

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.

Заместители главного редактора

*Зильфян А.В.
Адамян К.Г.*

Ответственный секретарь

Баласанян М.Г.

Редакционная коллегия

*Аствацатрян В.А.
Габриелян Э.С.
Галоян А.А.
Стамболцян Р.П.*

Редакционный совет

*Абрамян Р.А.
Авдалбекян С.Х.
Агаджанов М.И.
Азнаурян А.В.
Алексян Ю.Т.
Брехер А. (США)
Вартазарян Н.Д.
Галстян А.М.
Гангули А. (Индия)
Дини Л. (Италия)
Зинкович И.И. (Украина)
Мелик-Пашаян М.А.
Мирзоян Р.С. (Россия)
Мкртчян Л.М.
Оганесян Н.М.
Оганесян С.С.
Оганов Р.Г. (Россия)
Проخورов А.В. (Беларусь)
Саруханян О.В.
Серединин С.Б. (Россия)
Сисакян С.А.
Ханамирян Р.М.
Худавердян Д.Н.
Шекоян В.А.*

Editor-in-Chief

Hakopian V.P.

Assistant Editors

*Zilfian A.V.
Adamian K.G.*

Secretary-in-Chief

Balasyan M.G.

Editorial Board

*Astvatsatrian V.A.
Gabrielian E.S.
Galoyan A.A.
Stamboltsian R.P.*

Editorial Advisory Council

*Abrahamian R.A.
Agajanov M.I.
Alexanian Yu.T.
Avdalbekyan S.Kh.
Aznauryan A.V.
Brekher A. (USA)
Dini L. (Italy)
Galstyan H.M.
Ganguli A. (India)
Hovanissian N.M.
Hovanissian S.S.
Khanamirian R.M.
Khudaverdyan D.N.
Melik-Pashayan M.A.
Mirzoyan R.S. (Russia)
Mkrтчian L.M.
Oganov R.G. (Russia)
Prokhorov A.V. (Belarus)
Sarukhanian H.V.
Seredinin S.B. (Russia)
Shekoyan V.A.
Sissakian S.H.
Vardazaryan N.D.
Zinkovich I.I. (Ukraine)*

Պարբերական հիվանդության տարածվածությունն, ախտորոշումը, բուժումը (գրականության տեսություն)

Գ.Ս.Նակոբյան

*Երևանի Մ.Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի
ներքին հիվանդությունների ք.2 ամբիոն*

375025 Երևան, Կորյունի 2

Հանգուցային բառեր. պարբերական հիվանդության տարածվածություն, ախտորոշում, գենային մուտացիաներ, կանխատեսում, բարդություններ, կոլիսիցին, ալֆա-ինտերֆերոն

Պարբերական հիվանդության (ՊՀ) (անգլալեզու գրականության մեջ առավելապես կիրառվում է «ընտանեկան միջերկրածովյան տենդ» – Familial Mediterranean Fever (FMF) անվանումը) կլինիկական դրսևորումների, մոլեկուլյար գենետիկական առանձնահատկությունների, էթնոպատոգենեզի, բուժման, բարդությունների կանխարգելման և մի շարք այլ ասպեկտների վերաբերյալ վերջին շրջանում կատարվել են մեծ թվով հիմնարար աշխատանքներ, տպագրվել են բազմաթիվ հոդվածներ, որոնցում էապես վերանայվել է այդ առեղծվածային հիվանդության վերաբերյալ եղած պատկերացումները: Ներկայումս մի շարք երկրներում՝ մասնավորապես ԱՄՆ, Ֆրանսիայում, Իսրայելում, Թուրքիայում գործում են ՊՀ ուսումնասիրող գիտնականների խմբեր, ստեղծվել են ՊՀ գիտահետազոտական կենտրոններ: 1997թ-ից սկսած Երուսաղեմում, Անթալիայում և Մոնպելիեյում հրավիրվել են ՊՀ նվիրված 3 միջազգային կոնֆերանսներ: Այս ամենը վկայում է աշխարհում ՊՀ նկատմամբ աճող հետաքրքրության մասին:

Քանի որ ՊՀ-ը հայերի էթնիկ հիվանդություն է հանդիսանում և կարևոր սոցիալ-բժշկական հիմնախնդիր է հատկապես հայ բժիշկների համար, ըստ իս, նպատակահարմար է հայերեն լեզվով ներկայացնել ՊՀ վերաբերյալ վերջին շրջանում հրատարակված գրականության տվյալների վերլուծությունը: Ներկա հոդվածում փորձ է արվում վերլուծել ՊՀ տարածվածության, ախտորոշման և բուժման հարցերին վերաբերող գրականության տվյալները:

ՊՀ տարածվածության վերաբերյալ գրականության տվյալները հակասական են: Ավանդաբար ընդունված է ՊՀ համարել հազվադեպ հանդիպող, էթնիկական նախատրամադրվածություն ունեցող հիվանդություն, որով հիմնականում հիվանդանում են հայերը, սեֆարդ հրեաները, արաբները: Վերջին

տասնամյակներում մեծ թվով հետազոտություններ են կատարվել նաև Թուրքիայում և ապացուցվել է, որ այդ երկրում ևս կան բազմաթիվ ՊՀ հիվանդներ (մոտ 40000) [40]: Կարելի է ենթադրել, որ Թուրքիայում բնակվող ՊՀ հիվանդները ևս հիմնականում ունեն հայկական, հրեական կամ արաբական արմատներ, սակայն գրականության մեջ ներկայացվում են որպես թուրք [13,36]: Այս առումով հետաքրքիր դատողություն է ներկայացնում Վ.Ս. Հարությունյանը [5]: Նա նշում է, որ մինչև 19-րդ դարի վերջը Օսմանյան կայսրությունում կրոնական ասիմիլյացիան նշանակում էր նաև էթնիկական ասիմիլյացիա և դարերի ընթացքում հարյուր հազարավոր հայեր ընդունել են մահմեդականություն, դրանով իսկ համարվել են թուրքեր: Հեղինակը ենթադրում է, որ ազդեցունցիների մոտ ՊՀ աննշան տարածվածությունը բացատրվում է նրանով, որ ի տարբերություն թուրքերի (որոնց հետ ազդեցունցիներն ունեն սերտ ծագումնաբանական, էթնիկական, կրոնական ընդհանրություններ), աղքեջանցիների հետ հայերի զանգվածային ասիմիլյացիա տեղի չի ունեցել, ինչը պատմականորեն պայմանավորված է եղել հայերի և ներկայիս աղքեջանցիների բնակության վայրերում հայկական պետականության օջախների՝ մելիքությունների գոյությամբ, որոնք գոյատևել են ընդհուպ մինչև այդ հողերի միացումը Ռուսական Կայսրությանը:

Վերջին շրջանում կատարված գենետիկական հետազոտությունների արդյունքում առաջ քաշվեց հիպոթեզ [28], ըստ որի բիբլիական ժամանակներում մերձավոր Արևելքում ապրել են ՊՀ 2 բրոնտոմային մուտացիաների (M694V և V726A) կրողները: Ընդ որում, M694V ավելի վաղ մուտացիա է, որի կրողն ապրել է Միջերկրական ծովի արևելյան ափում ավելի քան 2500 տարի առաջ: Հեղինակը ենթադրում է, որ 1492թ. սեֆարդ հրեաների արտոյի ժամանակ M694V-ն այդտեղից տարածվել է սկզբից Իսպանիա, այնու-

հետև հյուսիսային Աֆրիկա: Այդ մուտացիան տարածվել է նաև Թուրքիա, Հայաստան և Իրաք: V726A մուտացիան ավելի նոր է և ունի մոտ 2000 տարվա վաղեմություն:

Ներկայումս ՊՀ դեպքեր են արձանագրվել բոլոր աշխարհամասերում [1,6,7,11,49]: ՊՀ այսպիսի լայն տարածվածությունը կարելի է բացատրել այն հանգամանքով, որ հարյուրամյակների ընթացքում ՊՀ գենի կրող մերձավորարևելյան ժողովուրդները ենթարկվել են ինտենսիվ միգրացիայի և հիմա նրանց սերունդները բնակվում են ողջ աշխարհում: Սակայն հարկ է նշել, որ չնայած այսպիսի լայն տարածվածությանը, ՊՀ հիվանդացության վերաբերյալ տվյալները թերի են և հակասական [14,17,30,35]: Ամփոփելով առկա տվյալները *Pras M.* [40] նշում է, որ Իսրայելում ներկայումս կան մոտ 7000 գրանցված և բուժում ստացող ՊՀ հիվանդներ: Իսրայելի բնակչությունը մոտ 6 միլիոն է, հետևաբար ՊՀ հաճախականությունն Իսրայելում 1:1000 է: Հայաստանում կա մոտ 4000 հիվանդ (հաճախականությունը 1:1000), Թուրքիայում՝ մոտ 40000 հիվանդ (հաճախականությունը 1:2000): Արաբների մոտ ևս մոտավոր հաճախականությունը 1:2000 է: Հետևաբար՝ հեղինակը ենթադրում է, որ մոտ 60000 ՊՀ հիվանդներ էլ կան արաբական երկրներում, 1000՝ Կիպրոսում և Հունաստանում, 3000՝ Եվրոպայում, 2000 հիվանդներ՝ Հյուսիսային և Հարավային Ամերիկաներում: Ընդհանուր քանակը կազմում է մոտ 117000: Հեղինակը նշում է, որ այս թվերն իրականում ավելի մեծ են, քանի որ շատ հիվանդներ ախտորոշված չեն: Բացի դրանից, միայն Միջին Արևելքում և Հայաստանում հետերոզիգոտ վիճակում ՊՀ գենային մուտացիաների կրողների թիվը կարող է գերազանցել 10 մլն: Հայաստանում ՊՀ տարածվածությունը ըստ տարբեր հեղինակների տատանվում է 0,57-1% [1, 2, 4-7], սակայն պետք է նշել, որ ՊՀ առավել շատ հանդիպում է Հայաստանի այն շրջաններում, որտեղ շատ են արևմտահայերի՝ հատկապես Ալաշկերտի հովտից և Բայազետից ներգաղթածների սերունդները (Մարտունու, Գավառի, Վարդենիսի, մասամբ Սևանի և Հրազդանի շրջաններ): Գենոտիպ-ֆենոտիպ դրսևորման հետաքրքիր օրինակ է մասնավորապես այն փաստը, որ Կարմիրի շրջանում, որտեղ հիմնականում բնակվում են զարդմանահայերի և արցախահայերի սերունդներ (Արևելյան Հայաստան) ՊՀ տարածվածությունը զգալիորեն զիջում է վերը նշված շրջաններին, չնայած նրանք գտնվում են նույն կլիմայական գոտում:

Տարբեր երկրներում ՊՀ հիվանդների մոտ և ընդհանրապես պոպուլյացիայում ՊՀ քրոմոսոմային տարբեր մուտացիաների հանդիպման հաճախականության մասին կան մեծ թվով տվյալներ [17,38,40,48, 51]: Մասնավորապես՝ Հայաստանում ըստ Թ. Ֆ. Մարգարյանի և աշխատակիցների տվյալների [10,41], ՊՀ առավել հաճախ հանդիպող գենոտիպը M694V/

M694V է (20,9%), այնուհետև M694V/V726A (18%), M694V/M686I (12,7%), M680I/V726A (9,8%), M680I/M680I (3,4%), V726A/V726A (2,8%), M694V/R761H (2,8%) և այլ մուտացիաները՝ 20,6%:

Ըստ հեղինակների տվյալների՝ Հայաստանում հետերոզիգոտ վիճակում ՊՀ մուտացիաների առողջ կրողների քանակը բավականին մեծ է և կազմում է 1:5:

ՊՀ քրոմոսոմային մուտացիաների հայտնաբերումից հետո ակզբնական շրջանում թվում էր, թե ՊՀ ախտորոշման հետ կապված դժվարությունները կլքվե՞րանան, սակայն ներկայումս ևս ՊՀ ախտորոշումը շարունակում է հիմնականում մնալ կլինիկական [40,51]: Դա պայմանավորված է այն հանգամանքով, որ առ այսօր հայտնաբերված են ՊՀ քրոմոսոմային 40-ից ավելի մուտացիաներ [5,28,32], մինչդեռ լաբորատորիաների մեծ մասում որոշվում են 5-7 առավել տարածված մուտացիաները: Բացի դրանից՝ հայերի, հրեաների, արաբների և թուրքերի մոտ հետերոզիգոտ և մուլթիպլ հոմոզիգոտ վիճակում ՊՀ մուտացիաների առողջ կրողների թիվը շատ մեծ է: *M.Pras*-ի տվյալներով [40], կոլիսիցինի նկատմամբ դրական պատասխան տվող հավանդների 50-70%-ի մոտ հնարավոր է եղել հայտնաբերել միայն մեկ մուտացիա կամ մուլթիպլ ոչ մի մուտացիա չի հայտնաբերվել: Մոտավորապես նման տվյալներ են ներկայացնում նաև այլ հեղինակներ [51]: Ամեն դեպքում ներկայումս հեղինակների մեծ մասը, չնայած ընդունում են ՊՀ կլինիկական ախտորոշման առաջնայնությունը, սակայն մոլեկուլյար գենետիկական տվյալներին ևս հատկացնում են կարևոր ախտորոշիչ դեր [30,46]: Ավելին՝ այդ տվյալներն ունեն էական նշանակություն հիվանդության ծանրության և ամփոփողի զարգացման հավանականության կանխատեսման գործում: Այսպես՝ կան մեծ թվով աշխատանքներ, այդ թվում նաև կատարված հայազգի հիվանդների մոտ, որոնցում ապացուցված է, որ M694V/M694V մուտացիայի կրողների մոտ հիվանդությունն ավելի ծանր է ընթանում և ամփոփողի զարգացման հավանականությունն ավելի մեծ է: Ավելին՝ կան տվյալներ [16,20,21,25,35], որ ՊՀ ֆենոտիպ II հիվանդները (երբ չկա ՊՀ տիպիկ կլինիկա, բայց զարգանում է ամփոփող) հիմնականում M694V հոմոզիգոտ են [49]: Այդ փաստը հեղինակներին հիմք է տվել առաջարկել մուլթիպլ ասիմպտոմատիկ M694V հոմոզիգոտներին կանխարգելիչ նպատակով նշանակել կոլիսիցին: E148Q մուտացիան ավելի «մեղմ» է և այդ մուտացիայի կրողների մոտ հիվանդությունը ֆենոտիպորեն ավելի թույլ է դրսևորվում և ամփոփողի զարգացման հավանականությունն ավելի քիչ է [35,45, 51]: Դրան հակառակ կան տվյալներ, որ մասնավորապես V726A/E148Q մուտացիայի կրողների մոտ ևս հիվանդությունը համեմատաբար ծանր է ընթանում [25]:

Ամփոփելով հարկ է նշել, որ ՊՀ մոլեկուլյար-գենետիկական ասպեկտների վերաբերյալ աշխատանքները ներկայումս լայն թափով շարունակվում են, ինչը հիմք է տալիս ենթադրել, որ մոտ ապագայում

այդ տվյալները կունենան շատ ավելի որոշիչ նշանակություն:

Ինչպես նշվեց, ՊՀ ախտորոշումը հիմնականում կլինիկական է, ինչը իր մեջ պարունակում է որոշակի սուբյեկտիվիզմ և երբեմն դառնում է սխալների պատճառ:

Ընդհանրապես, գոյություն ունի հիվանդությունների կլինիկական ախտորոշման 2 հիմնական սկզբունք՝ նոզոլոգիական և համախտաբանական: Համախտաբանական ախտորոշման հիմքում ընկած է որոշակի առաջատար համախտաբանիչով կամ համախտաբանիչ-կոմպլեքսով դրսևորվող ախտաբանական պրոցեսների և հիվանդությունների խմբից տվյալ հիվանդության առանձնացումը: Ընդ որում, տվյալ համախտաբանիչով դրսևորվող հիվանդությունները կարող են պատկանել տարբեր խմբերի և նույնիսկ ախտահարել տարբեր օրգաններ և համակարգեր (օրինակ՝ հոդային համախտաբանիչ կարող է լինել համակարգային հիվանդությունների, օստեոարթրոզի, ուռուցքային, վարակային հիվանդությունների և այլ դեպքերում):

Ախտորոշման նոզոլոգիական սկզբունքի հիմքում ընկած են տարբեր հիվանդությունների կոնկրետ դրսևորումների վերաբերյալ հայտնի տվյալներ: Հիվանդությունը համարում են ախտորոշված, երբ տվյալ կոնկրետ հիվանդի ախտանիշները համընկնում են որոշ որոշակի նոզոլոգիական միավորի դրսևորումների հետ, որն ընդունված է համարել էտալոն [8]:

Սովորաբար, կլինիցիստներն ախտորոշման պրոցեսում համախտաբանականից անցնում են դեպի նոզոլոգիականը, որն առավել ճիշտ ախտորոշում է:

Սկզբից առանձնացնում են տվյալ հիվանդության հիմնական կլինիկալաբորատոր համախտաբանիչները, այնուհետև՝ որոշիչ համախտաբանիչը կամ համախտաբանիչները (եթե վերջիններս գոյություն ունեն): Ասվածի օրինակ կարող է հանդիսանալ վարակային հիվանդությունների մեծ մասի ախտորոշումը, երբ առանձնացվում են հիմնական համախտաբանիչները, այնուհետև որոշիչը և դրվում է նոզոլոգիական ախտորոշումը:

ՊՀ ախտորոշման դժվարությունները որոշակիորեն կայանում են նրանում, որ գոյություն չունեն որոշիչ համախտաբանիչներ և հարկ է լինում սահմանափակվել հիմնական համախտաբանիչների գնահատմամբ: Խնդիրը բարդանում է նրանով, որ տարբեր հետիմակներ ՊՀ ախտորոշման համար առաջարկում են տարբեր հիմնական համախտաբանիչներ, որոնք երբեմն էական սխալների պատճառ կարող են հանդիսանալ: Մասնավորապես, տարբեր հետիմակներ փորձել են առանձնացնել ՊՀ թոքային, էնդոկրինոպաթիկ, մաշկային, սրտային, երիկամային և այլ ձևեր [3], որոնք չեն դիմացել ժամանակի փորձությանը:

Երկար տարիներ կլինիցիստներն օգտվում էին

Heller-ի, Eliakin-ի և Sohar-ի առաջարկած ախտորոշիչ չափանիշներից, որոնք շատ զտերով մնան էին միմյանց, և հիմք էր ընդունվում հիվանդության նույնաչափ բնույթն ու հիվանդների ազգային պատկանելիությունը: Մասնավորապես, 1967թ. *Sohar-ը* և համահետիմակները [43] առաջարկել են ՊՀ ախտորոշման հետևյալ չափանիշները.

1. կարճատև տենդային նոսպաների զարգացում, որոնք չունեն օրինաչափ բնույթ,
2. նույնաչափ ցավերի առաջացում որովայնի խոռոչում, կրքավանդակում կամ խոշոր հոդերում,
3. մամոօրինակ սիմպտոմատիկա ունեցող այլ հիվանդությունների բացակայություն,
4. երիկամների պերիոտիկոլային տեղակայմամբ ամիլոիդային ախտահարման մեծ հավանականություն,
5. հիվանդության ընտանեկան բնույթ ու աուտոսոմ-ռեցեսիվ փոխանցում,
6. ազգային պատկանելիություն:

1977թ. *P. Terasaki* և համահետիմակներն [44] առանձնացնում են ՊՀ ախտորոշման ցուցանիշների 2 խումբ՝ հիմնական և լրացուցիչ: Ըստ հետիմակների՝ հիմնական ցուցանիշներն են՝ 1. հիպերթերմիայի, պերիտոնիտի 1-3 օր, արթրիտի 1-30 օր, էրիզիպելիոլ էրիթեմայի կրկնվող նոսպաները, 2. էրիկական պատկանելիությունը (հայեր, հրեաներ, արաբներ), 3. հիվանդության ընտանեկան բնույթը: Լրացուցիչ ցուցանիշներն են՝ 1. ձգձգվող սերոնեգատիվ արթրիտը, 2. առանց պերիտոնիտի որովայնային ցավերը (1-3 օր), 3. հիվանդության սկիզբը մինչև 20 տարեկանը, 4. հղիության ժամանակ ռեմիսիան, 5. ժառանգական աուտոսոմ-ռեցեսիվ բնույթը, 6. կոլիսիցինաթերապիայի արդյունավետությունը:

N. Dilsen և համահետիմակներն [22] 1997թ. առաջարկում են ՊՀ ախտորոշիչ 2 ցուցանիշներ՝ 1. նույնի բաղադրամասեր (տենդ, արթրոիմալգիա, թորակալգիա, պերիֆերիկ արթրիտ), 2. այլ ցուցանիշներ (AA ամիլոիդոզ, ընտանեկան անամնեզ, կոլիսիցինի դրական ազդեցություն): Ըստ հետիմակի՝ ճիշտ ախտորոշելու համար անհրաժեշտ է նույնի մեկ բաղադրամասի առկայությունը 2 այլ ցուցանիշների հետ միասին: Ներկայումս բավականին լայն կիրառում ունի 1997թ. *A. Livneh* և համահետիմակների կողմից [33] առաջարկած ախտորոշիչ ալգորիթմը, որն առավել հայտնի է Tel-Hasomer-ի ցուցանիշներ անվանումով: Հետիմակներն առաջարկել են ՊՀ բնորոշ 27 ցուցանիշներ, որոնք բաժանել են 3 խմբի՝ մեծ, փոքր և օժանդակ: Առաջարկվել են ախտորոշիչ ցուցանիշների 2 հավաքակազմեր՝ պահպանողական և պարզեցված, որոնց զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը եղել են համապատասխանաբար > 95% և > 97%: Մատչելիության շնորհիվ կլինիկաներում առավել մեծ կիրառություն ունի պարզեցված ախտորոշիչ հավաքակազմը (աղ. 1):

ՊՀ ախտորոշման պարզեցված հավաքակազմը (ըստ Livneh et al., 1997)

Մեծ ցուցանիշներ	Փոքր ցուցանիշներ
<p><i>1-4 տիպիկ նույաներ*</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. պերիտոնիտի (տարածում) 2. պլևրիտի (միակողմանի) կամ պերիկարդիտի 3. մոնոարթրիտների (կոնք-ազդրային, ծնկան և սրունք-քաթային հոդերի) 4. միայն տենդ 5. թերի որովայնային նույաներ** 	<p><i>Թերի նույաներ</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. կրծքավանդակի 2. հոդերի 3. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո ուսքերի ցավ 4. կոլիցիցինի դրական բուժական ազդեցություն

**Տիպիկ նույաները բնորոշվում են որպես կրկնվող (3 նույա նույն տեղում) ջերմության բարձրացմամբ (ռեկտալ ջերմաստիճանը 38°C և ավել) և կարճամտ (12 ժամից 3 օր) նույաներ:*

***Թերի նույաները բնորոշվում են որպես ցավոտ և կրկնվող նույաներ, որոնք տիպիկ նույաներից տարբերվում են հետևյալ տվյալներից մեկով կամ երկուսով 1. ջերմաստիճանը նորմալ է կամ 38°C-ից ցածր, 2. նույաներն ավելի կարճ կամ երկար են (6 ժամից ոչ պակաս և 1 շաբաթից ոչ ավել), 3. որովայնային նույայի ժամանակ պերիտոնիտի նշաններ չկան, 4. որովայնային նույաները տեղակայված են, 5. առկա են տարբեր հոդերի արթրիտներ:*

Հեղինակները նշում են, որ ամիլոիդոզը չի ներառված տվյալ ախտորոշիչ ալգորիթմի մեջ, քանի որ ներկայումս՝ կոլիսիցինի լայնորեն կիրառման պայմաններում, ամիլոիդոզը շատ հազվադեպ է հանդիպում:

2002 թ. M. Pras-ը [40] առաջարկել է ավելի պարզեցված ախտորոշիչ մոտեցում: Նա առաջարկում է միայն երկու ախտորոշիչ ցուցանիշներ՝ 1. կրկնվող կարճատև բորբոքային նույաներ, 2. կոլիսիցինաբուժման դրական արդյունք: Ընդ չէ, այս դեպքում անհասկանալի է մնում նույաների կոնկրետ տեղակայումը, սակայն հեղինակը նշում է, որ այդ ցուցանիշների զգայնությունը գերազանցում է 90%-ը:

Հայաստանում երկար տարիներ կլինիցիստները կիրառում էին պրոֆ. Ա. Ա. Այվազյանի առաջարկած ախտորոշիչ ցուցանիշները [4]: Հեղինակը ևս առաջարկում է պարտադիր և լրացուցիչ ցուցանիշներ: Պարտադիր ցուցանիշներն են՝ ռիթմիկ կրկնվող, կարճատև (2-3 օր տևողությամբ) դիֆուզ մակերեսային սերոզիտները՝ պերիտոնիտ, պլևրիտ, հազվադեպ՝ պերիկարդիտ, որոնք ուղեկցվում են ուժեղ ցավով և բարձր ջերմաստիճանով: Ընդ որում, հեղինակը նշում է, որ յուրաքանչյուր դեպքում, երբ ցավը տևում է 2 օրից պակաս կամ 3 օրից ավել, անհրաժեշտ է կասկածել ՊՀ ախտորոշմանը: Անհրաժեշտ է նաև, որ նշված ախտանշանները նույայից դուրս խսպառ վերանան: Հեղինակը, չնայած այն բանին, որ առանձնացնում է

նաև լրացուցիչ ախտանիշներ (հիվանդության սկիզբը վաղ մանկական հասակում կամ սեռական հասունացման շրջանում, նույաների երկարատև ռիթմիկ կրկնում, ազգային պատկանելիություն, ժառանգական ծանրաբեռնվածություն, ամիլոիդոզով հաճախակի բարդացում, թույլ արտահայտված և անորոշ արթրալգիա, հղիության ընթացքում նույաների դադարում, հակաբիոտիկային թերապիայի անարդյունավետություն, բազմաթիվ անօգուտ վիրահատական միջամտություններ, դիենցեֆալ կառույցների դիսֆունկցիայի նշաններ, նույայի ժամանակ արյան կողմից սուր շրջանի պատասխան), գտնում է, որ հիմնական ցուցանիշների թեկուզ մեկի բացակայությունը ժխտում է ՊՀ ախտորոշումը:

Այնառու է, որ պրոֆ. Ա.Այվազյանի կողմից առաջարկված ախտորոշիչ ալգորիթմը շատ ավելի խիստ է, քան արտասահմանյան հեղինակների, մասնավորապես՝ Tel-Hasomer-ի ցուցանիշները:

Մենք առաջարկել ենք հետևյալ ախտորոշիչ ալգորիթմը [6].

Հիմնական ցուցանիշներ. 1. պարբերաբար առաջացող տարածուն պերիտոնիտ կամ/և պլևրիտ՝ 2-3 օր տևողությամբ, որն ուղեկցվում է ուժեղ ցավով, 2. ցավին ուղեկցող տենդ, 3. ամիլոիդոզ, 4. կոլիսիցինի թերապևտիկ արդյունավետություն: Լրացուցիչ ցուցանիշներ. 1. արթրիտի կրկնվող նույաներ, 2. հիվանդության սկիզբը վաղ մանկական հասակում, 3. ազգային պատկանելիություն, 4. ծանրաբեռնված ժառանգական անամնեզ, 5. որովայնային և խառը ձևերի ժամանակ բազմամակի վիրահատական միջամտություններ, 6. կանանց մոտ հղիության ժամանակ ռեմիսիա, 7. նույայի ժամանակ արյան կողմից սուր շրջանի պատասխան, որը կանոնավորվում է նույայից հետո:

Ախտորոշման հավաստիության համար անհրաժեշտ է երեք հիմնական ցուցանիշների (բայց 1-ը և 2-ը պարտադիր) կամ 1 և 2 հիմնական ցուցանիշների և 3 լրացուցիչ ցուցանիշների առկայությունը:

Ինչպես երևում է, արտասահմանյան հեղինակներն ՊՀ ախտորոշման մեջ մեծ դեր են խաղացնում հոդե-

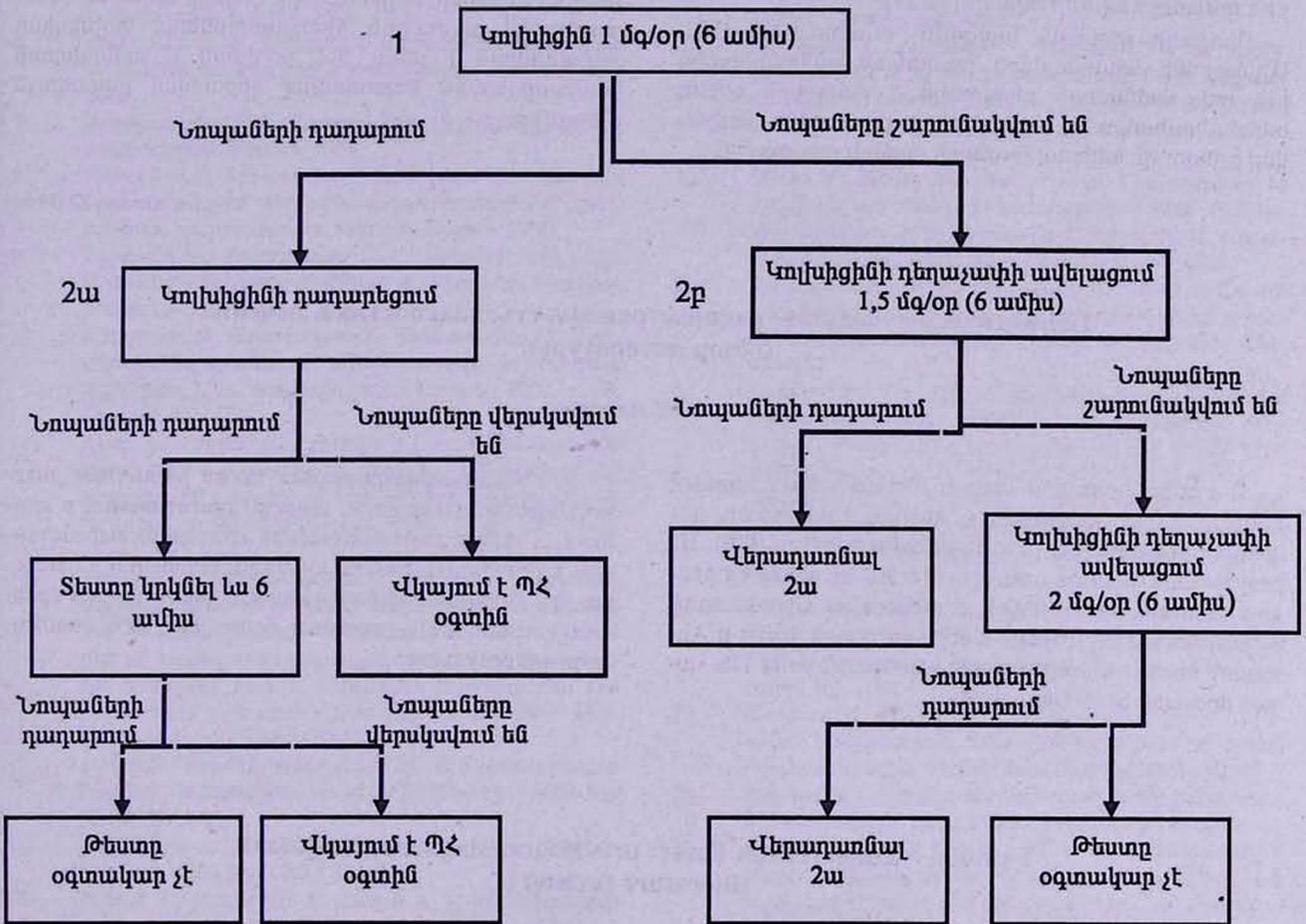
րի և մաշկի ախտահարմանը, ինչը մեր և այլ հայ հեղինակների տվյալներով հայկական պոպուլյացիայում ավելի հազվադեպ է հանդիպում (հատկապես՝ մաշկային երևույթները):

Ներկայումս բազմաթիվ հետազոտություններով ապացուցվել է, որ ՊՀ բուժման և ամիոլիդոզի կանխարգելման համար կիրառվող լավագույն դեղամիջոցը կոլխիցինն է [15,23,31,42,51], որի 1,5-2 մգ/օրը դեղաչափը հիվանդների 95%-ի մոտ տալիս է դրական արդյունք (նոսյաները վերանում են կամ էապես սպակասում) [40]: Ավելին՝ կան աշխատանքներ, որոնցում ապացուցված է, որ կոլխիցինի երկարատև կիրառման դեպքում ամիոլիդոզային նեֆրոպաթիայի վաղ շրջան-

ներում կարող է դիտվել ամիոլիդոզային հետզարգացում [9,31,38]: Նշված դեղաչափերի կիրառման դեպքում կոլխիցինի հայտնի կողմնակի ազդեցությունները (արյունաստեղծման ընկճում, ազոսպեմիա, դիսպեպտիկ երևույթներ, միոպաթիա, մեյոտոպաթիա և այլն) հազվադեպ են զարգանում և դարձելի են:

ՊՀ ժամանակ կոլխիցինի բուժական ազդեցությունն այնքան հստակ է արտահայտված, որ, ինչպես նշվեց վերևում, բազմաթիվ հեղինակներ կոլխիցինի դրական ազդեցության առաջարկում են դիտել որպես ախտորոշիչ ցուցանիշ:

Ստորև ներկայացված է A.Livneh [33] առաջարկած կոլխիցինի ախտորոշիչ ալգորիթմը:



Սխեմա 1. Կոլխիցինի ախտորոշիչ ալգորիթմը

Կան տվյալներ, որ կոլխիցինի հարերի նկատմամբ կայուն հիվանդների մոտ լավ արդյունք է ստացվում կոլխիցինի ներարկման դեպքում [32]: Առաջարկվել է նաև կոլխիցինի նկատմամբ կայուն հիվանդներին շաբաթական 2 անգամ ե/մ ներարկել 4,5-5 մլ/մ միավոր

α -ինտերֆերոն [19] կամ նոսյայի սկզբում ներարկել 3-10 մլ միավոր α -ինտերֆերոն [48]: Սակայն հարկ է նշել, որ α -ինտերֆերոնով բուժման արժեքը բազմաթիվ անգամներ գերազանցում է կոլխիցինով բուժման արժեքին:

ՊՀ բուժման նպատակով առաջարկվել են նաև շատ այլ եղանակներ, որոնց մեծ մասը չի դիմացել ժամանակի քննությանը և ներկայումս չի կիրառվում: Ուշադրության են արժանի բուժման այն սկզբունքները, որոնք ազդում են ՊՀ պաթոգենեզի որևէ օղակի վրա: Կլինիցիստներին վաղուց հայտնի է, որ ուղեկցող հիվանդությունների սրացումները նպաստում են ՊՀ նույնիսկ հաճախացմանը, և հնարավորության սահմաններում պետք է փորձել բուժել վերջիններն: Մասնավորապես՝ կան տվյալներ, որ *Helicobacter pylori*-ով վարակված ՊՀ հիվանդների մոտ հակահելիկոբակտերային քերապիան բարձրացնում է կոլիսիցինի արդյունավետությունը [30]: Առաջարկվել է կիրառել հակաբորբոքային և իմունակարգավորիչ ազդեցություն ունեցող դեղամիջոցներ [12,27]:

Որոշակի դրական արդյունք է ստացվում Ա.Ա. Ալվազյանի առաջարկած բուժական սննդակարգից [4], որի հիմնական սկզբունքն է ճարպերի խիստ սահմանափակումը, ածխաջրերի օրաբաժնի չափավոր քչացումը, սպիտակուցների նորմալ օրաբաժինը:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ՊՀ ժամանակ առկա է սթրես-սահմանափակող և ակտիվացնող համակարգերի դիսբալանս՝ առաջարկվել է սթրես-ակտիվացնող համակարգերի տարբեր օղակները ընկճող դեղամիջոցների կիրառում (գամմա-ամինակարագաթթվի ածանցյալներ, սեդատիվ դեղամիջոցներ, հակաօքսիդանտներ, սիմպաթոլիթիկներ և այլն) [1,6] Մենք բավականին լավ արդյունք ենք ստացել ՊՀ հիվանդների մոտ ադիների բարիերային ֆունկցիայի կարգավորումից, ինչի նպատակով կիրառել ենք պրե-և պրոբիոտիկներ, անհրաժեշտության դեպքում հակաբիոտիկներ, ֆերմենտատային դեղամիջոցներ [6, 26]:

Վերջում անհրաժեշտ է մեկ անգամ ևս շեշտել, որ չնայած տարբեր հեղինակների կողմից առաջարկված բազմաթիվ բուժական միջոցառումների, կոլիսիցինը շարունակում է մնալ ՊՀ բուժման և ամիոլիոզի կանխարգելման նպատակով կիրառվող լավագույն դեղամիջոցը:

Поступила 22.09.04

Периодическая болезнь: распространенность, диагностика, лечение (обзор литературы)

Г.С.Акопян

В статье приведен анализ литературных данных последних лет, касающихся распространенности, диагностики и лечения периодической болезни (ПБ). Из результатов анализа следует, что ПБ не является редким заболеванием, особенно в бассейне Средиземноморья, поскольку только в его восточной части и Армении число гетерозиготных носителей гена ПБ может превышать 10 миллионов.

В статье рассматриваются также различные диагностические алгоритмы, широко применяемые в клинике, а также диагностические критерии, выработанные в результате собственных исследований. Отмечено, что колхицин является самым эффективным средством лечения ПБ, дающим более чем 90% положительный результат.

Familial Mediterranean Fever: prevalence, diagnosis, treatment (literature review)

G.S.Hakobyan

An analysis of the recent literature has been conducted regarding the prevalence, diagnosis and treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). This analysis shows that FMF is not a rare disease at least in the Mediterranean basin, as only in the East Mediterranean region and in Armenia the number of heterozygous carriers of FMF

gene may exceed 10 million. Diagnostic algorithms are also presented which are widely used in clinic, as well as the author's diagnostic criteria. It is noted that colchicine therapy is the most effective method of FMF treatment with over 90% positive effect.

