол из сыворотки крови) одновременно выделяли и очищали из венозной крови (по 20 мл) больных (мужчины и женщины в возрасте 40–52 лет) с острым лимфобластическим лейкозом (12 чел.) и миелобластическим лейкозом (10 чел.) по разработанному нами способу [2]. При этом эритроцитарные мембранные цитохромы  $b_{558}$  выделяли [3], исключая использование детергента (детергент заметно снижает стабильность этих гемопротеинов и затрудняет их исследование). Отдиализованные белковые фракции сыворотки эритроцитарных мембран и растворимой части эритроцитов подвергали ионообменной хроматографии на отдельных колонках с целлюлозой DE-52 и KM-52 (“Whatman”, Англия) и сефадексом DEAE A-50 (“Pharmacia”, Швеция) с последующей гельфильтрацией на биогеле P-100 (“Reanal”, Венгрия). Количество полученных металлопротеинов определяли по величине плотности максимальных оптических поглощений, характерных для цитохрома  $b_5$  при 525 нм, цитохромов  $b_{558}I-IV$  при 530 нм, супрола – при 430 нм (слабое плечо), ЦП – при 610 нм, ТФ – при 470 нм. Супероксиддисмутазную активность фракций и супероксидпродуцирующую активность супрола опре-

деляли нитротетразолиевым синим (НТС) [4], рассчитав проценты ингибирования или прироста образования формазана (при 560 нм) при восстановлении нитротетразолиевого синего супероксидными радикалами в присутствии СОД или супрола соответственно. Каталазную активность фракций определяли перманганатометрией, рассчитав количество расщепленной перекиси водорода (М) определенным количеством фракции за 1 мин при 20°C. Удельная активность приведенных ферментов определялась в расчете на 1 мл эритроцитов или 1 мл сыворотки. Оптические спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре "Specord UV VIS" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. В ходе получения и очистки металлопротеинов были использованы центрифуги К-24 и К-70 (Германия), а также стеклянные колонки с фильтрами различных размеров (2x30, 4x20, 2x70 см). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера.

## Результаты и обсуждение

Направленность изменений эндогенных уровней МАД и МПД при лимфобластическом лейкозе (ЛБЛ) и миелобластическом лейкозе (МБЛ) была практически одинаковой. При этом из МПД ощутимо повышен только уровень цитохрома  $b_5$ . Это может быть результатом снижения обычной подвижности больных (такой эффект наблюдается при гипокинезии в эксперименте). Уровень же остальных МПД и  $O_2^-$ -продуцирующая активность супрола снижены при ЛБЛ и МБЛ (таблица). При указанных заболеваниях из МАД только уровни ЦП и ТФ несколько повышены, что в

Таблица

Относительные изменения (%) эндогенных уровней МПД и МАД в крови больных при острым ЛБЛ (ОГ-1) и МБЛ (ОГ-2)

Металлопротеины	ОГ-1	ОГ-2
Цитохром $b_5$	+54,3 ± 6,4 P<0.01	+67,4 ± 6,9 P<0.01
Сумма цитохромов $b_{558}$ из мембран эритроцитов	-37,2 ± 5,1	-32,9 ± 4,7
Супрол	-43,4 ± 3,2 P<0.04	-54,2 ± 7,1 P<0.03
$O_2^-$ -продуцирующая активность супрола	-23,6 ± 2,9	-27,5 ± 3,4
ЦП	+34,5 ± 4,6 P<0.01	+41,4 ± 5,4 P<0.01
ТФ	+25,4 ± 3,6	+21,8 ± 3,1
СОД	-19,4 ± 2,6	-17,5 ± 1,9
Каталаза	-44,2 ± 4,0	-57,9 ± 7,2

основном компенсирует снижение СОД и каталазы. Суммарный уровень МПД более низкий по сравнению с МАД ОГ-1 и ОГ-2 и составляет 26,3% для МПД, 4,7% для МАД в ОГ-1, а для ОГ-2 – 19,7 и 12,0% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что при МБЛ за счет такого повышения уровня МАД организм имеет сравнительно большую защитную систему, чем при ЛБЛ. Таким образом, существует определенное нарушение физиологического уровня МАД и МПД при острой ЛБЛ и МБЛ.

Впервые из сыворотки венозной крови человека при острых ЛБЛ и МБЛ получен цитохром  $b_{558}$ , который до сих пор выделялся только из сыворотки плацентарной крови женщин и сыворотки крови мелких млекопитающих [5]. Однако в сыворотке крови здорового человека или при заболеваниях различного характера независимо от пола цитохром  $b_{558}$  не обнаруживался [6]. По характерным физико-химическим свойствам цитохрома  $b_{558}$  из сыворотки крови людей при ЛБЛ и МБЛ в основном не отличается от цитохрома  $b_{558}$  из сыворотки плацентарной крови человека (они имеют аналогичную кислотность, молекулярную массу и оптические спектральные поглощения при 530 нм/α-полоса/, 560 нм/β-полоса/ и 415 нм /γ-полоса/ в окисленном состоянии и 558 нм /α-полоса/ в восстановленном состоянии. Однако в отличие от цитохрома  $b_{558}$  из сыворотки плацентарной крови человека вместо поглощения при 360 нм, цитохром  $b_{558}$  из сыворотки крови при ЛБЛ и МБЛ имеет поглощение при 368 нм (рис.).

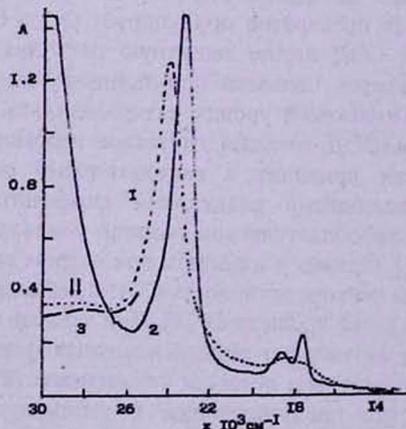


Рис. Оптические спектры поглощения цитохрома  $b_{558}$ : 1 – из сыворотки венозной крови ЛБЛ или МБЛ (из 10 мл сыворотки объем растворов цитохрома  $b_{558}$  составляет по 4 мкг); 2 – это 1 после восстановления дитионитом натрия; 3 – из сыворотки плацентарной крови человека (показана только часть спектра, остальная часть спектра совпадает со спектром 1).

Наличие цитохрома  $b_{558}$  в крови может служить тонким и новым маркером при остром ЛБЛ и МБЛ. С другой стороны, с появлением цитохрома  $b_{558}$  в сыворотке крови несколько ослабляется дисбаланс между МПД и МАД и обеспечивается защита биосистем плазмы от воздействия перекиси водорода, эффект которого предотвращается сывороточным цитохромом  $b_{558}$  [7]. Известно, что цитохромы  $b_{558}$ , локализованные в мембранах фагоцитирующих лейкоцитов,

лимфоцитов и т.д., являются важными компонентами иммунной системы организма [10] как мощные генераторы АФК, в первую очередь,  $O_2^-$ , которые и нейтрализуют антигены различного характера. Не исключается, что с появлением в сыворотке крови цитохрома  $b_{558}$  при ЛБЛ и МБЛ стимулируются защитные механизмы организма человека, как ответная реакция при раке крови.

Поступила 15.03.02

## Սուր լիմֆոբլաստային և միելոբլաստային լեյկոզով հիվանդների երակային արյան շիճուկից ստացված ցիտոքրոմ $b_{558}$ -ը և մետաղապրոտեինների էնդոգեն մակարդակների հաշվեկշռի շեղումը արյան մեջ

Գ.Մ.Սիմոնյան

Առաջին անգամ սուր լիմֆոբլաստային լեյկոզով և միելոբլաստային լեյկոզով հիվանդների երակային արյան շիճուկից ստացվել է ցիտոքրոմ  $b_{558}$ -ը, որը իրեն բնորոշ ֆիզիկաքիմիական հատկանիշներով հիմնականում նմանվում է մարդկային ընկերքային արյան շիճուկից ստացված ցիտոքրոմ  $b_{558}$ -երին: Այդ հիվանդությունների ժամանակ առկա է բնութագրական խախտում արյան հակա- և պրոօքսիդան-

տային գործողության մետաղապրոտեինների էնդոգեն մակարդակների միջև, ինչը պայմանավորված է պրոօքսիդանտային գործողության մետաղապրոտեինների գումարային մակարդակների պակասով: Ենթադրվում է, որ երակային արյան շիճուկում ի հայտ եկած ցիտոքրոմ  $b_{558}$ -ը մեղմացնում է հաշվեկշռի առկա խախտումը նշված հիվանդությունների ժամանակ՝ դառնալով նոր ախտորոշիչ գործոն:

## Cytochrome $b_{558}$ from human venous blood serum at lymphoblastic and myeloblastic leukosis and shift of the balance between the endogenous levels of blood metalloproteins

G.M.Simonyan

For the first time cytochrome  $b_{558}$  was obtained from human venous blood serum at lymphoblastic and myeloblastic leukosis. This cytochrome  $b_{558}$  on the whole had identical physico-chemical properties, which are characteristic for the cytochromes  $b_{558}$  from human placental blood serum. At these diseases peculiar shifts between the endogenous levels of the anti- and

prooxidant action metalloproteins take place, which are conditioned by a decrease in the total levels of prooxidant action metalloproteins. It is supposed that the appearance of the cytochrome  $b_{558}$  in venous blood serum decreases this disbalance. This effect can be used as a diagnostic test for these diseases.