Գրականություն

1. Նազարբեյրյան Է.Ե., Հակոբյան Գ.Ս. Պարբերական հիվանդություն: Երևան, 1993:
2. Նազարբեյրյան Է.Ե., Այվազյան Ա.Ա., Սուկանյան Ա.Գ. և համահեղ. Հայաստանում պարբերական հիվանդության տարածվածության մասին, Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր, 2000, 3 (3): 6-9:
3. Агаджанян В.В. Клиника и течение ПБ. Ленинский Кузнецк, 1998.
4. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
5. Арутюнян В.М. Этнические и генетические факторы, обменно-дистрофические и клинико-функциональные нарушения в патогенезе периодической болезни. Ереван, 2004.
6. Арутюнян В.М., Акопян Г.С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М., 2000.
7. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х. Периодическая болезнь у детей. Ереван, 1989.
8. Наумов Л.Б., Мамиконян Р.С., Наумов В.Л. Болезни органов живота: алгоритм дифференциальной диагностики, распознавания, тактики. Ереван, 1990.
9. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Кочубей Л.Н. и др. Подходы к лечению амилоидоза. Урология и нефрология, 1983, 6, с. 56.
10. Ajrapetyan H., Hovanessyan Z., Shahsuvaryan G., Sarkisian T. The spectrum of MEFV mutations in Armenian population, Clin. and Experiment. Rheum., 2002, v. 20, 4 (suppl. 26): §89.
11. Aldea A., Calafell F., Arostegui J.I. et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus, Hum. Mutat., 2004 Apr 23 (4):399.
12. Amarian G., Astvatsatryan V., Gabrielyan E. et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard – a standardized fixed combination of *Audrographis paniculata* Nees with *Eleuterococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail and *Glycyrrhiza glabra* extracts in patients with FMF. Phytomedicine., 2003 May 10(4) 271-85.
13. Ayrap E., Ozen S., Okur H. et al. Th1 polarization in Familial Mediterranean Fever, J. Rheumatol., 2003 Sep 30 (9): 2011-31.
14. Bakaloglu A. Familial Mediterranean fever, Pediatr. Nephrol., 2003 Sep 18(9): 853-9.
15. Barash J., Pirogovski A., Livneh A. et al. Colchicine treatment in familial Mediterranean fever: an indirect effect on in vitro serum amyloid A secretion via leukocyte derived factors, Clin. Exp. Rheumatol., 2001 Sep-Oct 19 (5 suppl 24): s76.
16. Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever and renal AA amyloidosis – phenotype-genotype correlation, treatment and prognosis, J. Nephrol., 2003 May-Jun 16(3): 431-4.
17. Ben-Chetrit E., Urieli-Shoval S., Calko S. et al. Molecular diagnosis of FMF: lesson from a study of 446 unrelated individuals, Clin. Exp. Rheumatology, 2002, v.20, 4 (suppl 26), p. 25.
18. Cakar N., Yolcinkaya F., Ozkaya N., et al. Familial Mediterranean fever (FMF) associated amyloidosis in childhood. Clinical features, course and outcome. Clin. Exp. Rheumatol., 2001 Sep-Oct 19 (5 suppl 24): s63-7.
19. Calguneri M., Apras S., Ozbalkan Z. et al. The efficacy of the interferon alpha on colchicine resistant familial Mediterranean fever, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl 26), s106.
20. Cattan D., Dervichian M., Dode C. et al. MEFV mutations and phenotype-genotype correlations in north African jews and Armenians suffering from FMF. FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, §79.
21. Cazeneuve C., Sarkisian T., Pecheux C. et al. MEFV gene analysis in Armenian patients with FMF: Diagnostic value and unfavourable renal prognosis of the M694V homozygous genotype genetic and therapeutic implications, Am. J. Hum. Genet., 1999, 65: 88-97.
22. Dilsen N., Konice M., Aral O. et al. Characteristics of peripheral and axial joint involvement of FMF. Familial Mediterranean fever (Abstracts) 1st international conference, Jerusalem, Israel, September 7-11 1997, p.22.
23. Dinarello C.A., Wolf S.M., Goldfinger S.E. et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: a controlled, double-blind study, N. Engl. J. Med., 1974, 291: 934-937.
24. Fisher P.W., Ho. L.T., Goldschmidt R. et al. Familial Mediterranean fever. Inflammation and Nephritic Syndrome: Fibrillary Glomerulopathy and the M680I Missense Mutation, BMC Nephrol., 2003 Aug 11 4 (1):6.
25. Gershoni-Baruch R., Brik R., Shinawi M., Livneh A. The differential contribution of MEFV mutation alleles to the clinical profile of FMF, Eur. J. Hum. Genet., 2002 Feb 10: 145-9.
26. Haroutiunyan V.M., Davtyan T.K., Hacobyany G.S. et al. The opposite role of B cell and T cell superantigens in FMF pathogenesis, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl 26), s104.
27. Kamatsu M., Takahashi T., Uemura N., Takada G. Familial Mediterranean fever medicated with an herbal medicine in Japan, Pediatr. Int., 2004 Feb 46(1): 81-4.
28. Kastner D. L. Familial Mediterranean Fever: the genetics of inflammation, Hosp. Pract., 1998, 33, p.131-58.
29. Kogan A., Shinar Y., Lidar M. et al. Common MEFV mutations among Jewish ethnic groups in Israel: high frequency of carrier and phenotype states and absence of a perceptible biological advantage for the carrier state, Am. J. Med. Genet., 2001 Aug 15. 102 (3):272-6:
30. La. Regina M., Nucra G., Diaca M. et al. Improvement of colchicine tolerance, Clin. and Exp. Rheumat., 2002, 20,4 (suppl. 26), s106.
31. Lange U., Schuman C., Schmidt K.L. Current aspects of colchicine therapy – classical indications and new therapeutic use, Eur. J. Med. Res. – 2001 Apr 20, 6(4): 150-60.
32. Lidar M., Kedem R., Langevitz P. et al. Intravenous colchicine for treatment of patients with familial Mediterranean

- nean fever unresponsive to oral colchicine, *J. Rheumatol.*, 2003 Dec 30 (12): 2620-3.
33. *Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum.*, 1997, vol.40, p.1884-1890.
 34. *Majed H.A., El-Shanti H., Al-Khateeb M.S., Kabaiha Z.A.* Genotype/phenotype correlations in Arab patients with familial Mediterranean fever, *Semin. Arthritis Rheum.*, 2002 Jun 31 (6): 371-6.
 35. *Mimouni A., Mogal N., Stoffan N. et al.* FMF: Effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis, *Pediatrics*, 105:5 May 2000, p.70.
 36. *Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Bilen H.* Familial Mediterranean Fever, *South. Med. J.*, 2002 Dec 95 (12): 1400-3.
 37. *Olgun A., Akman S., Kurt I. et al.* MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis, *Rheumatol. Int.*, 2004 Jan 15.
 38. *Oner A., Erdigan O., Demircin G. et al.* The effect of colchicine treatment in renal amyloidosis in childhood. FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, s101.
 39. *Padeh S., Shinar Y., Pras E. et al.* Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with familial Mediterranean fever, *J. Rheumatol.*, 2003 Jan 30 (1):185-90.
 40. *Pras M.* FMF: Past, present and future, *Clin. and Exper. Rheumatol.*, 2002, v.20, 4 (suppl.26), p.66.
 41. *Sarkisian T., Ajrapetyan H., Hovhanessyan Z. et al.* Patterns of FMF morbidity in modern Armenian population, *Clin. and Experiment. Rheumatol.*, 2002, vol.20, 4 (suppl. 26): s88.
 42. *Shtrasburg S., Pras M., Gal R. et al.* Inhibition of the second phase of amyloidogenesis in a mouse model by a single-dose colchicines regimen, *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, 138, 107-11.
 43. *Sohar E., Gafni J., Pras M., Heller H.* FMF. A survey of 470 cases and review of the literature, *Am. J. Med.*, 1967, vol.43, p. 227-253.
 44. *Terasaki P.I., Schwabe A., Burnett E.U., Territo M.C.* FMF: recent advances in pathogenesis and management, *West. J. Med.*, 1977, v. 127.1, p. 15-23.
 45. *Thernitchko D., Legendre M., Cazeneuve C. et al.* The E148Q MEFV allele is not implicated in the development of FMF, *Hum. Mutat.*, 2003 Oct:22(4) 339-40.
 46. *Touitou I.* The spectrum of familial Mediterranean fever mutations, *Eur. J. Hum. Genet.*, 2001 Jul 9 (7): 473-83.
 47. *Tunca M., Ben-Chetrit E.* Familial Mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003 Jul-Aug 21 (4 suppl. 30):549-52.
 48. *Yoshida K., Kanaoka S., Kajimura M. et al.* A Japanese case of familial Mediterranean fever with family history demonstrating a mutation in MEFV, *Intern. Med.*, 2003 Aug 42 (8):761-4.
 49. *Zaks N., Langevitz P., Kogan A. et al.* Non penetrate cases of double mutations in MEFV and mutations in phenotype II FMF patients, FMF II International Conference, 3-7 May 2000, Antalya-Turkey. Lectures and Abstracts, «83.
 50. *Zaks N., Shinar Y., Padeh S. et al.* Analysis of the three most common MEFV mutations in 412 patients with familial Mediterranean fever, *Isr. Med. Assoc. J.*, 2003 Aug: 5 (8) 585-8.
 51. *Zemer D., Revach M., Pras M. et al.* A controlled trial of colchicines in preventing attacks of familial Mediterranean fever, *N. Engl. J. Med.*, 1974 291: 932-934.

Морфологическая характеристика эхинококкоза печени

Н.Д. Вартазарян, Н.Г. Хостибян, А.С. Хачатрян

Кафедра патологической анатомии ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: эхинококкоз, патоморфология печени

Эхинококкозы – хронически протекающие гельминтозы, характеризующиеся деструктивными поражениями печени, легких и других органов, аллергизацией организма и тяжелыми осложнениями, нередко приводящими к инвалидности и смертности. Неслучайно, что ВОЗ и Международное эпизоотическое бюро включило эхинококкоз в список болезней, подлежащих радикальному искоренению [1]. К сожалению, эхинококкоз остается краевой патологией в республике, в связи с чем профилактика и лечение заболевания до сих пор еще являются актуальными. Только глубокие знания о патоморфологических изменениях, происходящих в пораженных эхинококкозом органах, позволят выбрать целенаправленную лечебную тактику, особенно при органосохраняющих или радикальных операциях, и значительно снизить смертность и осложнения от этого заболевания.

В литературе имеются исследования [2,3], касающиеся патоморфологической характеристики эхинококкоза, однако описанные изменения имеют лишь обзорный характер и связаны с выбором метода хирургического лечения.

Целью настоящей работы является изучение органических особенностей тканевых и клеточных реакций печени при гидатидозном эхинококкозе и морфологических особенностей гидатидозных кист.

Материал и методы

На нашем материале среди 1470 больных эхинококкозом, выявленных в период с 1997 по 2003 годы, поражение печени было установлено в 947 случаях. Частота встречаемости эхинококкоза печени у женщин в Армении составляла $0,42 \pm 0,05$ ($n = 551$), у мужчин – $0,32 \pm 0,04$ ($n = 396$). Разница этих показателей достоверна ($p = 0,05$, на 10 000 населения). Объектом для гистологического исследования явились удаленные во время операции и при вскрытии трупов кисты, фиброзные капсулы, печень на расстоянии 1 см и 2–3 см от края фиброзной капсулы 40 больных эхинокок-

козом печени. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, толуидиновым синим по Роханьи, пикрофуксином по ван Гизону, неинъекционным методом Гомори для определения активности щелочной фосфатазы в модификации С.А. Сисакяна, суданом III, ШИК реакцией в модификации Шабадша, импрегнировались азотнокислым серебром по Гордону и Свиту.

Результаты и обсуждение

С наибольшим постоянством паразитарные кисты локализовались в правой доле печени (31 случай), что можно объяснить ее большими размерами по сравнению с левой долей, более широкой правой ветвью воротной вены, которая отходит от ее основного ствола почти под прямым углом. Поражение левой доли наблюдалось в 5, обеих долей – в 4 случаях.

Исследования показали, что в кистах, особенно при центральном поражении, обнаруживался мертвый паразит. Маложизнеспособная или нежизнеспособная киста теряла слоистость, при PAS-реакции окрашивалась слабо или совсем не воспринимала краску. В большинстве случаев выявлялись протосколексы с детритом, отеком, дистрофией и нарушением целостности герминативного слоя, а в кутикулярной оболочке определялись признаки дезинтеграции и фрагментации волокон (рис. 1).

Известно, что хитиновая оболочка состоит из плотно-эластической ткани, образованной из концентрически расположенных пластинок, близких по своему химическому составу к хитину. Однако при импрегнации по Гордону и Свиту в стенке эхинококковой кисты нами была обнаружена нежная ретикулярная сеть.

Макроскопически печень на поверхности разреза имела темно-коричневый цвет с признаками хронического венозного застоя. При множественном поражении печень на разрезе в этой области имела вид медовых сот. В 16 случаях в связи с развитием портального цирроза размеры печени были уменьшены, поверх-



Рис. 1. Протосколексы. Нарушение целостности герминативной и кутикулярной оболочек эхинококковой кисты печени. Окраска гематоксилин - эозином, х 400

ность – мелкобугристая и мелкоузловая, консистенция – плотная.

Э.В. Рудина и Н.Г. Назаревский [4] различают два варианта капсул, формирующихся вокруг эхинококковой кисты: при первом варианте к паразиту прилежат некротический детрит и полиморфноклеточный инфильтрат, в котором преобладают лимфоциты и слабо выражена мезенхимальная реакция, при втором – капсула представлена фиброзной гиалинизированной тканью.

Наши данные показали, что по структуре фиброзная капсула в печени отличается, хотя различия в составе клеток, участвующих в продуктивном воспалении, не наблюдалось. К кутикулярной оболочке примыкал слой некротизированных клеток, далее снаружки – слой плотной гиалинизированной фиброзной ткани и затем наружный рыхловолокнистый слой, в котором располагались грубые коллагеновые волокна; периферические слои последних инфильтрировались лимфоидными и плазматическими клетками, эозинофилами и гигантскими клетками инородных тел. Местами обнаруживались очаги скопления лимфоидных элементов, формирующих лимфатические узелки. В случаях с признаками прорыва эхинококковой кисты в фиброзной капсуле преобладали эозинофилы. В фиброзной капсуле некоторых мертвых эхинококковых кист печени выявлялись отдельные кистозные полости, выстланные хитиновой оболочкой, на внутренней поверхности которых обнаруживались многочисленные мертвые сколексы (одиночные и группами). Многие из них кальцифицированы. Внутренние слои капсулы проявляли слабую ШИК позитивную реакцию.

Кнаружи фиброзной капсулы определялась густая сеть новообразованных кровеносных сосудов с утолщенными стенками и признаками фибриноидного набухания. Выделялись периваскулярные лимфо-

гистиоцитарные инфильтраты. Вдали от капсулы ткань печени сохраняла обычную архитектуру. Среди волокнистой соединительной ткани капсулы, особенно нагноившихся кист, выявлялось множество новообразованных желчных ходов, образующих микроотрубочки, выстланные пролиферирующими эпителиальными клетками.

В кистах с асептическим некрозом или с нагноением, в отличие от жизнеспособного паразита, фиброзная капсула имела вдвое большую толщину. Наряду с микроабсцессами и очагами некроза наблюдались значительные изменения со стороны сосудов наружного слоя в виде эндо- и периваскулитов, стаза, тромбоза и склероза с пролиферацией эндотелия.

При кистах малых и средних размеров с живым паразитом вокруг фиброзной капсулы паренхима печени находилась в состоянии белковой и жировой дистрофии. Очаги некроза гепатоцитов встречались редко. В примыкающих к фиброзной капсуле триадах отмечалась пролиферация желчных протоков. В перипортальной строме по ходу портального тракта, преимущественно вокруг желчных протоков и междольковых сосудов, обнаруживался отек и мелкоочаговые инфильтраты, состоящие из лимфоидных, единичных плазматических клеток и эозинофилов. Эти изменения выявлялись в основном на фоне умеренного разрастания соединительной ткани и холестаза. Пограничная пластинка, как и структура печеночных долек, была сохранена. Встречались участки мукоидного или фибриноидного набухания соединительной ткани с переходом в фибриноидный некроз, где ретикулярные волокна были в состоянии фрагментации и глыбчатого распада. Причем в участках фибриноидного набухания коллагеновые пучки становились аргирофильными. Кроме того, в очагах некроза сосуды микроциркуляторного русла или не обнаруживались, или обнаруживались с трудом, активность щелочной фосфатазы оказалось низкой. Со стороны микроциркуляторного русла наблюдались структурные изменения двоякого характера: а) сужение и деформация капилляров, стенок мелких артерий и артериол с отеком и разволокнением, периваскулярной очаговой круглоклеточной инфильтрацией (васкулит и периваскулит с исходом в периваскулярный склероз); б) приспособительные – гипертрофия и гиперплазия эндотелиальных клеток и гладких миоцитов мелких артерий. Эти изменения, сопровождающиеся формированием мелких агрегатов из форменных элементов крови, следует считать показателем нарушения гемодинамики и глубокого расстройства тканевого метаболизма.

При больших и осложнившихся кистах дистрофические и некротические изменения оказались более выраженными. Клеточные инфильтраты охватывали не только склерозированные портальные, перипортальные поля, но и внутривольковую склерозированную строму печени. Особенно характерно проникно-

вение инфильтрата из лимфоцитов, макрофагов, гистиоцитов, плазматических клеток через пограничную пластинку в печеночные дольки, где наблюдалась жировая дистрофия и некроз гепатоцитов. Вокруг некротизированных гепатоцитов выявлялись скопления лимфоцитов и макрофагов. Наличие ступенчатых некрозов в паренхиме печени, на наш взгляд, является выражением клеточных иммунных реакций, сопровождающихся очаговой и диффузной пролиферацией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и клеток холангиол.

Признаки регенерации гепатоцитов выявлялись редко, несмотря на их высокую регенераторную потенцию. На такой низкой активности регенерации гепатоцитов, интенсивная регенерация наблюдалась со стороны внутривнутрипеченочных желчных протоков и соединительной ткани (рис. 2), что привело к развитию склероза и портального цирроза. Портальный цирроз развивается вследствие вклинивания в дольки фиброзных септ из расширенных и склерозированных портальных и перипортальных полей с отдельными участками клеточной инфильтрации, что ведет к соединению центральных вен с портальными сосудами и появлению мелких ложных долек. В ложных дольках обычная радиарная ориентация печеночных балок отсутствовала, а сосуды располагались неправильно (центральная вена отсутствовала, портальные триады обнаруживались непостоянно).

Изменения деструктивного и воспалительного характера, наблюдаемые в печени преимущественно инфицированных кист, следует считать основной причиной персистенции и прогрессирования патологического процесса с исходом склероза и фиброза в пограничной ткани печени. В 2 случаях наблюдалось сочетание эхинококкоза печени и гепатоцеллюлярного рака, в 3 – эхинококкоза с туберкулезом.

Таким образом, при эхинококкозе печени в зависимости от размеров паразитарных кист и осложнений взаимодействие паразит – хозяин характеризуется

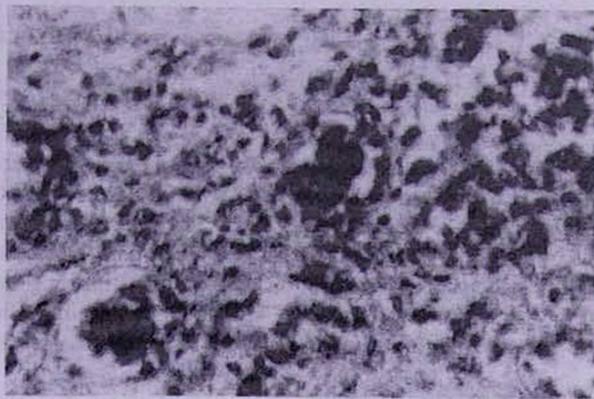


Рис. 2. Множество новообразованных желчных капилляров в фиброзной капсуле печени. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону, х 400

дистрофическими и некротическими процессами, структурной перестройкой, деформацией и развитием цирроза портального типа. Важной особенностью является интенсивная регенерация внутривнутрипеченочных желчных протоков в капсуле и в окружающей рубцовой соединительной ткани при подавленной регенераторной активности гепатоцитов.

Клеточные реакции и тканевые изменения в зоне персистирующего паразита имеют полиморфный характер, где на фоне пролиферативного воспаления и склероза выделяются свежие очаги деструкции, некроза и экссудации. Указанные изменения как проявления ответной иммунной реакции организма при длительном процессе взаимодействия хозяин – паразит следует считать результатами сочетания клеточных и гуморальных механизмов защиты организма. Важную роль в этом процессе может играть смена поверхностных антигенов паразита [5], экспрессия которых только на определенной стадии развития вызывает соответствующий иммунный ответ.

Поступила 06.05.04

Լյարդի էխինոկոկոզի մորֆոլոգիական բնութագիրը

Ն.Ն. Վարդապարյան, Ն.Գ. Խոսրոյան, Ա.Ս. Խաչատրյան

Մեր կողմից հետազոտված 1470 էխինոկոկոզով հիվանդներից, որոնք հայտնաբերված են 1997-2003 թվականների ժամանակաշրջանում, լյարդի ախտահարումը հաստատված է 932 դեպքերում: Մակարոյժտեր փոխազդեցությունը լյարդում բնութագրվում է դիստրոֆիկ և մեռուկային պրոցեսներով, կառուցվածքային վերակառուցմամբ՝ ձևախախտմամբ և պորտալ ցիռոզի զարգացումով: Կարևոր առանձնահատկություն է ֆիբրոզ կապսուլայում և մոտակա սպիակակ

շարակցական հյուսվածքում ներլյարդային լեդային ծրանների ինտենսիվ վերականգնումը՝ հեպատոցիտների ընկճված վերականգնողական կարողության պայմաններում:

Բջջային ռեակցիաները և հյուսվածքային փոփոխությունները մշտակայող մակարոյժի գոտում ունեն պոլիմորֆ բնույթ, որտեղ պոլիֆերատիվ բորբոքման և սկլերոզի ֆոնի վրա կան դեստրուկցիայի, մեռուկի և էքսուդացիայի թարմ օջախներ:

The morphological characteristics of echinococcosis of liver

N.D. Vardazarian, N.G. Khostikyan, A.S. Khachatryan

According to our data the lesion of the liver was found in 932 cases out of 1470 patients suffering from echinococcosis for the period 1997–2003. The interaction parasite – host is characterized by dystrophic and necrotic processes, structural reconstruction, i.e. deformation and development of portal cirrhosis. An important feature is the intensive regeneration of intrahepatic bilious ducts in the

capsule and in the surrounding connective tissue at suppressive regenerative activity of hepatocytes. The cellular reactions and tissue changes in the zone of persistent parasite have a polymorphic character, where new foci of destruction, necrosis and exudation on the background of proliferative inflammation and sclerosis are revealed.

Литература

1. *Алиев М.А., Сейсембаев М.А.* Эхинококкэктомия с использованием лапароскопической техники. Эндоскопическая хирургия, 1997, 1, с. 40.
2. *Аскерханов Р.П.* Диагностика и лечение эхинококковой болезни. Ставрополь, 1983, с. 5.
3. *Гилевич Ю.С.* Эхинококковая болезнь легких: диагностика и лечение. Ставрополь, 1983, с. 52.
4. *Рудина Э.В., Назаревский Н.Г.* (цит. по И.Ю. Геллер). Эхинококкоз. Медико-экологические аспекты и пути ликвидации инвазии. М., 1989.
5. *Bradley J.E., Taverne J.* Иммуниетет к паразитарным инфекциям. In: Immunology, 3th Ed. Roitt, J. Brostoff, D. Mole, Mosby International Ltd., 1998, p. 335-360.

Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге, различных отделах мозга в норме и экстремальных состояниях организма

Ц.М. Суджян, Л.А. Степанян, Р.Т. Минасянц, А.Ю. Григорян

НИЦ ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: лимфоцитарные медиаторы, головной мозг, различные отделы мозга, катехоламины

В последние годы накоплены доказательства [9], что цитокины, пептидные гормоны, нейротрансмиттеры и их рецепторы присущи как иммунной, так и эндокринной и нервной системам. Лиганды и рецепторы используются в качестве общего химического языка в сообщениях в пределах иммунной и нейроэндокринной систем и между ними. Наличие такой взаимосвязи подтверждает иммунорегулирующая роль нейроэндокринной системы и сенсорные функции иммунной системы. В литературе приведены данные [14] об участии лимфокинов в процессах развития и поддержания гомеостаза мозга. Цитокины могут быть включены как регуляторные факторы, принимающие участие в развитии ЦНС, ее клеточной дифференциации.

Исследования по изучению действия интракаротидного введения цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 выявили изменение проницаемости ГЭБ у крыс, что позволило авторам сделать предположение о возможном их действии в качестве агентов – вазомодуляторов на эндотелии микрососудов мозга [15]. При введении некоторых цитокинов в эндотелии мозга имеет место активация астроцитов [10].

Для выявления участия лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге крыс нами были исследованы количественные сдвиги содержания катехоламинов при введении лимфокинов. Учитывая, что определение содержания аминов в целом мозге не может дать полной информации об их метаболизме при действии лимфоцитарных медиаторов, а также при применении их на фоне иммобилизационного стресса, нами проведено изучение сдвигов содержания катехоламинов и в различных отделах мозга.

Материал и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах. При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в

условиях введения их интактным животным подопытные крысы были подразделены на следующие группы: интактные крысы, контрольная группа, которым внутривенно (в/вр) вводили среду культивирования тимических лимфоцитов, и животные опытной группы, которым в/вр вводили лимфокины в дозе 300γ (по белку) на 100г массы.

При определении в целом мозге забивку животных проводили через 30 минут, а в отдельных частях мозга – через 2 часа после введения лимфокинов. Выделяли кору мозга, гипоталамический отдел, ствол и продолговатый мозг, мозжечок.

При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов в условиях стресса была применена общепринятая модель иммобилизационного стресса. Контрольную группу составляли интактные крысы. У животных первой опытной группы вызывали иммобилизационный стресс жесткой фиксацией животных в течение 24 часов. Во второй опытной группе за 6 часов до иммобилизации крысам вводили в/вр лимфокины трехкратно по 1 мл с интервалом в 3 часа.

Экстракцию норадреналина и адреналина проводили перхлорной кислотой [6], последующие этапы определения катехоламинов – по методике Краута [8]. Содержание катехоламинов определяли спектрофлуориметрически триксииндоловым методом на спектрофлуориметре "Hitachi" MPF-4.

Результаты и обсуждение

Изучение влияния лимфоцитарных медиаторов на метаболические сдвиги катехоламинов в головном мозге показало (табл.1), что через 30 минут после введения лимфокинов как в левом, так и правом полушарии мозга отсутствуют достоверные сдвиги содержания катехоламинов по сравнению с контролем.

Содержание норадреналина и адреналина в головном мозге крыс после введения лимфокинов, мкг/г ткани

Полушарие	Условия опыта	Статистические показатели	Норадреналин	Адреналин
Левое	контроль-введение среды	M ± m n p	0,133 ± 0,022 5 -	0,071 ± 0,009 5 -
	введение лимфокинов	M ± m n p	0,183 ± 0,022 5 > 0,05	0,047 ± 0,001 5 > 0,05
Правое	контроль	M ± m n p	0,175 ± 0,025 5 -	0,071 ± 0,009 5 -
	лимфокины	M ± m n p	0,208 ± 0,025 5 > 0,05	0,09 ± 0,03 5 > 0,05

Количественные сдвиги содержания норадреналина и адреналина в различных отделах мозга приведены в табл. 2. Через 2 часа после введения лимфокинов в коре головного мозга увеличивается содержание как норадреналина, так и адреналина. Увеличение содержания норадреналина и адреналина имеет место после

введения лимфокинов и в гипоталамической области. Следует отметить, что при введении интерлейкина - 2 из группы лимфокинов в гипоталамусе увеличена скорость оборота норадреналина [16]. Содержание норадреналина в стволе и продолговатом мозге после введения лимфокинов увеличено по сравнению с опытами

Таблица 2

Содержание норадреналина и адреналина в различных отделах мозга крыс после введения лимфокинов

Отделы мозга	Условия опыта	Статистические показатели	Моноамины	
			норадреналин	адреналин
Кора	контроль-введение среды	M ± m n p	0,035 ± 0,004 6 -	следы
	введение лимфокинов	M ± m n p	0,137 ± 0,004 8 < 0,001	0,037 ± 0,004 8 < 0,001
Гипоталамическая область	контроль	M ± m n p	0,320 ± 0,026 6 -	0,120 ± 0,004 6 -
	лимфокины	M ± m n p	0,50 ± 0,019 8 < 0,001	0,190 ± 0,034 8 < 0,01
Ствол + продолговатый мозг	контроль	M ± m n p	0,05 ± 0,01 6 -	0
	лимфокины	M ± m n p	0,15 ± 0,005 8 < 0,001	0
Мозжечок	контроль	M ± m n p	0,024 ± 0,004 6 -	0
	лимфокины	M ± m n p	0,042 ± 0,005 8 < 0,02	0

по введению среды культивирования тимических лимфоцитов. В этих отделах мозга не обнаружено присутствия адреналина, что совпадает с данными литературы [2].

Аналогичная картина прослеживается после введения лимфокинов и в мозжечке: повышение содержания норадреналина при отсутствии в нем адреналина.

Рассмотрение приведенных данных позволяет выявить отсутствие параллелизма в сдвигах содержания норадреналина и адреналина в цельном мозге и его отдельных структурах. Вместе с этим можно предположить, что в реализации механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, в плане выработки синергических или антагонистических биологически активных факторов из группы лимфокинов, приоритет принадлежит конкретным структурам ЦНС. Данное предположение находит свое подтверждение и в других публикациях [11]. Необходимо указать, что интерлейкин -2 наряду с усилением кругооборота норадреналина ускоряет и его утилизацию в гипоталамусе [17]. Особый интерес, на наш взгляд, представляет выявленное нами в гипоталамической области после введения лимфокинов увеличение содержания как норадреналина, так и адреналина. Между тем известна модулирующая деятельность лимфокинов центральных нейроактивных структур, в частности, способность катехоламинов стимулировать нейросекрецию клеток гипоталамуса [12]. Не исключено, что сдвиги содержания катехоламинов в конкретных нейрональных структурах мозга в условиях внутрибрюшинного введения лимфокинов обусловлены также выработкой *in situ* иммуноцитоклинов в нейрональных и астроцитарных структурах мозга, обеспечивающих процессы направленного синтеза катехоламинов.

В исследованиях последних лет [13] было выявлено участие иммуномедиаторов как в нормальных физиологических, так и патологических процессах нервной системы. Лимфокины, вырабатываемые глиальными клетками, Т-клетками и макрофагами, взаимодействуют в нервной системе и могут быть вовлечены в патогенез некоторых заболеваний этой системы. В свете изложенного актуальным представляется направленное изучение биологической роли лимфоцитарных медиаторов в регуляции нейроэндокринной системы как в условиях нормального функционирования организма, так и при его экстремальных состояниях. Поэтому нами в условиях экстремальных воздействий на организм, а также при применении на их фоне лимфокинов в различных отделах мозга были изучены в динамике сдвиги содержания катехоламинов. Известно, что катехоламины, наряду с серотонином, ГАМК, выполняя функции медиаторов или модуляторов в центральных синаптических процессах головного мозга, подвергаются наиболее четким сдвигам в условиях стресса и могут быть использованы для обоснования путей активного воздействия на них [5].

Согласно полученным нами данным (табл. 3), при стрессе в различных структурах головного мозга неодинаковы сдвиги метаболизма катехоламинов.

Так, в коре головного мозга имеет место уменьшение содержания норадреналина при увеличении количества адреналина. Аналогичные соотношения при стрессе прослеживаются нами и в гипоталамической области. Уменьшение содержания норадреналина при стрессе выявлено нами в стволе и продолговатом мозге. Вместе с этим, при отсутствии адреналина в этих отделах в контроле, при стрессе количество его соответствует $0,07 \pm 0,01$, что может свидетельствовать об увеличении содержания адреналина.

Таблица 3

Содержание норадреналина и адреналина в различных отделах мозга иммобилизованных крыс в условиях предварительного введения лимфокинов

Отделы мозга	Статистические показатели	Контроль		Стресс		Лимфокин + стресс	
		норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин
Кора	М ± m	0,123±0,009	0,03±0,006	0,07±0,009	0,058±0,002	0,10±0,005	0,05±0,007
	n	6	6	8	8	8	8
	p	0	0	< 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,05
Гипоталамус	М ± m	0,825±0,026	0,17±0,01	0,45±0,011	0,196±0,004	0,225±0,013	0,175±0,011
	n	6	6	8	8	8	8
	p	0	0	< 0,001	< 0,05	< 0,001	> 0,05
Ствол + продолговатый мозг	М ± m	0,15±0,007	0	0,07±0,007	0,07±0,011	0,065±0,005	0,025±0,003
	n	6	0	8	8	8	8
	p	—	—	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01
Мозжечок	М ± m	0,062±0,004	0	следы (в одних есть, в других нет)	следы	0,105±0,0045	следы
	n	6	0			8	
	p	—	—			< 0,001	

Противоположная направленность изменений в соотношении между катехоламинами по сравнению с контролем выявлена и в клинике нервных болезней.

В мозжечке содержание норадреналина в контроле соответствует $0,062 \pm 0,004$, между тем в условиях стресса значительно уменьшается и в нем обнаруживаются лишь его следы. Проведенные исследования позволяют заключить, что мозжечок, наряду с другими образованиями мозга, также включается в систему регуляции метаболизма катехоламинов при стрессе. Понижение содержания норадреналина в наших опытах при стрессе во всех изученных отделах мозга может свидетельствовать об угнетении синтеза норадреналина в центральных структурах. Вместе с этим известно, что в норадренергических нервных окончаниях мозговой и других тканей имеется механизм резервирования норадреналина, благодаря которому освободившийся норадреналин обратно связывается с нервными окончаниями. При этом обменивается он лишь в незначительном количестве. Нарушение этого процесса сопряжено с понижением количества норадреналина в тканях, так как весь несвязавшийся норадреналин может превращаться ферментативными системами моноаминоксидазы или катехол-О-метилтрансферазы. В наших опытах понижение содержания норадреналина в отдельных структурах может быть обусловлено влиянием на механизм обратного связывания освободившегося норадреналина.

При предварительном введении лимфокинов с последующим стрессом количество норадреналина в мозжечке значительно увеличивается как по сравнению со стрессом, так и с опытами введения только лимфокинов. Содержание адреналина при этом в мозжечке не выявлено в контроле, при стрессе и в опытах с предварительным введением лимфокинов. Содержание норадреналина увеличивается также и в коре головного мозга при предварительном введении лимфокинов при стрессе по сравнению с опытами у животных со стрессом.

При предварительном введении лимфокинов с последующим стрессом в гипоталамусе значительно снижается содержание норадреналина при некотором снижении и количества адреналина по сравнению со стрессом.

При изучении нейроэндокринных механизмов адаптации в условиях аутоиммунных нарушений было обнаружено, что расстройства процессов адаптации были наиболее выраженными у животных при разрыве задних отделов гипоталамуса [1].

Между тем в стволе и продолговатом мозге, при том же сравнении в наших опытах, при некотором уменьшении содержания норадреналина значительно уменьшается количество адреналина по сравнению со стрессом. Интересно отметить, что сотрудникам НИЦ ЕрГМУ обнаружено [4], что при стрессе цитокины тормозят выработку катехоламинов. Необходимо также указать, что выявленное нами снижение содержания норадреналина в гипоталамусе и уменьшение количества адреналина в стволе и продолговатом мозге при предварительном введении лимфокинов по сравнению со стрессом может способствовать расширению сосудов мозга [16]. Уменьшение содержания норадреналина в наших опытах при стрессе во всех изученных отделах мозга может свидетельствовать об угнетении синтеза норадреналина в центральных структурах [7].

Известно, что в основе адаптации организма к действию стресса лежит активация каких-то центральных тормозных механизмов, которые действуют на уровне мозга и тормозят возбуждение высших адренергических центров и, таким образом, предотвращают подъем содержания адреналина. Эти центральные тормозящие механизмы, подавляющие при этом возбуждение стресс-реализующих систем, могут являться и естественной профилактикой стрессовых повреждений.

Таким образом, результаты наших исследований по метаболизму катехоламинов, полученных нами как при введении лимфокинов, так и в условиях предварительного введения лимфокинов на фоне стресса, позволяют предположить, что в реализации механизмов взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем приоритет принадлежит конкретным структурам ЦНС.

Необходимо также указать, что межцентральные взаимоотношения различных областей мозга меняются при стрессе и адаптация существенно влияет на них.