### Литература

1. Симонян М.А., Карапетян А.В., Галстян Д.А., Симонян Р.М. Биохимия, 1996, 61, с.1578.
2. Симонян М.А., Симонян Г.М., Мелконян Р.В. Промышленная собственность (официальн.юлл. Армпатента РА).Ереван,1997, с.34.
3. Симонян М.А., Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян Р.М. Лицензия изобр.908, Армпатент РА, Ереван, 2001.
4. Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А. Симонян Р.М. Биохимия, 1996, 61, с.932.
5. Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М. Биохимия, 1995, 60, с.1977.
6. Симонян М.А. Автореф. докт. дис. Ереван, 1996.
7. Симонян Г.М., Григорян Г.Г., Симонян Р.М., Симонян М.А. Актуальные вопросы военной медицины, Ереван, 1996, с.48.
8. Abdel-Aziz A.F., El-Naggar M.M. Cancer Lett.,1997,113, p.61.
9. Arruda V.R., Salles T.S., Costa F.F., Saad S.T. Neoplasma, 1996, 43, p.99.
10. Batot G., Paclet M.H., Doussiere J. et al. Biochim. Biophys. Acta, 1998, 1406, p.188.
11. Kikuchi H., Fujinawa T., Kuribayashi F. et al. J. Biochem., Tokyo, 1994, 116, p.742.
12. Oberley L.W., Oberley T.D. Alan.Liss.Inc., 1986, p. 325.
13. Sent'urker S., Karahalil B., Inal M. et al. FEBS Lett., 1997, 416, p. 286.
14. Riazantsev V.V., Kovalenko L.V., Belous A.M. Ukr.Biochem.Zh., 1996, 68, p. 92.
15. Yamaguchi S., Sakurada S., Nagumo M. Free Rad.Biol.Med., 1994, 17, p.389.
16. Zhu C.S., Zhang C.Y., Weng W.G. Chung.H ua.Chung. Lice.Tsa.Chih., 1994, 16, p.39.

## Հայաստանի ամառային ճամբարներում խոցելի խմբի դպրոցահասակ երեխաների ակնաբուժական հետազոտության արդյունքները

Ն. Խաչատրյան, Մ. Ադամյան

Հայաստանի Ամերիկյան Համալսարանի Առողջապահական ծառայությունների հետազոտության և զարգացման կենտրոնի Կարո Մեդրիկյանի անվան աչքի հիվանդությունների կամիաբանական ինստիտուտ 375070 Երևան, Ալեք Մանուկյան 9

**Բանալի բարեր.** խոցելի խմբի երեխաներ, սննդային կարգավիճակ, աչքի հիվանդությունների տարածվածություն, ռիսկի գործոններ

Կուրության տարածվածությունը բավականին բարձր է աշխարհի տարբեր երկրներում և համարվում է հանրային առողջապահության արդի հիմնախնդիր [1]: Հայտնի է, որ ներկայումս աշխարհում 150 միլիոն մարդ տառապում է տեսողության վատթարացման տարբեր ձևերով [2]: Տարբեր երկրներում Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից իրականացված կուրության կանխարգելման վերաբերյալ հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ներկայումս ամբողջ աշխարհում 45 միլիոն չափահաս և 1,5 միլիոն երեխա տառապում են կուրությամբ [1]:

ԱՀԿ-ի «VISION 2020-The Right to Sight» ծրագիրը մեծագույն կարևորում է երեխաների կուրության վերահսկումը [3]: Այն երեխաները, որ ծնվում կան դառնում են կույր՝ կրում են կուրության պատճառով առաջացող դժվարություններն ու ամբողջ կյանքի ընթացքում մաքառում են իրենց առաջ ծառայող էմոցիոնալ, սոցիալական և տնտեսական խնդիրների լուծման համար [4]:

Կուրության տարածվածության վերաբերյալ ճշգրիտ տվյալներ ձեռք բերելը չափազանց դժվար է, քանի որ կուրության տարածվածությունը որոշելու համար բավականին մեծ ընտրանքի կարիք կա, իսկ երեխաների մոտ կուրության տարածվածությունը համեմատաբար քիչ է: Կուրության տարածվածությունը երեխաների մոտ (1000 երեխայի հաշվով) ընդունված է համարել 0,75 [4, 5]:

Կուրության տարածվածությունը տարբեր է ըստ երկրների և տարիքային խմբերի, սակայն հիմնականում պայմանավորված է սոցիալ-տնտեսական զարգացմամբ և առաջնային բուժօգնության (մասնավորապես ակնաբուժական ծառայությունների) մատչելիությամբ [4-10]: Հայաստանում տեսողության վատթարացումը լուրջ խնդիր է, սակայն կուրության և թույլ տեսողության վերաբերյալ ստույգ վիճակագրական տվյալներ չկան [11], հետևաբար կուրության և թույլ տեսողության բուժման անմիջական ծախսերի գնահատման յուրաքանչյուր փորձ

հիմնված է լույս ենթադրությունների վրա:

Հայաստանագրակ 7-16 տարեկան խոցելի խմբի երեխաների առողջապահական այս հետազոտությունը նպատակ է հետապնդում գնահատել աչքի հիվանդությունների տարածվածությունը, դրանց պատճառներն ու ռիսկի գործոնները և հնարավորության դեպքում կորեկցիայի ենթարկել ռեֆրակցիայի շեղումները ու տրամադրել անվճար ակնոցներ՝ տեսողության սրությունը և տեսողության ֆունկցիան բարելավելու, ինչպես նաև տեսողական կոմֆորտն ապահովելու նպատակով:

### Նյութերը և մեթոդները

Հետազոտությունն իրականացվել է Հայաստանի Հանրապետության Կառավարության կողմից ֆինանսավորվող 16 ամառային ճամբարներից 11-ում, որոնք տեղակայված էին Հայաստանի Հանրապետության երկու շրջաններում: Նախքան յուրաքանչյուր ճամբարում հետազոտության սկսելը հետազոտական խումբը ճամբարների ղեկավարությանը ներկայացրել է Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության Նախարարության գրավոր համաձայնությունը: Ծամբարների խորհրդի թույլտվությանն ենթարկված ստանդարտ արձանագրությունների համաձայն երեխաների հետազոտությունը կատարվել է նրանց դաստիարակներից կամ խնամակալներից բանավոր համաձայնություն ստանալուց հետո միայն:

Հետազոտող խումբը բաղկացած է եղել հարցում անցկացնող բուժքրոջից, ակնաբույժությամբ մասնագիտացված մանկական բուժքրոջից և մանկական ակնաբույժից: Նախքան հետազոտության սկսելը կատարվել է հետազոտող խմբի անդամների վերապատրաստում, որի ընթացքում մասնակիցները ստացել են հարցազրույց վարելու, ամառայինների կ չափումներ կատարելու և աչքի նախնական գնման վերաբերյալ գրավոր ուղեցույցներ: Հարցազրույց վարելու, ամառայինների կ չափումներ կատարելու և

աչքի նախնական զննման վերաբերյալ արձանագրությունները նախապատրաստվել և փորձարկվել են Դիլիջանում գտնվող մամանատիպ ճամբարում:

Հետազոտությունն իրականացվել է 2000 թվականի հուլիսի 1-ից օգոստոսի 10-ն ընկած ժամանակահատվածում: Հետազոտական խումբը այցելել է ճամբարներից յուրաքանչյուրը՝ հարցազրույց վարելու, անտրոպոմետրիկ չափումներ և աչքի նախնական զննում կատարելու նպատակով: Այն բոլոր 7-16 տարեկան երեխաները, որոնք հետազոտական խմբի այցելության ժամանակ գտնվել են ճամբարներում և համաձայնվել են ընդգրկվել ծրագրում՝ մասնակցել են կարճ հարցազրույցի, ենթարկվել են անտրոպոմետրիկ չափումների և աչքի նախնական զննման:

Ընդհանուր առմամբ ճամբարներում գտնվող երեխաների 99,67% (n=3307)-ը համաձայնվել են մասնակցել հետազոտությանը: 3307 գրանցած դեպքերից միայն 3238-ի տվյալներն են ենթարկվել վերլուծության: Տվյալներից 69-ը չեն ընդգրկվել վերլուծության մեջ, քանի որ չէին համապատասխանում ծրագրի կողմից նախատեսված տարիքային սահմանափակմանը:

Նախքան հարցազրույցին անցնելը փորձառու բուժքույրը կատարել է անտրոպոմետրիկ չափումները, ապա անցել է բուն հարցազրույցին կիրառելով 20 հարցից կազմված և նախապես փորձարկված հարցաթերթիկը: Հարցաթերթիկը ներառում էր հարցեր սոցիալ-դեմոգրաֆիկ պատկերի, ֆիզիկական ակտիվության և դպրոցական առաջադիմության, ինչպես նաև աչքի հիվանդությունների և ընտանիքում կուրության դեպքերի վերաբերյալ:

Հարցազրույցին հաջորդել է աչքի նախնական զննումը, որը ներառել է Միլցեվի քարտեզի օգնությամբ տեսողության սյուրսյան ստուգում; ակնազնդի շարժումակության ստուգում; աչքի արտաքին մասի և առաջնային հատվածի զննում լուսավորող գրիչի օգնությամբ: Որևէ աչքում տեսողության սրության 1,0 պակաս լինելու, աչքի տեսանելի պաթոլոգիայի, ներառյալ արտահայտված շլոթյունը, աչքի վերաբերյալ զանգատների, նախկինում գրանցված աչքի հիվանդությունների կամ առաջին կարգի արյունակցական կապ ունեցող հարազատների կուրության արձանագրման դեպքում երեխային առաջարկվել է մասնակցել աչքի մանրակրկիտ հետազոտության:

Յուրաքանչյուր մարդում ստեղծվել է աչքի մանրակրկիտ հետազոտության կենտրոն, որտեղ տեղադրվել են ակնաբուժական ախտորոշման սար-

քավորումները ներառյալ ճեղքային լամպը, ուղիղ օֆթալմոսկոպը, սկիասկոպը, Մակլակովի տոնոմետրը, բինոկուլյար տեսողության զննման համար նախատեսված զուռային տեսող, օպտիկական լինզաների հավաքածուն և տեսողության սրության ստուգման Միլցեվի քարտեզը: Աչքի մանրակրկիտ հետազոտությունն ընդգրկել է տեսողության սրության ստուգում; ներակնային ճնշման չափում (անհրաժեշտության դեպքում); բքի լայնացում 1% հոմատրոպիինի օգնությամբ; սկիասկոպիա; շլոթյան առկայության ստուգում: Եղջրաթաղանթը, ռապինյակը և ակնահատակը հետազոտվել են ճեղքային լամպի և ուղիղ օֆթալմոսկոպի օգնությամբ:

Ակնաբուժական հետազոտության ընթացքում որևէ պաթոլոգիայի հայտնաբերման դեպքում երեխաներին տրամադրվել է հնարավոր ամբուլատոր բուժում՝ ներառյալ ակնոցների դուրս գրում և անվճար տրամադրում: Հնարավոր ամբուլատոր բուժումը կատարվում էր տեղում, ծրագրի ակնաբույժի կողմից: Աչքի չափազանց բարդ խնդիրների առկայության դեպքում երեխայի ծնողները կամ խնամակալները տեղեկացվում էին և ստանում համապատասխան խորհրդատվություն երեխայի ապագա հնարավոր բուժման վերաբերյալ:

## Արդյունքներ և քննարկում

Արդյունքում ներկայացված են Հայաստանի Հանրապետության բոլոր 11 մարզերը ներկայացնող 7-16 տարեկան 3238 երեխաների տվյալներ: Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ մասնակիցների մեծամասնությունը երևանաբնակներ են (45,6%): Արյունակ 1-ում ներկայացված են հետազոտված երեխաների սոցիալ-դեմոգրաֆիկ տվյալները:

3238 հետազոտված երեխաների 56% (n=1816) դասվել են Հայաստանի խոցելի խմբի ներկայացուցիչների շարքին: Որպես խոցելիության չափանիշներ հաշվի են առնվել ընտանիքի մեծությունը, սոցիալական կարգավիճակը և ծնողների եկամուտը:

Երեխայի ֆիզիկական զարգացման վերաբերյալ ավելի լավ պատկերացում կազմելու նպատակով կատարվել են անտրոպոմետրիկ չափումներ[12,13]: Հետազոտության մասնակիցների սննդային կարգավիճակը ըստ մարդաչափության տվյալների ներկայացված են աղ. 2-ում:

## Հետազոտված երեխաների սոցիալ-դեմոգրաֆիկ տվյալները

Փոփոխականներ		Հետազոտվածների քանակը	Հետազոտ- վածների ունստ
Սեռը	Արական	1966	60,7
	Իգական	1272	39,3
Տարիքային խումբը	7-10	964	29,8
	11-13	1642	50,7
	14-16	632	19,5
Ընտանիքի մեծությունը	Սովորական ընտանիք	2194	67,8
	Մեծ ընտանիք <sup>i</sup>	903	27,9
Սոցիալական կարգավիճակը	Ապրում է ընտանիքում երկու ծնողների հետ	2324	71,8
	Ապրում է ընտանիքում ծնողներից մեկի հետ <sup>ii</sup>	112	3,5
	Ընտանիքում ապրող միակողմանի կամ երկկողմանի ծնողազուրկ	627	19,4
	Ապրում է մանկատանը	141	4,4
	Պատասխան չկա	34	0,9
Ծնողների եկամուտը			
Հայր	Աշխատում է պետական համակարգում, քիզմեմեն է կամ ֆերմերային գործունեություն է վարում Հայաստանում	1596	49,3
	Աշխատում է արտերկրում	125	3,9
	Գործազուրկ է, թոշակառու է կամ հաշմանդամ <sup>iii</sup>	688	21,2
Մայր	Աշխատում է պետական համակարգում, քիզմեմեն է կամ ֆերմերային գործունեություն է վարում Հայաստանում	1488	46,0
	Աշխատում է արտերկրում	15	0,5
	Գործազուրկ է, թոշակառու է կամ հաշմանդամ	1501	46,4
Ընդամենը		3238	100

i Ընտանիքում ապրում են >3 երեխա կամ >5 անձ

ii Ծնողներից մեկը անուսնալուծված է կամ գտնվում է ազատազրկման վայրում (քանո կամ հոգեբուժարան)

iii Գործազուրկ, թոշակառու և հաշմանդամ անձինք ենթադրաբար ստանում են \$5-\$10 համարժեք պետական թոշակ

Հետազոտված երեխաների սննդային կարգավիճակը  
ըստ մարդաչափության տվյալների

Փոփոխականներ	Սննդային կարգավիճակ (n%)				Ընդամենը
	Կարճահասակություն	Սպիտակուց-էներգետիկ թերանոցում	Թերքաշություն	Գիրություն	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n
Սեռ					
Իգական	143 (11,2) p=0,080	61 (4,8) p=0,01	116 (9,1) p=0,222	60 (3,1) p=0,082	1966
Արական	262 (13,3)	153 (7,8)	205 (10,4)		
Տարիքային խումբը					
7-10	94 (9,8) p=0,124	38 (3,9) p=0,000	66 (6,9) p=0,011	37 (3,8) p=0,071	959
11-13	234 (14,3) p=0,199	118 (7,2) p=0,111	189 (11,5) p=0,470	35 (2,1) p=0,902	1643
14-16	77 (12,2) p=0,003 <sup>iv</sup>	58 (9,2) p=0,000 <sup>iv</sup>	66 (10,4) p=0,001 <sup>iv</sup>	14 (2,2) p=0,024 <sup>iv</sup>	636
Ընտանիքի մեծությունը					
Մեծ ընտանիք <sup>i</sup>	118 (13,1) p=0,17	64 (7,1) p=0,045	101 (11,2) p=0,139	18 (2,0) p=0,231	903
Սովորական ընտանիք	222 (10,1)	115 (5,2)	207 (9,4)	60 (2,7)	2194
Սոցիալական կարգավիճակը					
Ապրում է ընտանիքում երկու ծնողների հետ	244 (10,5) p=0,171	122 (5,2) p=0,051	219 (9,4) p=0,101	59 (2,5) p=0,964	2324
Ապրում է ընտանիքում ծնողներից մեկի հետ <sup>ii</sup>	11 (9,8) p=0,708	3 (2,7) p=0,159	8 (7,1) p=0,316	6 (5,4) p=0,054	112
Ընտանիքում ապրող միակողմանի կամ երկկողմանի ծնողազուրկ	79 (12,6) p=0,127	50 (8,0) p=0,006	77 (12,3) p=0,027	13 (2,1) p=0,399	627
Ապրում է մանկատանը	65 (46,1) p=0,000	35 (24,8) p=0,000	13 (9,3) p=0,798	8 (5,7) p=0,023	141
Ծնողների եկամուտը					
Ծնողներից մեկը/երկուսն էլ աշխատում է/են <sup>iii</sup>	251 (10,7) p=0,480	125 (5,4) p=0,194	230 (9,9) p=0,382	61 (2,6) p=0,886	2335
Երկու ծնողներն էլ գործազուրկ են, թոշակառու են կամ հաշմանդամ	48 (11,9) p=0,494	28 (6,9) p=0,200	34 (8,4) p=0,372	11 (2,7) p=0,894	403
Դպրոցական առաջադիմությունը					
Գերազանց	45 (7,9) p=0,000	21 (3,7) p=0,000	50 (8,8) p=0,597	12 (2,1) p=0,444	568
Լավ	195 (11,4) p=0,000	95 (5,6) p=0,000	180 (10,5) p=0,451	47 (2,8) p=0,996	1708
Բավարար/վատ	163 (17,3) p=0,000 <sup>v</sup>	98 (10,4) p=0,000 <sup>v</sup>	91 (9,6) p=0,334 <sup>v</sup>	26 (2,7) p=0,673 <sup>v</sup>	946
Դպրոց չի հաճախում	2 (12,5) p=0,619	0 (0) p=0,174	0 (0) p=0,192	1 (6,3) p=0,400	16
Ընդամենը	405 (12,5)	214 (6,6)	321 (9,9)	86 (2,7)	3238

<sup>i</sup> Ընտանիքում ապրում են >3 երեխա կամ >5 անձ

<sup>ii</sup> Ծնողներից մեկը ամուսնալուծված է կամ գտնվում է ազատագրկման վայրում (քանո կամ հոգեբուժարան)

<sup>iii</sup> Աշխատում է պետական համակարգում, բիզնեսմեն է կամ էլ ֆերմերային գործունեություն է վարում Հայաստանում կամ արտերկրում

<sup>iv</sup> Ի արժեքը բոլոր տարիքային խմբերի համար

<sup>v</sup> Ի արժեքը դպրոցական առաջադիմության համար

Վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ մանկատանն ապրող երեխաների համարյա մեկ երկրորդը (46,1%) սովորակաճից կարճ հասակ ունի և մեկ քարտրոլ մասի մոտ (24,8%) նկատվել է պրոտեին-էներգետիկ թերսնուցում: Վիճակագրորեն նշանակալի փոխկապակցվածություն է հայտնաբերվել մանկատանը բնակվելու փաստի և կարճահասակության ( $p < 0,001$ ), ինչպես նաև պրոտեին-էներգետիկ թերսնուցման միջև ( $p < 0,001$ ): Վերլուծությունը ցույց է տվել նաև խոցելի խմբի երեխաների մոտ կարճահասակության (14,9%), պրոտեին-էներգետիկ թերսնուցման (8,4%) և հյուծվածության (10,7%) մեծ տարածվածություն՝ խոցելիության և կարճահասակության, ինչպես նաև խոցելիության և պրոտեին-էներգետիկ թերսնուցման միջև բավականին նշանակալի վիճակագրական փոխկապակցվածությամբ ( $p < 0,0001$ ): Ընդհանուր առմամբ հիմնվելով հետազոտության տվյալների վրա գիրությունը լուրջ խնդիր չի հանդիսանում հետազոտված երեխաների շրջանում (2,7%):

Հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ 3238 հետազոտված երեխաներից 544-ը կարիք ունեին աչքի մանրակրկիտ հետազոտության: Աչքի մանրակրկիտ հետազոտության ընթացքում 544-ից երեքը հրաժարվել են հետազոտության ամբողջ ընթացքին մասնակցելուց, իսկ 58-ը բացահայտվել են որպես «կեղծ դրականներ», հետևաբար չեն մասնակցել մանրակրկիտ հետազոտության հաջորդ փուլերին: Արդյունքում 483 երեխա մասնակցել է մանրակրկիտ հետազոտության ամբողջ պրոցեսին:

Հետազոտված երեխաների կողմից ներկայացված աչքի հետ կապված հիմնական զանգատները եղել են թույլ կամ թուլացող տեսողությունը (6%,  $n=195$ ), աչքի քորը (1,9%,  $n=63$ ), գերհոգնած վիճակը (0,03%,  $n=1$ ) և արցունքահոսությունը (0,06%,  $n=2$ ): Հետազոտված երեխաներից միայն 61-ն է (1,9%) հիշատակել իր երբևէ ակնաբույժին այցելելու փաստը, որոնցից 10-ի դեպքում այցելության հիմնական պատճառն է հանդիսացել աչքի տրավման, իսկ 14-ի դեպքում՝ վիրահատությունը:

Ըստ վերլուծության արդյունքների աչքի մանրակրկիտ հետազոտության ենթարկված երեխաների 80,1% ( $n=387$ ) ունեին լավ տեսողություն (տեսողության սրությունը  $> 0,3$ ), իսկ 19,8% ( $n=96$ ) համարվում են թույլ տեսողությամբ կամ կույր երեխաներ (մեկ կամ երկու աչքում): Կորեկցիայից հետո թույլ տեսողություն ունեցող կամ կույր երեխաներից յոթը համարվել են կույր մեկ աչքով՝ չցուցաբերելով տեսողության որևէ լավացում համապատասխան աչքում: Նշված դեպքերում կույրությունը հանդիսանում էր տրավմայի (4 դեպք), անօֆթալմիայի (1 դեպք), տեսողական ներվի բնածին ատրոֆիայի (1 դեպք) կամ բնածին բարձր աստիճանի կարճատեսության (1 դեպք) հետևանք: Երեխաներից մեկի մոտ, որը կույր էր երկու աչքում, կորեկցիայից հետո որոշ չափով զույգ աչքում էլ բարելավվել է տեսողությունը:

Ընդհանրելով 262 երեխայի համար դուրս են գրվել ակնոցներ, որոնցից 8% ( $n=21$ ) հրաժարվել են ակնոցներ կրելուց, իսկ 5,7% ( $n=15$ ) հեռացել են ճամբարից մինչև ծրագրի ներկայացուցիչների կողմից ակնոցների բաժանելը: Արդյունքում հետազոտված երեխաների 7,4% ( $n=241$ ) ստացել են լավ տեսողության համար անհրաժեշտ ակնոցներ:

Ակնաբուժական մանրակրկիտ հետազոտության մասնակցած երեխաների մոտ աչքի ամենատարածված պաթոլոգիաներն են զարմանային կատարը, ռեֆրակցիայի պաթոլոգիաները և շլությունը (աղ. 3):

### Աղյուսակ 3

Հետազոտված երեխաների մոտ հայտնաբերված աչքի պաթոլոգիաները ըստ տարածվածության ( $n=483$ )

Ախտահարում	Տարածվածությունը % (n)
Բնածին կատարախտ	0,1% (n=2)
Եղջրաթաղանթի պլոտորում	0,1% (n=4)
Առաջնային ուվեիտ	0,1% (n=2)
Աչքի ներվի ատրոֆիա	0,1% (n=3)
Կոքսալլազմոզ	0,001% (n=1)
Բլեֆարիտ	3,1% (n=15)
Գարմանային կատար	20,7% (n=100)
Ռեֆրակցիայի պաթոլոգիա	10,8% (n=350)
Շլություն	8,5% (n=41)

Ըստ Հայաստանի Հանրապետության Առողջապահության Նախարարության տվյալների, ինչպես նաև հանրապետության առաջադեմ ակնաբույժների կարծիքի երեխաների մոտ ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայի տարածվածությունն աճել է մասնավորապես վերջին տարիների ընթացքում: Թերևս չկան վստահելի տվյալներ աչքի տարբեր հիվանդությունների վերաբերյալ: Գրառումների վերանայման վրա հիմնված զոյություն ունեցող տվյալները ցույց են տալիս հայաստանաբնակ բարձր դասարանի երեխաների մոտ ռեֆրակցիայի պաթոլոգիաների 20-30% տարածվածություն [11]: Մենք հայտնաբերել ենք ընդհանրելով ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայի 10,8% ( $n=351$ ) տարածվածություն հետազոտված խմբի մոտ:

Հետազոտությունը ցույց է տալիս (աղ. 4), որ ռեֆրակցիայի պաթոլոգիան հավասարապես բաշխված է բոլոր տարիքային խմբերում: Տղաների (9,5%) և աղջիկների (13,0%) մոտ հայտնաբերված ռեֆրակցիայի պաթոլոգիան վիճակագրորեն նշանակալի տարբերվում է ըստ տարածվածության ( $p=0,002$ ):

Առավել մանրամասն վերլուծության նպատակով ուսումնասիրվել է սննդային կարգավիճակի և ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայի միջև եղած հնարավոր փոխկապակցվածությունը: Չմայած միջազգային հետազոտությունները նշում են բարձրահասակության և ռեֆրակցիայի հնարավոր կապի մասին, մեր հետազոտությունը հայտնաբերել է վիճակագրորեն էական փոխկապակցվածություն կարճահասակության և ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայի միջև ( $n$  (%)=57 (14,1);  $p=0,025$ ):

Տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ

երեխայի ռեֆրակցիայի պաթոլոգիա ունենալը վիճակագրորեն կապված է երկու ծնողների

Տվյալների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ երեխայի ռեֆրակցիայի պաթոլոգիա ունենալը վիճակագրորեն կապված է երկու ծնողների գործազուրկ, թոշակառու կամ հաշմանդամ լինելու հետ ( $p=0,000$ ): Նկատվել է նաև դրական, սակայն վիճակագրորեն ոչ էական փոխկապակցվածություն ( $p=0,212$ ) ռեֆրակցիայի պաթոլոգիայի և ուսման առաջադիմության միջև:

#### Աղյուսակ 4

#### Ռեֆրակցիայի պաթոլոգիաները ըստ ռիսկի գործոնների

Փոփոխականներ	Ռեֆրակցիայի պաթոլոգիա	
	n (%)	p
Մեղը Իգական	165 (13,0)	$p=0,002$
Արական	186 (9,5)	
Տարիքային խումբը		
7-10,99	113 (11,7)	$p=0,274$
11-13,99	175 (10,7)	$p=0,630$
14-16,99	63 (10,0)	$p=0,514iv$
Ընտանիքի մեծությունը		
Մեծ ընտանիքի	89 (9,9)	$p=0,336$
Մովորական ընտանիք	242 (11,0)	
Սննդային կարգավիճակը		
Կարճահասակություն	57 (14,1)	$p=0,025$
Սպիտակուց-էներգետիկ թերանոցում	26 (12,1)	$p=0,524$
Թերքաշություն	34 (10,6)	$p=0,879$
Գիրություն	9 (10,5)	$p=0,910$
Սոցիալական կարգավիճակը		
Ապրում է ընտանիքում երկու ծնողների հետ	257 (11,1)	$p=0,263$
Ապրում է ընտանիքում ծնողներից մեկի հետ	5 (4,5)	$p=0,030$
Ընտանիքում ապրող միակողմանի կամ երկկողմանի ծնողազուրկ	66 (10,5)	$p=0,892$
Ապրում է մանկատանը	20 (14,2)	$p=0,192$
Ծնողների եկամուտը		
Ծնողներից մեկը/երկուսն էլ աշխատում է/են	229 (9,8)	$p=0,000$
Երկու ծնողներն էլ գործազուրկ են, թոշակառու են կամ հաշմանդամ	64 (15,9)	$p=0,000$
Դպրոցական առաջադիմությունը		
Գերազանց	69 (12,1)	$p=0,212$
Լավ	172 (10,1)	$p=0,554$
Բավարար/վատ	110 (11,6)	$p=0,203v$
Դպրոց չի հաճախում	0 (0,0)	$p=0,147$

Ընտանիքում ապրում են >3 երեխա կամ >5 անձ

<sup>ii</sup> Ծնողներից մեկը ամուսնալուծված է կամ գտնվում է ազատազրկման վայրում (ըստ կամ հոգեբուժարան)

<sup>iii</sup> Աշխատում է պետական համակարգում, քիզնեսմեն է կամ էլ ֆերմերային գործունեություն է վարում