Поступила 26.05.04

Լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի դերը գլխուղեղում, ուղեղի փարթեր հատվածներում կարեփոխանների փոխանակության կարգավորման մեջ նորմայում և ծայրահեղ իրավիճակներում

Յ. Ս. Սուջյան, Լ. Ն. Սյրեփանյան, Ռ. Թ. Մինասյանց, Ա. Յու. Գրիգորյան

Ներդրումներին համակարգի կարգավորման գործում լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի՝ լիմֆոկինների, կենսաբանական դերը ուսումնասիրելու նպատակով

նրանց ազդեցության տակ առաջացած կատեխոլամինների նյութափոխանակային տեղաշարժերը դիսամիկայում ուսումնասիրելիս, մեր կողմից հայտնաբեր-

վել է, որ լիմֆոկինների ներարկումից 10 րոպե անց գլխուղեղում, ինչպես ձախ, այնպես էլ աջ կիսագնդում բացակայում են կատեխոլամինների տեղաշարժերը՝ համեմատած ստուգիչի հետ: Ուղեղի առանձին հատվածներում կատեխոլամինների պարունակության վրա լիմֆոկինների ազդեցությունը ուսումնասիրելիս հայտնաբերվել է կատեխոլամինների քանակների բարձրացում գլխուղեղի կեղևում և հիպոթալամիկ շրջանում ներարկումից 2 ժամ անց, մինչդեռ ուղեղի ցողունում և երկարավուն ուղեղում, ինչպես և ուղեղիկում, բարձր է միայն նորադրենալինի քանակը:

Սրբեսի պայմաններում ուղեղի առանձին բաժին-

ներում լիմֆոկինների ազդեցության ներքո կատեխոլամինների նյութափոխանակության ուսումնասիրությունների արդյունքները թույլ են տալիս ենթադրել, որ ներդրողներն և ինուն համակարգերի փոխազդեցության մեխանիզմների իրականացման մեջ առաջնությունը պատկանում է ԿԼՀ-ի կոնկրետ կառուցվածքներին: Սրբեսի պայմաններում լիմֆոցիտար միջնորդանյութերի ազդեցության բացահայտված տեղաշարժերը թույլ են տալիս դրանք կիրառել որպես նոր ադապտոգեն միջոցներ օրգանիզմի ծայրահեղ իրավիճակների պայմաններում:

The role of lymphocytic mediators in the regulation of catecholamines metabolism in brain and its different parts in normal and extremal conditions

C.M. Sudjyan, L.H. Stepanyan, R.T. Minasyants, A.Yu. Grigoryan

Studying the effect of lymphocyte mediators on the catecholamines metabolism in brain, it was detected that there is no significant change of catecholamines level compared with the control in both left and right brain hemispheres in 30 min after the injection of lymphokines.

Investigating the effect of lymphocyte mediators on the catecholamines metabolism in different parts of brain, increased levels of noradrenaline and adrenaline in the cortex and hypothalamus in 2 hours after lymphokines injection were observed. In these conditions the level of

noradrenalin is higher in brainstem and medulla, cerebellum.

The absence of results consistency related to the variation of catecholamines level in brain and its different parts allows to assume that in the realization of immune and neuroendocrine systems' interaction belongs to certain brain structures.

The changes related to the lymphocyte mediators' action under stress conditions allow using these mediators as new adaptation means in extremal conditions of organism.

Литература

1. *Абрамчик Г.В.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 72.
2. *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система, Л., 1977, с.138.
3. *Акопян В.П.* Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань, 1977.
4. *Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С.* В кн.: Роль лимфоцитарных медиаторов в становлении общеадаптивного синдрома. Ереван, 1993, с. 47.
5. *Кононенко В.Я.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 110.
6. *Матлина Э.Ш., Рахманова Т.Б.* В сб: Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. Тр.1 МОЛИМИ по новой аппаратуре и методикам. М., 1967, вып. 5, с.136.
7. *Муравьев М.Н., Азаров А.В.* В кн.: Стресс и адаптация, Кишинев, 1978, с. 128.
8. *Юденфренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине, М., 1965, с.135.
9. *Blalock J.E.* Immunol. Today, 1994, v.15, 11, p. 504.
10. *Borgerding R.A., Murphy S.J.* Neurochem., 1995, v. 65, 33, p.1342.
11. *Buckingham J.C. et al.* Pharmacol. Res., 1994, v.48, 10, p.425.
12. *Galoyan A.* Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. М., 1997, p.169.
13. *Opp M.R. et.al.* J. Neuroimmunol., 1995, v.60, 1-2, p. 165.
14. *Poussset F.* Biomed. Pharmacother., 1994, v. 48, 10, p. 425.
15. *Saijan A., Princi P., Lanza M. et. al.* Life Sci., 1995, v. 56, 10, p.775.
16. *Sethna A., Lampson L. J.* Neuroimmunol., 1991, v. 34, 2-3, p. 121.
17. *Zalcman S., Murray L., Dyck D.G. et.al.* Brain Res., 1998, Nov, 16, 811(1-2):111.

Остеогенная активность озонированного костного матрикса в зависимости от времени стерилизации

Т. В. Ханамирян

Центр травматологии, ортопедии, ожогов и радиологии МЗ РА

375047, Ереван, 9-я ул. Мараш

Ключевые слова: костный матрикс, стерилизация, озон, остеогенез, эктопический очаг, замещение костных дефектов

Адекватность выбора трансплантационного материала остается актуальной проблемой реконструктивной хирургии. В травматологии и ортопедии большое внимание уделяется биотрансплантатам, обеспечивающим замещение костных дефектов различной этиологии. Основным критерием выбора являются остеоиндуктивные свойства трансплантата и сроки восполнения дефекта органотипичной костью. В свою очередь, остеогенные свойства во многом зависят от методов стерилизации и консервации и могут варьировать в широком диапазоне.

За последние годы физические методы стерилизации все шире внедряются в медицину, конкурируя с традиционными химическими реагентами [6,8,9,11,17,19,27]. По мнению многих авторов, они считаются экологически более чистыми, экономически выгодными и, что особенно важно, наименее влияющими на естественные свойства биотрансплантатов.

На протяжении многих лет нами ведется поиск щадящих методов стерилизации костного матрикса (КМ) [10,14]. Заготовленный по нашей методике КМ успешно применяется при оперативном лечении замедленной консолидации ложных суставов, остеомиелита, при замещении пострезекционных костных дефектов опухолевого генеза, а также при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний челюстных костей [1,3,4,18,20,21,23]. В настоящее время ведутся исследования по изучению возможности и целесообразности стерилизации КМ методом озонирования [24–26]. Выбор озона (O_3) в качестве стерилизующего средства обусловлен его физико-химическими параметрами и широким применением в медицине как в промышленных целях, так и в клинической практике [2,5,7,12,13,15,16,28,29].

Цель данного исследования состоит в попытке дать сравнительную оценку зависимости остеоиндуктивных свойств костного матрикса от экспозиционного времени стерилизации озоном.

Материал и методы

Эксперименты проводились на 170 половозрелых крысах линии Wistar в двух сериях опытов. Для осуществления экспериментальных работ нами заготавливался КМ из проксимальных отделов бедренных костей белых крыс. Изъятые кости после механической обработки, пройдя стандартную биотехнологическую процедуру [14,22], подвергались стерилизации. Стерилизация проводилась для животных контрольной группы в растворе 0,25% нашатырного спирта, для исследуемых групп – в озонаторе «Арег-309», обеспечивающем 20 мг/л O_3 . Время экспозиции 30 и 20 минут. Консервация проводилась при температуре – 12°C. КМ трансплантаты средней массой 25 мг имплантировались в мышцу передней брюшной стенки крыс по одному кусочку по обе стороны под эфирным наркозом. Остеогенные свойства биотрансплантатов и морфоструктура имплантатов изучались гистологическими, гистохимическими и количественными методами. Анализ срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) по методу Гомори, сукцинат- и лактатдегидрогеназы (СДГ, ЛДГ) – по методу Нахласа, а также сухого веса имплантов производился на 7-, 14-, 21-, 30-, 60- и 90-е постимплантационные сутки. Полученные данные обрабатывались статистически по методу Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Морфологические исследования I опыта (40 животных), где изучались импланты КМ, озонированного в течение 30 минут, показали:

7-е сутки → аморфная эозинофильная масса, инфильтрованная небольшим количеством соединительнотканых элементов; начальные явления резорбции с проникновением капилляров и миграцией

крупных мезенхимальных клеток с овальным светлым ядром.

14–21-е сутки → активация процессов рассасывания и замещения молодой остеобластической тканью; трансформация последней, сопровождающаяся биосинтетическим генезом; усиление активности ЩФ, СДГ, ЛДГ. Основное вещество отличается метакромазией и при постановке ШИК-реакции яркой диффузной окраской. В очагах хондрогенеза наблюдается энхондральный остеогенез с образованием полей грубоволокнистой кости.

30-е сутки → гистограммы изменчивы. В одних персистирует лимфоидная инфильтрация и скопление мезенхимойдных клеток, увеличение очагов аппозиционного остеогенеза. В других в большей степени наблюдается формирование очагов хондрогенеза и энхондральный остеогенез.

60-е сутки → морфологическая картина индукционного процесса также варьирует. В имплантатах КМ отмечаются большие нерезорбированные участки. Часть имплантов представлена пластинчатой костью с очагами грубоволокнистой разной степени дифференцировки. Окраска по Ван-Гизону дает от розового до ярко-красного цвета. Неохондрогенез уменьшается. Превалирует энхондральный и аппозиционный остеогенез.

90-е сутки → часть имплантов представлена пластинчатой костью с очагами грубоволокнистой. В других участках неохондрогенез не затухает; наблюдается скопление хрящевых клеток и в незначительном объеме – аппозиционный остеогенез.

Данные количественного анализа (52 крысы) показали, что на 21-е сутки происходит незначительное уменьшение сухого веса имплантов, который возрастает в последующие сроки (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения сухого веса имплантов КМ, стерилизованного O₃ в течение 30 мин

Исследуемый материал	Сухой вес + вес импланта	Сухой вес в %
Имплант, 21-е сутки	29,1 + 33,7	31,4 ± 1,0
Имплант, 30-е сутки	30,8 + 37,2	34,0 ± 1,4
Имплант, 60-е сутки	32,5 + 38,1	35,3 ± 1,2
Имплант, 90-е сутки	33,0 + 57,4	45,2 ± 5,3
Костный матрикс	35,5 + 40,5	38,0 ± 0,8
Кость	69,7 + 72,3	71,0 ± 0,4

Исследования морфоструктуры имплантов КМ, стерилизованного O₃ в течение 20 мин показали:

7-е сутки → процессы резорбции с инвазией сосудов и заполнением соединительнотканью клетками ложа; незначительный объем хондрогенеза.

14–21-е сутки → активация клеточных элементов типа фибробластов и остеобластов; подъем активности ЩФ, СДГ и ЛДГ. В очагах хондрогенеза – энхондральный остеогенез с образованием полей грубоволокнистой кости.

30-е сутки → образование полей грубоволокнистой кости с первичными остеонами; базофильные линии склеивания генеральных пластин; индукция костномозгового канала.

60-е сутки → продолжающиеся процессы перестройки участков с энхондральным окостенением, сочетающиеся уже с сформированной пластинчатой костью.

90-е сутки → большая часть имплантов представлена пластинчатой костью, хотя отмечаются очаги грубоволокнистой кости и участки нерезорбированного КМ.

Данные количественного анализа (42 крысы) показали, что уменьшение сухого веса, определенное на 14-е постимплантационные сутки, начинает нарастать с 21-х суток. Однако по сравнению с предыдущим опытом, на 30-е сутки отмечается некоторый спад показателей сухого веса, который варьирует в течение всего исследуемого срока. В конце эксперимента он приближается к показателям интактного КМ.

Результаты морфологических исследований и данные определения сухого веса имплантов КМ, стерилизованных O₃ в течение 30 и 20 мин, сравнивались с результатами исследований животных контрольной группы, где КМ был стерилизован 0,25% раствором нашатырного спирта. Сравнительная оценка полученных результатов свидетельствовала, что по сравнению с контрольной группой постимплантационный период протекал в целом однотипно, хотя гистокартинка варьировала. Остеогенные процессы в обоих опытах отставали от таковых по сравнению с контрольной группой. Заметное отставание в процессах резорбции и замещения новообразованной костной тканью приводило к десинхронизации процесса костеобразования, неомогенности морфоструктуры в имплантатах КМ, стерилизованного O₃ в течение 30 мин.

К концу эксперимента, несмотря на наличие участков сформированной пластинчатой кости, имплантат в большей степени был представлен очагами грубоволокнистой кости с продолжающимся процессом перестройки и зонами нерезорбированного КМ. Отставание в темпах остеиндукционных процессов в имплантатах КМ, стерилизованных O₃ в течение 20 мин., по сравнению с контрольной группой, проявлялось в ранние постимплантационные сроки. Это приводило к формированию значительного объема очагов хондрогенеза, обеспечивающих окостенение по энхондральному типу. К концу эксперимента большая часть им-

плантов была представлена пластинчатой костью, однако в центральных участках сохранялись очаги нерезорбированного КМ в стадии перестройки. Дан-

ные сравнительной оценки морфологических исследований совпадали с показателями сухого веса имплантов (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения сухого веса имплантов КМ, стерилизованных разными методами

Исследуемый материал	Сухой вес в % / Сухой вес + вес импланта		
	КМ, стерил. 0,25% нашатыр. спиртом	КМ, стерил. Оз в теч. 20 мин	КМ, стерил. Оз в теч. 30 мин
Имплант, 14-е сут.	35,5 ± 2,34	34,4 ± 3,2	-
	29,8 ± 41,2	26,2 ± 42,6	
Имплант, 21-е сут.	33,2 ± 0,93	37,5 ± 2,1	31,4 ± 1,0
	31,05 ± 33,35	32,7 ± 42,3	29,1 ± 33,7
Имплант, 30-е сут.	34,5 ± 2,38	34,6 ± 1,5	34,0 ± 1,4
	29,0 ± 40,0	31,1 ± 38,1	30,8 ± 37,2
Имплант, 60-е сут.	39,1 ± 2,75	51,4 ± 2,9	35,3 ± 1,2
	22,75 ± 45,45	44,7 ± 58,1	32,5 ± 38,1
Имплант 90-е сутки	44,2 ± 3,7	48,5 ± 2,4	45,2 ± 5,3
	35,75 ± 52,65	39,0 ± 49,0	33,0 ± 57,4
Костный матрикс	38,0 ± 0,8	38,0 ± 0,8	38,0 ± 0,8
	35,5 ± 40,5	35,5 ± 40,5	35,5 ± 40,5
Кость	71,0 ± 0,4	71,0 ± 0,4	71,0 ± 0,4
	69,7 ± 72,3	69,7 ± 72,3	69,7 ± 72,3

Как видно из табл. 2, уменьшение сухого веса, фиксируемое на 14–21-е постимплантационные сутки, в последующие сроки возрастает и к концу эксперимента превосходит показатели интактного КМ.

Проведенные исследования показали возможность стерилизации костного матрикса озоном. Несмотря на окислительные свойства и вероятность пагубного воздействия на белковую основу КМ, нам удалось, изменяя экспозиционное время озонирования, найти режим стерилизации, незначительно влияющий на остеиндуктивную активность трансплантата.

Таким образом, проведенные исследования дают возможность утверждать, что разработка метода стерилизации, КМ озоном как альтернативного целесообразна и экономически более выгодна по сравнению с известными химическими методами. При уточнении щадящих режимов стерилизации можно добиться синхронности процессов резорбции и замещения, что, в свою очередь, приведет к трансформации импланта в органотипичную кость.

Поступила 14.06.04

Օզոնացված ոսկրային մատրիքի օստեոգեն ակտիվությունը՝ կախված ստերիլիզացման ժամանակից

Տ. Վ. Խանամիրյան

Ուսումնասիրված են օզոնացված ոսկրային մատրիքի օստեոինդուկտիվ հատկությունները էկտոպիկ օջախում փորձարարական պայմաններում մոֆոլոգիական, հիստոքիմիական և քանակական եղանակներով: Տրված է քիտորանսպլանտատի ոսկրածին

հատկությունների համեմատական գնահատումը՝ կախված ստերիլիզացման ռեժիմներից: Յույց է տրված ոսկրային մատրիքի օզոնային ստերիլիզացման հնարավորությունը, որպես այլընտրանք ստերիլիզացման քիմիական մեթոդների համեմատ:

Osteogenous activity of the ozonated bone matrix depending on the time of sterilization

T. V. Khanamiryan

Osteoinductive properties of the ozonated bone matrix implanted into the anterior abdominal muscles of the linear white rats have been studied using morphological, histochemical and quantitative methods. Comparative assessment of biotransplant's osteogenous properties de-

pending on sterilization regimens is presented. The experiment has shown the possibility of bone matrix's ozone-sterilization as an alternative to the chemical methods.

Литература

1. Айвазян В.П., Ханамирян Т.В. Тез. докл. XII съезда хир. завак. госуд. Тбилиси, 1999, с. 169.
2. Анфимов П.Е., Вазина И.Р., Денисов В.М. и др. Тез. докл. VI съезда травм. и орт. России. Н. Новгород, 1997, с. 894.
3. Болдырев А.И., Горничанинов О.Н., Копылов Е.В. Сб. тр. ЦНИИ протез. и протезостр. М., 1989, 87, с. 63.
4. Болтуркевич С.И., Калугин А.В., Шванцев В.И. Сб. науч. труд. СПб, 1996, с. 121.
5. Бояринов Г.А., Перетягин С.П., Мирошин С.И. и др. Озонотерапия босвой хирургической травмы. Мет. рек. Н. Новгород, 2002.
6. Векслер Н.Ю. Применение гипохлорита натрия и озонированного физиологического раствора в комплексе интенсивной терапии у больных с инфекционным эндокардитом. Дисс. к.м.н. М., 1998.
7. Горбунов С.Н. Озон в медицине. Н. Новгород, 1996.
8. Зайдман А.М., Этштейн Ю.В., Ливчак Г.В. Ортоп. травм., 1982, 6, с. 72.
9. Исачев Б.А., Вальшев А.В., Тарасевич А.В. и др. Ж. Вестн. хир., 1991, 3, с. 81.
10. Костандян Л.И., Саркисян А.И. Мет. рек. Ереван, 1987.
11. Лекишвили М.В., Исаева Е.И., Пономарев В.Н., Васильев М.Г. Ж. Вестн. травм. и ортоп. им. Н.Н. Приорова, 2002, 1, с. 75.
12. Маланчук В.А., Циделко В.Д., Копчак А.В. и др. Украинский медицинский часопис, 6 (20) – XII XII, 2000.
13. Меркулов В.Н., Лекишвили М.В., Дорохов А.И. Ж. Вест. травм. и ортоп. им. Н.Н. Приорова, 2000, 4, с. 22.
14. Осепян И.А., Козлова В.В., Айвазян В.П. и др. Заготовка и консервация губчатого и трубчатого костного матрикса. Мет. рек. Ереван, 1984.
15. Рикельми П., Франзини М., Вальденаси Л. Озон-кислородная терапия. Пер. с англ. М., 1999.
16. Риллинг З., Фибан Р. Практика озono-кислородной терапии. Пер. с нем. М., 1999.
17. Савельев В.И., Корнилов Н.В., Жирнов В.А. Орт., травм. и протез., 1990, 20, с. 5.
18. Сеинян С.Г., Айвазян В.П., Ханамирян Т.В. Ж. Вест. хир. Арм., 1995, 3, с. 38.
19. Сивков С.Н. Способ заготовки и консервации деминерализованных костных трансплантатов. Автореф. канд. дисс. Ленинград, 1988.
20. Стахеев И.В., Штин В.П., Плотникова В.А. Орт., травм. и протез., 1990, 2, с. 50.
21. Тарасов Н.И., Кузнецихин Е.П., Немсадзе В.П., Мат. XXVI н/п конф. дет. ортоп.-травм. М., 2003, с. 31.
22. Ханян А.А. Заготовка и консервация костного матрикса. Мет. рек. Ереван, 1978.
23. Ханамирян Т.В., Пашикян А.В. J. Cell. Proliferation, 1999, 2, p. 37.
24. Ханамирян Т.В., Ягдзян Г.В., Сапондзян Л.Г. Стерилизация и консервация костного матрикса методом озонирования Тез. докл. XII съезда хир. завак. госуд. Тбилиси, 1999, с. 323.
25. Ханамирян Т.В., Ягдзян Г.В., Айвазян А.В., Сапондзян Л.Г. Изучение возможности стерилизации костно-матричных трансплантатов методом озонирования. Сб: Акт. проблемы травматологии и ортопедии. Н. Новгород, 2001, с. 302
26. Ханамирян Т.В., Сапондзян Л.Г., Ягдзян Г.В. и др. Ж. Вест. хир. Армении, 2002, 4, с. 10.
27. Шумада И.В., Кривенко В.М., Скрипнюк П.А. Орт., травм. и протез., 1990, 20, с. 3.
28. Sunnen G.V. Ozone in medicine. Proc. IX Ozone World Congress, 3, N. Y., 1989, p. 1.
29. Velio Bocei L.P. Studies on the biological effect of ozone, induction of interferon on the human leukocytes, Haematologica, 1990, 75, p. 10.

Сдвиги в содержании провоспалительных цитокинов, пролактина и оксида азота в подвздошной кишке мышей при синдроме длительного раздавливания (Сообщение 1)

К. Т. Саакян

НИЦ и кафедра гистологии ЕрГМУ им. М. Гераци
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, пролактин, оксид азота, цитокины, подвздошная кишка

Как известно, лимфоидный аппарат дистальных отделов желудочно-кишечного тракта является составным компонентом в общей иерархической структурной организации иммунной системы организма. Следует отметить, что реализация многих региональных клеточных и гуморальных иммунных механизмов осуществляется не только благодаря наличию иммунокомпетентной лимфоидной ткани (пейеровы бляшки и солитарные фолликулы), но и полифункциональными клетками, локализованными в самой стенке толстых и тонких кишок.

Нашими предыдущими исследованиями [1-3] было установлено, что на ранних этапах синдрома длительного раздавливания (СДР) в центральном органе иммуногенеза и в "органах-мишенях" – легких, поджелудочной железе и печени возникал иммунопатологический процесс, который, сопровождался разнонаправленными сдвигами медиаторной функции – в плане синтеза и ингибиции конкретных провоспалительных цитокинов, гормонов роста и оксида азота. В то же время иммунокомпетентная лимфоидная ткань дистальных отделов желудочно-кишечного тракта при СДР не служила предметом специального изучения. Необходимость и целесообразность проведения подобных исследований были продиктованы следующим обстоятельством: во-первых, необходимо выяснить роль лимфоидного аппарата кишечника в механизме развития общих иммунопатологических расстройств и эндотоксикоза, в частности; во-вторых, не исключено, что при таком комбинированном стрессе, каковым является СДР, в результате процесса транслокации кишечной грам-негативной микрофлоры могут нарушаться межассоциативные связи, установленные в процессе симбиотических взаимоотношений макро- и микроорганизмов, что одновременно чревато расстройствами в системе регионального бактериального и иммунного гомеостаза.

Материал и методы

Опыты ставились на 58 белых половозрелых мышах массой 40-50 г. Животные были подразделены на 3 группы. Контрольной группой служили интактные мыши. На специальной установке животные опытных групп подвергались сдавливанию в течение 1 часа. Площадь поражения занимала внутреннюю поверхность бедра и составляла 7 см². На указанную площадь оказывалось давление 280 кПа. Животные опытных групп выводились из эксперимента через 24 часа и на 7-е сутки после декомпрессии. После забивки извлекалась подвздошная кишка, которая очищалась от содержимого путем промывания в физрастворе. Ткань высушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали на торсионных весах, после чего гомогенизировали в микрогомогенизаторе типа стекло-тефлон при 1000 об/мин на холоде (при -4°C). Гомогенат экстрагировали в физрастворе в течение 15 мин. при 6°C, после чего раствор центрифугировали при 15000 g в течение 15 минут на холоде. Полученный супернатант до проведения иммуноферментных исследований хранили в глубоком холоде (при -40°C).

В течение первой же недели в супернатантах методом иммуноферментного анализа определяли уровень ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и γ -ИФН, пролактина и оксида азота (NO). Содержание указанных цитокинов определяли при помощи соответствующих антимишинных наборов фирмы DRG-International Inc. (США-Германия), пролактина – фирмы Syntroon Bioresearch Inc. (Чехия), а NO – Assay Design Inc. на автоматическом спектрофотометре Stat-Fax 303 Plus (США) в диапазоне спектра поглощения при длине волны 420-450 нм. Содержание иммуноцитокинов выражалось в pg/ml, пролактина – в нг/мл, NO – ммоль/л.

Статистический анализ проводился с использованием критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Таблица 1

Уровень цитокинов, пролактина и оксида азота в подвздошной кишке мышей на ранних этапах течения СДР

Исследуемые показатели	Контрольная группа	Опытные группы	
		через 24 ч после декомпрессии	на 7-е сутки после декомпрессии
ИЛ-1	160,9 ± 11,3	–	–
ИЛ-2	114,25 ± 83,2	321,7 ± 29,8 p>0,001	463,5 ± 32,3 p<0,001
ИЛ-6	155,6 ± 13,6	41,8 ± 3,7 p<0,001	44,3 ± 2,8 p<0,001
γ-ИФН	7,4 ± 0,8	1,7 ± 0,3 p<0,001	1,5 ± 0,2 p<0,001
Пролактин	1,5 ± 0,2	11,2 ± 0,6 p<0,001	4,4 ± 0,3 p<0,001
NO	86,2 ± 7,2	18,4 ± 4,6 p<0,001	45,9 ± 3,5 p<0,001

Как показали результаты проведенного иммуноферментного анализа на предмет определения моноцитарных и лимфоцитарных цитокинов, на ранних этапах течения СДР имело место резкое понижение уровня всех изучаемых медиаторов. В супернатантах, приготовленных из подвздошной кишки, ИЛ-1 не выявлялся. Заметно снижалось содержание ИЛ-2 как через 24 часа, так и на 7-е сутки наблюдения (табл. 1). Так, через 24 часа уровень ИЛ-2 снижался по сравнению с контролем в 3,5 раза, а на 7-е сутки наблюдения – в 2,5 раза. На ранних этапах течения СДР в подвздошной кишке значительно снижалось и содержание ИЛ-6, которое в обеих опытных группах было ниже контрольных показателей в 3,5 раза. Резко снижалось также и содержание γ -ИФН, причем в обеих опытных группах определялись весьма низкие приближенно одинаковые показатели, которые уступали контрольным в 4,3 раза. Таким образом, на ранних этапах течения СДР в подвздошной кишке нами были зарегистрированы весьма низкие показатели изучаемых провоспалительных цитокинов. Данное обстоятельство свидетельствует, по-видимому, в пользу резкого угнетения региональных синтетических процессов в клетках лимфоидной ткани подвздошной кишки, ответственных за выработку указанных медиаторов.

Особый интерес представляют, на наш взгляд, исследования, направленные на изучение содержания пролактина в подвздошной кишке, поскольку, как известно, пролактин оказывает дозозависимый эффект на процессы стимуляции и ингибции цитокинов иммунокомпетентными клетками [4–9]. Проведенный иммуноферментный анализ выявил значительное повышение содержания пролактина в наиболее ранний период течения СДР. Так, через 24 часа после декомпрессии уровень пролактина в подвздошной кишке превышал контрольный в 7,4 раза; в дальнейшем наблюдалась тенденция, направленная в сторону его понижения, однако показатели пролактина на 7-е сутки наблюдения были в 2,9 раза выше контрольного уровня.

Как показали результаты иммуноферментного анализа, на всем протяжении эксперимента в подвздошной кишке определялись весьма низкие показатели NO. Наиболее резкое снижение его содержания имело место через 24 часа после декомпрессии, когда уровень NO был ниже контрольного в 4,7 раза. На 7-е сутки эксперимента прослеживалась лишь тенденция, направленная в сторону его повышения, однако уровень NO был ниже контрольного в 1,9 раза.

Трактовка полученных данных весьма затруднительна. Можно сделать предположение, согласно которому в данном конкретном случае не задействованы нейрогуморальные механизмы, обеспечивающие син-

тез *in situ* провоспалительных цитокинов, поскольку на фоне выраженной ингибции медиаторной функции иммунокомпетентных клеток происходило значительное повышение пролактина.

По-видимому, в механизмах избирательной направленной ингибции иммуноцитокинов заинтересованы другие факторы, возможно, негормонального генеза. Речь, в первую очередь, идет о нарушении симбиотических взаимоотношений, которые установились в процессе эволюционного развития человека между резидентной кишечной микрофлорой и лимфоидным аппаратом толстого кишечника. В пользу данного предположения свидетельствуют также литературные данные, в которых показано, что некоторые представители грам-негативной микрофлоры и, в первую очередь, *E.coli*, как в условиях нормы, так и в экстремальных ситуациях выступают в качестве мощных биостимуляторов направленного синтеза иммуноцитокинов [10–12]. Именно поэтому процессы угнетения синтеза иммуноцитокинов в лимфоидном аппарате толстого кишечника следует рассматривать именно в аспекте установленного нами при СДР феномена транслокации.

Затруднительной представляется также интерпретация полученных данных, в которых установлен весьма низкий уровень NO в подвздошной кишке. Можно лишь сделать допущение, согласно которому в результате транслокации из экзониз кишечника резидентных микроорганизмов нарушается функционирующий в норме "бактериально-иммунный" гомеостаз, обеспечивающий, в частности, многие физиологические функции желудочно-кишечного тракта, в том числе и процессы местной стимуляции иммуно-

компетентных клеток. Не исключено также, что низкий уровень NO в подвздошной кишке обусловлен

также резким угнетением синтеза провоспалительных цитокинов.

Поступила 14.11.04

Երկարատև ճնշման համախտանիշի պարագայում մկների զստադիքում բորբոքմանը նպաստող ցիտոկինների, պրոլակտինի և NO պարունակության մեջ փոփոխությունները

Կ. Տ. Սահակյան

Երկարատև ճնշման համախտանիշի (ԵՃՀ) վաղ փուլերի ընթացքում ինունաֆերմենտային վերլուծության եղանակով ուսումնասիրվել են բորբոքմանը նպաստող ցիտոկինների (պրոլակտին և ազոտի օքսիդ), պարունակության շեղումները՝ փորձարարական կենդանիների զստադիքում: Կատարված հետազոտություններով հաստատվել է, որ դեկոմպրեսիայից 24 ժամ հետո և 7 օր անց զստադիքում տեղի էր ունենում ԻԼ-1, ԻԼ-2, ԻԼ-6 և γ -IFN սինթեզի զգալի ընկճում: Երկու ուսումնասիրվող ժամանակահատվածներում գրանցվել են նույնպես ազոտի օքսիդի համեմատաբար ցածր ցուցանիշներ:

Ստացված տվյալների մեկնաբանությունը չափազանց դժվարացած է: Միաժամանակ բացատրված չէ, որ սուր սթրեսի պայմաններում, ինչպիսին է ԵՃՀ, խախտվում են էվոլյուցիայով ամրապնդված բարդ մեխանիզմները, որոնք ընկած են ինունային և մանրէային ռեգիոնալ համեոստազի հիմքում:

Աղիքների ավշային ապարատի մեդիատոր գործառնության կարուկ ընկճմանը հանգեցնող հիմնական գործոններից բացի, ԵՃՀ-ի պարագայում առաջացող աղիքային և մանրէային տրանսլոկացիայի գործընթացը հարկ է դիտարկել որակապես նոր դիրքերից:

Shifts in the content of pro-inflammatory cytokines, prolactin and NO in ileum of mice at crush-syndrome

K.T. Sahakyan

The shifts in content of some pro-inflammatory cytokines – prolactin and nitric oxide, in the ileum of experimental animals at the early stages of crush-syndrome in experimental animals have been investigated by means of immunofluorescent analysis methods. It has been established that after 24 hours and on the 7th day after decompression in ileum a considerable inhibition of the IL-1, IL-2, IL-6 and γ -IFN synthesis is observed. Comparatively low indices of NO are registered also in both studied periods.

It is difficult to interpret the obtained data, but it may

be considered that in conditions of such acute stress as crush-syndrome, the compound evolutionally consolidated mechanisms, being the basis of regional immune and bacterial homeostasis, are broken.

Besides many background factors, causing acute inhibition of the intestine lymphoid apparatus mediator function, the appearing at SDR process of intestine bacterial translocation should be considered from qualitatively new positions.

Литература

1. Саакян К.Т. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, XLII, 1, с. 28.
2. Саакян К.Т. Эксперим. и клин. мед. Тбилиси, 2004, 5-6, с. 33.
3. Саакян К.Т. Эксперим. и клин. мед. Тбилиси, 2004, 5-6, с. 48.
4. Hadden J. W. Int. J. Immunopharmacol., 1992 Apr; 14 (3): 345-352. Review.
5. Ярилин А. А., Беляков И. М. Иммунология, 1996, с. 4.
6. Clapp C., Lopez-Gomez F.J., Nava G., Corbacho A. et al. J. Endocrinol., 1998, v. 158, 1, p. 134.
7. Richards S. M., Garman R. D., Keyes L., Kavanagh B., McPherson J. M. Cell Immunol., 1998, v. 184, 2, p. 85.
8. Zellweger R., Wichmann M.W., Ayala D., Chaudry J.H. J. Trauma, 1998, v. 44, 1, p. 70.
9. Holstad M., Sandler S. Prolactin protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice, J. Endocrinol., 1999, v. 163, 2, p. 229.
10. Laye S., Parnet P., Goujon E., Dantzer R. Brain Res. Mol. Brain Res., 1994 Nov; 27(1): 157-62.
11. Linthorst A.C., Reul J.M. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998 May 1; 840: 139-152.
12. Зильфян А.В., Согбатын Л. Медицинская наука Армении НАН РА, 2000, XL, 34, с. 23.

Процесс бактериальной транслокации в условиях индуцированного в эксперименте синдрома длительного раздавливания (Сообщение 2)

К.Т. Саакян

НИЦ и кафедра гистологии ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, бактериальная транслокация, персистенция микроорганизмов

В настоящее время желудочно-кишечный тракт рассматривается в качестве одной из экониш персистенции резидентных грам-негативных и грампозитивных микроорганизмов. В результате длительного "сосуществования" микро- и макроорганизма в эконишах хозяина задействованы многочисленные ассоциативные связи между широкой группой сапрофитов, условно-патогенными аэробными и анаэробными микроорганизмами, благодаря чему в условиях нормальной деятельности организма обеспечивается региональный бактериальный гомеостаз.

Первые сведения о бактериальной транслокации появились еще в 90-х годах прошлого столетия. Под бактериальной транслокацией подразумевается миграция резидентных микроорганизмов из экониш желудочно-кишечного тракта в кровь и во внутренние органы макроорганизма. Установлено, что процесс транслокации задействован при самых различных по происхождению экстремальных ситуациях – острых и хронических стрессах, травмах, ожогах, геморрагическом шоке, кишечной непроходимости, механической желтухе, остром панкреатите, токсическом гепатите, синдроме полиорганной недостаточности [1–5].

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что процессы бактериальной транслокации в известной степени наделены видоспецифичностью. Многочисленными исследованиями преимущественно экспериментальной направленности было установлено, что не все микробы способны к транслокации. Из многокомпонентных представителей ассоциированной микрофлоры кишечника наиболее часто транслоцируются кишечная палочка, протей, энтеробактерии [6, 7], реже – грам-положительные аэробы. Очень низок уровень транслокации облигатных анаэробов [8].

Следует особо отметить, что многие механизмы, лежащие в основе бактериальной транслокации, были исследованы в условиях эксперимента, поскольку подобный методологический подход позволяет изучить динамику и особенности процессов колонизации и

реколонизации в новых эконишах хозяина [2, 9–11].

Считается установленным, что процессы колонизации и реколонизации внутренних органов во многом зависят от таксономических свойств самих персистирующих микроорганизмов (резистентность, бактерицидная, комплементарная, лизоцимная и антиинтерфероновая активность в сыворотке). С другой стороны, нейтрализации и элиминации микроорганизмов способствуют также местные защитные факторы (в первую очередь, в процессе формирования региональной специфической и неспецифической иммунологической резистентности) в конкретных органах и системах.

Именно поэтому в одних органах и системах процессы персистенции носят кратковременный транзитный характер, в других имеет место их длительная персистенция; прослеживаются также процессы их вторичного обсеменения – реколонизации.

Следует особо отметить, что процессы транслокации не служили предметом специального исследования при таком остром стрессорном состоянии, каковым является синдром длительного раздавливания (СДР). Правда, многими авторами описывается процесс бактериемии, особенно на ранних этапах течения СДР, однако этот процесс связывается лишь с декомпрессией, в результате которой в кровь попадают микроорганизмы исключительно из дистальных отделов девитализированных тканей. Целесообразность и необходимость изучения феномена кишечной транслокации при СДР продиктованы следующим обстоятельством: во-первых, относительно длительная персистенция *E. Coli* в крови и в новых эконишах хозяина может рассматриваться в качестве фактора, во многом отягчающего течение эндотоксикоза; во-вторых, проведенными нами исследованиями [12, 13] было установлено, что на ранних этапах течения СДР в ряде внутренних органов (легкое, поджелудочная железа, печень) наблюдались выраженные иммунопатологические сдвиги, сопровождающиеся направленным

синтезом провоспалительных иммуноцитокінов. Именно поэтому не исключено, что в результате возможной персистенции и распада грам-негативных микроорганизмов могут возникнуть условия, обеспечивающие местный синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками. Выдвинутое нами допущение косвенно подтверждается и тем обстоятельством, согласно которому эндотоксины ряда резидентных грам-негативных микроорганизмов, включая и липополисахарид *E. Coli*, в условиях *in vitro* и *in vivo* оказывают выраженное дозозависимое стимулирующее действие на иммунокомпетентные клетки в плане избирательного синтеза ими ряда провоспалительных цитокинов.

Нами с бактериологических и бактериоскопических позиций был изучен процесс кишечной бактериальной транслокации грам-негативных микроорганизмов, а также характер и длительность их персистенции в органах-мишенях на относительно ранних этапах течения СДР.

Материал и методы

Опыты ставились на 58 белых половозрелых мышах массой 40–50 г. Животные были подразделены на 5 групп. Контрольной группой служили интактные животные. На специальной установке мыши опытных групп подвергались сдавливанию в течение 1 часа. Площадь поражения занимала внутреннюю поверхность бедра и составляла 7 см². На указанную площадь оказывалось давление в 280 кПа.

Животные опытных групп выводились из эксперимента через 1, 24 часа, на 7- и 14-е сутки после декомпрессии.