Հայաստանում կամ արտերկրում

<sup>v</sup> Կր արժեքը բոլոր տարիքային խմբերի համար

<sup>v</sup> Կր արժեքը դպրոցական առաջադիմության համար

Ռեֆրակցիայի պաթոլոգիան, ներառյալ միոպիան, քվում է թե լուրջ խնդիր է հանդիսանում հետավոր շրջանների բնակիչների համար՝ պայմանավորված առաջնային բուժօգնության առավել սահմանափակ մատչելիությամբ, ինչը և համահունչ է կուրության և թույլ տեսողության աշխարհագրական տարածվածության առումով միջազգային հետազոտության արդյունքներին [14-23]:

Ըստ հայ ակնաբույժների կարծիքի ռեֆրակցիայի պաթոլոգիա ունեցող երեխաների քանակն ավելացել է 1988-ի երկրաշարժից հետո, ինչը բացատրվում է հոգեբանա-զգացմունքային սթրեսի ազդեցությունը որպես աչքի պաթոլոգիաների զարգացման նպաստավոր պայման [11, 24]: Մեր կողմից ստացված արդյունքները հաստատում են, որ երկրաշարժից հետո ծնված երեխաների մոտ ռեֆրակցիայի տարածվածությունն անհամեմատ բարձր է: Ենթադրում ենք, որ աղքատությունն ու պատերազմը, ինչպես նաև երկրաշարժի հետևանքով մայրերի քաղցը ու հնարավոր սթրեսը եղիության ընթացքում ազդել են պտղի զարգացման վրա:

Բազում հետազոտություններ հաստատում են ռեֆրակցիայի և բարձրագույն կրթության փոխկապակցվածության փաստը [23]: Այլ հետազոտություններ նշում են ռեֆրակցիայի և զարգացվածության ու սոցիալ-տնտեսական կարգավիճակի փոխկապակցվածության մասին [18-20, 23]: Հաշվի առնելով այս հետազոտության մնուշի սոցիալական կարգավիճակը և մասնակիցների առավելագույնս խոցելի լինելու փաստը, կարող ենք ենթադրել, որ ռեֆրակցիայի պաթոլոգիաների տարածվածությունը թերազնահատվում է, քանի որ ենթադրաբար ցածր սոցիալական կարգավիճակը “կանխարգելում” է

միոպիան:

Չնայած ծրագրի աշխատակազմը հետազոտության մասնակիցների հետ կրթական դասընթաց է անցկացրել ակնոցների խնամքի և այն կրելու անհրաժեշտության մասին, ինչպես նաև օգնել է նրանց ընտրել իրենց դեմքին համապատասխան շրջանակներ, այնուամենայնիվ ակնոցի կարիք ունեցող երեխաներից 21-ը հրաժարվել են դրանք ընդունել՝ շեշտը դնելով ծնողների/ընտանիքի գայրության, ամաչելու կամ էլ իրենց կողմից ակնոց կրելու վերաբերյալ բացասական վերաբերմունք ունենալու վրա: Նման հետազոտությունների ընթացքում ակներև են դառնում հետևողական խնամքի, ներառյալ համապատասխան ակնոցներ կրելու, ինչպես նաև ծնողների կրթության կարևորությունը, որոնք էլ կարող են նպաստել աչքի հիվանդությունների զարգացման հնարավոր կանխարգելման և բուժման:

Տեսողության պաթոլոգիաների բարձր տարածվածությունը ակներև է: Մեր հետազոտության տվյալները թույլ են տալիս պնդել, որ հայաստանարևակ դպրոցահասկների մոտ ռեֆրակցիայի պաթոլոգիաների հետևանքով առաջացած թույլ տեսողությունը հանրային առողջապահության կարևոր հիմնախնդիր է:

Հաշվի առնելով երեխայի տեսողության տարեց-տարի փոփոխվելու փաստը Հայաստանում աչքի հիվանդությունների կանխարգելման և բարդությունների կասեցման նպատակով ամենամյա հիմունքներով կանոնավոր հետազոտությունների, ինչպես նաև մոտ ապագայում աչքի խնամքի վերաբերյալ կրթական ծրագրերի իրագործման հույժ անհրաժեշտություն կա:

Поступила 08.01.02

Результаты офтальмологического исследования, проведенного в летних лагерях Армении среди детей школьного возраста из малообеспеченных семей, детских домов и интернатов

Н. Хачатрян, М. Адамян

Целью данного исследования явилось определение распространенности глазных заболеваний среди 3238 детей в возрасте от 7 до 16 лет, отдыхающих в летних лагерях, находящихся под патронажем профсоюзов Армении.

Среди обследованных детей 0.4% (n=12) и 0.1% (n=4) имели остроту зрения на обоих глазах с наибольшей возможной коррекцией 0.2-0.05 и <0.05 соответственно. Весенний катар 3.1% (n=100), патологии рефракции – 0.8% (n=350), а также косоглазие – 1.3% (n=41) явились наиболее распространенными патологиями.

В общей сложности 483 ребенка прошли детальное офтальмологическое обследование. Среди обследованных детей 7.4% (n=241) бесплатно были обеспечены соответствующими очками. Регулярные офтальмологические осмотры детей школьного возраста следует рассматривать как важный компонент в профилактике глазных болезней и слепоты.

## Ophthalmic screening among vulnerable school-age children in summer camps of Armenia

N. Khachatryan, M. Adamyan

This cross-sectional screening survey measured the prevalence of eye diseases among 3238 vulnerable children aged 7-16 years in summer camps of Armenia, evaluated the prevalence of blindness and visual impairment, examined the impact of socio-economic and nutritional status on the prevalence of eye disorders and low vision, developed recommendations for eye health promotion and disease prevention in Armenia as well as provided an appropriate follow-up treatment including free of charge eye glasses.

Of all study participants 0.4% (n=12) and 0.1% (n=4)

had visual acuity in both eyes with best possible correction 0.2-0.05 and <0.05 respectively. Vernal conjunctivitis 3.1% (n=100), refractive errors 10.8% (n=350) and strabismus 1.3% (n=41) were the most common pathologies.

Overall 483 study participants underwent detailed eye examination. 7.4% (n=241) of the children benefited with the proper spectacles. Vision screening of school age children on a regular basis could be useful in detecting correctable.

### Գրականություն

- Blindness and Visual Disability. Part 1: General Information. © WHO/OMS, <http://www.who.int/inf-fs/en/fact142.html>, February 1997
- Thylefors B., Negrel A.D. Global Data on Blindness. Bulletin of WHO, 1995, 73(1):115.
- Global initiative for the illumination of avoidable blindness. Geneva, WHO, 1998 (unpublished document WHO/PBL/97.61).
- Gilbert C., Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020-The Right to Sight. Bulletin of WHO, 2001, 79(31):227.
- The Epidemiology of Eye Disease. Ed.: Johnson G.J., Minassian D.C., Weale R., New York, 1998.
- Foster A., Gilbert C. Eye, 1992;6:173.
- UNICEF. The state of the world's children. New York 1998.
- Ho V., Schwab I. Br. J. Ophthalmol., 2001, June;85:653.
- Gilbert C., Anderson L., Dandona L., Foster A. Ophthalmol. Epidemiol., 1999;6:73.
- Hornby S., Xiao Y., Gilbert C., Foster A. et al. Br.J. Ophthalmol., 1999, Aug;83:929.
- Khachatryan N. CHSR, AUA, September 1999.
- Measuring change in nutritional status: Guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programme for vulnerable groups. Geneva, WHO, 1983.
- Anthropometric Reference Standards (NCHS). <http://www.odc.com/anthro/deskref/refstand.html>, September 2000.
- Zhao J., Pan X., Sui R. et al. Am. Journ. of Ophthalmol., 2000, Apr;129(4):427.
- Mantujarvi M. Acta Ophthalmol., 1983, Jun;61(3):417.
- Maul E., Borroso S., Munoz S., Spereduto R., Ellwein L. Am. Journ. of Ophthalmol., 2000, Apr;129(4):445.
- Negrel A., Maul E., Pokharel G., Zhao J., Ellwein L. Am. Journ. of Ophthalmol., 2000, Apr;129(4):421.
- Preslan M.W., Novak A. Ophthalmol., 1996, Jan;103(1):150.
- Preslan M.W., Novak A. Baltimore Vision Screening Project. Phase 2. Ophthalmology, 1998 Jan;105(1):150.
- Seet B., Wong T., Tan D., Saw S. et al. World View, 2001.
- Lithander J. Acta Ophthalmol. Scand., 1999, Jun;77(3):306.
- Turacli M.E., Aktan S.G., Duruk K. Eur. J. Ophthalmol., 1995, Jul-Sep;5(3):181.
- Saw S., Katz J., Schein O., Chew S., Chan T. Epidemiologic reviews, 1996;18(2):175.
- Yegiazarian H.V. The Influence of psycho-emotional Stress on the Development of Congenital Ophthalmopathy among the Children of the Earthquake Zone. Ministry of Health of Armenia, 1998.
- Yawn B.P., Lydick E.G., Epstein R., Jacobsen S.J. J. Sch. Health, 1996, May;66(5):171.
- American Academy of Ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 1991.
- Mantujarvi M. Scand. J. Prim. Health Care, 1985 Nov;3(4):223.
- American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine: Pediatrics, 1986;77:918.
- Eye care for the children of America: J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1991;28:64.
- Pizzarello L., Tilp M., Tiezzi L., Vaughn R., McCarthy J. J. AAPOS 1998 Dec;2(6):372.
- Annual Back-to-School Checkups. The ABC's of eye care. Better Vision Institute, 1996.