Бактериологические исследования проводили по общепринятой схеме с посевом содержимого тощей и подвздошной кишок, поджелудочной железы, легких, печени, крови и региональных (брыжеечных) лимфоузлов на среды Эндо и Плоскирева. Параллельно осуществляли бактериологический анализ на предмет определения в колониях роста *E. Coli*.

Результаты и обсуждение

Бактериологическими и бактериоскопическими исследованиями было установлено, что однократная экспозиция задней конечности мышей провоцировала процесс транслокации резидентной грам-отрицательной микрофлоры из экзоних дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (тощая и подвздошная кишки) во внутреннюю среду макроорганизма. В пользу данного обстоятельства свидетельствуют положительные результаты при высевании грам-негативных микроорганизмов, включая и *E. Coli*, из тканей региональных брыжеечных лимфатических

узлов, крови и ряда паренхиматозных органов.

Уже на ранних этапах течения СДР (через 1 час после декомпрессии) весьма четко прослеживается "ретроградная" транслокация грам-негативных микроорганизмов в пределах самого желудочно-кишечного тракта. Так, возрастала степень бактериальной обсемененности в тощей кишке – 10⁸ КОЕ на фоне понижения числа колоний в подвздошной кишке – 10⁷ КОЕ. Следует отметить, что грам-негативная микрофлора в указанный период наблюдения начинала высеиваться из поджелудочной железы (10⁴ КОЕ), в то время как посев у мышей контрольной группы оказался стерильным. Грам-отрицательная микрофлора с наличием *E. Coli* начинала высеиваться также из крови – 10³ КОЕ.

Полученные на сравнительно ранних этапах течения СДР данные бактериологического исследования, правда, косвенно, свидетельствуют о том, что в качестве возможного источника повышенного обсеменения поджелудочной железы выступали бактериальные экзонихи дистальных отделов желудочно-кишечного тракта.

Через 24 часа после декомпрессии в изучаемых органах желудочно-кишечного тракта наблюдалась следующая картина. В толстом кишечнике число колоний продолжало понижаться (10⁵ КОЕ). В тонком кишечнике число колоний резко снижалось (10³ КОЕ) даже по сравнению с контрольными показателями (5×10⁷ КОЕ).

Как показали результаты бактериоскопического исследования подвздошной, тощей кишок, из общего числа обнаруженных в мазках грам-негативных микроорганизмов *E. Coli* удалось идентифицировать в 8–10% случаев. Следует особо отметить, что в этот период течения СДР поджелудочная железа продолжала служить источником колонизации транслоцируемой из тонких и толстых кишок микрофлоры. При этом общее число колоний практически не отличалось от содержания колоний в поджелудочной железе мышей предыдущей опытной группы. Однако при бактериоскопическом исследовании среди грам-негативных микроорганизмов *E. Coli* начинала обнаруживаться гораздо чаще – в 20% из общего числа микробных клеток. На 7-е сутки наблюдения происходила дальнейшая "колонизация" поджелудочной железы грам-негативными микроорганизмами (10⁵ КОЕ), одну треть которых составляли *E. Coli*.

В подвздошной кишке прослеживалась тенденция, направленная в сторону нормализации бактериальной картины (10⁸ КОЕ). Аналогичная тенденция наблюдалась в тощей кишке (10⁶ КОЕ). Весьма низкие показатели числа колоний (10³ КОЕ), представленных грам-негативными микроорганизмами, были зарегистрированы при посеве поджелудочной железы. На 14-е сутки наблюдения бактериальная картина (речь идет лишь о резидентных грам-негативных микроорганиз-

ма, которые обнаруживаются в эконизах кон-
кретных отделов желудочно-кишечного тракта) нор-
мализовалась: в тощей кишке 5×10^7 КОЕ, в под-
вздошной 10^9 КОЕ.

В поджелудочной железе степень бактериальной
обсемененности заметно понижалась (10^2 КОЕ), при
этом высеваемая грам-негативная микрофлора при ее
последующем бактериологическом анализе была
представлена исключительно в виде монокультуры —
E.Coli.

Как показали результаты бактериологического
анализа, процесс бактериальной транслокации на ран-
них этапах течения СДР сопровождался также коло-
низацией печени и легких грам-негативной микрофло-
рой, среди которой в 15–20% случаев была идентифи-
цирована E.Coli. Через час после декомпрессии в лег-
ких и в печени определялись лишь единичные точеч-
ные колонии.

Через 24 часа из легких "интенсивно" высевалась
грам-негативная микрофлора (10^5 КОЕ). В последую-
щий период наблюдения весьма четко прослежива-
лась тенденция, направленная в сторону понижения
обсемененности бронхолегочной ткани (10^3 КОЕ), а
на 7-е сутки, как и через час после декомпрессии, на
питательных средах обнаруживались лишь единичные
точечные колонии.

В отличие от легких колонизация печени грам-
негативными микроорганизмами происходила лишь
через 24 часа после декомпрессии (10^3 КОЕ). В после-
дующий период наблюдения (на 7- и 14-е сутки после

декомпрессии) высевались лишь единичные точечные
колонии.

Следует особо отметить, что в региональных
(брыжеечных) лимфоузлах на всех этапах течения
СДР наблюдалась картина, аналогичная таковой при
бактериологическом и бактериоскопическом анализе
бронхолегочной ткани.

На основании проведенных бактериологических
исследований можно прийти к заключению, согласно
которому установленный нами на ранних этапах тече-
ния СДР процесс бактериальной транслокации может
рассматриваться в качестве фактора, отягощающего
течение интоксикации. В то же время особенности и
характер персистенции E.Coli в конкретных органах
могут рассматриваться в качестве местных факторов,
стимулирующих избирательный синтез цитокинов
иммунокомпетентными клетками. При сопоставлении
результатов бактериологического анализа в каждом
конкретном органе можно прийти к заключению, что
наблюдаемый процесс транслокации кишечной микро-
флоры при СДР характеризуется относительно длитель-
ной колонизацией. Именно поэтому выявленный
нами ранее симптомокомплекс структурных, иммун-
ных и эндокринных сдвигов должен рассматриваться
с учетом данного факта. Не исключено, что местная
"иммунологическая" перестройка вышеуказанных
органов, сопровождающаяся процессами модуляции
медиаторной функции, во многом обусловлена перси-
стирующим в них E.Coli.

Поступила 14.11.04

Մանրէային փրանսլոկացիայի գործընթացը՝ փորձարարական երկարադեռ ճնշման համախտանիշի պայմաններում

Կ.Տ. Սահակյան

Հետազոտության մանրէաբանական և մանրէադի-
տակային եղանակներով ուսումնասիրվել են գրամ-
բացասական ռեզիզենտ միկրոօրգանիզմների ադի-
բային մանրէային տրանսլոկացիայի գործընթացի
ընթացում ու առանձնահատկությունները՝ փորձա-
րարական երկարատև ճնշման համախտանիշի (ԵՃՀ)
պայմաններում:

Կատարված մանրէաբանական հետազոտու-
թյունների հիման վրա կարելի է հանգել այն եզրա-
կացությանը, որի համաձայն ԵՃՀ-ի վաղ փուլերի
ընթացքում մեր կողմից հաստատված մանրէային
տրանսլոկացիայի գործընթացը կարող է դիտարկվել
որպես թունավորումը (ինտոքսիկացիա) ծանրաբեռ-
նող գործոն: Միաժամանակ որոշակի օրգաններում
տեղի ունեցող E.Coli-ի պերսիստենցիայի առանձնա-
հատկություններն ու բնույթը կարող են դիտարկվել
որպես տեղային գործոններ, որոնք ինունակում-

պետենտ բջիջների կողմից ընտրողական սինթեզ
իրականացնելու համար խթանիչներ են հանդիսա-
նում: Յուրաքանչյուր կոնկրետ օրգանում մանրէաբա-
նական վերլուծության արդյունքների համադրման
պարագայում կարելի է գալ եզրահանգմանը, որ ԵՃՀ-
ի պայմաններում դիտվող ադիբային միկրոֆլորայի
տրանսլոկացիայի գործընթացը բնորոշվում է համե-
մատաբար երկար կյանիզացիայով: Այդ իսկ պատ-
ճառով, մեր կողմից բացահայտված կառուցված-
քային, ինունային և ներգաղիչ շեղումների համախ-
տանիշների համալիրը պետք է դիտարկվի հաշվի
առնելով սույն փաստը: Բացառված չէ, որ վերոնշյալ
օրգանների տեղային ինունաբանական վերակառու-
ցումը, որը գուցակցում է մեղիատոր գործառնության
մոդուլյացիայի գործընթացներով, մեծամասամբ
պայմանավորված է նրանցում պերսիստացվող E.Coli-
ով:

Bacterial translocation process in conditions of experimentally induced crush-syndrome

K.T.Sahakyan

The nature and peculiarities of the process of intestine bacterial translocation of Gram-negative resident microorganisms have been investigated by means of bacteriological and bacterioscopic methods, under the conditions of experimentally induced crush-syndrome.

On the base of carried out bacteriological investigations it is suggested that the stated process of bacterial translocation at early stage of SDR can be considered as a factor aggravating intoxication process. At the same time peculiarities and nature of E.Coli persistence in definite organs can be considered as local factors stimulating cytokines selective synthesis by immunocompetent cells.

Comparison of bacteriological analysis data in each organ can result in the conclusion that observed process of intestine microflora translocation at SDR is characterized by comparatively long-time colonization. That is why the earlier revealed by us symptomocomplex of structural immune and endocrine shifts should be considered taking into account the mentioned fact. It is supposed that local "immunological" re-organization of above-mentioned organs, being accompanied by processes of mediator function modulation, in many respects might be conditioned by persisting in them E.Coli.

Литература

1. Deitch E.A. Bacterial translocation: the influence of dietary variables. *Gut*. 1994 Jan; 35 (1 Suppl): S23-27.
2. De Souza L, Sampietre S.N., Figueiredo S., Yria Y., Machado M.C., Pinotti H.W. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med., Sax Paulo*, 1996 Jul-Aug; 51(4): 116-120.
3. Lemaire L.C., van Lanschot J.J., Stoutenbeek C.P., van Deventer S.J., Wells C.L., Gouma D.J. *Br. J. Surg.*, 1997 Oct; 84(10): 1340-1350. Review.
4. Adawi D., Molin G., Jeppsson B. *Ann. Surg.*, 1998 Dec; 228(6): 748-755.
5. Demetriades D., Smith J.S., Jacobson L.E., *J. Trauma*, 1999 Apr; 46(4): 667-676; discussion 676-677.
6. Steffen E.K., Berg R.D., Deitch E.A. *J. Infect. Dis.*, 1988 May; 157(5):1032-1038.
7. Gautreaux M.D., Deitch E.A., Berg R.D. *Infect. Immun.*, 1994 May; 62(5): 2132-2134.
8. Cruz N., Alvarez X., Berg R.D., Deitch E.A. *Shock*, 1994 Jan; 1(1): 67-72.
9. Foitzik T., Klar E., Buhr H.J., Herfarth C. *Eur. J. Surg.*, 1995 Mar; 161(3): 187-192.
10. Gianotti L., Munda R., Gennari R., Pyles R., Alexander J.W. *Eur. J. Surg.*, 1995 Feb; 161(2): 85-92.
11. Liu Q., Djuricin G., Nathan C., Gattuso P., Weinstein R.A., Prinz R.A. *J. Surg. Res.*, 1997 Apr; 69(1): 171-177.
12. Саакян К.Т. *Мед. наука Армении НАН РА*, 2002, XLII, 1, с. 28.
13. Саакян К.Т. *Мат. междунар. конф. "Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в процессе формирования адаптационного стресса"*. Ереван, 2003, с. 139.

Նդի առնետների ձվարանների կառուցվածքագործառական փոփոխությունները փորձարարական Crush-համախորանիշի պայմաններում

Տ. Գ. Ավագյան

Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ, Հյուսվածարանության ամբիոն

375025, Երևան, Կորյունի 2

Բանալի բառեր. Crush-համախտանիշ, հղի առնետներ, ձվարաններ, կառուցվածքագործառական փոփոխություններ, ներզատիչ համակարգ

Փակ վնասվածքների շարքում առանձնահատուկ տեղ է գրավում երկարատև ճնշման համախտանիշը: Այն որպես հետևանք կարող է առաջանալ վերջույթների վրա երկարատև ճնշումից՝ երկրաշարժերի, պատերազմների, ահաբեկչական գործողությունների ժամանակ [4, 6, 7]:

Երկարատև ճնշման համախտանիշը (Crush-համախտանիշ) ուսումնասիրող և նկարագրող հեղինակները նրան տվել են տարբեր անվանումներ՝ «ճնշման հիվանդություն», «վնասվածքային տոքսիկոզ», «միոռենալ համախտանիշ», «ազատագրման համախտանիշ» և այլն [2, 3, 9]:

Ըստ Մեյլեի ուսումնքի [8], ցանկացած հիվանդություն համարվում է սթրես-ռեակցիա, որն ուղղված է վերականգնելու օրգանիզմի խաթարված հավասարակշռությունը: Այդպիսի սթրես-ռեակցիան ուղեկցվում է հորմոնալ հավասարակշռության խաթարմամբ:

Հայտնի է, որ հղիության բնականոն ընթացքը, պտղի նորմալ աճն ու զարգացումն ապահովող գործոններից մեկը մայր-ընկերք-պտուղ համակարգի տարբեր օղակների ներզատիչ գործառության պահպանումն է [5]: Ուստի՝ ներկա հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել փորձարարական Crush-համախտանիշի պայմաններում հղի առնետների ձվարաններում զարգացող կառուցվածքագործառական փոփոխությունների դերը հղիության ընթացքում հորմոնալ հավասարակշռության պահպանման հարցում:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձարարական երկարատև ճնշման պայմաններում հղիության ընթացքի ուսումնասիրման նպատակով օգտագործվել են 30 սովորական, որոշակի ցեղատեսակի չպատկանող 190-230 գ քաշ ունեցող սպիտակ առնետներ: Կենդանիները բաժանվել են երկու խմբերի. ստուգիչ (10), I՝ կենդանիներ, որոնց ազդերի վրա կատարվել է տեղային ճնշում (20):

Ազդի փափուկ հյուսվածքների տեղային ճնշման մակերեսը կազմել է 3,14 սմ²:

Փորձը կատարվել է հատուկ սարքի միջոցով, 1 ժամվա ընթացքում, որտեղ ճնշման ուժը հավասար էր 150 կՊա:

Կենդանիները ենթարկվել են փորձարարական ճնշման հղիության 14-րդ օրվանից, երբ ընկերքի ամբողջական ձևավորումը ավարտված էր: Ստուգիչ խմբի կենդանիները հղիության նույն ժամկետում 1 ժամով տեղադրվել են այդ նույն սարքի մեջ, սակայն առանց ճնշման ազդեցության:

Հետազոտվող օրգանների պարաֆինային հատածները 4 մկմ հաստությամբ ներկվել են հեմատոքսիլինով և եռզինով: Գլխկոզեմի և գլխկոպրոտեիդների հայտնաբերման նպատակով դրվել է Շիֆ-յոդաթթվային ռեակցիա, որին զուգահեռ կատարվել է ստուգիչ հատածների մշակում α -ամիլազով:

Հյուսվածաբանական և հյուսվածաքիմիական հետազոտման միջոցները համարվել են էլեկտրոնամանրադիտակայինով՝ օգտագործվել է սկանավորող էլեկտրոնային մանրադիտակ (ՄԷՄ): Փորձարարական կենդանիների ձվարանների համապատասխան կտորները ֆիքսվել են 2,5%-գլյուտարալդեհիդի կալոդիլատային բուֆերում (рН 7,2): Սպիրտի ածող կոնցենտրացիայի պայմաններում ջրազրկումից հետո բարձր վակուումային՝ «ВУП-4К» սարքի միջոցով կատարվել է ոսկով փոշենստեցում:

Մետաղների փոշու և հետազոտվող առարկայի փոխադարձ շփումն առավելագույնի հասցնելու համար առարկան նախապես բարակ շերտով փոշենստեցվել է ածխով, որի հետևանքով մակերեսի ռելիեֆի արտապատկերման ավելի մատչելի էր դառնում:

Ստացված նյութը հետազոտվել է «Tesla-301» սկանավորող էլեկտրոնային մանրադիտակով: ՄԷՄ-ը լայն հնարավորություն է տալիս կազմելու, հայտնաբերելու և հավաստի կարծիք կազմելու հետազոտվող կառուցվածքային էլեմենտի ձևի, չափերի, միկրոռելիեֆի, հյուսվածատարածաչափական փոփոխականության վերաբերյալ:

Արդյունքներն ու նրանց քննարկումը

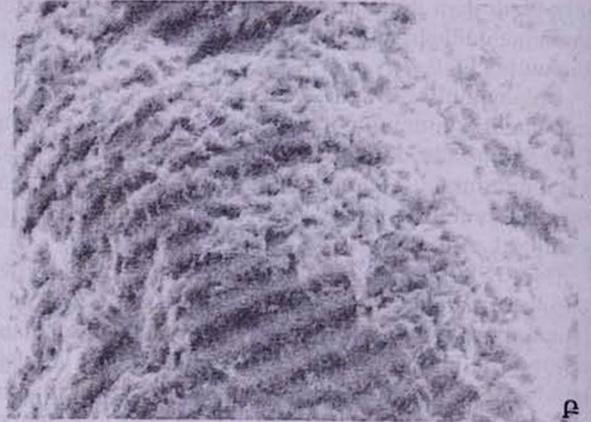
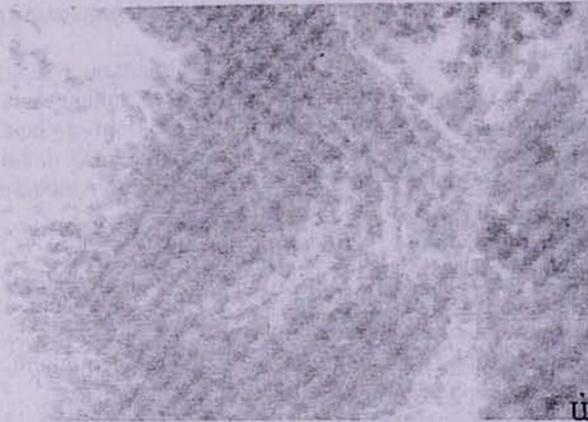
Մակրոսկոպիկ տվյալներով փորձարարական և ինտակտ հղի առնետների ձվարաններն իրարից չէին տարբերվում: Մանրադիտակային հետազոտության ժամանակ ակնհայտ էր դառնում այն հանգամանքը, որ և՛ ինտակտ, և՛ փորձարարական կենդանիների ձվարաններում գերակշռում էին հասունացող և հասուն ֆոլիկուլները պրիմորդիալների նկատմամբ: Crush-համախտանիշով կենդանիների գրանուլյար շերտի բջջային տարրերի և հատկապես theca interna-ի բջիջների գլիկոգենի պարունակությունը խիստ իջած էր: Ինտակտ առնետների համեմատությամբ, փորձարարական հղի կենդանիների մոտ ավելի հաճախ էին դիտվում օբլիտերացիոն ատրեզիայի ենթարկված ֆոլիկուլներ: Հանդիպում էին նաև կիստոզատրեզիայի ենթարկված ֆոլիկուլներ, որոնք ձևավորում էին մանր ֆոլիկուլային կիստաներին նմանվող գոյա-

ցություններ:

Հղիության դեղին մարմինները ծաղկման փուլում էին: Մակայն Crush-համախտանիշով կենդանիների մոտ նկատվում էր գլիկոգենի քանակի նվազում theca-լյուտեինային բջիջների ցիտոպլազմայում: Բացի այդ, որոշ մարմիններում հայտնաբերվում էին արյան լակունաներ, որոնք ճնշման և ատրոֆիայի (ապաստնոցման) էին ենթարկում լյուտեինային բջիջները: Այս պատկերը համապատասխանում էր դեղին մարմնի լյուտեինային կիստային:

Նմանատիպ կառուցվածքային փոփոխություններ ստուգիչ խմբի հղի առնետների ձվարաններում չէին հայտնաբերվում:

ՄԷՄ-հետազոտության ժամանակ ինտակտ հղի առնետների ձվարանների մակերեսներին երևում էին կանոնավոր, սերտ դասավորված միանման էպիթելային բջիջներ (նկ. 1Ա):



Նկ 1. Ձվարանի մակերեսը՝ սկանավորող էլեկտրոնային մանրադիտակով:

Ա – Ինտակտ հղի առնետ, բջջային տարրերի կանոնավոր դասավորություն և սերտ միջբջջային կոնտակտներ (“бульжная мостовая”)

Բ – Crush-համախտանիշով հղի առնետ. միջբջջային կոնտակտների խաթարում, բջիջների տարանջատում, «ճաղատացած» մակերեսներով տարածքներ: (ՄԷՄ, մեծ. x 1000)

Crush-համախտանիշով կենդանիների մոտ նկատվում էր անկանոն դասավորություն, տեղ-տեղ հանդիպում էին «ճաղատ» տեղամասեր: Որոշ միջբջջային կոնտակտներ խաթարված էին, իսկ բջիջները դիստրոֆիկ (թերանուցված) էին և փոքր-ինչ կնճռոտված (նկ.1Բ):

Փորձարարական կենդանիների ձվարանների հենքում նկատվում էին հենքային բջիջների հիպերպլազիայի մանր օջախներ (հենքային օջախային հիպերպլազիա), որն էլ ուղեկցվում էր ֆիբրոպլաստիկ գործընթացների ակտիվացմամբ և ֆիբրոզի նուրբ օջախների ձևավորմամբ:

Ձվարանների մուտքի շրջանում նույնպես նկատվում էր նուրբ ֆիբրոզ հյուսվածքի զարգացում, որն ավելի արտահայտիչ էր դառնում զարկերակների

շուրջ: Չարկերակների լուսանցքը նեղ էր, պատերը՝ հաստացած, որոշ զարկերակներում նկատվում էր պատերի պլազմատիկ ներծծում:

Վեմուլները լայնացած էին և գերարյուն, մազանոթներում նկատվում էր կանգ, իսկ վեմուլներում կանգն ուղեկցվում էր էրիթրոցիտների «սլաջի» ձևավորմամբ: Ձվարանների մուտքի շարակցական հյուսվածքում նկատվում էր ազատ չալոֆատացված թթու գլիկոզամինոգլիկանների քանակի ավելացում, որն էլ վկայում էր շարակցական հյուսվածքի մակերեսային ապակազմավորման մասին (մուկոլիդ ուռճեցում):

Այսպիսով, փորձարարական երկարատև ճնշման պայմաններում հղի կենդանիների ձվարաններում զարգանում են միկրոշրջանառու հունի և արյան ռեոլոգիական ցուցանիշների խանգարումներ, որոնք

ուղեկցում են կառուցվածքային բաղադրամասերի օրգանաբանական և քերականացման: Մասնավորապես, նեոնեոնում է օրիտերացիոն ատրեզիայի ենթարկված ֆոլիկուլների քանակը, զարգանում են կիստոզաբերված ֆոլիկուլներ, ինչպես նաև դեղին մարմնի կիստաներ, ֆոլիկուլային կիստաներին մասնավոր գոյացություններ: Չնայած էր օջախային հենքային հիպերոստիայի դեպքում ձևավորվում էր օջախային հենքային հիպերոստոզով: Միկրոշրջանառու հունի խանգարման հետևանքով զարգացող օրգանաբանական փոփոխությունները և հասուն ֆոլիկուլների հատիկավոր, հիպերոստոզային դեղին մարմնիկների լուտեինային և theca-քոլիգենների ցիտոպլազմայում գլիկոգենի քանակի նվազման:

Թրվածնաբանական պատճառ է հանդիսանում ձվաբանների շարակցական հյուսվածքի մուկոլիդ ուռնեցման, ինչպես նաև ձվաբանների ծածկող էպիթելի քոլիգենների դիստրոֆիայի և շերտազատման:

Մեր կողմից արդեն ELISA իմունաֆերմենտատիվ

նեակցիայի միջոցով հայտնաբերվել էր, որ փորձարարական հղի առնետների մոտ Crush-ի պայմաններում զարգանում է հորմոնալ հավասարակշռության խաթարում [1]: Վերջինս արտահայտվում էր հիպոֆիզի գոնադոտրոպ հորմոնների (ՖՆՀ, LH), էստրոդիոլի և պրոգեստերոնի քանակների նվազմամբ:

Ի տարբերություն մարդու, առնետների ընկերքում էստրոգեններ և պրոգեստերոն չեն հայտնաբերված: Հետևաբար, պրոգեստերոնի միակ աղբյուրը հղի առնետների մոտ՝ ձվաբանի դեղին մարմնիկներն են:

Վերը նկարագրված կառուցվածքագործառնական փոփոխությունները, որոնք զարգանում էին հղի կենդանիների մոտ, օգնում են բացահայտելու այն հանգամանքը, որ հորմոնալ դիսբալանսը պայմանավորված է ոչ միայն կենտրոնական (ադենոհիպոֆիզ), այլև ծայրամասային (ձվաբաններ), օղակների գործառնական փոփոխմամբ:

Поступила 12.11.04

Морфофункциональные изменения яичников беременных крыс при экспериментальном краш-синдроме

Т. Г. Авакян

Исследованы морфофункциональные изменения яичников 30 белых беременных крыс при экспериментальном краш-синдроме.

Выявленные дисциркуляторные нарушения в яичниках подопытных животных приводят к снижению количества гликогена в цитоплазме тека-лютеиновых клеток желтых тел беременности и очаговому склерозу стромы.

зу стромы.

Наблюдается также повышение количества фолликулов, находящихся в стадии облитерации и кистозной атрезии.

Описанные изменения приводят к снижению гормонсинтезирующей функции яичников.

The morphofunctional changes in pregnant rats' ovaries at experimental crush-syndrome

T. G. Avakyan

The ovaries of 30 pregnant albino rats were investigated under the influence of experimental Crush-syndrome. The revealed discirculatory disorders in the ovaries of experimental animals lead to the decrease of glycogen content in cytoplasm of theca-lutein cells of the corpus luteum of pregnancy and to the focal sclerosis of

stroma. There is also an increase in a number of follicles at the stage of obliteration and cystic atresia. The described changes lead to the decline of hormone producing function of ovaries.

Գրականություն

1. *Авакян Т. Г.* Эксперим. и клин. медицина, Тбилиси, 2004, 4. с. 19.
2. *Азнаурян А.В., Мкртчян Г.Л.*, Вестник хирургии Армении, 2002, 1, с. 25.
3. *Геворкян Г.А., Канаян А.С., Карапетян А.Г., Геворкян А.Г.* Патогенез экспериментального краш-синдрома и его коррекция гипоталамическим цитокином ПБП. Мат. междунар. конф. "Роль биологически активных веществ в интегративной деятельности организма в норме и в процессе формирования общеадаптационного синдрома". Ереван, 2003, с. 73.
4. *Дубицкий А.Е., Семенов И.А., Чепкий Л.П.* Медицина катастроф. Киев, 1993.
5. *Мальгина Г.Б., Ворошнин В.В., Токарь В.И.* Гормональная функция плаценты у беременных женщин, перенесших острый психо-эмоциональный стресс при катастрофе. Сб. научн. работ "Здоровье матери и ребенка и экологические проблемы" Москва, 1990.
6. *Ованесян Р.А.* Патогенетические аспекты синдрома длительного сдавливания. Автореф. докт. дисс..., Ереван, 1993.
7. *Секамова С.М.* Архив патологии, 1987, т. XLIX, 2, с. 3.
8. *Селье Г.* Стресс без дистресса. (Пер. с англ.) М., 1979.
9. *Цибуляк Г.Н.* Тер. Архив, 1990, т. 62, 10, с. 11.

Изменение интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов в крови при ваготомии, соларэктомии и их сочетании

Г.А. Овеян, М.М. Мелконян, М.А. Бадалян, А.Л. Манукян, А.А. Минасян

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

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: кровь, эритроцитарные мембраны, ваготомия, соларэктомия, свободнорадикальное окисление

Результатами исследований, проведенных за последние два-три десятилетия, установлено, что свободнорадикальные процессы играют исключительно важную роль в патогенезе многих заболеваний [1,12,13]. Структурная организация и функциональная активность мембранных, клеточных и субклеточных элементов зависят также и от интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО), в частности, от перекисного окисления липидов (ПОЛ). Известно, что СРО липидов является неспецифическим, но обязательным процессом, протекающим в строго лимитированных пределах на различных уровнях клеточных образований [10,12] с целью обеспечения систематического контроля над процессом их обновления, имеющего важное физиологическое значение. В нормально функционирующих тканях непрерывно происходит спонтанное СРО с образованием перекисей и других продуктов окисления. Однако интенсивность СРО и содержание эндогенных перекисей липидов удерживаются на сравнительно низком уровне, что зависит от концентрации в тканях ненасыщенных неэстерифицированных жирных кислот, кислорода, катализаторов белковой и небелковой природы, антиокислителей и от состояния эндогенных систем антирадикальной защиты клеток [11,18]. При различных функциональных и патологических состояниях организма наблюдаются изменения в скорости обменяемости липидов, приводящие к количественным сдвигам и перераспределению отдельных представителей, а также пертурбациям в интенсивности течения процессов СРО липидов на уровне мембран как клеточных, так и субклеточных образований [2]. В этом плане особый интерес приобретает изучение молекулярно-клеточных механизмов адаптационно-трофического действия вегетативной нервной системы и ее периферических отделов, а также их регуляторной роли в процессах СРО различных органов и тканей, в том числе и крови как не только внутренней среды организма, так и обязательного фактора под-

держки гомеостатических показателей различных органов и систем. С этой точки зрения особо важным являются изменения в крови как отражение изменений на клеточно-субклеточном уровне при различных патологических и экстремальных состояниях организма.

В связи с вышеуказанным целью настоящего исследования является изучение изменений интенсивности процессов СРО липидов в плазме крови и мембранах эритроцитов (МЭ) при ваготомии, соларэктомии (удаление солнечного сплетения) и их сочетании.

Материал и методы

Опыты проводились на 70 беспородных крысах-самцах массой 180–200 г. Поддиафрагмальную билатеральную ваготомию, соларэктомия и их сочетание проводили под легким эфирным наркозом. Крыс декапитировали через 7 суток под легким эфирным наркозом. МЭ выделяли по методу Limber [16]. Интенсивность ПОЛ определяли по методу Владимирова Ю.А. и Арчакова А.И. [3], в основе которого лежит реакция взаимодействия малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой, протекающая при высокой температуре и в кислой среде с образованием окрашенного триметилового комплекса в виде розового хромогена [3]. Свободный α -токоферол (α -Т) определяли с помощью флуоресцентного спектрофотометра „Hitachi“, при максимуме возбуждения 295 нм и максимуме флуоресценции 330 нм [15]. Определение диеновых конъюгатов (ДК) и МДА-модифицированных белков проводили по методу Владимирова Ю. А. и др. [3]. Ацилгидроперекиси (АГП) определяли по методу Гаврилова Б.Б. и др. [5], МДА – по методу Yoshioka [19]. Определение среднемолекулярных пептидов (СМП) проводили по методу Владыко А.С. и др. [4], а их содержание – спектрофотометрически при 254 нм [4]. Активность супероксиддисмутазы (СОД)

определяли по методу Nishikimi et al. [17] ингибированием генерации супероксидных анион-радикалов в модельной системе фенозинметосульфат – NADH – нитротетразолий синий [17]. Суммарную пероксидазную активность (СПА) определяли по методу Покровского А.А., в основе которого лежит способность гемопротеинов в присутствии перекиси водорода катализировать окисление бензидина с образованием окрашенных продуктов. Общий холестерин определяли по методу Сентебовой Н. А. [14].

Полученные данные обработаны статистически методом Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований (табл. 1) выявили значительное повышение интенсивности как ферментативного, так и неферментативного ПОЛ в МЭ белых крыс при ваготомии, соларэктомии и их сочетании. В частности, аскорбат-зависимое перекисное окисление (АЗП), по сравнению с контролем, в эритроцитарных мембранах при ваготомии, соларэктомии и их сочетании возрастает на 26,5, 37,6 и 47,6 %, а NADPH-зависимое (НЗП) – на 35,42, 26,57 и 38,85 % соответственно.

Таблица 1

Интенсивность процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов ($M \pm m$, $n=8$)

Показатели	Контроль	Ваготомия	Соларэктомия	Соларэктомия+ваготомия
АЗП	2.34±0.026	2.96±0.028 p<0.001	3.22±0.027 p<0.001	3.47±0.042 p<0.001
НЗП	3.5±0.19	4.74±0.09 p<0.001	4.43±0.1 p<0.01	4.86±0.09 p<0.001
ДК	3.86±0.092	4.45±0.1 p<0.01	4.88±0.09 p<0.001	5.01±0.073 p<0.001
АГП	1.55±0.037	2.04±0.04 p<0.001	1.91±0.04 p<0.001	2.14±0.038 p<0.001
МДА-мод. белки	0.053±0.004	0.075±0.005 p<0.01	0.07±0.005 p<0.05	0.079±0.0047 p<0.01
α-Т	7.54±0.1	5.22±0.048 p<0.001	5.43±0.05 p<0.001	4.87±0.049 p<0.001

Эти данные подтверждают повышение интенсивности течения процессов СРО липидов, сопровождающихся выходом значительных концентраций липидных перекисей, приводящих к ярко проявляющимся конформационным и кооперативным изменениям мембранных протеинов и, следовательно, мембран в целом [8] с вымыванием более гидрофильных ацилгидроперекисей из гидрофобного окружения мембранных структур. Концентрация последних при ваготомии, соларэктомии и их сочетании возросла на 31,62, 23,22 и 38% соответственно.

В то же время при вышеуказанных экстремальных состояниях вследствие усиления свободнорадикальных процессов в мембранах эритроцитов содержание МДА-модифицированных белков возрастает на 41,5, 34,6 и 53,8%, а ДК – на 15,28, 26,42 и 29,8% соответственно, в то время как содержание α-токоферола, по сравнению с контролем, уменьшается на 30,76, 27,98 и 35,41% соответственно.

Полученные данные дают возможность предположить, что эти изменения могут лежать в основе повреждения мембран эритроцитов, поскольку установлено [8], что нарушения во взаимоотношениях ПОЛ – антиоксидантная система способствуют структурной реор-

ганизации эритроцитарных мембран.

Аналогично изменяется интенсивность процессов СРО в плазме крови. Как видно из табл. 2, при ваготомии, соларэктомии и их сочетании происходит заметное увеличение содержания фоновых липидных перекисей (ФЛП) (на 24,8, 33,4 и 40% соответственно) и МДА – модифицированных белков (на 28,16, 21,12 и 43,66% соответственно). Это повышение связано с активацией деструктивных процессов, деградацией мембраносвязанных фосфолипидов и активированием на этом фоне интенсивности течения реакций СРО липидов [9].

Немаловажно также и значительное снижение содержания α-Т (≈ на 24,3, 18,75 и 31,94% соответственно) при ваготомии, соларэктомии и их сочетании. Это снижение приводит к увеличению содержания ацилгидроперекисей (≈ на 27,6, 19 и 33% соответственно), т. к. α-Т вымывает их из каркаса окисленных продуктов.

Повышается также и уровень ДК (на 20,6, 26,15 и 37,26% соответственно при ваготомии, соларэктомии и их сочетании), что ассоциируется с интенсификацией перекиснообразовательного процесса.

Таблица 2

Интенсивность процессов ПОЛ в плазме крови ($M \pm m$, $n=8$)

Показатели	Контроль	Ваготомия	Соларэктомия	Соларэктомия+ваготомия
ФЛП	5.8±0.038	7.24±0.037 p< 0.001	7.72±0.047 p< 0.001	8.1±0.052 p< 0.001
ДК	4.32±0.036	5.21±0.034 p< 0.001	5.45±0.037 p< 0.001	5.93±0.039 p< 0.001
АГП	2.21±0.04	2.82±0.033 p< 0.001	2.63±0.048 p< 0.001	2.94±0.016 p< 0.001
МДА-мод. белки	0.71±0.042	0.91±0.047 p< 0.02	0.86±0.03 p< 0.02	1.02±0.032 p< 0.001
СПА	11.42±0.076	10.23±0.054 p< 0.001	9.33±0.06 p< 0.001	8.75±0.064 p< 0.001
СОД	33.8±0.06	26.7±0.084 p< 0.001	28.2±0.078 p< 0.001	27.3±0.1 p< 0.001
СМП	0.143±0.006	0.214±0.0068 p< 0.001	0.192±0.0044 p< 0.001	0.201±0.0048 p< 0.001
α-T	0.1±0.036	1.09±0.032 p< 0.001	1.17±0.036 p< 0.001	0.98±0.034 p< 0.001
Общий холестерин	1.51±0.063	1.76±0.055 p< 0.02	1.67±0.053 p< 0.05	1.92±0.053 p< 0.01

Особый интерес представляет увеличение содержания СМП соответственно на 49,6, 34,2 и 40,5%, являющихся субстратами эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях [6] и наделенных антиоксидантными свойствами. Повышается также и концентрация общего холестерина (на 16,55, 10,59 и 27,1% соответственно), обладающего тормозящим влиянием на окисление быстроокисляющихся липидов, что, по всей вероятности, свидетельствует о

компенсаторных пертурбациях в крови.

Так как снижается активность антиоксидантной системы, снижаются также и уровни СПА (на 10,42, 18,3 и 23,4%) и СОД (на 21, 16,56 и 19,2% соответственно).

Изменения процессов СРО в ЭМ и плазме крови свидетельствуют о выраженных структурно-функциональных нарушениях при ваготомии, соларэктомии и их сочетании.