# Изучение факторов, определяющих маляриогенную ситуацию в Республике Армения, и их качественная и количественная оценка

Г. Е. Григорян, И. А. Оганесян, А. Дз. Амбарцумян

*Республиканский центр гигиенического и противозидемического надзора,*

*ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра эпидемиологии*

*375025 Ереван, Корюна, 2*

**Ключевые слова:** малярия, малярийный комар, анофелогенный водоем, инсектицид, эндемичные районы, показатель заселенности, средний показатель численности, гамбузия, истребительные мероприятия

Малярия известна в Армении с древних времен. В 20–30-х гг. прошлого столетия жертвами малярии ежегодно становились тысячи людей [4].

Для предупреждения дальнейшего распространения малярии были привлечены лучшие научные кадры и создана сеть практических учреждений – противомаларийные станции. В 1934 г. в республике все еще насчитывалось около 200 тыс. больных малярией. Однако благодаря быстрому налаживанию инфраструктуры здравоохранения и социально-экономических условий ситуация значительно улучшилась, и число случаев малярии к 1946 г. снизилось [5]. В 1963 г. малярия в республике была полностью ликвидирована в результате ежегодно проводившихся комплексных мероприятий, направленных на борьбу с малярией, заключающихся в систематическом контроле за анофелогенными водоемами, их гамбузировании и проведении деларвазии нефтепродуктами, которые с 1998 г. были заменены бактокулицидом.

После распада Советского Союза во многих независимых государствах сложилась критическая ситуация [2]. Вследствие ряда негативных явлений (экономический кризис, миграция населения, ухудшающееся состояние служб здравоохранения и окружающей среды, нехватка медикаментов, оборудования и инсектицидов) существенно ухудшилась эпидемиологическая ситуация и в Республике Армения.

Энтомологическая обстановка в РА характеризуется, в первую очередь, наличием тех представителей энтомофауны, которые определяют маляриогенную ситуацию в республике, следовательно, изучение видового состава переносчиков малярии, их экологии и популяции всегда должно оставаться в поле зрения медицинских энтомологов.

В РА до настоящего времени зарегистрировано 5 видов переносчиков малярии [3]. Доминирующим видом является *An. maculipennis*, который представ-

лен двумя подвидами: *An. m. maculipennis* (Мейген) и *An. m. sacharovi*. [1]. Последний обнаруживался в районах рисосеяния, на территориях, примыкающих к руслу р. Аракс, а во второй половине лета встречался и в помещениях. После 1961 г. этот вид не обнаруживался, что, вероятно, было связано с прекращением рисосеяния в этих районах. Степень доминирования *An. maculipennis* среди переносчиков малярии достигает 94–95%. Этот вид имеет наибольшее эпидемиологическое значение, определяющее его распространенность, численность, доминированием в наиболее опасное в эпидемиологическом отношении время года, эндофильностью, степенью доживания до эпидемиологически опасного возраста, восприимчивостью к плазмодиям малярии.

Таким образом, доминирующая роль в передаче малярии в республике принадлежит виду *An. maculipennis*, активному в течение всего сезона передачи малярии [6]. Возросшая численность его, встречаемость в жилых помещениях создают при всех прочих благоприятных экологических и социально-экономических условиях реальную угрозу расширения районов распространения указанного вида.

## Материал и методы

В связи с тем, что первые местные случаи трехдневной малярии в РА были зарегистрированы в 1994 г. в Араратской равнине, нами систематически стали проводиться наблюдения за численностью комаров и ее сезонными изменениями, а в 1998 г. был уточнен видовой состав переносчиков малярии. Сбор комаров проводился эксгаустером, стандартными методами определялась их численность, выводился средний показатель численности на учет, то есть число выловленных комаров, приходящихся на одно обслед-

дованное помещение. Изучался подвиговой состав (совместно с Национальным институтом здравоохранения Италии) *An. maculipennis* по кладкам яиц методом хромосомного анализа.

## Результаты и обсуждение

Наши наблюдения показали, что уже к 1990 г. заселенные комарами *Anopheles* помещения составляли в районах Араратской долины от 3,2 до 9,9% со средним показателем численности на учет от 0,44 до 7,20 (в Октемберянском районе соответственно 3,2 и 7,20%, в Арташатском – 19,80 и 0,45%, в Эчмиадзинском – 17,30 и 0,44%, в Араратском районе – 9,90 и 1,59%).

В предгорных районах (Абовянский и Ехегнадзорский) процент заселенных комарами помещений составил 2,60–25,5 со средними показателями численности на учет соответственно 0,07 и 1,13. В остальных обследованных предгорных районах эти показатели составляли: Аштаракский район – 7,0 и 0,40%, г. Гюмри – 15,7 и 0,07%, Тавушский район – 19,3 и 0,32%.

Установлено, что заселенными комарами оказались не только хлева, но и жилые помещения: в Араратском районе 0,05%, Арташатском – 7%, Армавирском – 7,1%, Эчмиадзинском – 2,9%; в Котайкском районе этого явления не отмечалось, а в Аштаракском районе и в г. Гюмри заселение комарами соответственно составило 1,4 и 9,5%.

Начиная с 1991 г. в республику перестали поступать нефтепродукты и ларвициды. В районах Арарат-

ской долины полностью вышла из строя коллекторно-дренажная сеть протяженностью 551,3 км, из которых 372 км приходилось на Араратскую область с высоким уровнем грунтовых вод, что привело к заболачиванию территории. В 1990 г. в эндемичных по малярии районах республики было зарегистрировано 508 га водной площади, а в 1998 г. она уже составляла 3996 га, причем 3430,41 га приходилось на районы Араратской долины, где и регистрировались в основном местные случаи малярии. В 1990 г. в Масисском районе водная площадь составляла 24,5 га, а в 1998 г. – 1390,74 га, в Арташатском районе соответственно 42,0 и 703,09 га, в Араратском районе – 18,2 и 1333 га, в Эчмиадзинском – 39,5 и 39,6 га, в Армавирском – 239 и 239 га и Баграмянском – 0,6 и 0,6 га. Созданные условия привели к росту численности популяции малярийных комаров и одновременно к увеличению числа заселенных ими жилых помещений, а также и некоторых населенных пунктов, где раньше они не регистрировались. Так, в райцентре Арташатского района ранее малярийные комары не обнаруживались. В Масисском районе комар рода *Anopheles* обнаруживался в основном в селах Ранчпар и Сарванлар, а в райцентре и близлежащих селах встречались лишь немалярийные комары. В настоящее время *Anopheles* обнаруживается в 27 населенных пунктах района.

Экстенсивные обследования, проведенные в некоторых районах республики, позволили вычислить процент помещений (жилые, хлева), заселенных малярийными комарами (табл. 1) и средний показатель их численности на учет (табл. 2).

Выявлено, что возросла встречаемость *Anopheles* как в хлевах, так и в жилых помещениях.

Таблица 1

Численность комаров *Anopheles* в помещениях, %

Район	Обследованные помещения					
	1990г.			1998г.		
	жилые	хлева	все помещения	жилые	хлева	все помещения
Арташатский	7,0	43,8	18,9	8,15	100,0	30,2
Араратский	0,0	100,0	9,9	0,05	100,0	13,7
Масисский	0,0	24,6	6,9	0,07	100,0	15,8
Эчмиадзинский	2,9	24,4	17,3	3,0	97,0	28,9
Аштаракский	1,4	25,0	10,5	12,1	44,0	23,6
Котайкский	0,0	13,3	2,6	0,0	27,3	8,1
Ехегнадзорский	14,9	60,6	25,5	20,8	70,5	34,7
Тавушский	11,9	30,9	19,3	22,6	48,5	30,6

Средний показатель численности комаров *Anopheles* на учет, %

Район	Обследованные помещения				Численность на учет	
	жилые		хлева			
	1990	1998	1990	1998	1990	1998
Арташатский	0,21	8,1	5,48	19,78	1,13	9,75
Араратский	0,0	0,00	6,50	11,52	1,60	6,52
Масисский	0,00	0,19	5,17	11,02	1,27	5,0
Эчмиадзинский	0,03	0,06	0,65	48,28	2,50	18,23
Аштаракский	0,06	0,31	1,02	2,02	0,30	0,63
Котайкский	0,00	0,00	0,95	6,43	0,59	1,49
Ехегнадзорский	0,20	0,39	4,66	2,75	0,59	1,00
Тавушский	0,19	0,55	0,45	0,57	0,32	0,48

*Примечание.* Графа "численность на учет" включает в себя среднее число всех собранных переносчиков малярии на одно обследованное помещение, в т.ч. жилые, хлева, подсобные.

По данным экстенсивных обследований установлено, что в 1998 г. численность переносчиков малярии возросла во всех обследованных районах в сравнении с 1990 г. (табл. 2). В Арташатском, Араратском, Масисском районах средний показатель численности на учет возрос в 4 раза, а в предгорных районах – в 1,5 раза в Тавушском и в 2,6 раза в Котайкском районах. Наибольший рост численности малярийных комаров (в 7 раз) наблюдался в Эчмиадзинском районе, где бесконтрольное применение ядохимикатов в начале 1990-х годов привело почти к полной гибели гамбузии в водоемах.

Исследования, проведенные нами совместно с сотрудниками Национального института здравоохранения Италии в 1998 г., показали, что *An. m. sacharovi* вновь восстановился в прежних ареалах (Масисский, Арташатский, Араратский и Эчмиадзинский районы), и в популяции вида *An. maculipennis* составляет 50%. *An. m. sacharovi* в сборе комаров составил 40% в с. Мармарашен Масисского района, 20% – в с. Овташен Арташатского района и 22% – в с. Грибоедов Эчмиадзинского района. Наличие этого вида осложняет эпидемиологическую ситуацию, так как вид активен в

наиболее жаркое время дня, когда снижается активность *An. m. maculipennis*.

Таким образом, прекращение истребительных мероприятий по отношению к переносчикам малярии при резком увеличении площадей водоемов привело к тому, что уже к 1998 г. во всех обследованных районах процент встречаемости крыльенных комаров *Anopheles* в помещениях в сравнении с 1990 г. возрос в среднем в 1,5–3 раза. Средний показатель численности на учет за этот же период возрос в 3–8 раз.

Снижение объема истребительных мероприятий по отношению к переносчикам малярии в Республике Армения, а также значительное увеличение площадей водоемов привело к увеличению численности популяции малярийных комаров в 1,5–2,6 раза в предгорных районах и в 4 раза в районах Араратской долины. Эпидемиологическая ситуация одновременно осложнилась восстановлением вида *An. m. sacharovi* и возросшей встречаемостью малярийных комаров в жилых помещениях. Это привело к возникновению местных случаев малярии в районах Араратской равнины.

Поступила 17.04.01

## Հայաստանի Հանրապետությունում մալարիոզեն իրավիճակը պայմանավորող գործոնների ուսումնասիրությունը և նրանց քանակական ու որակական գնահատականը

Գ.Ե. Գրիգորյան, Ի.Ա. Հովհաննիսյան, Ա.Զ. Համբարձումյան

Հայաստանում մալարիայի վերացումից հետո, այդ հիվանդության փոխանցողի դեմ պայքարի միջոցառումները հիմնականում կայանում էին ջրականգների նկատմամբ հսկողության սահմանման մեջ, նրանց զամբուզացիան և դելարվացիան՝ նավթաներթների, հազվադեպ, կարբոֆոսի, (1998թ. փոխարինվեց քակտոկուլիցիդով) օգտագործմամբ:

1990թ.-ից՝ երկրում տնտեսության քայքայման հետևանքով, կտրուկ կրճատվեց մալարիայի փոխանցողի դեմ պայքարի միջոցառումների ծավալը, աճեց ջրականգների մակերեսը: 1991թ. դադարեցվեց հանրապետությունը քրթորասպան նյութերի մուտքը: Ստեղծված իրավիճակը նպաստեց մալարիային

մեծակների պոպուլյացիայի աճին, և փոխանցողները սկսեցին հանդիպել այնպիսի տարածքներում, որտեղ նրանք նախկինում չեն հայտնաբերվել:

Առ. *Maculipennis*-ի պոպուլյացիայի աճը, բնակչության հետ նրա շփման մեծացումը, բերեց Արարատյան դաշտավայրի մի շարք շրջաններում մալարիայի տեղական դեպքերի տարածմանը:

Հանրապետությունում մալարիա փոխանցող *An. m. Sacharovi* տեսակի վերականգնմամբ՝ համաճարակային իրավիճակը էլ ավելի բարդացավ:

### Study of factors determining malarialogic situation in the Republic of Armenia and their qualitative and quantitative evaluation

G. Ye. Grigoryan, I.A. Hovanissyan, A.Dz. Hambartzumyan

After malaria eradication, due to the progressive reduction of the vector control measures, anophelines have reappeared in breeding places and the densities of potential vectors have grown. Since 1971 to prevent resistance to chlororganic insecticides, interior treatments have been carried out only to control high-risk epidemiological situation. Larval control has been carried out using *Gambusia* fish and spraying of kerosene as well as Malathion, replaced later by *Bactoculicide* (*Bacillus thuringiensis israelensis* formula ion) in 1998. Since 1990 all vector control activities were significantly reduced due to the

difficult economical situation, and insecticides have not been available in Armenia.

An important change in the anopheline fauna has been recorded in 2000 with the identification of *An. Sacharovi*. According to these data it is evident that the most important vector in Armenia, *An. Sacharovi*, is again common in Ararat valley (Armarvir and Ararat regions) and possibly in other areas of the country. Therefore, a potential risk situation for malaria transmission is still present in Ararat valley as well as in 17 out of 56 regions.

### Литература

1. *Исвакян А. Г.* Материалы юбилейной сессии ЭМИ. Ереван, 1969, с. 299.
2. *Кузнецов Р. Л., Кондрашин А.В.* В кн.: Малярия. Основные принципы борьбы и профилактики. Женева, 1997, с. 7.
3. *Манукян Д. В., Чубкова А. И., Исвакян А. Г.* Материалы II съезда эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов. Ереван, 1968, с. 230.
4. *Мхитарян Х.* Вастакашат бжишкнер. г. Ереван, 1981, с. 27.
5. *Лярумов Х. Н.* Актуальные проблемы медицинской паразитологии и тропической медицины. Ереван, 1970.
6. *Чубкова А. И., Исвакян А. Г., Овсепян Л. А.* Мат. научной сессии Института эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. Н. Б. Акопяна. Ереван, 1971, с. 64.

## VII конгресс Азиатско-тихоокеанской ассоциации обществ патологов

Конгресс Азиатско-тихоокеанской ассоциации обществ патологов состоялся 18–23 ноября 2001 г. в Сингапуре. Более 600 делегатов представляли страны Азии, Австралию, США, Англию, Францию, Германию.

Из Армении выступили с докладом проф. Н. Д. Вартазарян, к.м.н. Г. Г. Агабекян и к.б.н. А. Е. Члоян (кафедра патологической анатомии ЕрГМУ) на тему “Лизосомально-катионные белки опухолей фильтрующих гранулоцитов при раке прямой кишки”.

Конгресс, открытый Президентом ассоциации RSDSc и министром здравоохранения М. Lee, проходил в Международном центре съездов и выставок.

Цель конгресса – укрепление и развитие контактов между патологами разных стран в азиатско-тихоокеанском регионе, проведение совместных исследований.

Патология является объединяющим звеном между теоретической и клинической медициной, поэтому в программу конгресса был включен целый ряд направлений современной медицинской науки, таких как анатомическая патология, клиническая химия, гематология, иммунология, молекулярная патология.

Участники конгресса заслушали пленарный доклад (М. J. Borowitz, США) по теме “Flow-цитометрия при острых лейкозах”. Утренние пленарные заседания начинались 2-часовыми лекциями, посвященными различным проблемам патологии. Большая часть докладов была посвящена проблемам острых и хронических лейкозов, включая лейкемию и лимфому. Большое внимание было уделено интеграции морфологии с цитогенетикой и молекулярной генетикой (J. Bain, Великобритания). Вызвали интерес доклады о молекулярных механизмах дифференцирования клеток передней доли гипофиза человека в норме и при аденомах (R. Osamura, Япония), фетальной ДНК в материнской плазме (D. M. Lo, Китай), о генах, протеинах при нервных заболеваниях (V. Allen, Великобритания).

Об иммунофенотипировании лимфом представили доклады К. Brodsofok из Австралии и А. W. Lo из Филиппин, о значении инфекционного фактора развития лейкемии у детей – Li-Chong Chon из Китая и этнических особенностях проблемы лейкозов – Suot-Cheng Pch из Малайзии.

Специальные заседания проводились для обсуждения проблем факторов риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете и их морфологической диагностике.

В своих докладах патологи из Сингапура (Н. Nawawi и S. Sethi) представили новые данные о механизмах развития атеросклероза, где ведущее место занимает дисфункция эндотелиальных клеток. В развитии коронарной болезни наряду с такими факторами, как липидемия, нарушения коагуляции крови, эндотелиальная дисфункция, гипертензия и воспаление, Н. Nawawi обратила внимание на дефекты регуляции, синтеза и метаболизма экзогенных липопротеидов, их биологической модификации, рассматриваемые как метаболический фактор риска, наблюдаемый особенно при сахарном диабете II типа.

Что касается этиологии атеросклероза и коронарной

болезни, то решающее значение отводилось инфекционному фактору. Сторонник этой концепции Е. М. Ward (Англия) подробно изложил данные о роли хламидийной инфекции. Наряду со многими известными факторами риска в атерогенезе, особенно при его локальной форме, он придавал большое значение воспалительным заболеваниям. Среди потенциальных инфекционных факторов, включая Herpes simplex, цитомегаловирус, периодонтальные бактерии, Helicobacter pylori, он выделил Chlamydia pneumoniae (Chlamydia pneumoniae). С помощью критического анализа он доказал значение C. pneumoniae как основной причины коронарной болезни. Действующим механизмом он считал дисфункцию макрофагов и эндотелиальных клеток под влиянием персистирующих хламидийных липополисахаридов и пролиферации эндотелиальных клеток. При этом бактериологическое и бактериоскопическое выявление бактерий в интимах сосудов представляет большие трудности. В секциях конгресса параллельно заслушивались доклады, посвященные печеночной и почечной патологиям. А. Wee (Сингапур) на основе биопсийного материала представила морфологическую классификацию неопухолевых заболеваний печени.

Новые данные представил R. Sinnah (Австралия) о тубулоинтерстициальных изменениях при болезнях почек. Он показал, что при воспалительных заболеваниях как при первичном, так и вторичном гломерулонефрите гломерулярная протеинурия токсична для базальных мембран канальцевого аппарата почек и доказал роль нарушения МНС-2-экспрессии со стороны эпителия канальцев и мезангиальных клеток.

Новым в диагностике сепсиса и септического шока явилось определение в сыворотке крови прокальцитонина. Как показал в своем докладе С. Vohuon (Франция), прокальцитонин является полипептидом, который продуцируется в организме в ответ на действие бактериальных токсинов, коррелирует с TNF- $\alpha$  и не продуцируется при вирусных инфекциях, что очень важно для дифференциальной диагностики.

Были представлены новые данные о внедрении современных методов молекулярной генетики, цитогенетики и новейшей аппаратуры в патологическую анатомию.