Поступила 24.03.04

Արյան մեջ լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացման պրոցեսների ինտենսիվության փոփոխությունները վագոտոմիայի, սոլարէկտոմիայի եւ նրանց զուգակցման ժամանակ

Գ.Ա. Հովեյան, Մ.Մ. Մելքոնյան, Մ.Ա. Բաղալյան, Ա.Լ. Մանուկյան, Ա.Ա. Մինասյան

Հետազոտված են սպիտակ առնետների արյան պլազմայում և էրիթրոցիտար թաղանթներում ազատ ռադիկալային օքսիդացման պրոցեսների ինտենսիվության փոփոխությունները երկկողմանի ենթաստոմիական վագոտոմիայի, սոլարէկտոմիայի սարևային հյուսակի հեռացում) և նրանց զուգակցման պայմաններում: Հետազոտության արդյունքները ցույց

են տվել արտահայտված տեղաշարժեր ինչպես արյան պլազմայում, այնպես էլ էրիթրոցիտար թաղանթներում: Մեր հետազոտությունները մեկ անգամ ևս ապացուցում են վեգետատիվ նյարդային համակարգի և նրա ծայրամասային բաժինների նշանակալի դերը արյան լիպիդների ազատ ռադիկալային պրոցեսների կարգավորման մեջ:

The changes of lipid free radical oxidation processes intensity in blood at vagotomy, solarectomy and their combination

G.A. Hoveyan, M.M. Melkonyan, M.A. Badalyan, A.L. Manukyan, A.A. Minasyan

The changes of free radical oxidation processes in blood plasma and membranes of erythrocytes have been studied at subdiaphragmal bilateral vagotomy, solarectomy (removal of pl. solaris) and their combination. The results obtained have shown significant displacements

both in plasma and in erythrocyte membrane. Our investigations once more confirm the adaptational-trophic role of vegetative nervous system and its peripheral parts in the regulation of free radical oxidation processes of blood lipids.

Литература

1. *Амирян Л.А., Овеян Г.А., Боролян Р.Г., Манукян А.Л.* Сб. научных трудов. Ереван, 2000.
2. *Бурлакова Е.Б.* Биоантиоксидант. Тез. докл. V Международной конф. М., 1998.
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Наука, М., 1972.
4. *Владыко А.С., Левицкий Э.П., Поддубная Л.П., Габриелян Н.И.* Анестезиол. и реаниматол, 1987, 2, с. 37.
5. *Гаврилов Б. Б., Мишкорудная М. И.* Лаб. дело, 1983, 3, с. 33.
6. *Галактинов С.Б., Цейтин В.М., Леонова В.И. и др.* Биоорг. химия, 1984, 1, с. 5.
7. *Журавлев А.И.* В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982.
8. *Карагезян К.Г., Мелконян М.М., Овеян Г.А. и др.* Ученые записки. Ереван, 1999, 2, с. 79.
9. *Карагезян К.Г.* ДАН СССР, 1995, т. 41, 3, с. 408.
10. *Козлов Ю.П.* В кн.: Липиды: структура, биосинтез превращения и функции. М., 1977, с. 80.
11. *Ланкин В.З.* В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. Биоантиоксидант. Тез. Всесоюз. совещ., Черноголовка, 1983, с. 16.
12. *Овеян Г.А.* Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии. СПб, 1998, т. 2, с. 484.
13. *Оганесян Т.Р.* Роль прооксидантных и антиоксидантных металлопротеинов в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Дисс. на соискание уч. степени к.м.н. Ереван, 1998.
14. *Сентебова Н. А.* Лабораторное дело, 1977, 6, с. 375.
15. *Duggan D.E.* Arch. Biochem. Biophys., 1959, 184, p. 116.
16. *Limber C.S. et al.* Blood., 1970, 36, p. 111.
17. *Nishikimi M., Rao N.A., Jagi K.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 64, p. 949.
18. *Skrzydawska E.* Roc. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in rats after methanol intoxication. Akad. Med. Bialimst., 1996, 41, p. 397.
19. *Yoshioka T., Kawada K., Shimada T., Mori M.* Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 372.

Специфика действия синтетических N-терминалей (1-9, 1-15) мозгового иммунофилина на нарушение метаболизма фосфолипидов в мембранах лимфоцитов крови больных семейной средиземноморской лихорадкой

К.Г. Карагезян, М.К. Карагезян

Институт молекулярной биологии НАН РА

375014 Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: периодическая болезнь, фосфолипиды, иммунофилины, иммунитет, нейтральные фосфолипиды, кислые фосфолипиды, мембраны лимфоцитов, фосфолипид-фосфолипидные соотношения

Вездесущность иммунофилинов (ИФ) различного происхождения, ответственных в совокупности за формирование и обеспечение стабильного уровня иммунологического статуса организма, очевидна [13, 16, 17]. В связи с отмеченным особым интерес представляют ИФ, выделенные в последнее время А.Галояном и Б.Гурвиц [19] из гипоталамуса крупного рогатого скота, наделенные свойствами, характерными для белка GK506 [29, 30]. Установление аминокислотной последовательности N-терминального региона этого ИФ [20] послужило синтезированию его 1-9 и 1-15 фрагментов [30] и изучению на первых порах особенностей их действия на метаболизм фосфолипидов (ФЛ) мозговой ткани [20], а затем и мембран лимфоцитов (МЛ) селезенки белых крыс при отравлении их микотоксином зеараленоном (ЗН).

Выявление и изучение особенностей молекулярных механизмов токсикозов различного происхождения на иммунологический статус организма и изыскание результативных путей по их нивелированию и коррекции представляет не только существенный академический интерес, но имеет также важное прикладное значение. С отмеченной точки зрения, особого внимания заслуживает изучение комплекса структурно-функциональных и метаболических расстройств ФЛ мембранных образований, в том числе и МЛ, различного происхождения [11], ответственных за срывы стабильного, филогенетически запрограммированного в норме статуса ФЛ-ФЛ соотношений в данной биологической системе [9, 10] и в связи с этим функционирования мембраносвязанных протеинов [3, 4], имеющих прямое отношение к нарушениям деятельности иммунной системы организма.

Отсутствие информации в отмеченном направлении вызывает интерес к расшифровке роли ФЛ, в ча-

стности их мессенджерной функции [27], современное понимание которой в реакциях иммунитета немислимо без учета каталитической активности реакций деацилирования и реацилирования мембранных ФЛ [1, 2, 8, 12]. Лидирующая роль последних обусловлена главным образом их основной позицией в реализации постоянно совершающейся трансдукции внешнего сигнала внутрь клетки как основного условия в обеспечении ее физиологической активности, иммуномодулирующей, иммуностабилизирующей функции. С отмеченной точки зрения, особого внимания заслуживают результаты наших ранее проведенных исследований [20], продемонстрировавшие ярко выраженные дозозависимые отклонения в качественном составе и количественном содержании мозговых ФЛ нейтральной и кислой природы (НФЛ и КФЛ соответственно) под действием испытанных нами N-терминалей ИФ. Отмеченные сдвиги в значительной степени были обусловлены повышенным уровнем активности фосфолипазы А₂, катализирующей, как известно, реакцию деацилирования ФЛ-глицеридов, преимущественно фосфатидилхолинов (ФХ), сопровождающуюся выходом повышенных концентраций лизофосфатидилхолинов (ЛФХ). Согласно научной информации последних лет [6, 21-24, 26, 28, 31], ЛФХ отводится важное место в регуляции клеточной активности, в том числе и процессов иммунитета.

В связи с отмеченным сформировалась идея по развитию этих исследований в направлении изучения в опытах *in vitro* особенностей изменения ФЛ-ФЛ соотношений в МЭ на различных этапах развития периодической болезни (стадия острого приступа и ремиссия) и изучения на этом фоне особенностей действия отмеченных выше N-терминалей ИФ в опытах *in vitro*.

Материал и методы

Взятие проб цельной крови больных периодической болезнью в стадии острого приступа производилось в клинических условиях из локтевой вены. Лимфоциты крови отделяли центрифугированием клеточной суспензии в градиенте плотности фикол-400-верографин [19] и в количестве 10^7 мл преинкубировали при 37°C в 0.01 М растворе Трис-НСI буфера с рН 7.4 в смеси со средой 199 (в соотношении 1:4) в присутствии митогена конканавалина А (6 мкг/мл). МЛ, осевшие после осмотического шока лимфоцитов, осаждали повторным центрифугированием и использовали для определения в них ФЛ [25], малонового диальдегида [10] и белка [12] после 2–6-часового инкубирования их в среде Трис-НСI буфера при 37°C , рН 7.4 в присутствии 1 нМ, 0,1 мкм и 10,0 мкм 1-9 и 1-15 N-терминалей ИФ (согласно трем указанным концентрациям 2-х N-терминалей ИФ в отдельности – всего 6 параллелей по каждой временной экспозиции 3Н). Таким образом, объединенные МЛ 18 животных по каждой опытной группе подразделялись на 6 равных частей и инкубировались описанным выше способом, после чего они осаждались центрифугированием и высушивались концентрированным ацетоном до порошкообразного состояния постоянного веса.

Экстракцию ФЛ из ацетоновых порошков МЭ производили по Folch J. [18] в модификации К.Г. Карагезяна [12]. Фракционирование ФЛ осуществляли методом одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля (пластинки “Мерк”, Германия) в системе растворителей хлороформ:метанол:аммиак 65:35:5. Идентификацию хроматографических пятен индивидуальных ФЛ производили с помощью стандартов (“Сигма”, США) в атмосфере, насыщенной парами йода. Количество ФЛ выражали в мкг липидного фосфора, минерализованного сжиганием проб ФЛ в смеси концентрированных серной и азотной кислот в песочной бане при $180\text{--}200^\circ\text{C}$ до состояния прозрачности и бесцветности. Содержание фосфора ФЛ определяли спектрофотометрическим измерением экстинкции окрашенного раствора при длине волны 535 нм и рассчитывали на z сухого остатка МЛ.

Результаты и обсуждение

Результаты предварительно проведенных исследований по выявлению специфики действия отдельно испытанных концентраций (1 нМ, 0,1 мкм и 10,0 мкм) 1-9 и 1-15 N-терминалей ИФ продемонстрировали однотипность направленности и дозозависимость степени выраженности количественных сдвигов ФЛ всех

категорий. В связи с отмеченным мы нашли целесообразным отразить в представляемом демонстрационном материале усредненные величины по количественным изменениям изученных показателей.

Как вытекает из данных, отраженных на рис. 1 (а,б,в), характеризуются чувствительным уменьшением в МЛ суммы нейтральных ФЛ (СНФЛ) – ФХ, фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), сфингомиелинов (СФМ) и противоположно направленных сдвигов суммы кислот ФЛ (СКФЛ) – монофосфоинозитидов (МФИ), фосфатидилсеринов (ФС), фосфатидных кислот (ФК) и кардиолипинов (КЛ), что особенно наглядно проявляется через 4 и 5 ч после инкубации.

Наиболее отчетливо наблюдавшееся при этом увеличение количества ФС в МЛ свидетельствовало об активировании процессов деметилирования ФХ в ФЭ, содержание которых, однако, не только не возрастало, а даже заметно убывало, указывая тем самым на возможное трансформирование их в ФС, являющихся активаторами ферментов дыхательной цепи митохондрий. Таким образом, не лишено основания предположение о действии изученных агентов и на активность ФС-декарбоксилазы в обратную направленную реакцию, что проливает свет на современное осмысление регуляторной роли ФЛ в реакциях тканевого и организменного иммунитета, являющихся процессом энергозависимым. Исходя из вышеизложенного, можно заключить об исключительной важности КФЛ, в частности ФС, КЛ и ФК в энергогенерирующей и энерго-транспортирующей функциях элементов клетки, ответственных в целом за формирование иммуномодулирующей и иммуностабилизирующей активности организма, что особенно важно при изученной патологии.

Следовательно, в результате столь демонстративных качественно-количественных изменений ФЛ и ФЛ-ФЛ соотношений, регистрируемых в МЛ крови больных периодической болезнью в острой стадии, весьма очевидно возникновение принципиально нового неестественного типа ФЛ микроокружения мембраносвязанных протеинов. Благодаря глубоким изменениям фосфолипидного компонента МЛ в этих условиях имеет место формирование своеобразного дисбаланса в общем статусе функционирования этих клеточных элементов, проявляющегося в виде соответствующего дефекта в специфике ответной взаимосвязи антигена с рецептором. Этот сдвиг обусловлен главным образом гетерогенностью их субпопуляционного состава и особой аффинностью к рецепторам, активно комплексующимся с различными мембраносвязанными высокоактивными ФЛ-зависимыми ферментами.

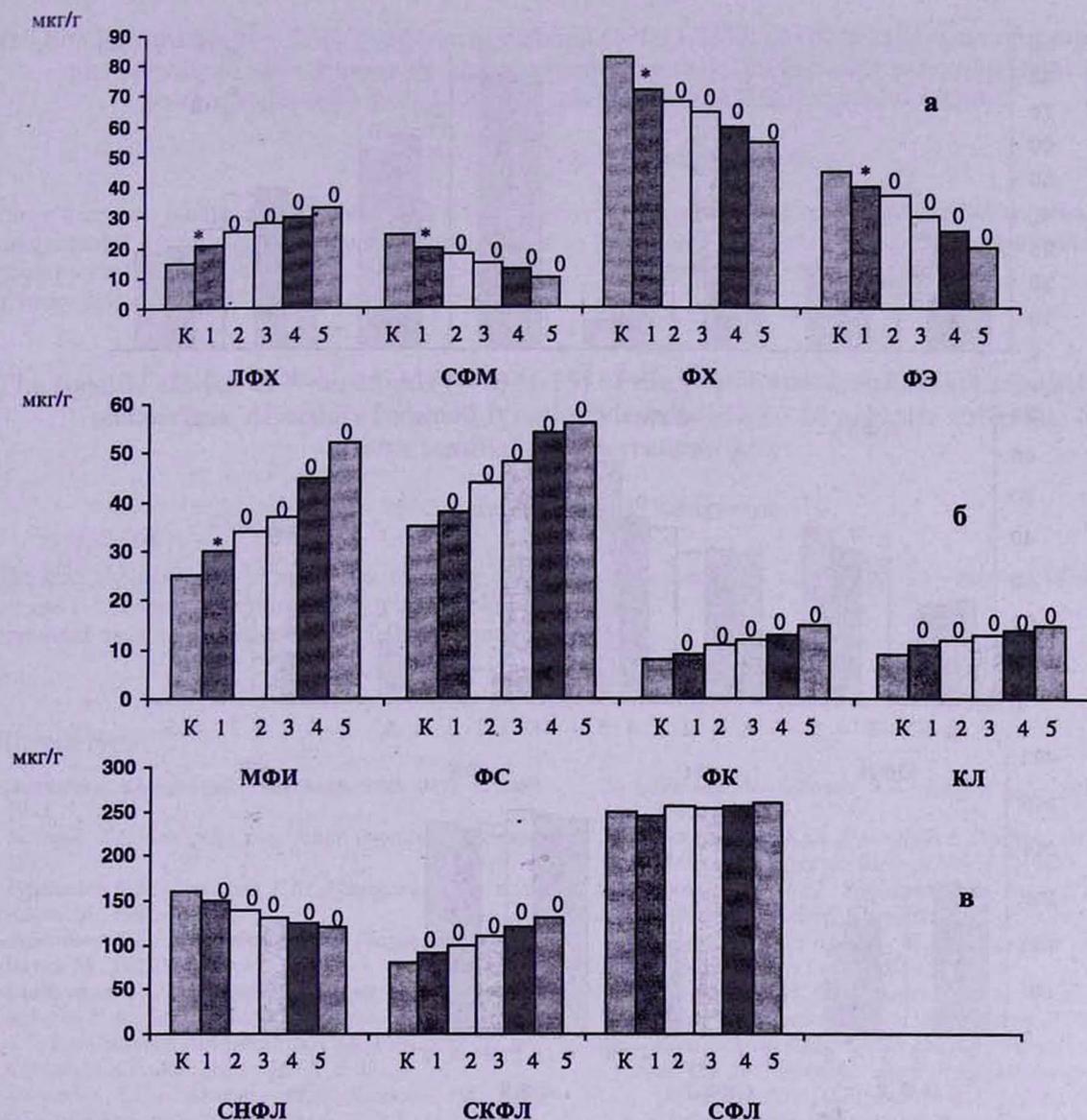


Рис. 1. Количественные изменения НФЛ (а), КФЛ (б), СНФЛ, СКФЛ, СФЛ (в) (в мкг липидного фосфора/г сухого остатка МЛ) в МЛ крови больных периодической болезнью в стадии острого приступа. К- контроль; 1, 2, 3, 4, 5 – часы после инкубации МЛ в среде трис-НСI буфера.

Примечание: о – $0.02 > p > 0.01$; * – $0.05 > p > 0.02$; без обозначений – сдвиги статистически недостоверны

Как показали результаты проведенных исследований по всем опытным группам, отраженные на рис. 2 (а, б, в), благотворное влияние примененных N-герминалей ИФ наиболее отчетливо проявляется, как правило, в течение первых 2 часов инкубации и выражается в нормализации уровней изученных фракций ФЛ, устанавливающихся в пределах контрольных показателей. Примечательно, что тенденция к упорядочению нарушенных сторон метаболизма ФЛ в МЛ прослеживается и в более поздние сроки инкубации, однако при этом расхождения уровней ФЛ по сравне-

нию с нормой продолжают оставаться статистически достоверными, свидетельствуя тем самым о необратимости расстройств, развивающихся в картине ФЛ-ФЛ соотношений в МЛ на протяжении 3–5-часовой экспозиции фрагментов изученного пептида. По-видимому, это можно объяснить формированием высоких (летальных) концентраций лизоформ ФЛ и продуктов перекисления жирных кислот, обладающих ярко выраженным мембранотоксическим, мембранолитическим действием.

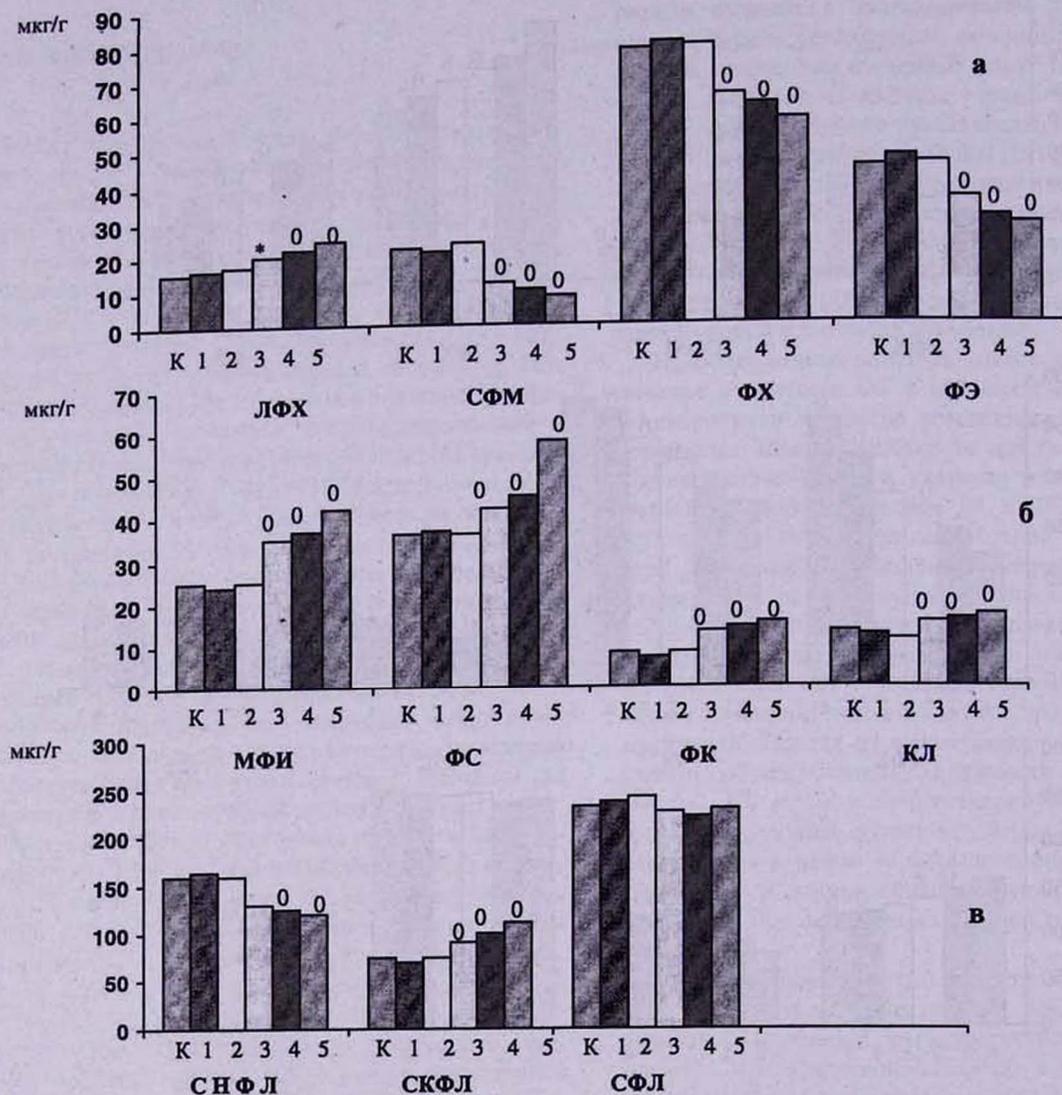


Рис. 2. Усредненные данные по эффектам 1 нм, 0,1 мкм и 10,0 мкм 1-9 и 1-15 N-терминалей ИФ на динамику количественных изменений НФЛ (а), КФЛ (б), СНФЛ, СКФЛ и CFL (в) (в мкг липидного фосфора/г сухого остатка МЛ) в МЛ крови больных периодической болезнью в стадии острого приступа. К – контроль; 1, 2, 3, 4, 5 – часы после инкубации. МЛ в присутствии синтетических аналогов ИФ.

Примечание: обозначения те же, что и на рис. 1

Отмеченные выше срывы в метаболизме мембранных ФЛ в условиях изученной патологии, приводящие к чрезмерному повышению концентрации веществ, обладающих ярко выраженным детергентным эффектом на МЛ, имеют в своей основе глубокое изменение уровня гидрофобности последних. В связи с этим формирование нового "патологического" стереотипа липидного окружения протеинов МЛ чревато их конформационными пертурбациями, утратой аффинности рецепторов к характерным раздражителям и норм лиганд-рецепторных взаимоотношений в МЛ как показателе

неполноценности их участия в формировании иммунного статуса организма.

Полученные результаты проливают свет на более обстоятельное изучение основ выявленных феноменов на молекулярном уровне и на поиск приемлемых объяснений время-зависимости нивелирующих эффектов 1-9 и 1-15 синтетических фрагментов иммунофилина на расстроенные звенья липидного метаболизма в МЛ в условиях острого приступа периодической болезни и их значение в регуляции деятельности иммуномодулирующих систем организма.

Поступила 15.04.04

Ուղեղի իմունոֆիլինի N-վերջավորությունների (1-9 և 1-15) ազդեցության յուրատիպությունը պարպերական հիվանդությամբ հիվանդների արյան լիմֆոցիտների թաղանթներում ֆոսֆոլիպիդային փոխանակության խանգարումների պայմաններում

Կ.Գ. Կարազյուզյան, Մ.Կ. Կարազյուզյան

Յույց է տրված իմունոֆիլինի սինթետիկ 1-9 և 1-15 ամանցյալների խիստ արտահայտված կարգավորիչ ազդեցությունը պարպերական հիվանդությամբ տառապող հիվանդների արյան լիմֆոցիտների թաղանթներում սուր նոսայի ժամանակ արձանագրվող ֆոսֆոլիպիդների փոխանակության խանգարումների վերականգնման ընթացքի վրա:

Կ.Գ. Կարազյուզյան, Մ.Կ. Կարազյուզյան

The specific action, of N-terminals (1-15 1-15) of the brain immunophilin on phospholipid metabolism disorders in blood lymphocyte membranes of patients suffering with familial Mediterranean fever

K.G. Karageuzyan, M.K. Karagozyan

The data obtained have shown the normalising effect of 1-9 and 1-15 N-terminals of synthetic immunophilin on phospholipid metabolism abnormalities in blood lympho-

cyte membranes of patients with familial Mediterranean fever.

Լիտերատուրա

1. *Աստրյան Լ.Ս.* Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1993.
2. *Բատիկյան Կ.Կ.* Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1989.
3. *Բурлакова Ե.Ե., Архипова Г.В., Голощапов А.Н. и др.* Наука. М., 1982а, с.74.
4. *Բурлакова Ե.Ե., Джалыбова М.И., Гвахария В.О. и др.* Наука. М., 1982б, с. 113.
5. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Наука. М., 1972.
6. *Захарян Р.А., Тадевосян Ю.В., Азарян Н.Г., Карагеузян К.Г.* Биол. журнал Армении НАН РА, 1988, 2, т.42, с. 99.
7. *Карагеузян К.Г.* Лаб. дело, 1969, 1, с. 23.
8. *Карагеузян К.Г., Тадевосян Ю.В., Батикян Т.Б.* ДАН СССР, 1986, т. 286, 2, с. 465.
9. *Крепс Е.М.* XXII Баховские чтения. Л., Наука, 1967, с. 74.
10. *Крепс Е.М.* Наука, 1981, с. 330.
11. *Матышевская О.П., Славинская Е.А., Кучеренко Н.Е.* Вopr. мед. химии, 1994, т. 40, в. 2, с. 28.
12. *Тадевосян Ю.В.* Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1996.
13. *Vaughman G., Wiederrecht G.T., Campbell N.F. et al.* Molecular and Cellular Biology, 1995, 15, p. 4395.
14. *Belshaw P.J., Meyer S.D., Johnson D.D., Romo D. et al.* Synlett., 1994, 6, p. 381.
15. *Boyum A.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968, Suppl. 97, p.28.
16. *Czar M.J., Owens-Grillo J.K., Dittmar K.D., Hutchison K.A. et al.* Journal of Biological Chemistry, 1994а, v.269, p.11155.
17. *Czar M.J., Owens-Grillo J.K., Yem A.W., Leach K.L. et al.* Molecular Endocrinology, 1994b, 8, p.1731.
18. *Folch J., Lees M., Sloane G.* J. Biol. Chem., 1957, v.226, p.497.
19. *Gurvits B., Galoyan A.A.* Journal of Neurochemistry, 1995, 65, S178.
20. *Karageuzyan K.G., Galoyan A.A., Hovsepian L.M. et al.* Molecular Membrane Biology, 1996, 13, p. 49.
21. *Karageuzyan K.G., Zakharyan R.A., Bakuntz K.A., et al.* Giuseppe Percellati Foundation International Meeting of Neurochemical Aspects of Phospholipid Metabolism (Abstracts). Italy, Perugia. 1988, p.66.
22. *Karageuzyan K.G., Zakharyan R.A., Hakopyan Zh.I.* FEBS. 19th Meeting, Rome, 1989, Abstract TH113.
23. *Karageuzyan K.G., Zakharyan R.A., Hovakimyan S.S. et al.* The 19th World Congress of the International Society for fat Research (ISF) and the 27th Annual Meeting Oil Chemists. Japan, Tokyo. 1988, Abstr 3P12, p. 357.
24. *Korotaeva A.A., Cheglakov I.B., Morozkin A.D. et al.* Membr. Cell. Biol., 1997, 10, p.521.
25. *Lowry O.H., Rosebrough, Farr A.L., Randal R.J.* J. Biol. Chem., 1951, 193, 1, p. 265.
26. *Nakano T., Raines E.W., Abraham J.A. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, p.1069.
27. *Pelech S.L., Vance D.E.* Trends in Biochemical Sciences, 1989, 14, 1, p. 28.
28. *Quinn M.T., Kondratenko N., Parthasarathy S.* Biochim. Biophys. Acta, 1991, 1082, p. 293.
29. *Radanyi C., Chambrand B., Baulieu E.E.* Proceedings of the National Academy of Sciences. USA, 1994, 91, p.11197.
30. *Rouvierefourmy N., Craescu C.T., Mispeltier J., Lebeau M.C., Baulieu E.E.* European Journal of Biochemistry, 1995, 231, p. 761.
31. *Sakai M., Miyazaki A., Hakamata H., Sasaki T., Yui S., Yamazaki M. et al.* J. Biol. Chem., 1994, 269, p. 31430.

Проточно-цитофлюорометрический анализ фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов при семейной средиземноморской лихорадке

Т.К. Давтян, С.А. Аветисян, Г.С. Акопян, А.М. Манукян, Д.А. Погосян

*Исследовательский центр «Арменикум», кафедры патофизиологии
и внутренних болезней №2 ЕрГМУ им. М. Гераци*

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, фагоцитоз, нейтрофилы, моноциты

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), или периодическая болезнь, — аутосомно-рецессивное воспалительное заболевание, характерной особенностью которого являются периодически возникающие и длящиеся 2–3 дня лихорадка и боль, обусловленные асептическим серозитом. Частота приступов колеблется в широких пределах — от одного раза в год до нескольких раз в месяц. В межприступном периоде при отсутствии осложнений больные чувствуют себя практически здоровыми. ССЛ часто осложняется вторичным амилоидозом с преимущественным поражением почек, что затрудняет прогноз заболевания [1–3].

Согласно новой классификации наследственных воспалительных заболеваний, не характеризующихся наличием антиген-специфического гуморального или клеточного иммунного ответа, ССЛ входит в группу аутовоспалительных заболеваний [14]. Несмотря на специфические гено- и фенотипические особенности различных аутовоспалительных заболеваний, общими для всех являются периодический характер лихорадки, серозитов, артритов и развитие амилоидоза как основного осложнения [6, 7]. Картирование, молекулярное клонирование генов и расшифровка первичной структуры их продуктов и характерных мутаций позволили выяснить, что молекулярные механизмы патогенеза аутовоспалительных заболеваний заключаются в нарушении регуляции активации и апоптоза эффекторных клеток воспаления и естественного иммунитета [15].

Однако литературные данные о состоянии фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов при ССЛ достаточно противоречивы. В ранних работах не были описаны какие-либо изменения фагоцитарной активности нейтрофилов на модели захвата клетками *Candida albicans* [24], в то время как другими авторами было обнаружено снижение фагоцитарной активности моноцитов в отношении *Shigella flexneri* и *Shigella albus* [8, 9]. В некоторых работах последних лет с использованием более чувствительного метода про-

точной цитофлюорометрии было показано, что у больных ССЛ в период острого приступа фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов не отличается от показателей здоровых доноров, а у больных ССЛ с амилоидозом этот показатель достоверно снижается [17]. Необходимо отметить также, что повышение фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов рассматривается в качестве главного механизма амилоидогенеза при ССЛ [4, 5].

С целью изучения нарушений в регуляции фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов проведено проточно-цитофлюорометрическое исследование цельной периферической крови больных ССЛ, не получавших колхициновую терапию.

Материал и методы

Периферическая кровь. Была исследована периферическая кровь 12 больных ССЛ возрастной группы 18–27 лет. У всех больных первые приступы, характерные для ССЛ, проявились в раннем детском возрасте. Все больные не получали колхицин и не имели амилоидоз. Первая группа больных (n=6) была исследована во время приступа, а вторая (n=6) — в межприступном периоде. Забор периферической крови больных и 15 здоровых доноров проводили утром в специальные пробирки, содержащие литий-гепарин (LithHem heparin, Vacuet, Greiner), максимальная разница между заборами составляла 0,5–1,5 ч. Периферическая кровь здоровых доноров была предоставлена банком крови «Виола» при донации зарегистрированной фирмой доноров.

Образцы крови немедленно были разделены на аликвоты в стерильные пластиковые пробирки по 0,5–1 мл. В первой части образцов определяли основные гематологические показатели с помощью автоматического клеточного анализатора Celly v2.20 (Nucel Diagnostics).

Количественное определение фагоцитоза грануло-

цитоцитов и моноцитов. Количество фагоцитирующих моноцитов и нейтрофилов определяли с использованием цитофлуориметрической тест-системы Phagotest производства фирмы Oregan Pharma. Для этого к 100 мкл цельной крови добавляли опсонизированные *E. coli*-FITC в количестве $1-2 \times 10^7$. Пробы нормализовали по отношению к абсолютному содержанию гранулоцитов в образцах, инкубировали при 37°C в течение 10 мин, а контрольные пробы (технический контроль) оставляли на льду. Реакцию фагоцитоза останавливали добавлением специального реактива, подавляющего флуоресценцию незахваченных клетками *E. coli*-FITC, одновременно не влияя на флуоресценцию интернализированных клетками бактерий. После удаления эритроцитов лизирующим раствором во избежание появления артефактов при подсчете агрегированных бактерий ДНК фагоцитов окрашивали витальной краской-пропидий йодидом. Количество фагоцитирующих клеток и интенсивность процесса фагоцитоза определяли на цитофлуориметре FACS Calibur™ с пакетом программы CellQuest (Becton Dickinson).

Статистическая обработка данных. При статистическом анализе контрольной и опытных групп проводилась проверка вариационных рядов на нормальность распределения и однородность дисперсий (критерий Колмогорова-Смирнова, W- и F-критерий). В случаях, когда гипотеза нормальности отвергалась, использовались непараметрические критерии Уилкоксона-Манна-Уитни (P_u). В остальных случаях расчет проводился с помощью критерия Стьюдента (P_t) и парного T-критерия (P_p).

Результаты и обсуждение

Проточная цитофлуориметрия фагоцитоза в цельной периферической крови. Известно, что цитофлуориметрический метод количественного определения фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов тест-системой Phagotest является высокоспецифичным и чувствительным, например, к температуре [21]. На рис. 1 представлены типичные результаты определения фагоцитоза клеток с использованием этой системы. Как видно из рис. 1, высокая чувствительность достигается: 1) сепарацией клеточных популяций по характерным параметрам поверхностной грануляции (SSC) и размерам (FSC) (рис. 1а); 2) обработкой клеток пропидий йодидом, который позволяет отличить популяцию агрегированных бактерий от фагоцитирующих клеток по интенсивности флуоресценции (рис. 1б); 3) подавлением флуоресценции неинтернализированных фагоцитами *E. coli*-FITC раствором сумаси, который не действует на флуоресценцию захваченных клетками бактерий (рис. 1б). При этом квадратичная статистика популяций клеток в дот-

плотах «FSC-*E. coli*-FITC» дает информацию о содержании клеток (%), способных захватывать бактерии (активность фагоцитоза), а гистограммная статистика

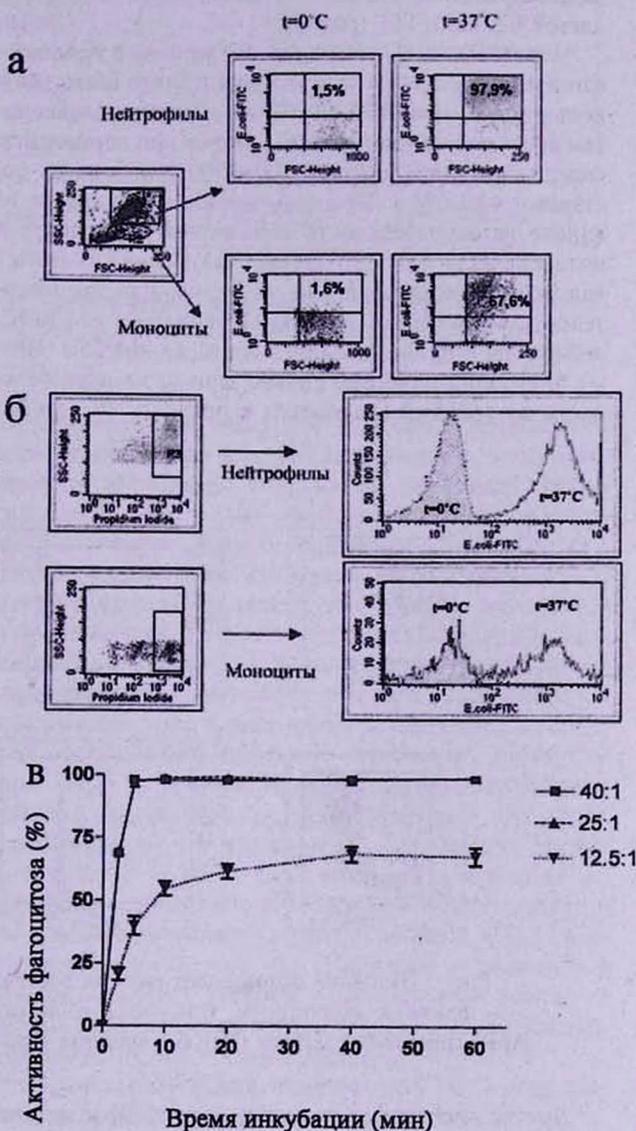


Рис. 1. Количественное цитофлуориметрическое определение фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов в цельной периферической крови: а – сепарация клеток по маркерам SSC и FSC и последующий анализ активности фагоцитоза в соответствующих дот-плотах; б – сепарация фагоцитирующих клеток, позитивных по окрашиванию пропидий йодидом и последующий анализ интенсивности фагоцитоза в соответствующих гистограммах; в – кинетика активности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови в зависимости от соотношения *E. coli*-FITC/клетки-эфферторы

(статистика Колмогорова–Смирнова) – об относительной способности единичной клетки захватить определенное количество бактерий (интенсивность фагоцитоза), причем последний показатель наиболее удобно представить как геометрический средний номер канала флюоресценции (СНК), в гистограммах количество клеток – *E. coli*-FITC (рис. 1).

Вариабельность показаний фагоцитоза с использованием этой системы обусловлена прежде всего соотношением *E. coli*-FITC (2×10^7 на образец) к лейкоцитам в 100 мкл цельной крови, которое при нормальном содержании лейкоцитов 5000–8000 клеток/мкл составляет 40:1–25:1. При этом данное соотношение не влияло на вариабельность показателей активности и интенсивности фагоцитоза (рис. 1в). Исходя из этого в дальнейших исследованиях мы проводили предварительную нормализацию соотношения *E. coli*-FITC/лейкоциты и придерживались соотношения 25:1. Время инкубации наиболее сильно влияло на вариабельность показателей фагоцитоза в пределах 10 мин ин-

кубации клеток с бактериями, после чего выходило на плато (рис. 1в). Поэтому в дальнейших исследованиях все инкубации проводились не менее 10 мин при 37°C. Использование опсонизированных *E. coli*-FITC исключало также влияние сывороточных белков (иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента и др.) на процесс захвата клетками бактерий.