На конгрессе была организована большая выставка, где более 100 фирм из разных стран мира демонстрировали современную исследовательскую технику и реактивы.

Следующий VIII конгресс APASP решено организовать в 2003 г. в Индонезии.

Заведующий кафедрой  
патологической анатомии ЕрГМУ  
проф. Н.Д. Вартазарян

## Содержание

### Теоретическая медицина

- Оксузян Г.Р., Симонян Р.М., Бабаян М.А., Симонян М.А.*  
Количественные изменения металлопротеинов и малонового диальдегида в тканях крыс после острой интоксикации ионами Fe(III)..... 3
- Симонян Л.А., Симонян А.А., Енгибарян А.А., Матевосян Р.Ш., Батикян И.Г.*  
NADP-зависимая изоцитратдегидрогеназная активность в тканях крыс при экспериментальном миокардите..... 7
- Мамиконян Г.В., Паюсян А.Г., Габриелян Э.С., Викмян Г.*  
Разработка методов анализа андрографолида ..... 11
- Гарибян Д.В., Нерсисян Л.Э., Даниелян И.С., Агаронян А.С., Степанян Г.М., Худавердян Н.В., Гарибджанян Б.Т.*  
Влияние доксорубина с деринатом на ферментативное метилирование ДНК в печени и опухолевой ткани крыс при злокачественном росте..... 20
- Айвазян Л.М.*  
Регуляторное воздействие дельта-сониндуцирующего пептида на перекисное окисление липидов в печени крыс в условиях акустического стресса ..... 24
- Ревазова Л.В., Даниелян М.А., Мамиконян Г.В.*  
Сравнительное фармакогностическое изучение культивируемой в условиях гидропоники мяты перечной и дикорастущей мяты длиннолистной флоры Армении..... 28
- Сугиасян А.Р.*  
Антиоксидантная эффективность препаратов некоторых лекарственных растений ..... 32
- Туманян Э.Л., Каспарова И.С., Саакян К.Т., Петросян Н.Р.*  
Морфогистохимические изменения печени при экспериментальном краш-синдроме и их фармакологическая коррекция ..... 34

### Клиническая медицина

- Григорян В.С.*  
Сдвиги в содержании иммуноцитоккинов, пролактина, инсулиноподобного фактора роста и закиси азота в сыворотке крови больных при идиопатической дилатационной кардиомиопатии ..... 38
- Кцюян Л.А.*  
β-адренорецепторная система в иммунологии: история, современные представления и материалы собственных исследований..... 42
- Оганесян З.Р., Айрапетян А.С., Шахсуварян Г.Р., Атаян К.Е., Саркисян Т.Ф.*  
Популяционно-генетические исследования спектра мутаций гена MEFV среди армян..... 47
- Бороян Р.Г., Дилбарян Р.К.*  
Влияние комбинированного воздействия эпросартана и эналаприла на больных артериальной гипертензией с

- сердечной недостаточностью ..... 53
- Варосян М.А., Адамян К.Г.*  
Электрокардиографические изменения сердца под влиянием Маариши Амрит Калаша после инфаркта миокарда ..... 59
- Аствацатурян А.В.*  
Флекаинидовый стресс-тест в диагностике ишемической болезни сердца ..... 63
- Зараелян А.Г., Танопоулос В.Д.*  
Сравнительный анализ результатов открытой и эндоваскулярной хирургической коррекции вторичного дефекта межпредсердной перегородки..... 68
- Татевосян Н.И.*  
Особенности поражения клапанного аппарата сердца у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе ..... 73
- Даян Э.В., Бурназян Р.А., Мнацаканян М.Г., Григорян В.В.*  
Реакция эндокринной и сердечно-сосудистой систем больных на операционный стресс ..... 75
- Зограбян А.С.*  
КТ-характеристика ушибов головного мозга..... 81
- Иванов Ю.С., Семин Г.Ф., Локиян А.Б., Мкртчян М.С.*  
Контроль качества регуляции мозгового кровотока при ишемической болезни мозга ..... 86
- Мартirosян М.М., Даллакян Н.О., Карапетян С.Г., Чобанян А.Г., Симонян Д.А., Меликян В.Л.*  
Особенности диагностики и лечебной тактики при краниоскелетной травме у детей ..... 92
- Мовсесян Э.С., Мурадян Л.Б., Кацахян С.М., Оганесян А.М., Арутюкян Р.М.*  
Цитогенетические нарушения при некоторых хронических системных заболеваниях крови..... 97
- Симонян Г.М.*  
Цитохром b<sub>558</sub> из сыворотки венозной крови и дисбаланс между уровнями металлопротеинов крови пациентов с острым лимфобластическим и миелобластическим лейкозом ..... 101
- Хачатурян Н., Адамян М.*  
Результаты офтальмологического исследования, проведенного в летних лагерях Армении среди детей школьного возраста из малообеспеченных семей, детских домов и интернатов ..... 104
- Григорян Г.Е., Оганесян И.А., Амбарцумян А.Дз.*  
Изучение факторов, определяющих маляриогенную ситуацию в Республике Армения, и их качественная и количественная оценка ..... 112

### Информация

- Вартазарян Н.Д.*  
VII конгресс Азиатско-тихоокеанской ассоциации обществ патологов..... 116

## Contents

### Theoretical Medicine

*Oxuzyan G.R., Simonyan R.M., Babayan M.A., Simonyan M.A.*  
The quantitative changes of metalloproteins and malonic dialdehyde in tissues of rats after intoxication by Fe(III) ..... 3

*Simonyan L.A., Simonyan A.A., Yengibaryan A.A., Matevosyan R.Sh., Batikyan I.H.*  
NADP-dependent isocitrate dehydrogenase activity in rat tissues at experimental myocarditis ..... 7

*Mamikonyan G., Panossian A., Gabrielian B., Wikman G.*  
Developing of the methods of analysis of andrographolide ..... 11

*Garibyan J.V., Nersesyan L.E., Danielyan I.S., Aharonyan A.S., Stepanyan H.M., Khudaverdyan N.V., Garibjanyan B.T.*  
The effects of doxorubicin with derinat on DNA fermentative methylation of hepatic and tumor tissues of rats with malignant growth ..... 20

*Ayvazyan L.M.*  
Regulatory effect of delta sleep-inducing peptide on lipid peroxidation processes in rat liver at acoustic stress ..... 24

*Revasova L.V., Danielian M.A., Mamikonian G.V.*  
Comparative pharmacognostic study of peppermint cultivated in open-air hydroponics and wild growing horse mint of Armenian flora ..... 28

*Sukiasyan A.R.*  
Antioxidant effectivity of extract of some drug plants ..... 32

*Tumanyan E.L., Kasparova I.S., Sahakyan K.T., Petrosyan N.R.*  
Morphohistochemical changes in liver at experimental crush-syndrome and their pharmacological correction ..... 34

### Clinical Medicina

*Grigoryan V.S.*  
Shifts in the content of immunocytokines, prolactin, IGF-1 and NO in the blood serum of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy ..... 38

*Ktsoyan L.A.*  
 $\beta$ -adrenoreceptor system in immunology: the history, contemporary notions and the materials of own investigations ..... 42

*Hovhannisyanyan Z.R., Ayrapetyan H.S., Shakhshuryan G.R., Atayan K.E., Sarkisian T.F.*  
Populational and genetic studies of MEFV gene mutations in Armenians ..... 47

*Boroyan R.G., Dilbaryan R.K.*  
The effect of eprosartane and enalapril combination on arterial hypertension with heart failure ..... 53

*Varosian M.A., Adamian K.G.*  
Electrocardiographic changes in the heart after myocardial infarction under Maharishi Amrit Kalash effect ..... 59

*Astvatsatrian A.V.*  
Flecainide stress test at diagnostics of ischemic heart disease ..... 63

*Zarayelyan A.G., Thanopoulos V.D.*  
Comparison analysis of secundum atrial septal surgical and transcatheter correction results ..... 68

*Tadevosyan N.I.*  
Peculiarities of heart valvular abnormalities in patients with chronic renal failure at hemodialysis ..... 73

*Dayan E.V., Burnazyan R.A., Mnatsakanyan M.G., Grigoryan V.V.*  
Peculiarities of the reaction of endocrine and cardiovascular systems of patients to the operative stress ..... 75

*Zohrabyan A.S.*  
The computer tomography characteristics of brain injuries ..... 81

*Ivanov Yu.S., Semin G.F., Lokyan A.B., Mkrtchyan M.S.*  
Control of the quality of cerebral blood flow at ischemic brain disease ..... 86

*Martirosyan M.M., Dallakyan N.H., Karapetyan S.G., Chobanyan A.G., Simonyan D.A., Melikyan V.L.*  
Peculiarities of diagnosis and treatment tactics at craniocervical trauma in children ..... 92

*Movsessyan E.S., Muradyan L.B., Katsakhyan S.M., Hovhannesyanyan A.M., Haroutiounian R.M.*  
Cytogenetic abnormalities in some chronic blood system disorders ..... 97

*Simonyan G.M.*  
Cytochrome  $b_{558}$  from human venous blood serum at lymphoblastic and myeloblastic leukosis and shift of the balance between the endogenous levels of blood metalloproteins ..... 101

*Khachatryan N., Adamyan M.*  
Ophthalmic screening among vulnerable school-age children in summer camps of Armenia ..... 104

*Grigoryan G.Ye., Hovanissyan I.A., Hambartzumyan A.Dz.*  
Study of factors determining malarial situation in the Republic of Armenia and their qualitative and quantitative evaluation ..... 112

### Information

*Vartazarian N.D.*  
The VII congress of APASP ..... 116