Отдельно мы изучили адекватность данного метода для исследования влияния фармакологических препаратов на фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов в цельной крови. Предварительные исследования показали, что Арменикум (Арм) при непосредственном взаимодействии с *E. coli*-FITC в буферном растворе может искажать флюоресценцию FITC. Как представлено на рис. 2, Арм в силу высокого окислительного потенциала может подавлять более чем в 100 раз флюоресценцию FITC (рис. 2а, I). Однако после предварительной инкубации Арм с тиосульфатом натрия (рис. 2а, II) или с цельной кровью (рис. 2б) от 10 мин до 2 ч и более, флуктуации не наблюдаются (рис. 2).

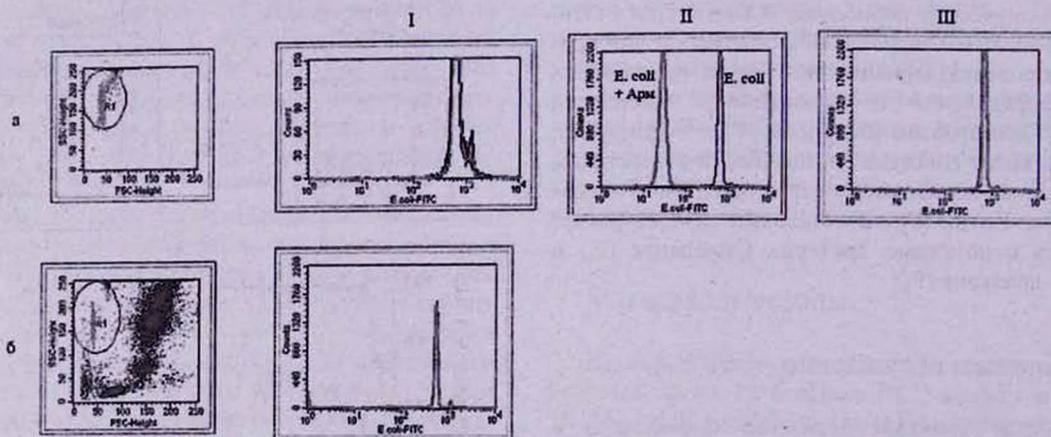


Рис. 2. Влияние фармакологических препаратов на интенсивность флюоресценции *E. coli*-FITC: а – влияние колхицина, тиосульфата натрия, дексаметазона и преднизолон (I), Арм (II) и Арм+тиосульфат натрия (III); б – влияние Арм в присутствии цельной периферической крови

Другие препараты – колхицин, тиосульфат натрия, дексаметазон, преднизолон – не влияют на флюоресценцию *E. coli*-FITC. Следовательно, этот метод можно использовать для определения влияния препаратов на фагоцитоз клеток при условии преинкубации цельной крови с препаратами от 10 мин до 2ч и предварительного гематологического анализа содержания клеток в крови.

Фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов у больных ССЛ. Из данных, представленных в таблице, следует, что активность и интенсивность фагоцитоза у больных ССЛ в межприступном периоде статистически достоверно повышены в популяции как нейтрофилов,

так и моноцитов. В то же время активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у больных ССЛ во время приступа не отличается от аналогичного показателя здоровых доноров. Интенсивность фагоцитоза достоверно увеличена у больных и во время приступа по сравнению со здоровыми донорами. Интересно, что активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у больных в межприступном периоде усиливаются по сравнению с больными во время приступа и здоровыми донорами. В то же время у больных во время приступа, по сравнению с группой здоровых доноров, остается повышенной лишь интенсивность фагоцитоза эффекторными клетками.

Фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов больных ССЛ

Цельная кровь	Активность фагоцитоза		Интенсивность фагоцитоза (СНК)	
	нейтрофилы	моноциты	нейтрофилы	моноциты
Здоровые доноры (n=9)	97,9±0,4	65,3±1,7	1116±45,8	951,5±46,2
Больные ССЛ в межприступном периоде (n=6)	98,7±0,1 ^{*1}	80,5±4 ^{*2}	2073±38,8 ^{**}	1759±84,3 ^{**}
Больные ССЛ во время приступа (n=6)	97,6±0,6 ^{°1}	67,3±4,1 [°]	1729±75,5 ^{*2°}	1310±105 ^{*2°}

^{*1} $p_1 < 0.05$; ^{*2} $p_1 < 0.01$; ^{**} $p_1 < 0.001$ при сравнении больных ССЛ со здоровыми донорами; [°] $p_1 > 0.05$ при сравнении больных ССЛ во время приступа со здоровыми донорами; ^{*1} $p_1 = 0.05$ и [°] $p_1 < 0.05$ при сравнении больных ССЛ во время приступа с больными в межприступном периоде

Полученные нами данные согласуются с данными, Keskin G. et al. [17], однако в этой работе нет информации об интенсивности фагоцитоза между группами сравнения, по-видимому, вследствие ненормирования в ходе экспериментов соотношения клеток-эффекторов с *E. coli*-FITC.

В настоящей работе нами с использованием высокочувствительного проточно-цитофлуориметрического метода исследования фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов цельной периферической крови больных ССЛ показано, что количество клеток, способных фагоцитировать бактерии, а также интенсивность фагоцитоза на уровне единичной клетки значительно усиливаются у больных ССЛ в межприступном периоде, по сравнению с больными ССЛ во время острого приступа и здоровыми донорами. При этом интенсивность фагоцитоза эффекторных клеток воспаления усилена и в группе больных ССЛ во время приступа по сравнению со здоровыми донорами, несмотря на факт нормализации содержания клеток, способных фагоцитировать бактерии. Оригинальность данного исследования заключается в том, что мы проводили исследования с использованием периферической крови больных ССЛ, которые не имели амилоидоза и никогда не получали колхицин, чем и объясняется немногочисленность исследуемой популяции больных по сравнению с другими аналогичными исследованиями, описанными в литературе.

Данные о фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крайне противоречивы. В одних работах представляются сведения о снижении фагоцитирующей активности нейтрофилов и моноцитов [8, 9], в других – не обнаруживались какие-либо значимые изменения [17, 24], а в работах, посвященных механизмам амилоидогенеза, наоборот, активация фагоцитоза моноцитов/макрофагов выделяется как важное

патогенетическое звено [10, 19]. Такое разнообразие данных можно, на наш взгляд, объяснить неоднородностью популяций больных в различных исследованиях, включающих группы пациентов, получивших колхицинотерапию, пациентов с амилоидозом в разных клинических стадиях и проявлениях ССЛ, а также разные этнические группы. Кроме того, используемые методы и объекты фагоцитоза (например, *Candida albicans*, *Shigella flexneri* и т.д.) не были стандартизированы по сравнению с тем, чем располагают исследователи в настоящее время. В единственной работе, посвященной изучению активности фагоцитоза при ССЛ с использованием стандартизированного объекта фагоцитоза и чувствительного проточно-цитофлуориметрического метода, приводятся данные о том, что у больных ССЛ в период приступа не наблюдаются изменения содержания в обеих популяциях клеток, способных захватить меченых FITC, опсонизированных *E. coli*, по сравнению с таковыми в группе здоровых доноров. Однако в этой работе не приводятся данные об интенсивности фагоцитоза единичной клеткой в группах сравнения [17].

В настоящее время известно, что ССЛ – рецессивное аутосомное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся миссенс мутациями в гене MEFV, кодирующего белок, содержащий 781 аминокислоту, который называется пирином или маренострином [16]. Пирин экспрессируется в нейтрофилах, эозинофилах и активированных цитокинами моноцитах [11]. Обнаружена ко-локализация полноразмерного белка в активных филаментах и микротрубочках клеток [18]. N-терминальный участок (≈90 аминокислотных остатков) пирина определен как пириновый домен (PYD или PAAD), имеет высокую гомологичность с доменами смерти или эффекторными доменами смерти каспаз и участвует в гомо- и гетеротипных белок-

белковых взаимодействиях в процессах регуляции воспаления и апоптоза [20, 23]. Именно через этот участок мутантный пирин взаимодействует с адапторным белком ASC (апоптоз-ассоциированный крапичатый белок) и индуцирует аутокатализ IL-1 конвертирующего белка или каспазы 1b, вследствие чего увеличивается продукция провоспалительного IL-1 β и подавляется апоптоз макрофагов [12]. Кроме того, пирин взаимодействует с белком, ассоциированным с пролин-серин-треонинфосфатазой, который участвует в организации цитоскелета. Это взаимодействие приводит к гиперфосфорилированию этого белка и повышению продукции IL-1 β клетками периферической крови [22]. Все эти данные свидетельствуют о том, что пирин является важнейшим модулятором естественного иммунитета и что в патогенезе развития ССЛ важное значение имеют нарушения в процессах активации и апоптоза эффекторных клеток воспаления –

нейтрофилов и моноцитов.

Основная функция важнейших клеток естественного иммунитета, таких как моноциты/макрофаги и гранулоцитные нейтрофилы, заключается в фагоцитозе и антимикробной неспецифической или группоспецифической защите организма. Анализ частот носительства мутации гена MEFV среди различных этнических популяций свидетельствует о том, что гетерозиготность миссенс мутации обеспечивала селективное преимущество по резистентности к какому-то пока неизвестному инфекционному агенту в ходе эволюции [13, 16]. Именно этим можно объяснить эволюционную мотивацию миссенс мутаций в гене пирина, биологической платой за которые явилось повышение порога воспалительных процессов и усиление фагоцитоза как инфекционных агентов, так и белков острой фазы, например SAA.

Поступила 03.11.04

Գրանուլոցիտների և մոնոցիտների ֆագոցիտոզի հոսքային-ցիտոֆլուորոմետրիկ քննությունը ընդհանրական միջերկրածովային տենդի ժամանակ

Տ.Կ. Դավթյան, Ս.Ա. Ավետիսյան, Գ.Ս. Հակոբյան, Ա.Մ. Մանուկյան, Դ.Ա. Պողոսյան

Ընտանեկան միջերկրածովային տենդով (ԸՄՏ) կոլիցիցինային բուժում չստացած հիվանդների ծայրամասային արյան նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների ֆագոցիտար ակտիվության կարգավորման խանգարումների ուսումնասիրության նպատակով կատարվել է քանակական հոսքային-ցիտոֆլուորոմետրիկ հետազոտություն: Մեր կողմից *in vitro* պայմաններում ուսումնասիրվել է ԸՄՏ հիվանդների նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների ֆագոցիտար ակտի-

վության վրա դեղաբանական տարբեր խմբերի դեղամիջոցների ազդեցությունը: Պարզվել է, որ ԸՄՏ հիվանդների մոտ միջնապայական շրջանում նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների պոպուլյացիայում ֆագոցիտոզի ակտիվությունն ու ինտենսիվությունը բարձր են՝ նույնպիսի վիճակում գտնվող հիվանդների և առողջ դոնորների համեմատությամբ: Նույնպիսի ժամանակ նեյտրոֆիլների և մոնոցիտների ֆագոցիտոզի ինտենսիվությունը ավելի բարձր է քան առողջ դոնորների մոտ:

Flowcytofluorometric analysis of the phagocytosis of granulocytes and monocytes at familial Mediterranean fever

T. K. Davtyan, S. A. Avetisyan, G. S. Hakopyan, A. M. Manukyan, D. A. Poghosyan

We conducted a quantitative flow cytofluorimetric research to study the disturbances in the regulation of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in whole peripheral blood in patients with Familial Mediterranean fever (FMF) who have not received colchicine treatment. The effects of drugs from various pharmacological groups on the phagocytic activity of neutrophils and monocytes

in FMF patients were studied *in vitro*. It is shown that the activity and intensity of phagocytosis are higher in populations of neutrophils and monocytes in FMF patients during the remission period (n=6), as compared to those in attack (n=6) and healthy donors (n=9). The intensity of phagocytosis of neutrophils and monocytes in patients during attack is higher compared to healthy donors.

Литература

- Агаджанян В.В. В кн.: Клиника и течение периодической болезни, Ленинск-Кузнецкий, 1998.
- Айвазян А.А. В кн.: Периодическая болезнь, Ереван, 1982.
- Арутюнян В.М., Еганян Г.А. В кн.: Гастроэнтерологический аспект периодической болезни, Ереван, 1994.
- Кочубей А.Н., Виноградова О.М., Белокриницкий Д.В. Тер. архив, 1987, 59, с.80.
- Серов В.В. Архив патологии, 1989, 10, с.3.
- Aganna E., Hammond L., Hawkins P.N., Aldea A. et al. Arthritis Rheum., 2003, 49, p. 2632.
- Arkwright P.D., McDermott M.F., Houten S.M. et al. Clin. Exp. Immunol., 2002, 130, p.484.
- Bar-Eli M., Levy M., Ehrenfeld M., Eliakim M., Gallily R. Adv.Exp. Med. Biol., 1979, 121, p.341.
- Bar-Eli M., Terrino M.C., Peters R.S. Schwabe A.A. Am. J. Hematol., 1981, 11, p.387.
- Bell A., Chan S., Ali-Khan Z. Int. J. Exp. Clin. Invest., 1999, 6, p.31.
- Centola M., Wood G., Frucht D.M., Galon J. et al. Blood, 2000, 95, p.3223.
- Chae J.J., Komarov H.D., Cheng J., Wood G. et al. Mol. Cell., 2003, 7, p.591.
- French FMF Consortium: A candidate gene for familial Mediterranean fever Nat. Genet., 1997, 17, p.25.
14. Galon J., Aksentijevich I., McDermott F., O'Shea J., Kastner D.L., Curr. Opin. Immunol., 2000, 12, p.479.
15. Gummucio D.L., Diaz A., Schaner P.A.B., Richards N. et al. Clin. Exp. Rheumatol., 2002, 20, S45.
16. International FMF Consortium: Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever, Cell, 1997, 90, p. 797.
17. Keskin G., Inal A., Sengul A., Cindoruk M., Haznedaroglu S., Duranay M., Sangur Y. Yonsei Medical J., 2000, 41, p.441.
18. Mansfield E., Chae J.J., Komarov H.D., Brotz T.M., Frucht D.M. et al. Blood, 2001, 98, p.851.
19. Merlini G., Belotti V. N. Engl. J. Med., 2003, 349, p.583.
20. Papin S., Cazeneuve C., Dugesony P., Jeru I., Sahai D., Amselem S. J. Biol. Chem., 2003, 278, p.48839.
21. Robinson J.P., Carter W.O. In Bauer K.D. (eds.) Clinical flow cytometry, principles and applications, Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, p.405.
22. Shoham N.G., Centola M., Mansfield E., Hull K.M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, p.13501.
23. Stehlik C., Fiorentino L., Dorfleitner A., Bruey J.-M. et al. Exp. Med., 2002, 196, p.1605.
24. Territo M.C., Peters R.S., Cline M.J. Amer. J. Hematol., 1976, 1, p.341.

Electromagnetic exposure: consequence on monocytes-macrophages differentiation and clearance of apoptotic lymphocytes

Luciana Dini, Luigi Abbro

Department of Biological and Environmental Science and Technology, University of Lecce, via per Monteroni, 73100 Lecce, Italy; email luciana.dini@unile.it

Key words: static magnetic fields, U937 cells, macrophage differentiation, phagocytosis

The interest in the biological effects of non-ionizing electromagnetic fields (EMFs) on the whole organism, as well as on cellular systems, has considerably increased in recent years in consideration of their probable health risk for humans. EMFs are distributed everywhere in the environment since they are generated by natural and artificial sources (from the generation and transmission of electricity to domestic appliances and industrial equipment, to telecommunications and broadcasting). Findings on the effects of EMFs exposure on humans are often contradictory and, therefore, difficult to interpret. However, epidemiological studies have associated EMFs exposure with increased incidence of cancer, even if no direct evidence of tumorigenicity have ever been demonstrated. Contradictory are also the data in the literature concerning the biological effects of EMFs, mostly due to the multiplicity of experimental conditions (i.e., in vitro or in vivo models, intensity and type of field, oscillatory or static, time of exposure, metabolic state of the cells, etc).

However, converging data indicate that the primary site of action of EMFs is the plasma membrane [18]. The influence exerted by EMFs on plasma membrane has been described at different levels: on the electrochemical balance of the membrane [15], on its surface [16], on the distribution of membrane proteins [1] and membrane receptors, on the cell-cell and cell-matrix junctions [21], on the sugar residues on cell membrane [3, 4], and on transmembrane fluxes of different ions especially calcium [5, 24], in turn these perturbations influence the apoptotic rate, cellular shape and cytoskeleton [5, 6].

Taking into account a link between childhood leukemia and exposure to EMF and the fundamental role played by the physiological condition and/or the developmental story of the cells for the response to the (E)MFs exposure, our study was focused on the differentiation of the monocytic U937 cell line under continuous exposure to 6mT static MFs (SMFs). These cells preserve all characteristics of in vivo monocytes including the ability to differentiate in mature macrophages under the effects of different inducers. Differentiated U937 cells adhere to the culture plate and acquire phagocytic capability. Unluckily, data of literature regarding the effects of EMFs on cell

adhesion and phagocytosis are scarce and very contradictory. Studies of Blumenthal et al. [2] showed an inhibition of cellular adhesion in the presence of EMFs and MFs for fibroblasts and human melanoma cells. Even more doubtful are the data on monocytes differentiation into macrophages by phorbol esters [20, 23] and those on phagocytosis [8, 20].

It is worth noting that many of the properties of the mature macrophages are plasma membrane mediated, and therefore influence of static MFs on the differentiation process of U937 (in particular for adhesion and phagocytosis) can be hypothesized. In this context aim of the present work has been the study of the macrophagic differentiation of human pro-monocytic U937 cells under static MFs exposure. In the present paper the effect of 6 mT SMFs on the macrophage differentiation of U937 cells, with respect to degree of differentiation, phagocytic activity, cell surface markers, cell shape and F-actin integrity, has been reported, giving evidence of biological effect of the SMFs exposure.

Design and Methods

Cells and cultures

The human monocytic U937 cells and peripheral blood lymphocytes (PBL) were cultured in RPMI 1640 medium at 37°C supplemented with 10% inactivated fetal calf serum (FCS), 2 mM L-glutamine, 10.000 IU/ml nistatine, 100 IU/ml penicillin and streptomycin in a humidified atmosphere of 5% CO₂; cells were used at the density of 1x10⁶ cells/ml. Peripheral mononuclear blood cells were obtained after gradient separation of buffy coats from nonsmoking healthy male blood donors. PBL were separated from monocytes by double adherence to plastic; they were over 95% pure as judged by morphological criteria. They were used on the first day of explant, at a cell density of 1x10⁶ cells/ml.

Magnetic field application

SMFs were produced by metal magnetic disks of known intensities. Unlike electric field driven, solenoid-generated MFs, SMFs do not induce any temperature in-

increase. Magnetic disks used had a magnetic induction of 6 mT ($1T=10^4G$). Magnets were placed under the culture Petri dish. Since MFs decreases according to the square of the distance, the actual field intensity on the cells was calculated considering the square of the thickness of the bottom of the Petri dishes (1.2 mm). MFs were applied concomitantly with differentiation inducer.

Macrophage differentiation

U937 cells were differentiated on a substrate of fibronectin $10\mu g/ml$ left on the bottom of dishes for 18 hrs at $4^\circ C$, and then saturated with bovine serum albumin-phosphate buffer (BSA-PBS) 1% for 90 minutes at $12^\circ C$. Macrophage differentiation was induced with: 50 ng/ml 12-O-tetradecanoil-13-phorbol acetate (TPA), 10% dimethyl sulfoxide (DMSO), 100 mM/L Zn^{++} , and with low concentration of glutamine 0,05 mM/L (using a culture medium not supplemented with L-glutamine). Differentiation was monitored for 3 days from the addition of the inducers and its degree was evaluated by morphological criteria and by Nitro blue tetrazolium test (NBT).

Scanning electron microscopy

Cells, fixed with 2,5% glutaraldehyde in cacodilate buffer 0.1 M pH 7.4 for 30 min on ice, were washed twice with the same buffer and post-fixed with 1% OsO_4 in cacodilate buffer for 1 h at $4^\circ C$. Dehydration was done at $4^\circ C$ by using increasing graded acetone up to 100%. Critical Point Drying was performed with a 020 Balzer CPD. Samples, mounted on conventional SEM stubs, were gold-coated by sputtering device (Sputter Coated 040 Balzer). Observations were carried out with a Philips XL 20 scanning electron microscope at 5-15 KV.

Lectins, phosphatidylserine and phalloidin cytochemistry

Cells, fixed with 4% formalin in phosphate buffer pH 7.4, 5 min, were labelled with lectins-FITC conjugates, i.e. Concanavalin-A (Con-A) (D-mannose) ($40\mu g/ml$) and Ricinus communis (D-galactose) ($2\mu g/ml$), 30 min in the dark. Phalloidin-FITC conjugate ($10\mu M$ for 20 min) was used to analyze F-actin. Annexin V-FITC ($6\mu g/ml$), 30

min in the dark, was used to analyze phosphatidylserine (PS) exposed on the external layer of plasma membrane.

Phagocytosis of latex beads and apoptotic lymphocytes

Fluorescent latex beads, 2 μm in diameter, were added to the culture medium (in a rate of 10 beads for 1 cell) of U937 cells, differentiated in presence and absence of static MFs. After 15, 30 min., 1, 2, 3 h the cells were washed at least 10 times in PBS and then fixed with 4% formalin. U937 cells were marked with phalloidin-FITC conjugated. Samples were observed with conventional and confocal fluorescent microscopy (PCM 2000 Nikon microscope) and cells that had adhered or phagocytosed latex beads were counted. Lymphocytes, induced to apoptosis with puromycin (PMC) $10\mu g/ml$ for 4 h or with cycloheximide (CHX) $10^{-2} M$ for 24 h, and labelled with Hoechst 33258 $1\mu g/ml$ for 5 minutes, were added to the culture medium (in a rate of 1:1) of U937 cells, differentiated in presence or absence of SMFs for up to 3 h To inhibit phagocytosis, U937 cells were treated with a solution of 80 mM Mannose/D-galactose/N-acetylglucosamine for 20' before adding apoptotic lymphocytes. Samples were analyzed at 15, 30 min, 1, 2 and 3 h of phagocytosis with conventional and confocal fluorescent microscopy (PCM 2000 Nikon microscope). Apoptotic indices were calculated.

Results and their Discussion

U937 cells are round-shaped cells with short microvilli, scarce cytoplasm and a large bean-shaped nucleus. U937 cells can be induced to differentiation by a large number of substances (TPA, DMSO, Zn and low concentration of glutamine). In their differentiated stage these cells assume a typical macrophage aspect, they adhere to substrate, change morphology (more irregular shape with pseudopodia), acquire the phagocytic capability and a positive reaction to NBT (Fig.1).

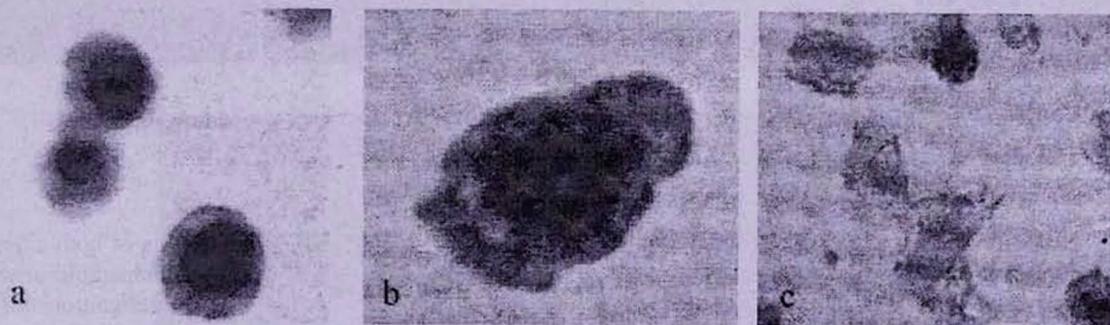


Fig.1. Light micrographs of hematoxylin/eosin stained undifferentiated (a) and TPA differentiated (b, 2 days; c, 3 days)U937 cells. Magnifications: a) 1000x; b) 1800x; c)800x

The most efficient molecule in our experiments, inducing macrophage differentiation of U937 cells, has been TPA, followed in decreasing order by low glutamine concentration, Zn^{++} and DMSO, as evaluated at light and electron microscopy and with the NBT. The degree of

U937 differentiation is time-dependent; it increased during the second and the third day of treatment. When U937 cell differentiation was allowed under SMFs exposure, a decreased degree of differentiation was found at all times measured and with all inducers (Fig.2a,b).

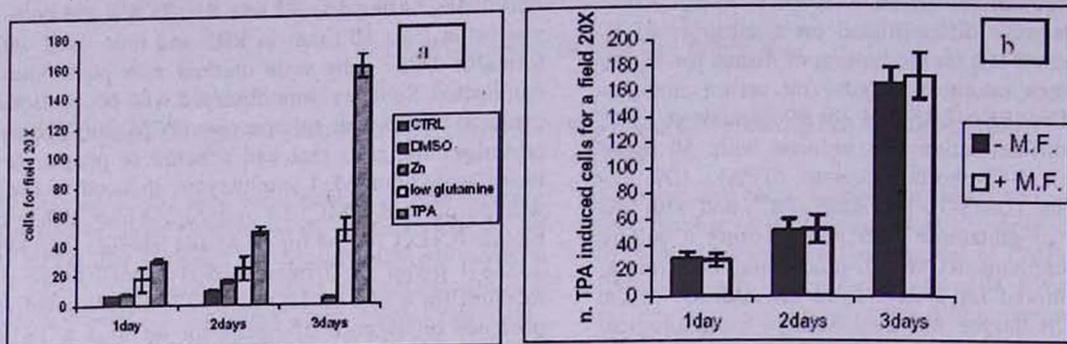


Fig.2. (a) Percentage of differentiated U937 cells after treatment with 50 ng/ml 12-0-tetradecanoil-13-phorbol acetate (TPA), 10% dimethyl sulfoxide (DMSO), 100 mM/L Zn^{++} , and with low concentration of glutamine 0,05 mM/L (using a culture medium not supplemented with L-glutamine). (b) Percentage of differentiated U937 cells after treatment with 50 ng/ml TPA in presence or absence of 6mT static MFs

Differences regarding cellular shape but not adhesion rate were also measured in macrophage differentiated cells in presence of SMFs. Exposure to SMFs altered both cell (U937 cells and lymphocytes) surface expression (i.e. ConA and *Ricinus communis* binding sites, PS) as well as F-actin distribution (Fig.3). Interestingly, when lympho-

cytes were simultaneously induced to apoptosis and exposed to SMFs, the modifications exerted by the apoptotic program were preventing by SMFs exposure: the labeling was similar to those observed for untreated lymphocytes in absence of SMFs (Fig.4).

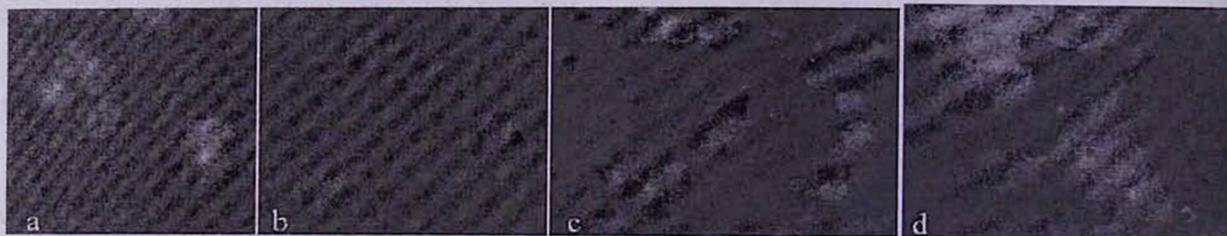


Fig. 3. ConA-FITC binding to undifferentiated (a,b) and differentiated (c,d) U937 cells in presence (b,d) or absence (a,c) of 6mT static MFs. Magnification: 800x

We tested the capability of TPA differentiated U937, in presence or absence of SMFs for 3 days, to phagocytose apoptotic lymphocytes and latex particles. Differentiated U937 cells are very active in the phagocytosis of apoptotic lymphocytes, while the exposure to SMFs reduced, up to 2 h, the number of cells internalizing apoptotic lymphocytes.

However, the phagocytic indices of both exposed and non exposed cells were almost comparable after 3 h of phagocytosis. The reduced rate of recognition, observed at the short time of phagocytosis under SMFs, was not dependent on the inducer used to trigger apoptosis of lymphocytes (Fig.5, 6).

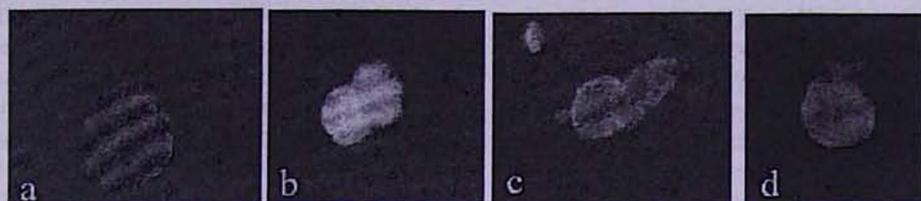


Fig. 4. ConA-FITC binding to normal (a,b) and apoptotic (c,d) lymphocytes in presence (b,d) or absence (a,c) of 6mT static MFs. Magnification: 1400x

In fact, the same results were obtained by using lymphocytes triggered to apoptosis by CHX or puromycin. To verify if this delay was specific for the phagocytosis of apoptotic lymphocytes or was a common alteration of the phagocytic process under SMFs, internalization of latex particles was tested. Indeed, similar data were observed for phagocytosis of latex particles. Therefore, our data

suggest that exposure to SMFs delay the process of phagocytosis. Conversely, if we compare the percentage of cells that are phagocytosing latex particles and the percentage of cells that have latex particles adhering to the cell surfaces, we see that adhesion is favoured under SMFs, in particular at longer time examined.

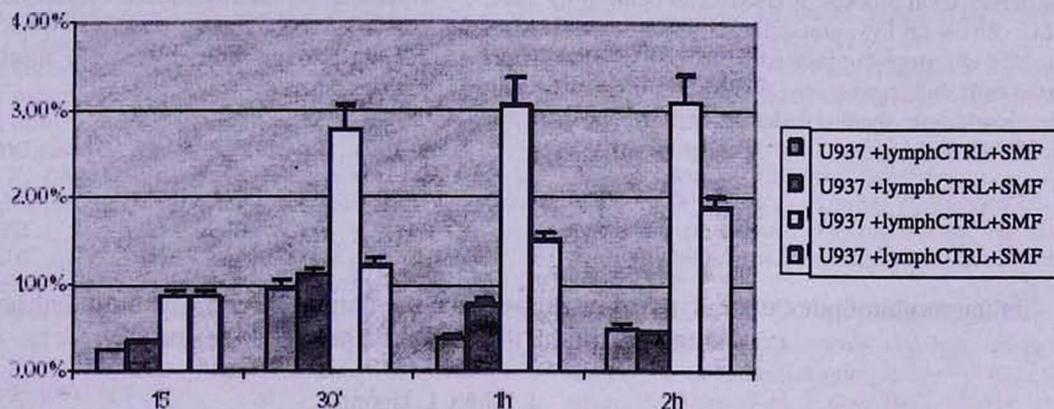


Fig.5. Time course of the percentage of phagocytosis of apoptotic lymphocytes by differentiated U937 cells in presence or absence of 6mT static MFs

Therefore, there is an increase in the percentage of cells that bind but not ingest apoptotic lymphocytes. It appears that SMF exposure favour the adhesion but slow down the efficiency of ingested particles. By using a galactose-mannose solution as inhibitor of phagocytosis, we surprisingly found a diminishing percentage of phagocy-

tosis in the presence of this solution, thus indicating a recognition and a removal partially mediated by lectin like interactions. Moreover, the reduction of the phagocytic activity exerted by the SMFs is not cell type-dependent since we obtained the same results also for HepG2 cells.

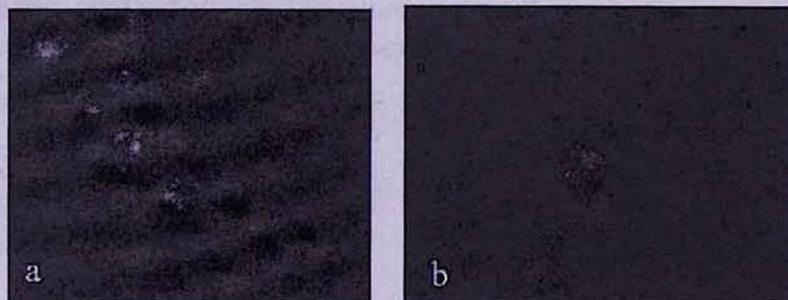


Fig.6. Fluorescent apoptotic lymphocytes phagocytosed after 30 min of coincubation by differentiated U937 cells in absence (a) or presence (b) of 6mT static MFs

Conclusions

In the present paper the effect of 6 mT static MFs on the macrophage differentiation of U937 cells, with respect to degree of differentiation, phagocytic activity, cell surface markers, cell shape and F-actin integrity, has been reported, giving evidence of biological effect of the static MFs exposure.

The most efficient molecule to induce macrophage differentiation of U937 cells, among those tested, has been TPA. Phorbol ester is indeed well known to induce with a high efficacy differentiation of monocytic cells, most likely through interaction with protein kinase C (PKC) [7,9-11, 14, 17, 22].

Our data, conversely, are not in agreement with those of other authors showing that a substrate of fibronectin saturated with BSA induced U937 cells differentiation. Much more controversial are the data regarding the effects of SMFs on the U937 cells differentiation, cell adhesion and phagocytosis. Our data indicate that SMFs influenced the differentiation process of U937 cells induced by TPA, DMSO, Zn⁺⁺ or low glutamine concentration. In fact, static MFs exposure diminished the degree of TPA differentiated cells, but, conversely, not the adhesion to the substrate. In addition, from our data it derives that TPA and

SMFs have not an additive effect on U937 differentiation. SMFs exposure gave rise to other modifications on differentiated U937 cells that were related to: cell surface and shape, F-actin distribution and expression of sugar residues and PS. However, these modifications exerted by static MFs exposure are not directly linked to the differentiative process, since modifications of cell shape, F-actin and plasma membrane have been reported also for cells not under the differentiation process, further supporting the fact that plasma membrane is the primary site for SMFs action. Phagocytosis under static MFs or EMFs has been reported to increase as well as to decrease [20].

We showed a reduction of the phagocytic rate at short time (up to 2 h), that reached control value at the third hour. Phagocytosis is a very complex phenomenon and phagocytosis of apoptotic cells is even more complex, due to the ability to prevent inflammation or immunoresponses [19]. Many consecutive causes can converge and lead to a reduced phagocytic index, like variation of Ca⁺⁺ concentration that modulates cytoskeleton that can affect engulfing capability on one side, while modifications of cell surface can affect binding to apoptotic lymphocytes or latex particles.

Поступила 16.03.04

Էլեկտրամագնիսական դաշտի ազդեցությունը մոնոցիտների մակրոֆագային դիֆերենցման և ապոպտոզային լիմֆոցիտների կլիրենսի վրա

Լ. Դինի, Լ. Աբրո

In vivo պայմաններում ուսումնասիրվել է մարդկային պրոմոնոցիտային U937 բջիջների մակրոֆագերի դիֆերենցման ընթացքը հաստատուն մագնիսական դաշտի ներգործության պայմաններում: Բացահայտ-

վել է դրա բացասական ազդեցությունը բջիջների դիֆերենցման աստիճանի, նրանց ֆագոցիտար ակտիվության, բջջային մակերեսի ցուցիչների և F-ակտինի ամբողջականության վրա:

Влияние электромагнитного излучения на моноцит-макрофагную дифференциацию и клиренс апоптозных лимфоцитов

Л. Дини, Л. Аббро

В экспериментах in vivo проведено исследование процесса дифференциации макрофагов человеческих промоноцитных U937 клеток под воздействием постоянного магнитного поля. Выявлено его отрицательное

влияние на степень дифференциации клеток, их фагоцитарную активность, маркеры клеточной поверхности и целостность F-актина.

References

1. *Bersani F., Marinelli F., Ognibene A., Matteucci A., Checchi S., Santi S., Squarzone S., Maraldi N.M.* Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 18(7): 463-469; 1997.
2. *Blumenthal R.D., Sharkey R.M., Haywood L., Behr T., Goldenberg D.M.* Application of cytokine intervention for improved radio-antibody dose delivery. *Int. J. Cancer*, 7:166-73. 1997.
3. *Bordiushkov I.N., Goroshinskaia I.A., Frantsiants E.M., Tkacheva G.N., Gorlo E.I., Neskubina I.V.* Structural functional changes in lymphocyte and erythrocyte membranes after exposure to alternating magnetic field, *Vopr. Med. Khim.*, 46(1): 72-80; 2000.
4. *Chionna A., Dwikat M., Panzarini E., Carlà E.C., Verri T., Pagliata P., Abbro L., Dini L.* Cell shape and plasma membrane alterations after static magnetic fields exposure, *Eur. J. Histochem.*, 47(4): 2003.
5. *Cho M.R., Thatté H.S., Silvia M.T., Golan D.E.* Transmembrane calcium influx induced by an electric field, *FASEB J.*, 13(6): 677-683; 1999.
6. *Fanelli C., Coppola S., Barone R., Colussi C., Gualandi G., Volpe P., Ghibelli L.* Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca⁺⁺ influx, *ASEB J.*, 13: 95-10; 1999.
7. *Ferriera O.C. Jr., Valansky J.E., Sheridan K., Wayner E.A., Bianco C., Garcia-Pardo A.* Phorbol ester-induced differentiation of U937 cells enhances attachment to fibronectin and distinctly modulates the alpha 5 beta 1 and alpha 4 beta 1 fibronectin receptors, *Exp. Cell Res.*, 193(1): 20-26 1991.
8. *Flipo D., Fournier M., Benquet C., Roux P., Le Boulaire C., Pinsky C., la Bella F.S., Krzysztyniak K.* Increased apoptosis, changes in intracellular Ca²⁺, and functional alteration in lymphocytes and macrophages after in vitro exposure to static magnetic field, *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 54(1): 63-76; 1998.
9. *Hass R., Bartels H., Topley N., Hadam M., Koher, Koheler L., Goppel-Strude M., Resh K.* TPA-induced differentiation and adhesion of U937 cells: changes in ultrastructure, cytoskeletal organization and expression on cell substrate antigens, *Eur. J. Cell Biol.*, 48(2): 282-293 1989.
10. *Hosoya H., Maranouchi T.* Differentiation and dedifferentiation of the human monocyte leukemia cell line U937, *Cell. Struct. Funct.*, 17(5): 263-269; 1992.
11. *Jarvinen M., Ylänne J., Virtanen I.* The effect of differentiation on the integrin expression K562 erythroleukemia cells, *Cell. Biol. Int.*, 17(4):399-407 1993.
12. *Katoh K, Mohri H., Ogawa K., Okubo T.* Human plasma fibronectin mediates adhesion of U937 cells by RGD and CS1, *J. Throm. Thrombolysis*, 5(2): 125-134; 1998.
13. *Koyama Y., Norosetoyoda K., Hirano S., Kobayashi M., Ebihara T., Someki L., Fujisaki H., Irie S.* Type I collagen is a non-adhesive extracellular matrix for macrophages, *Arch. Histol. Cytol.*, 63(1): 71-79; 2000.
14. *Liu M.Y., Wu M.C.* Induction of human monocyte cell line U937 differentiation and CSF-1 production by phorbol ester, *Exp. Hematol.*, 20(8): 974-979; 1992.
15. *Panagopoulos D.J., Messini N., Karabarbounis A., Philippidis A.L., Margaritis L.H.* A mechanism for action of oscillating electric fields on cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 272(3): 634-640; 2000.
16. *Paradisi S., Donelli G., Santini M.T., Straface E., Malorni W.* A 50-Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes, *Bioelectromagnetics*, 14(3): 247-255; 1993.
17. *Roth P., Polin R.A.* Induction of monocytic cell adherence to matrix-bound fibronectin by phorbol ester, *J. Clin. Lab. Immunol.*, 37(2): 51-63; 1992.
18. *Santoro N., Iasi A., Pozzi D., Pasquali E., Serafino A., Grimaldi S.* Effect of extremely low frequency (ELF) magnetic field exposure on morphological and biophysical properties of human lymphoid cell line, *Biochem. Biophys. Acta*, 1357(3): 281-290; 1997.
19. *Savill J., Dransfield I., Gregory C., Haslett C.* A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immuneresponses, *Nat. Rev. Immunol.*, 2(12): 965-975; 2002.
20. *Simko M., Droste S., Kriehuber R., Weiss D.G.* Stimulation of phagocytosis and free radical production in murine macrophages by 50 Hz electromagnetic fields, *Eur. J. Cell Biol.*, 80(8):562-566; 2001.
21. *Somosy Z.* Radiation response of cell organelles, *Review, Micron*, 31: 165-181; 1999.
22. *Takada Y., Hachiya M., Osawa Y., Hasegawa Y., Ando K., Kobayashi Y., Akashi M.* 12-O-teradecanoylphorbol-13-acetate induced apoptosis is mediated by tumor necrosis factor alpha in human monocyte U937 cells, *J. Biol. Chem.*, 274(40): 28286-28292; 1999.
23. *Tao Q., Henderson A.* EMF induces differentiation in HL-60 cells, *J. Cell. Biochem.*, 73(2): 212-217; 1999.
24. *Thompson C.J., Yang Y.S., Anderson V., Wood A.W.* A cooperative model for Ca⁽⁺⁺⁺⁾ efflux windowing from cell membranes exposed to electromagnetic radiation, *Bioelectromagnetics*, 21(6): 455-464; 2000.

Влияние морфологических факторов на результаты лечения внутрипротокового рака молочной железы

А.М. Галстян, Т.Г. Ованесбекова, М.Д. Костанян

НЦО им. В.А. Фанарджяна МЗ РА

375052 Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76

Ключевые слова: внутрипротоковый рак молочной железы, органосохраняющие операции, морфологические факторы

Благодаря выявлению характерного маммографического признака – наличию микрокальцификатов в молочной железе и развитию маммографического скрининга с каждым годом увеличивается удельный вес первичных больных с внутрипротоковым раком (протоковый рак *in situ*) молочной железы (ВПРМЖ).

Однако несмотря на успехи в диагностике, некоторые вопросы лечения этого заболевания остаются нерешенными. Относительно применяемых радикальных мастэктомий (РМЭ) и органосохраняющих операций (ОСО) мнения большинства авторов расходятся. Долгие годы РМЭ считалась «золотым стандартом» лечения ВПРМЖ, после которой наблюдалась низкая частота показателей местного рецидивирования (1.4%) и смертности (0.59–3%) [4]. Глубокое изучение морфологических особенностей ВПРМЖ, а также возможность диагностики заболевания еще в доклинической фазе (субклинические формы) вынуждают пересмотреть схемы лечения. Во многих случаях мастэктомия считается «сверхлечением» (*overtreatment*), и предпочтение отдается ОСО [6].

Отрицательной стороной ОСО является развитие местных рецидивов, которые, согласно данным различных авторов, составляет 8–63% [5]. При этом считается, что в половине случаев местные рецидивы имеют характер инфильтрирующего рака, что значительно влияет на прогноз заболевания [8]. По данным Mirza N.Q. [7], показатель местного рецидивирования после ОСО по поводу внутрипротоковых и ранних инвазивных форм РМЖ почти одинаков (13 и 9% соответственно), однако интервал развития значительно длиннее у больных с ВПРМЖ (9–10 и 5 лет соответственно) [7].

В настоящее время прогнозирование местных рецидивов после ОСО по поводу ВПРМЖ является предметом научных исследований. Основной детерминантой его развития считается ширина краев экцизии (*surgical margin width*), так как предполагается,

что адьювантная лучевая терапия не компенсирует неадекватные границы резекции [3]. О других прогностических факторах: возраст больных, наличие выделений из соска, размеры опухоли, наличие комедонекроза (Van Nuys прогностический индекс) данные литературы разноречивы.

Материал и методы

Нами изучено влияние 6 морфологических факторов (гистологический вариант опухоли, наличие микроинвазивного компонента, гистологическая степень злокачественности и митотической активности клеток опухоли, наличие лимфоидноклеточной инфильтрации стромы и число пораженных протоков) на частоту развития местных рецидивов у 32 больных с ВПРМЖ, получавших лечение в Национальном центре онкологии в период с 1982 по 2002г. (табл. 1). Статистическая обработка полученных данных проводилась методом хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square).

Средний возраст больных составил 46.33 ± 10.1 , примерно в 2 раза чаще отмечалось поражение правой молочной железы (65.6 против 34.4%).

Результаты и обсуждение

Из 32 больных с ВПРМЖ после ОСО местные рецидивы констатированы в 5 случаях (15.6%). При этом в 2 наблюдениях местные рецидивы имели характер инфильтрирующего рака и протекали с активным метастазированием в подмышечные лимфатические узлы. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости после ОСО составил 80%, а 5-летней общей выживаемости – 93.3%.

Из многочисленных классификаций ВПРМЖ в нашей клинике применяется классификация Н.А. Кра-

вевского [5], согласно которой выделяют 4 гистологических варианта ВПРМЖ: омеокарцинома, криврозная, папиллярная и солидная [2].

Согласно полученным данным, ОСО наиболее часто подвергались больные с комедо- и папиллярны-

ми формами (31.25 и 37.5% соответственно), местное рецидивирование наиболее часто отмечалось в подгруппе с комедо- (40%) и криврозными (25%) вариантами ($p=0.043$).

Таблица

Влияние морфологических факторов на частоту местного рецидивирования после ОСО по поводу ВПРМЖ

Морфологический фактор	Число больных, n = 32		Число местных рецидивов, n = 5		P
	n	%	n	%	
Гистологический вариант					0.043
комедокарцинома	10	31.2	4	40	
кривриформная	4	12.5	1	25	
папиллярная	12	37.5	—	—	
солидная	6	18.8	—	—	
Микроинвазивный компонент					0.39
присутствовал	8	25	2	25	
отсутствовал	24	75	3	12.5	
Гистологическая степень злокачественности					0.018
I	7	21.9	—	—	
II	16	50	1	6.25	
III	9	28.1	4	44.4	
Уровень митотической активности опухоли					0.007
низкая	11	34.4	—	—	
средняя	13	40.6	1	7.7	
высокая	8	25	4	50	
Лимфоидноклеточная инфильтрация стромы					0.035
имелась	17	53.1	—	—	
не имелась	15	46.8	5	33.3	
Число пораженных протоков					0.0456
1	19	28.1	—	—	
2	13	40.6	—	—	
3	8	25	4	50	
4	2	6.3	1	50	

Микроинвазивный компонент (микроинвазией считается распространение опухолевых клеток за пределы базальной мембраны в окружающую ткань с фокусом не более 0,1 см в наибольшем размере) присутствовал у 25% (8/32) больных, подвергшихся ОСО. Местные рецидивы в 2 раза чаще отмечались в этой группе больных, по сравнению с больными без микроинвазивного компонента (25 против 12,5%), хотя статистически достоверной разницы между этими 2 группами не выявлено ($p=0.39$).

Оценка гистологической степени злокачественности (grade) при ВПРМЖ несколько отличается от традиционной системы Bloom-Richardson и определяется в основном строением и размером ядер опухолевых

клеток. При этом выделяют три степени злокачественности:

I степень – мономорфные ядра с мелкодисперсным хроматином, малочисленными ядрышками, диаметр ядер опухолевых клеток соответствует 1,5–2 диаметрам эритроцита;

II степень – промежуточная характеристика между I и III степенями;

III степень – ядра опухолевых клеток с выраженным полиморфизмом, грубым рисунком хроматина, множественными ядрышками, величина ядер равна примерно 2,5 диаметрам эритроцита [1].

В нашем исследовании больные со II степенью злокачественности почти в 2 раза преобладают над

другими группами, местные же рецидивы больше отмечались в группе больных с III степенью гистологической злокачественности (44.4%, $p=0.018$).

При ВПРМЖ митотическая активность в отличие

от системы Bloom-Richardson определяется как отдельный морфологический маркер путем подсчетов митозов в 10 полях зрения при увеличении 10 HPF (HPF-High Power Field размер 0.274ммЛ): низкая – от 0 до 9 митозов, средняя – от 10 до 19, высокая – 20 и более фигур митоза. В нашем исследовании ОСО подвергались в основном больные с низкой и средней митотической активностью клеток опухоли (40.6 и 39.4% соответственно), и местные рецидивы наиболее часто наблюдались у больных с высокой митотической активностью (50%, $p=0.007$).

Как видно из таблицы, среди больных с ВПРМЖ, подвергшихся ОСО, наиболее часто выявлялось поражение 1 (28.1%) и 2 (40.6%) протоков, и в этих груп-

пах развития местного рецидива не отмечалось, зато у половины больных с поражением 3 и 4 протоков констатировалось развитие рецидивов ($p=0.00456$).

Лимфоидноклеточная инфильтрация стромы встречалась у более половины больных (53.1%), и в этой подгруппе рецидива не наблюдалось, в то время как в другой процент местного рецидивирования составил 33.3, что дало возможность предположить благоприятность прогноза заболевания при наличии данного фактора ($p=0.035$).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что при ВПРМЖ на показатель местного рецидивирования после ОСО статистически достоверное влияние имеют следующие морфологические факторы: гистологический вариант, степень злокачественности и митотической активности клеток опухоли, количество пораженных протоков, лимфоидноклеточная инфильтрация стромы.

Поступила 09,09,04

Մորֆոլոգիական գործոնների ազդեցությունը կրծքագեղձի ներծորանային քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքների վրա

Ն.Ս. Գալստյան, Տ.Գ. Հովհանեսբեկովա, Մ.Դ. Կոստանյան

Վերլուծված է 1982-2002 թթ. ժամանակահատվածում ՀՀ ԱԿ ՈՒԱԿ-ում կրծքագեղձի ներծորանային քաղցկեղով 32 հիվանդների մոտ կատարված օրգանապահպան վիրահատություններից հետո ուռուցքի տեղային կրկնողության գործակիցը՝ կախված 6 մորֆոլոգիական գործոններից, որոնցից վիճակագրորեն

հավաստի ներգործություն են ունեցել ուռուցքի հյուսվածաբանական տարրերակը (կոմեդոկարցինոմա), չարորակության աստիճանը, միտոտիկ ակտիվության մակարդակը, 3 և ավել ախտահարված ծորանների առկայությունը, ստրոմայի լիմֆոիդ բջջային ինֆիլտրացիան:

The influence of morphological factors on the treatment results of patients with breast intraductal carcinoma

H.M. Galstyan, T.G. Hovhannesbekova, M.D. Kostanyan

The treatment results of 32 patients with intraductal carcinoma of the breast after breast-conserving operations have been analyzed. On the frequency of local recurrence from a statistically reliable influence had the histological

form of the tumour (comedocarcinoma), grade and mitotic activity, the presence of 3 and more affected ducts, stroma's lymphoid-cell infiltration.

Լիտերատուրա

1. *Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А.* Патология молочной железы. СПб, 2003.
2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека (под ред. Н.А.Краевского), т.2. М., 1993.
3. *Chan K.C. et al.* Cancer, 2001 Jan 1; 91(1): 9-16.
4. *Fentiman I.S.* Acta Oncol., 1989; 28(6): 923-6.
5. *Fonseca R. et al.* Annals of Internal Medicine 1, December 1997. 127:1013-1022.
6. *Hepp R. et al.* Rev. Med. Chil., 1999 Nov;127(11):1345-50.
7. *Mirza N.Q. et al.* Ann. Surg. Oncol., 2000 Oct; 7(9): 656-64.
8. *Westenberg A.H. et al.* Ned. Tijdschr. Geneesk., 2003 Nov. 1; 147(44): 2157-61.

Пневмоцистоз у больных с заболеваниями системы крови

С.С. Дагбашян, М.А. Меймарян

Гематологический научный центр им. проф. Р.О. Еоляна, Национальный институт здравоохранения

375014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7

Ключевые слова: *Pneumocystis carinii*, пневмоцистоз, гемобластозы, дыхательная недостаточность, иммуноферментный анализ

За последние десятилетия наблюдается рост клинически значимых заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, то есть микробами с низким для человека уровнем патогенности, которые проявляют патогенные свойства только в определенных условиях угнетения естественной резистентности организма [3,4].

Главными факторами роста спровоцированных ими так называемых «оппортунистических» инфекций являются:

1) снижение уровня естественной иммунологической резистентности населения из-за ухудшения экологической обстановки;

2) расширение масштабов медицинского оперативного вмешательства, использование диагностической и лечебной аппаратуры, допускающей вмешательство внутрь организма и создающей угрозу дополнительного инфицирования;

3) использование иммуносупрессоров, гормонов, цитостатических средств и других медикаментов, ослабляющих иммунную систему человека;

4) рост заболеваемости СПИДом, раком, сахарным диабетом и другими болезнями, сопровождающимися выраженными иммунологическими нарушениями [2].

Pneumocystis carinii (РС) относится к условно-патогенным возбудителям. Это внеклеточный паразит со строгим тропизмом к легочной ткани, поражающий пневмоциты I и II порядка. Тяжелые пневмонии, вызываемые РС, в основном возникают у лиц с признаками значительного угнетения иммунной системы, в частности, у ослабленных, недоношенных новорожденных, при врожденных агаммаглобулинемиях, СПИДе, а также при применении иммуносупрессивной терапии при злокачественных новообразованиях, коллагенозах, лимфопролиферативных и гематологических заболеваниях, коллагенозах, трансплантации органов и пр. [2,6,7].

Основные исследования, посвященные РС-пневмонии, выполнены среди больных СПИДом, 60% которых переносят эту инфекцию [5]. Значительно меньше сообщений о течении РС-пневмонии у больных с патологией системы крови. По данным зарубеж-

ных авторов, инфекция, вызванная РС, ежегодно наблюдается у 2% больных острыми лейкозами [7], 0,5% – хроническими лейкозами, 0,4% – лимфогранулематозом [8], при отдельных формах гемобластозов ее частота достигает 24% [3]. По данным Комитета здравоохранения г. Москвы, пневмоцистной пневмонией заболевают 49% лиц с гемобластозами (1999).

Актуальность настоящей проблемы продиктована тем, что в нашей стране практически врачам-гематологам плохо известна эта инфекция; в Гематологическом научном центре исследование на пневмоцистоз не только не входит в число обязательных тестов, но и вообще не проводится.

Цель данного сообщения – анализ клинической картины, течения и иммунодиагностика пневмоцистной пневмонии у наблюдавшихся больных с заболеваниями системы крови, а также ознакомление врачей с особенностями у гематологических больных, возможностях диагностики ее в нашей стране.

Материал и методы

В исследование включили 45 больных (31 взрослый и 14 детей), поступивших в Гематологический центр за период с сентября 2002 г. по сентябрь 2003г. с различными заболеваниями системы крови в возрасте от 15 до 68 лет: 18 – лимфопролиферативные заболевания различной степени злокачественности, 5 – острые апластические анемии, 10 – острые миелоидные лейкозы, 8 – хронический миелолейкоз, 4 – рефрактерная анемия с избытком бластов.

Проведено серологическое исследование (IgG и IgM) на маркеры пневмоцистоза методом иммуноферментного анализа (ИФА, РЭМА=ELISA) при помощи диагностической тест-системы «ПневмоцистоСкрин», выпускаемой Российско-Британским ЗАО «Ниар Медик+». Для выявления пневмоцистоза у пациентов с депрессией кроветворения целесообразно определять наличие специфических антител класса IgM или сероконверсию в парных сыворотках.

Результаты и обсуждение

Общее количество инфицированных РС среди обследованных гематологических больных составило $68,9\% \pm 6,9$ (31 человек). Антитела класса IgG были обнаружены в 28 случаях ($62,2\% \pm 7,2\%$) в разведении 1:20 (низкий диагностический титр) и в 9 случаях ($20\% \pm 5,9\%$) – в разведении 1:200 (средний диагностический титр). Выявление только IgG в сыворотке крови в различных концентрациях говорит о наличии контактов с инфекцией в различное время, поэтому для нас интерес представлял факт выявления IgM у этих больных. В 18 случаях ($40\% \pm 7,3\%$) были выявлены антитела класса IgM в низких титрах и в 4 ($8,9\% \pm 4,2\%$) – в средних титрах. Мы имели возможность ретроспективно изучить клинические проявления у серопозитивных лиц, что дает нам возможность предположить значимость пневмоцист в легочных патологиях у сероположительных лиц. Это совпадает с данными других исследователей проблемы латентной и субклинической форм пневмоцистоза.

Таким образом, серологическая разведка установила факт наличия антител к РС у исследованных лиц с заболеваниями системы крови. Не выявлено специфических проявлений, характерных для пневмоцистной пневмонии: клиническая симптоматика была разнообразной и определялась либо течением основного заболевания, либо присоединившейся конкурентной инфекцией.

Итак, сплошное обследование на пневмоцистоз больных гематологического стационара показало, что инфицированность пневмоцистами среди гематологических больных достаточно высокая. Более того, у ряда больных выявлены специфические антипневмоцистные антитела класса IgM, свидетельствующие о первичном инфицировании или острой фазе заболевания. Столь высокая заболеваемость пациентов гематологических стационаров объясняется, с одной стороны, тем, что обследовали в основном больных реанимационного отделения, с другой – отсутствием в стационаре протокола профилактики пневмоцистной инфекции. Каковы основные факторы риска, способствующие манифестации пневмоцистной инфекции?

Диагноз основного заболевания рассматривается как фактор риска, поскольку определяет глубину и характер иммуносупрессии. Основной иммунный дефект, способствующий развитию пневмоцистной инфекции, – это уменьшение количества CD4+ -клеток

(Т-хелперов) [7]. Поражение Т-клеточного звена иммунитета свойственно лимфопролиферативным заболеваниям, при которых и встречается чаще пневмоцистная пневмония [3]. В наших наблюдениях мы не выявили преобладания каких-либо определенных форм гемобластозов среди инфицированных пневмоцистами, что можно объяснить малым числом наблюдений. Помимо основного заболевания, большую роль в генезе пневмоцистной инфекции играет иммуносупрессивная терапия. Характер и интенсивность иммуносупрессивной терапии в большей степени определяют риск возникновения пневмоцистной пневмонии, чем нозологическая форма.

В целом наличие в анамнезе факторов риска позволяет заподозрить у больного пневмоцистную инфекцию, но решающая роль в установлении диагноза принадлежит анализу клинической картины заболевания и прямому выявлению возбудителя в мокроте, трахеальной слизи, бронхоальвеолярном лаваже. Другой сывороточный маркер – антипневмоцистные антитела классов иммуноглобулинов G и M. Выявление их может укрепить подозрения в пользу пневмоцистной инфекции либо подтвердить ее при одновременном обнаружении возбудителей пневмоцист. Однако отсутствие антипневмоцистных антител, особенно у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, не исключает диагноза пневмоцистной пневмонии.

Таким образом, мы пришли к следующим выводам:

1. Больные с лимфопролиферативными заболеваниями, гемобластозами, у которых имеются признаки инфекционного поражения легких, резистентного к традиционной антибактериальной и противогрибковой терапии, должны пройти обследование на пневмоцистоз.

2. Клиническая и рентгенологическая картина пневмоцистной пневмонии неспецифична и многообразна. Обнаружение у больного гемобластозом другой возможной причины поражения легких, в том числе подтвержденной морфологически, не должно служить поводом для прекращения обследования на пневмоцистоз.

3. Диагностика и терапия пневмоцистной пневмонии должны быть начаты как можно раньше.

4. Необходимо включить в протокол лечения больных, относящихся к группе риска, мероприятия по профилактике пневмоцистной инфекции, определение содержания CD4+ -клеток.

Поступила 06.10.04

Պնեւմոցիստոզը արյան համակարգի հիվանդություններով հիվանդների մոտ

Ս.Ս. Դաղբաշյան, Մ.Ա. Մեյմարյան

Արյան համակարգի հիվանդություններով 45 հիվանդների շնորհիվ հետազոտությունը այնպիսի օպորտունիստական վարակի վերաբերյալ ինչպիսին

պնեւմոցիստոզն է, հայտնաբերել է հակապնեւմոցիստային հակամարմիններ (IgG և IgM):

Pneumocystosis in patients with hematological diseases

S.S. Dagbashyan, M.A. Meymaryan

The serological study of blood from 45 patients with hemoblastoses revealed their rather common association

with active forms of the opportunistic infections, such as *P.carinii*.

Литература

1. Пневмоцистоз – эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации комитета здравоохранения г.Москвы № 48, М., 1999, 17с.
2. Рекалова Е.М. Пневмоцистоз в пульмонологии. Акт. вопросы фтизиатр. Киев, 2000, с. 26.
3. Huges W.T. Infect. Med., 1996, v. 13, p. 861.
4. Hughes W.T. N.Engl.J.Med., 1997, v.297, p.1381.
5. Haverkos H.W. Am. J. Med., 1984, 76: 501.
6. Leoung G.S., Hopewell P.C. Am.rev.resp.dis. The AIDS knowledge base. 1994.
7. Moriuchi Y., Kamihira S., Satoh T. et al. Rinsho Ketsueki, 1990, v. 31, p. 1818.
8. Walzer P.D., Peari D.P., Krogstad D.J. et al. Nat. Cancer Inst., Monogr.,1976, 43, p. 55.

Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

Н. М. Оганесян, Ш. М. Петросян

Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА

375108, Ереван, Давидашен, п/я 25

Ключевые слова: Чернобыльская АЭС, ликвидаторы, доза внешнего облучения, сердечно-сосудистая система, электрокардиографические нарушения, велоэргометрия, гемодинамика, липидный обмен, коагуляционно-антикоагуляционная система, иммунная система

Жители Армении (около 3000), которые принимали участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, получили разные дозы ионизирующего излучения и с 1986 г. находятся под диспансерным наблюдением в НЦРМО. С помощью трехэтапной системы наблюдения (диспансер-стационар-реабилитация), разработанной в центре, выявлена повышенная заболеваемость среди этих лиц, наибольший процент составили заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС).

У большинства исследователей не вызывает сомнения тот факт, что ионизирующее излучение оказывает воздействие на ССС, однако характер этого воздействия до сих пор является предметом дискуссии. Известно, что ССС, наряду с нервной, принимает непосредственное участие в реакции на воздействие ионизирующей радиации (ИР) комплексом функциональных сдвигов, приспособляющих и адаптирующих организм к изменившимся условиям функционирования, основным признаком которого является развитие синдрома нейроциркуляторной дистонии (НЦД) [7].

Существуют многочисленные исследования функциональных изменений ССС при лучевых воздействиях, которые привели к весьма разноречивым суждениям о радиочувствительности миокарда. В литературе существуют данные, которые указывают на неоднородность (волнообразность) различных отклонений физиологических показателей функционального состояния ССС после лучевого воздействия в различные сроки [10]. Нет единого мнения и по вопросу о функциональном состоянии ССС в отдаленные сроки после лучевого воздействия [4].

Известно, что к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний относят гиперхолестеринемию и другие нарушения липидного обмена, а также

нарушения системы гемостаза и иммунологических свойств крови [13–17]. Патологические изменения кардиоваскулярной системы при экспозиции ИР в пределе 1 Зв полностью неясны. Клиническое исследование радиационно-индуцированных склерозов кардиоваскулярной системы достаточно сложно. Очевидные ухудшения кардиоваскулярной и нервной систем проявляются лишь через 8–10 и более лет после экспозиции [19].

Целью настоящей работы явилось изучение заболеваемости ССС у жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Материал и методы

Работа основана на динамическом многолетнем изучении состояния ССС у 2200 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) с 1986 по 2002 г. Под наблюдением нашего центра находились лица в возрасте 18–76 лет. Полученные дозы внешнего облучения (ДВО), согласно документам, были в пределах 25 сГр . В зависимости от полученной ДВО больные были подразделены на 3 группы: I – до 10 сГр (23%), II – $11–20 \text{ сГр}$ (22,1%) и III – выше 20 сГр (19,8%). Послеаварийные годы исследования в хронологическом аспекте подразделили на 3 периода: первый (начальный) – включает данные клинического исследования за 1987–1990 г., второй период – 1991–1995 г. и третий (отдаленный) – 1996–2002 г.

Для сравнения полученных данных в исследовании были включены 2 контрольные группы: I – составили 30 практически здоровых нетренированных мужчин из общей популяции и II – 22 необлученных больных мужчин из НИИ кардиологии с аналогичными патоло-

группами СССР (средний возраст в обеих группах соответствовал возрасту исследуемых когорт).

Клиническое обследование включало тщательно собранный анамнез, осмотр узких специалистов, комплекс необходимых клинико-лабораторных исследований. Инструментальное исследование СССР включало электрокардиографию (ЭКГ), велоэргометрию (ВЭМ), эхокардиографию, радионуклидную сцинтиграфию и др. ЭКГ исследование проводили по общепринятой методике в состоянии покоя, на электрокардиографе ЭК1Г-03М2, ВЭМ исследование – по унифицированной методике, разработанной ВОЗ [1], на велоэргометре Monark Ergonomic 839E в положении сидя. ЭКГ записывали в 12 общепринятых отведениях на аппарате Auto Cardiner FCP-2101 (Fukuda Denshi, США).

Результаты и обсуждение

Изучение заболеваемости ЛПА показало, что за

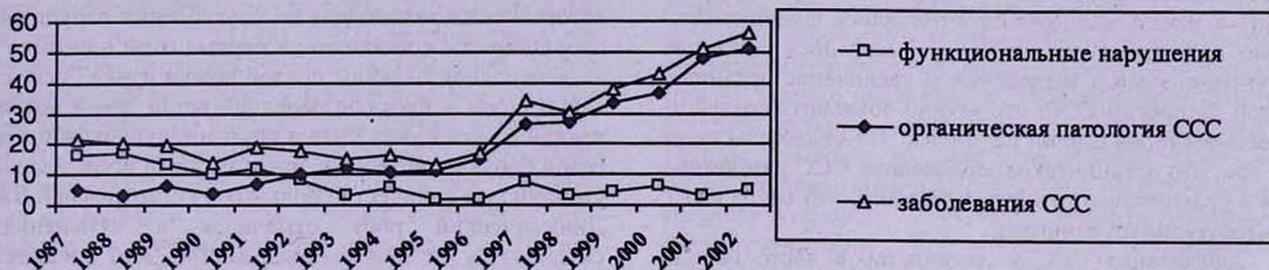


Рис. 1. Динамика и структура заболеваемости СССР у ЛПА на ЧАЭС, %

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод, что в первые годы исследования выявленные заболевания СССР, которые, в основном, выражались в виде функциональных нарушений, были связаны с хроническим психоэмоциональным напряжением, радиофобией, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ослаблением антиоксидантной (АО) системы.

Отмеченный спад патологии во втором периоде наблюдения можно объяснить примененными лечебными мероприятиями, где важное место занимали антиоксидантные препараты, которые способствовали активации адаптивных механизмов и АО системы, замедлению роста СС заболеваний. Больные, у которых в начальном периоде исследования выявлялись функциональные изменения, с течением времени приобретали заболевания СССР органического характера.

В анализе причинности заболеваемости важное значение придается дозовой зависимости (рис.2). При сопоставлении полученных данных с результатами заболеваемости СССР установлено, что первое место занимают лица, которые участвовали в ликвидацион-

ных работах в 1986г. (51,8%), второе – в 1987г. (35,2%) и третье место – больные, которые находились в зоне аварии в 1988г. (13%). Эти данные с большой достоверностью свидетельствуют о косвенной зависимости патологии СССР от полученной ДВО и совпадают с данными литературы [3, 19], в частности с результатами, полученными в Медицинском радиологическом научном центре (г. Обнинск), о средней дозе облучения ликвидаторов (1986г. – 16,7 *сГр*, 1987г. – 8,5 *сГр* и 1988г. – 3,1 *сГр*). Таким образом, можно считать, что заболевания СССР в основном выявляются у тех лиц, которые участвовали в ликвидационных работах в 1986–1987гг.

В начальном периоде ЛПА с патологией СССР находились в относительно молодом возрасте – от 31 до 50 лет и у них преобладали функциональные изменения. Во втором периоде был отмечен рост органической патологии и снижение процента функциональных нарушений. Основное количество больных приходилось на ту же возрастную группу, однако выявлен некоторый рост количества больных в группе

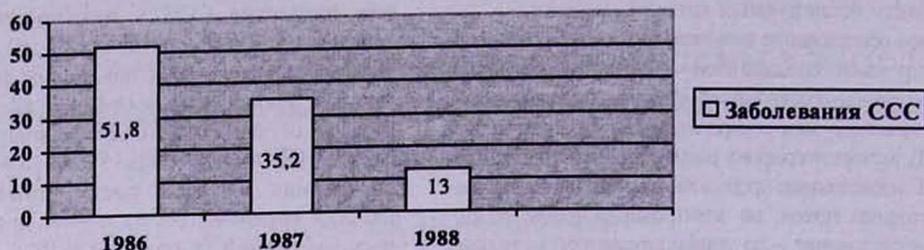


Рис. 2. Зависимость заболеваний ССС от года пребывания в зоне ЧАЭС, %

выше 50 лет. Показатели заболеваемости за эти два периода изменились за счет изменений структуры заболеваемости ССС в сторону уменьшения функциональных нарушений и увеличения органической патологии. Поэтому очевидно, что рост органической патологии за этот период связан не только с возрастным фактором. В связи с этим можно предположить, что с течением времени в той же возрастной группе (31–50 лет) в начальном периоде отмечались функциональные нарушения, во втором – выявлялось снижение функциональных нарушений и увеличение органической патологии ССС, что можно объяснить воздействием факторов аварии на ЧАЭС. Это свидетельствует о том, что органические заболевания ССС развиваются в сравнительно молодом возрасте, что совпадает с литературными данными.

Заболевания ССС у ликвидаторов часто носили атипичный характер, клинические проявления были более смазанные. Особенности клинических проявлений ИБС являются относительная редкость типичной стенокардии напряжения, преобладание аритмических форм и сердечной недостаточности. В первые годы наблюдения органические заболевания протекали более легко. Больные с диагнозом ИБС в основном выявлялись с помощью нагрузочных проб, ГВ протекала с I степенью тяжести с редкими кризами на фоне нормальных или не очень высоких уровней АД без недостаточности кровообращения. В дальнейшем отмечалось утяжеление течения органических заболеваний, которые часто обострялись и трудно поддавались ремиссии. Возросло число больных с комбинированными заболеваниями ССС и разными степенями недостаточности кровообращения. Почти у всех больных с заболеваниями ССС был выраженный нервный фон.

В общей когорте ЛПА ЭКГ исследования свидетельствуют о прогрессировании заболеваний. В динамике уменьшалось число больных с синусовым ритмом и увеличивалось количество больных с нарушением автоматизма. В начальный период в структуре нарушений автоматизма превалировала брадикардия, которая свидетельствует об активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. В дальнейшем брадикардия уменьшалась, уступая место тахи-

кардии, что свидетельствует о более выраженных симпатических эффектах. По данным литературы [12], нарушения вегетативной регуляции приводят к снижению адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы, что может повысить риск возникновения сердечно-сосудистой патологии у облученных.

Нарастали нарушения возбудимости и функции проводимости, вследствие чего произошли изменения, которые свидетельствуют об усугублении нарушений проводимости в динамике: в первые годы они были в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса, а в дальнейшем – блокады передней ветви левой ножки, правой ножки пучка Гиса и внутрижелудочковой очаговой блокады. В течение всего периода исследования увеличилось количество больных с гипертрофией ЛЖ. Динамический рост отмечался в изменениях, связанных с питанием миокарда ЛЖ. Этот показатель также претерпевал структурные изменения: в первые два периода исследования он был обусловлен в основном гипоксией миокарда, в отдаленном – в большинстве случаев связан с понижением и нарушением коронарного кровообращения ЛЖ. В динамике увеличилось число больных с рубцовыми изменениями ЛЖ.

Выявленные динамические изменения результатов ВЭМ исследований свидетельствовали об изменении функционального состояния ССС ЛПА (рис.3). Данные ВЭМ исследований общей когорты ликвидаторов в начальном периоде свидетельствовали о хорошо сохранных инотропной функции сердечной мышцы и коронарного резерва, высоком уровне метаболизма и эффективной работе сердца. Во втором периоде, несмотря на сохранение инотропной функции, высокий уровень метаболизма и высокую эффективность работы сердца, отмечалось достоверное снижение «двойного произведения» (ДП), что указывает на наличие коронарной патологии или возможное развитие ее впоследствии, даже в случаях, когда при физической нагрузке изменения сегмента ST, указывающие на ишемию миокарда, отсутствуют [1, 2].

В отдаленном периоде выявлялось достоверное снижение максимальной физической переносимости сердца, что при ВЭМ нагрузке является основным

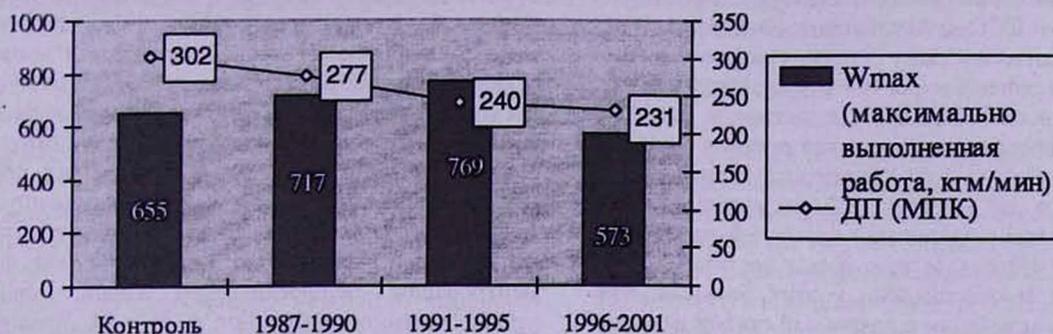


Рис. 3. Динамические изменения параметров W_{max} и ДП

количественным показателем функционального состояния сердца, его инотропной силы, степени выраженности ишемии миокарда. В литературе существуют данные о том, что с повышением степени коронарного атеросклероза переносимость нагрузок постепенно снижается [1, 2, 11, 18]. В этом периоде также достоверно уменьшались уровень метаболизма, эффективность работы сердца и миокардиальное потребление кислорода. Из литературных данных известно [1, 2], что при физической нагрузке имеется прямая зависимость между приростом максимального потребления кислорода и функциональным состоянием организма и его физической переносимостью. Любое снижение функциональной способности ССС вызывает уменьшение прироста максимального потребления кислорода.

Тип реагирования сердца на физическую нагрузку

как в норме, так и патологии является одним из четких показателей способности миокарда компенсировать работу сердца в условиях нарушенного коронарного кровообращения [1, 5, 6, 8]. В течение всех трех периодов исследования в общей когорте ЛПА основным гемодинамическим типом реагирования сердца на физическую нагрузку являлся нормокинетический (рис.4). Однако последний в количественном аспекте отставал во всех периодах от показателя контрольной группы, которую составили практически здоровые люди. Наличие нормокинетического типа реакции на нагрузку указывает на удовлетворительное функциональное состояние [1]. В когорте ЛПА отклонения от нормокинетического типа встречались чаще, чем в контрольной группе, причем в начальном периоде они чаще отмечались в виде гипокинетического типа, а в отдаленном – в виде гиперкинетического.

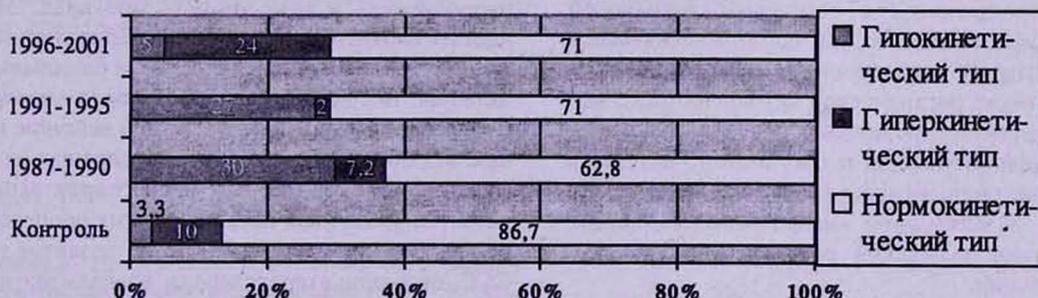


Рис. 4. Изменение гемодинамических типов реагирования сердца в течение послеварийного периода

Гипокинетический тип реагирования в начальном периоде выявлялся у больных с НЦД, причиной которого, по данным литературы, является снижение периферического сосудистого сопротивления, что влечет за собой компенсаторное повышение ударного и минутного объемов кровообращения, недостаточное,

однако, для поддержания системного АД на нормальном уровне. Предполагается, что эти нарушения обусловлены понижением активности симпатико-адреналовой системы и возрастанием тонуса блуждающего нерва [9].

Отдаленный период соответствует росту органической патологии ССС, и увеличение количества больных с гиперкинетическим типом связывается, по-видимому, с усиленным ростом атеросклеротических изменений во всем организме и, в частности, в ССС. В этом случае гиперкинетический тип реакции осуществлялся в основном за счет неадекватно повышенного систолического АД к физическим нагрузкам. Гиперкинетический тип реакции при органических изменениях ССС [6] свидетельствует о еще достаточном гемодинамическом обеспечении у этих больных, возможно за счет активации в начальной стадии недостаточности кровообращения симпатико-адреналовой системы с увеличением ударного выброса и ЧСС. Однако при ИБС во время физической нагрузки у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики, по сравнению с нормокинетическим, ударный выброс возрастает в меньшей степени и минутный объем поддерживается в основном за счет тахикардии, что является следствием снижения сократительной способности миокарда.

Если в первом и втором периодах исследования нормокинетическая реакция выявлялась в основном при высокой толерантности сердца к нагрузке, то в отдаленном периоде наполовину уменьшилось количество больных с нормокинетической реакцией с высоким уровнем толерантности сердца за счет увеличения больных с нормокинетической реакцией со средним уровнем толерантности сердца, что является признаком уменьшения инотропной функции сердечной мышцы.

Таким образом, выявленные изменения при ВЭМ исследовании дают возможность предположить, что отклонения в начальном периоде исследования обусловлены нарушением нейрогуморальной регуляции ССС с понижением активности симпатико-адреналовой системы и возрастанием тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В отдаленном периоде, при росте органической патологии ССС, выявленные отклонения, возможно, обусловлены изменениями сердечной мышцы и сосудистой системы в целом, а также уменьшением тонуса парасимпатического отдела и активацией симпатико-адреналового звена вегетативной нервной системы в нейрогуморальной регуляции.

Клинико-лабораторное исследование крови ликвидаторов выявило нарушения в липидном обмене (стойкое повышение уровней общих липидов, холестерина, β -липопротеидов, уровня фонового ПОЛ в плазме крови), разнонаправленные изменения в свертывающей системе с выраженными гиперкоагуляци-

онными явлениями, которые с течением времени становятся более выраженными и сопровождаются повышением фибринолитической активности крови, возможно компенсаторного характера. При иммунологическом исследовании выявлялся иммунодефицит клеточного типа, который характеризуется снижением Т-зависимого звена иммунитета, отмечалось постепенное снижение абсолютного числа В-лимфоцитов, волнообразное снижение активности комплемента сывротки крови, подавление поглотительной функции нейтрофилов периферической крови, повышение уровней иммуноглобулинов А, G и M. Увеличение в крови уровней IgA, IgG и IgM в сочетании с дисбалансом в показателях клеточного иммунитета и индекса иммунорегуляции является неблагоприятным прогностическим признаком нарастающей продукции аутоантител против собственных антигенов организма, ведущей к усилению аутоагрессии.

Таким образом, под влиянием последствий аварии, в частности воздействия ИР в комплексе с другими факторами, развиваются СС заболевания, которые постепенно прогрессируют. При этом дозовая зависимость изменений часто скрыта на уровне других факторов – возрастных, радиофобии, общей стрессовой ситуации, ухудшения социально-бытовых условий, переустройства социально-политической системы и т.д. Первоначальные функциональные сдвиги трансформируются в органическую патологию (ИБС, ГБ). При этом изменяются ЭКГ и ВЭМ показатели, нарушается равновесие между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Нормокинетический тип гемодинамики переходит в гиперкинетический, ухудшается сократительная функция сердца, уровень метаболизма, эффективность работы сердца, коронарный резерв, а также питание, проводимость и возбудимость миокарда. Этому полностью соответствуют клинико-лабораторные показатели – ПОЛ, иммунологические и биохимические изменения. Все многообразие факторов внешней среды оказывает дозо- и хронозависимое действие на иммунные механизмы, в ряде случаев извращая их физиологическое течение, создает неблагоприятный фон для развития различных патологических процессов в организме. Важно учитывать, что на развитие патологии ССС, особенно атеросклероза, накладываются возрастные изменения, тяжелые социально-бытовые условия, вредные привычки (курение, алкоголь), что в комплексе приводит к углублению патологии и сопровождается иммунологической недостаточностью и нарушением биохимических показателей крови.

Поступила 21.04.04

Չերնոբիլի ԱԷԿ-ի վթարի վերացման աշխատանքներին մասնակցած հայաստանաբնակ անձանց սիրտ-անոթային համակարգի ուսումնասիրությունը

Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Շ. Մ. Պետրոսյան

Ուսումնասիրվել է ՉԱԷԿ-ի վթարի վերացման աշխատանքներին մասնակցած անձանց սիրտ-անոթային համակարգի (ՄԱՀ) հիվանդացության դինամիկ փոփոխությունները 1986-2002թթ. ընթացքում: Հետազոտվել են այս անձանց ՄԱՀ-ի հիվանդացության կախվածությունը տարիքային գործոնից, ստացված արտաքին ճառագայթման դոզայից և վթարի գոտում գտնվելու տարուց: Գնահատվել են նրանց էլեկտրասրտագրական (ԷՍԳ) և վեղերգումետրիկ (ՎԷՄ) հետազոտությունների, ինչպես նաև լաբորատոր քննությունների արդյունքները հետվթարային շրջանում:

Պարզվել է, որ մարդկանց այս խմբում նկատվում է ՄԱՀ-ի հիվանդացության ընթացիկ աճ, որոնք կապված են, ինչպես տարիքային փոփոխության, ՄԱՀ-ի ելքային վիճակի, սոցիալ-կենցաղային պայմանների, այնպես էլ ճառագայթային գործոնի հետ: Նկատվել է ԷՍԳ և ՎԷՄ տվյալների ընթացիկ վատացում: Սկսած հետվթարային առաջին իսկ տարիներից գրանցվել են արյան մեջ ճարպային փոխանակության, իմունային, մակարդիչ և հակամակարդիչ համակարգերի ցուցանիշների շեղումներ նորմայից:

Study of cardiovascular system condition of the inhabitants of Armenia, who have participated in liquidation of consequences of Chernobyl NPP failure

N. M. Hovhannisyan, Sh. M. Petrosyan

The purpose of the present research was the study of cardiovascular (CV) morbidity of the inhabitants of Armenia who participated in liquidation of consequences of Chernobyl NPP failure. The research is based on long-term dynamic study of the condition of cardiovascular system of liquidators (L) in the period from 1986 to 2002. CV morbidity of L, its dependence on the age, received dose of external irradiation, year of their stay in the zone of failure was studied. Electrocardiographic (ECG), bicycle exercises test (BET) and also laboratory data received during the whole postfailure period were estimated.

On the basis of a detailed clinical-laboratory inspec-

tion of the dynamics a substantial growth of CV morbidity was revealed. The growth of organic diseases was caused by aging, initial condition of cardiovascular system, social conditions, and also influence of ionizing radiation.

Biochemical, immunological, hemodynamic, ECG research, including BET with physical loading were conducted. In liquidators disorders in lipid exchange, lipids peroxide oxidation, rheological properties and immunological status of blood, and also dynamic growth of changes of ECG-parameters and worsening of functional condition were revealed.

Литература

1. Адамян К. Г., Оганесян Л. С. Нагрузочные тесты и ишемическая болезнь сердца. Ереван, 1984.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П., Шарфандель М. Г., Матвеева Л. С. Тер. архив, 1980, 1, с. 19.
3. Булдаков Л. А., Лягинская А. М., Смирнова О. В., Головкин О. В. и др. Эффект раннего старения у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Третий съезд по радиационным исследованиям. Тез. и докл. Пушино, 1997, т. 1, с. 306,307.
4. Воробьев Е. И. Очерки радиационной кардиологии. М., 1978, с. 27, 196.
5. Гирина Н. И. Врач. дело, 1976, 4, с. 48.
6. Задионченко В. С. Кардиология, 1980, 9, с. 50.
7. Иванов А. Диагноз: нейроциркуляторная дистония. Врач, 1994, 7, с. 37.
8. Исакадзе А. Л., Москаленко Н. П., Глезер М. Г. Кардиология, 1988, 10, с. 72.
9. Маколкин В. И., Аббакумов С. А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. М., 1985, с. 96.
10. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М., 1991, с. 176, 440.
11. Николаева А. А., Николаева Е. И., Попова Л. В., Куроедов А. Ю. и соавт. Кардиология, 1998, 7, с. 16.
12. Нягу А. И., Зазимко Р. Н. Состояние вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы при остром и

- хроническом облучении у участников ликвидации аварии на ЧАЭС. *International J. of Radiation Medicine*, 2001, vol.3, N1-2, с. 251.
13. *Сперелакис Н.* Физиология и патофизиология сердца. М., 1988, т. 2, с.404, 407.
 14. *Сумароков А.В., Мусеев В.С.* Клиническая кардиология. М., 1986, с. 6.
 15. *Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Маньковский Н.Б., Минц А. Я.* Атеросклероз и возраст. Л., 1982.
 16. *Чекалина С.И., Ляско Л.И., Сушкевич Г.Н., Пашков Е.И., Савин Н.П.* Мед. рад. и рад. безоп., 1995, 1, с.4.
 17. *Шхвацабая И.К.* Ишемическая болезнь сердца. М., 1975, с. 72.
 18. *Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П.* Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М., 1978. с. 78, 92.
 19. *Souchkevitch G.N., Repacholi M.N.* Low Doses of Ionizing Radiation Health Effects and Assessment of Radiation Risks for Emergency Workers of the Chernobyl Accident. *Protection of the Human Environment Occupational and Environmental Health*. WHO, Geneva, 2001.

ВВ-изофермент креатинкиназы – биохимический маркер внутриутробной гипоксии плода

С.А. Мкртчян, Л.С. Нерсесова, Ж.И. Акопян

Институт молекулярной биологии НАН РА

375014, Ереван, ул. Асратяна, 7

Ключевые слова: креатинкиназа, изоферменты, амниотическая жидкость, плацента, внутриутробная гипоксия, биохимический маркер

Креатинкиназа – ключевой фермент энергетического обмена клетки, физиологическая роль которого состоит в обеспечении транспорта и резервировании внутриклеточной энергии и, таким образом, в поддержании в клетке энергетического гомеостаза [8,13]. Креатинкиназа (КК) представляет собой ферментативную систему, состоящую из ряда изоферментов, специфически локализованных в клетке в местах производства и потребления энергии, как, например, митохондрии, миофибриллы, плазматическая мембрана, саркоплазматический ретикулум. Различают 4 основных изофермента КК: ММ-изофермент, характерный для мышечной ткани; ВВ-изофермент, характерный для мозга; МВ-изофермент, специфически присутствующий в сердце; митохондриальный изофермент креатинкиназы – МiMi. Благодаря микрогетерогенности субъединиц, каждый из них имеет свои субформы [8]. В клинической практике используется обычно определение 3 первых изоферментов КК [5,8,9]. Одной из особенностей КК как фермента является его способность тонко реагировать на структурно-функциональные изменения в клетке, что проявляется в адаптационных изменениях уровня активности КК и его изоферментного состава [7,8]. Именно эта способность КК лежит в основе широкого применения этого фермента в качестве биохимического маркера сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь острого инфаркта миокарда, а также нейромышечных, опухолевых и других заболеваний [5,8,9].

Внутриутробная гипоксия одна из основных причин нарушения развития плода и, особенно, его нервной системы [12]. Многие заболевания матери, такие как поздний токсикоз, сопровождающийся гипертензией; сахарный диабет, резус-конфликт, вызывают развитие хронической внутриутробной гипоксии плода [1,10,12]. Адаптация к недостаточному снабжению кислородом ведет или к разрастанию плаценты и, таким образом, увеличению кровотока; и/или к изменению активности ферментативных систем плода и плаценты [1]. Последнее непосредственно отражается на

составе амниотической жидкости (АЖ), что является основанием для определения соответствующих биохимических тестов. Своевременное применение при осложненной беременности биохимических методов оценки фето-плацентарного комплекса помогает разработать меры по снижению перинатальной заболеваемости и смертности [12]. Предполагается, что активность ферментов в АЖ отражает особенности метаболизма в фето-плацентарном комплексе и в достаточной степени характеризует процессы внутриутробного развития плода [4].

В модельных опытах на кроликах, имитирующих ишемию плаценты и внутриутробную гипоксию плода, было показано возрастание активности КК в ряде органов плода, особенно в мозжечке, тогда как активность аденилаткиназы оставалась неизменной. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня активности КК может рассматриваться как часть компенсаторных механизмов, направленных на преодоление снижения энергообеспечения в этих условиях, и служить метаболическим маркером кислородной недостаточности плода [6]. Учитывая ключевую роль КК в энергетическом обмене клетки, а также высокие адаптационные возможности фермента [5,6], мы решили изучить изменения уровня активности и изоферментного состава КК плаценты и АЖ при патологиях матери, ведущих к гипоксии плода, с тем чтобы выявить целесообразность использования креатинкиназного теста при определении внутриутробной гипоксии плода. Ранее нами были получены предварительные данные, касающиеся изменений КК в АЖ [3].

Материал и методы

Обследовано 25 женщин в возрасте от 25 до 40 лет. Из них 8 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности, закончившейся родами в 39–40 недель и рождением детей, оцененных по шкале Апгара в 9–10 баллов (контрольная группа).

Основную группу составили женщины с осложненной беременностью, ведущей к хронической внутриутробной гипоксии плода: 5 женщин, страдающих диабетом I типа, 7 – с поздним токсикозом, сопровождающимся гипертензией матери, и 5 – с гемолитической болезнью плода, обусловленной несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору. Роды у всех женщин основной группы проходили через естественные родовые пути в сроки 38–41 неделя. Состояние новорожденных в этой группе было оценено по шкале Апгара в 5–8 баллов. Кровь после свертывания центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин на холоду и отбирали сыворотку. В этом же режиме центрифугировали АЖ, которую отбирали до начала родовой деятельности. В опыт брали центральную часть плаценты, освобождали ее от кровеносных сосудов, тщательно отмывали от крови охлажденным 0.02% раствором ЭДТА pH 7.5, измельчали и гомогенизировали в 0.05M трис-HCl буфере pH 7.5, содержащем 5 ммоль/л ДТТ и 100 ммоль/л NaCl. Гомогенаты центрифугировали при 20000 об/мин в течение 20 мин, и полученные экстракты использовали для определения активности и изоферментного состава КК.

Активность фермента выражали в мкм креатина/г/мин для плаценты и в мкм креатина/л/мин для АЖ и сыворотки крови. Для разделения изоферментов КК использовали хроматографический метод Меркера с некоторыми модификациями [2]. Известно, что изоферменты КК в слабощелочной среде несут на себе различной величины отрицательный заряд. ВВ-изофермент, имеющий наибольший заряд, прочнее связывается с ДЕАЕ-целлюлозой, МВ – несколько слабее и ММ, имеющий наименьший заряд, – слабо. Ступенчатое увеличение концентрации NaCl в элюирующем буфере приводит к последовательной элюции изоферментов: сначала ММ, затем МВ и, наконец, ВВ.

Результаты и обсуждение

Для общего представления распределения активности и изоферментов КК в системе мать–плацента–амниотическая жидкость и определения контрольного уровня фермента в этой системе в предыдущей работе [3] мы получили данные, которые сведены в таблице. По нашим данным [2], контрольный уровень общей активности КК сыворотки крови для здоровых небеременных женщин колеблется от 20 до 50 мкм креатина/л/мин. Как видно из таблицы, величина активности сывороточной КК обследованных нами беременных женщин укладывается в пределы нормальных значений и, таким образом, можно утверждать, что состояние беременности при ее физиологическом течении не сказывается на уровне активности сывороточного фермента. То же касается изоферментного состава КК [2,5].

Таблица

Активность и изоферментный состав КК в системе мать–плацента–амниотическая жидкость при нормально протекающей беременности

Сыворотка крови матери	Плацента	Амниотическая жидкость
30.8±1.8**	1.53±0.12*	0.36±0.04**
97% ММ, 3% МВ	100% ВВ	45% ММ, 30% МВ, 25% ВВ
(8)	(8)	(5)

* активность в мкм креатина/г/мин; ** активность в мкм креатина/л/мин

Активность КК плаценты значительно ниже, чем активность КК в скелетной мышце, сердце и мозге человека, и соизмерима с активностью фермента во внутренних органах человека [3,8]. Как и многие другие внутренние органы, плацента содержит исключительно ВВ-изофермент [3,8]. В АЖ обнаруживаются три изофермента КК, хотя их суммарная активность невелика – 0.36 мкм/л/мин. Доля каждого изофермента КК, выраженная в процентах от суммарной активности, составляет: ММ – 45±2,9%, МВ – 30±1,5% и ВВ – 25±2,8%. Именно эти значения рассматриваются нами в дальнейшем в качестве контрольного уровня.

Основным патогенным влиянием на плод при поздних токсикозах беременных, сопровождающихся повышением артериального давления, является уменьшение маточно-плацентарного кровообращения, от интенсивности которого зависит поступление кислорода к плоду. Как известно, в этом случае адаптация к недостатку кислорода ведет к разрастанию плаценты и, таким образом, увеличению кровотока [1]. Действительно, у женщин этой группы размеры плаценты были крупнее, чем в контрольной группе, и уровень активности плацентарной КК и ее изоферментный состав почти не отличались от контрольных значений и составили 1.60±0.32 мкм/г/мин, соответственно 100% ВВ-изофермента. На рисунке в виде диаграммы представлены данные по распределению изоферментов КК в АЖ в норме и в случае беременности, осложненной поздним токсикозом с повышением артериального давления, а также другими патологиями, ведущими к хронической внутриутробной гипоксии. Суммарная КК активность АЖ в указанной подгруппе равнялась 0.41±0.05 мкм/л/мин и статистически достоверно превышала контрольный уровень на 14%. Более значи-

Значительные изменения были выявлены в распределении изоферментов КК АЖ. Как видно из рисунка (2), в случае позднего токсикоза при уменьшении доли

ММ- и МВ-изоферментов доля ВВ-изофермента возрастает более чем на 60%.

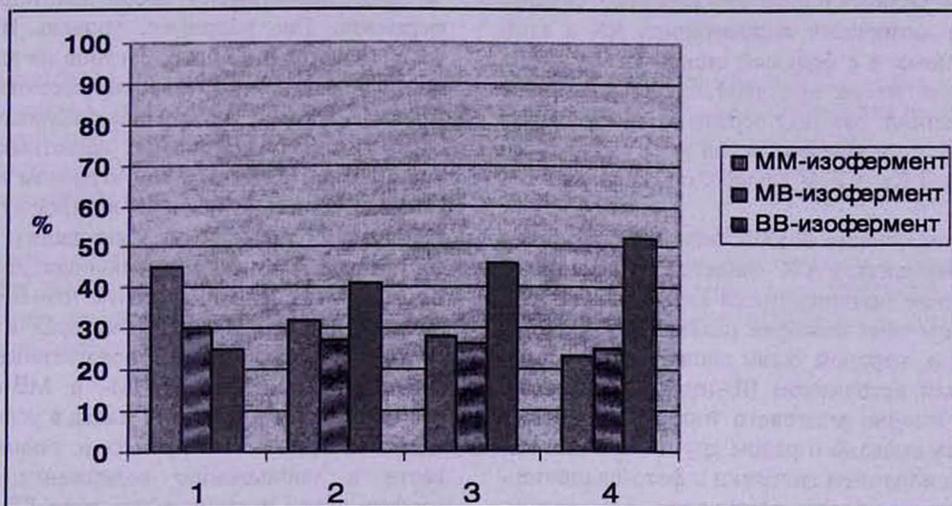


Рис. Распределение изоферментов КК в амниотической жидкости в норме (1) и при беременности, осложненной поздним токсикозом с гипертензией матери (2), сахарным диабетом I типа (3) и резус-конфликтом (4)

Известно, что у беременных, больных сахарным диабетом I типа, наблюдается ускоренный рост плода, поскольку до рождения гипофизарный гормон роста не оказывает существенного влияния на рост плода, эту функцию выполняет инсулин [1,11]. Являясь главным стимулятором роста плода, инсулин активирует липогенез и оказывает анаболическое влияние на белковый метаболизм. Снабжение кислородом не успевает за быстрым увеличением массы плода, несмотря на разрастание плаценты, и плод испытывает гипоксию. Таким образом, при сахарном диабете, так же как и в случае предыдущей патологии матери, адаптация к гипоксии плода осуществляется за счет увеличения размеров плаценты, соответственно этому КК активность плаценты, равная 1.59 ± 0.21 , и ее изоферментный состав – 100% ВВ-КК не отличаются от контрольных значений. Суммарная активность изоферментов КК в АЖ беременных этой подгруппы равнялась 0.43 ± 0.06 мкм/л/мин и превышала контрольный уровень на 20%. Как следует из диаграммы, при уменьшении доли ММ- и МВ-изоферментов доля ВВ-изофермента в случае беременности, осложненной сахарным диабетом, возрастает почти в 1.8 раза по сравнению с контрольным уровнем (рис., 3).

Гемолитическая болезнь плода (резус-конфликт) сопровождается развитием у плода анемической гипоксии различной степени тяжести [2,12]. В данном случае имеет место двукратное возрастание доли мозгового изофермента, активность которого в этом случае составляет 52% от суммарной активности изофер-

ментов КК АЖ против 25% в норме (рис., 4). При этом суммарная КК активность АЖ в этой группе беременных возрастает на 23% по сравнению с нормой и составляет 0.46 ± 0.04 мкм/л/мин. Представляет интерес тот факт, что КК активность плаценты указанной группы беременных, в отличие от рассмотренных выше случаев, возрастает по сравнению с контрольным уровнем на 42% и составляет 2.13 ± 0.26 мкм/л/мин. Это, по-видимому, тот случай, когда адаптация фетоплацентарного комплекса к гипоксии осуществляется за счет изменения активности плацентарных ферментов.

Обобщая приведенные выше данные, следует отметить 2 факта.

1. При изученных патологиях беременности адаптация плаценты к условиям гипоксии осуществляется как за счет разрастания плаценты, и тогда активность плацентарной КК не меняется – при позднем токсикозе и сахарном диабете, так и за счет изменения активности ферментных систем – при резус-конфликте, когда активность фермента возрастает примерно на 40%. Но и в этом случае вся КК активность плаценты принадлежит ВВ-изоферменту.

2. Исследованные заболевания беременных вызывают хотя и небольшое повышение суммарной активности КК АЖ (в пределах 14–23%), но значительное перераспределение изоферментов КК в сторону увеличения доли ВВ-изофермента (64–100%). Последнее, несомненно, может быть использовано в качестве метаболического маркера внутриутробной гипоксии

тельные изменения были выявлены в распределении плода. Наибольшее повышение суммарной КК активности и доли ВВ-изофермента в АЖ наблюдается при гемолитической болезни плода, что, вероятно, связано с повышением активности плацентарной КК в этой группе беременных и с большей степенью внутриутробной гипоксии плода при этой патологии. Такая корреляция лишней раз подтверждает диагностическую ценность определения активности и изоферментного состава КК АЖ в случаях осложненной беременности.

Причиной увеличения содержания КК, как и любого другого фермента, в АЖ является, по всей видимости, увеличение проницаемости клеток вследствие деструкции клеточных мембран различных тканей и, в первую очередь, нервной ткани плода, которая и является основным источником ВВ-изофермента. Увеличение доли именно мозгового изофермента КК в АЖ может быть вызвано в рядом других причин. Известно, что под влиянием гипоксии в фето-плацентарном комплексе матери возникают структурно-функциональные изменения на различных уровнях, сказывающиеся, в первую очередь, на ферментах энергетического обмена [1,12]. Одним из таких изменений может быть дерепрессия экспрессии ВВ-изофермента в плаценте и тканях плода. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что при различных патологических процессах и других стрессо-

вых воздействиях на организм в клетках экспрессируется именно ВВ- изофермент КК, который в силу своей большей универсальности, чем другие изоферменты КК, представляет собой адаптационную форму фермента. Так, например, уровень ВВ-изофермента увеличивается в мышцах бегунов на длинные дистанции, а также при хронических сверхнагрузках в миокарде [8]. Такая же картина наблюдается в разных органах экспериментальных животных при острой и хронической интоксикации этанолом и ацетоном [8]. Наследственная мышечная дистрофия и ряд других заболеваний также ведут к смещению изоферментного спектра в сторону увеличения доли ВВ-КК [5]. Кроме того, следует отметить, что ВВ-изофермент – эмбриональная форма КК, которая в ходе развития плода человека в ряде органов постепенно замещается более специфическими ММ- и МВ-изоферментами [8]. Отставание в развитии плода в условиях гипоксии может замедлить этот процесс и, таким образом, привести к уменьшению содержания ММ- и МВ-изоферментов и увеличению доли ВВ-изофермента в тканях плода, что непосредственно отражается на составе АЖ.

Таким образом, активность и изоферментный состав КК АЖ отражают внутриутробное состояние плода и могут рассматриваться в качестве метаболического показателя внутриутробной гипоксии плода при осложненной беременности.

Поступила 23.06.04

Կրեատինինազի ВВ-իզոֆերմենտը որպես պտուղի ներարգանդային հիպոքսիայի կենսաքիմիական ցուցանիշ

Ս.Ա. Մկրտչյան, Լ.Ս. Ներսեսյան, Ժ.Ի. Նակոբյան

Ուսումնասիրվել են պլացենտար և ամնիոտիկ հեղուկի կրեատինինազի ակտիվությունը և իզոֆերմենտային սպեկտրը մայրական հիվանդություններով (մայրական հիպերտոնիկ հիվանդությամբ ուղեկցվող հղիության երկրորդ կեսի տոքսիկոզ, առաջին տիպի շաքարախտ, ռեգուս կոնֆլիկտ) բարդացած հղիությունների դեպքում, որոնց ընթացքում տեղի է ունենում պտղի խրոնիկական ներարգանդային հիպոքսիա:

Հղիության երկրորդ կեսի տոքսիկոզի և շաքարախտի դեպքում պլացենտար կրեատինինազի ակտիվությունը և իզոֆերմենտային սպեկտրը չեն փոփոխվում ստուգիչի համեմատ այն դեպքում, երբ ռեգուս կոնֆլիկտի ժամանակ պլացենտար կրեատինինազի ակ-

տիվությունը բարձրանում է 40%-ով՝ առանց իզոֆերմենտային սպեկտրի փոփոխության: Այդ փաստը, ամենայն հավանականությամբ, բացատրվում է ներարգանդային հիպոքսիայի նկատմամբ ֆետոպլացենտար համակարգի հարմարման տարբեր ձևերով:

Միևնույն ժամանակ, վերոհիշյալ հղիների ամնիոտիկ հեղուկում բացահայտվում է կրեատինինազի ակտիվության բարձրացում 14-23%-ով և իզոֆերմենտների վերաբաշխում՝ ուղղված դեպի ВВ-իզոֆերմենտի մակարդակի ավելացում 1.5-2 անգամ, ինչը կարող է օգտագործվել որպես պտղի հիպոքսիայի կենսաքիմիական ցուցանիշ:

BB-isoenzyme of creatine kinase – a biochemical marker of intrauterine hypoxia of fetus

S.A. Mkrtychyan, Z.S. Nersesova, Zh.I. Hakobyan

The activity and isoenzyme spectrum of placental and amniotic fluid creatine kinases have been examined during pregnancies, complicated by maternal diseases, which lead to chronic intrauterine hypoxia: toxicemia of the second half of pregnancy with hypertension, I type diabetes, and Rhesus-conflict.

During pregnancies complicated by maternal toxicemia and diabetes the placental creatine kinase activity and isoenzyme spectrum do not change compared to the control, while Rhesus-conflict leads to the placental enzyme

activity increase by about 40%, without isoenzyme spectrum changes. This may be explained by different forms of adaptation of fetoplacental system to hypoxia.

At the same time, some increase in the common creatine kinase activity (by 14-28%) and essential isoenzyme redistribution increasing the share of BB-isoenzyme by 1.5-2 times have been observed in the amniotic fluid of pregnant women with above mentioned diseases, which may serve as a biochemical marker of intrauterine hypoxia.

Литература

1. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. М., 1985.
2. Нерсесова Л.С. Определение активности и изоферментного спектра креатинкиназы в сыворотке крови. Методические рекомендации, Ереван, 1987.
3. Нерсесова Л.С., Акопян Ж.И., Арутюнян А.В., Лызлова С.Н. Мед. наука Армении, 2000, 40, 2, с. 56.
4. Цапок Г.И., Тумова Е.Г. Акуш. и гинекол., 1985, 12, с. 21.
5. Burtic C.A., Ashwood E.P. 1994. Textbook of Clinical Chemistry. 2-nd ed., Philadelphia.
6. Kaye A.M., Kariv N., Binderman J. 1988. Vascular placental insufficiency in the rabbit. Changes in creatine kinase and adenilate kinase in fetal tissues. Biol.Neonate (Basel), 54, 2, 116-120.
7. Kaye A.M., Tae-Yeon Kim, Somjen D., Waisman A. 1999. Regulation of the creatine kinase B gene and its use as a marker of cell stimulation. [http://bioinfo.](http://bioinfo.weizmann.ac.il/_ls/alvin_kaye/alvin_kaye.html)
8. Lyslova S.N., Stefanov V.E. Phosphagen kinases. CRC Press, Boston, 1991.
9. Mair J. 1997. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians, Crit.Rev. Clin.Lab.Sci.(USA), 34, 1, 1-66.
10. Papparella A., Berard P., Stonesereet B.S. Amer. J. Physiol., 1994, 266, 1, part 2, 250-257.
11. Pregnancy, complicated by maternal diabetes mellitus. 2004. http://www.centrus.com/Dipoloma_FMF/Series_FMF/dopler/capitolus-html/chapter_07.
12. Textbook of Child Neurology. 1995, Ed by Menkes J.H., 5th ed., Baltimore, Maryland.
13. Wallimann Th. Creatine kinase Oh! What a Protein. 2000, <http://attila.stevens-tech.edu/chembio/crodrick/ck.htm>.

Беременность и роды у женщин с урогенитальным хламидиозом при низких титрах антихламидийных антител

Н.Л.Давтян

Центр планирования семьи и сексуального здоровья

375025, Ереван, ул. Абовяна, 56

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, заболевания, передаваемые половым путем, беременность, роды

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) является одним из самых распространенных в мире заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) [4]. В последние десятилетия в Армении наблюдается значительное возрастание частоты заболевания этой инфекцией.

Медленное развитие заболевания, часто полное отсутствие выраженных симптомов приводит к запоздалому обращению к врачу, либо случайному установлению диагноза во время и особенно при беременности [1,7]. Поэтому во всех странах заболеваемость УГХ значительно выше зарегистрированных случаев [5,8]. Широкая распространенность хламидийной инфекции в популяции беременных женщин (7–21%) определяет значительный интерес исследователей к уточнению ее роли как фактора риска неблагоприятных исходов беременности и перинатальной патологии [6]. Известно, что при хламидийной инфекции у беременной риск рождения больного ребенка существенно возрастает [2,3]. Рост частоты урогенитальных хламидиозов у беременных, возможность инфицирования плода как при прохождении родового канала, так и внутриутробно, редкие специфические проявления хламидийной инфекции у новорожденных делают раннюю диагностику и лечение рассматриваемого заболевания особенно актуальными.

Цель данного исследования заключается в изучении течения беременности и родов у женщин с урогенитальным хламидиозом при низких титрах антихламидийных антител.

Материал и методы

С целью изучения влияния хламидийной инфекции на характер течения беременности и родов нами было обследовано 87 беременных с рассматриваемой патологией и проведен ретроспективный анализ 61 истории беременности и родов женщин, инфицированных хламидиями. У всех беременных в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа был определен

титр антихламидийных антител, который не превышал 1:32. В зависимости от титра антител обследованный контингент был разделен на три основные группы: I группа (41 женщина) с титром антител 1:8; II группа (46 наблюдений) с титром 1:16; III группа (61 случай) с титром антител 1:32; IV (контрольная) группа составили 23 женщины, у которых течение беременности и родов было физиологическим, а данные лабораторных методов исследований на предмет урогенитального инфицирования были отрицательными.

Результаты и обсуждение

Прежде чем рассмотреть характер течения беременности и родов у обследуемых женщин, для оценки состояния микрофлоры влагалища мы использовали бактериологическую классификацию четырех степеней чистоты влагалища с учетом количества лактобацилл, лейкоцитов, эпителиальных клеток (Heurlein). Было выявлено, что у подавляющего большинства беременных с урогенитальным хламидиозом выявлена (89,9%) IV степень чистоты влагалищной флоры, что статистически отличается от соответствующего показателя в контрольной группе (30,4%, $p < 0,05$). Превалирующим среди здоровых беременных было состояние влагалищной флоры, соответствующее III степени чистоты (69,6%). Ни у одной беременной основной и контрольной групп не обнаружена I и II степень чистоты влагалища.

В наших наблюдениях урогенитальный хламидиоз часто ассоциировался с другими генитальными инфекциями, в частности, с грибами рода *Candida* (25%), гарднереллами (4,7%), трихомониазом (2,0%), уреаплазмой (8,2%), цитомегаловирусом (14,9%), генитальным герпесом (10%) или двумя и более инфекциями (6,1%). Эти ассоциации встречались во всех группах обследуемых женщин с урогенитальным хламидиозом. Характерных особенностей ассоциации хламидиоза с другими урогенитальными инфекциями

в зависимости от титра антител нами не установлено.

Как показало изучение характера течения беременности при урогенитальном хламидиозе, обследуемые женщины имели различные заболевания и осложнения (табл.1).

Так, ранние токсикозы в клинических группах встречались с одинаковой частотой. Для всего обследованного контингента рассматриваемый показатель составил 8,1%. В контрольной группе ранний токсикоз отмечен у 8,7% женщин.

Таблица 1

Особенности течения беременности у женщин обследованных групп

Осложнения беременности	Беременные с урогенитальным хламидиозом (в зависимости от титра антител)								IV группа (контрольная) n=23	
	I группа (1:8) n=41		II группа (1:16) n=46		III группа (1:32) n=61		Всего n=148		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Ранний токсикоз	3	7,3	3	6,5	6	9,8	12	8,1	2	8,7
Поздний токсикоз	2	4,9	3	6,5	4	6,6	9	6,1	—	—
Угроза прерывания	10	24,4	14	30,4	25	41	49	33,1	—	—
Анемия	9	21,9	10	21,7	13	21,3	32	21,6	2	8,7
ОРВИ, ангина	10	24,4	12	26,1	20	32,8	42	28,4	3	13
Пиелонефрит, пиелостит	6	14,6	5	10,9	7	11,5	18	12,2	1	4,3
В/у гипоксия, гипотрофия плода	9	21,9	9	19,6	17	27,9	35	23,6	—	—
Маловодие	3	7,3	4	8,7	6	9,8	13	8,8	—	—
Многоводие	6	14,6	5	10,9	4	6,6	15	10,1	—	—

Что касается позднего токсикоза, то если при урогенитальном хламидиозе его частота составила 6,1%, то в контрольной группе наблюдений патологии не выявлено. Заслуживает внимания тот факт, что при беременности, ассоциированной с хламидийной инфекцией, почти у каждой третьей женщины отмечалась угроза прерывания беременности, у каждой пятой – анемия (более, чем в два раза чаще по сравнению с контрольной группой), у каждой четвертой – внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода

($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что у пациенток основной клинической группы отмечена высокая частота обострений хронических инфекций мочевыделительной системы (12,2%), острых респираторных инфекций (28,4%, $p < 0,05$).

У всех обследованных женщин прослежен исход беременности и родов как для матери, так и для плода (табл. 2).

Таблица 2

Исход беременности у женщин обследованных групп

Исход беременности	Беременные с урогенитальным хламидиозом (в зависимости от титра антител)							
	I группа (1:8) n=41		II группа (1:16) n=46		III группа (1:32) n=61		Всего n=148	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Срочные роды	29	70,7	39	84,8	51	83,6	119	80,4
Преждевременные роды	4	9,8	3	6,5	6	9,8	13	8,8
Самостоятельный выкидыш	4	9,8	4	8,7	3	4,9	11	7,4
Неразвивающаяся беременность	4	9,8	—	—	—	—	4	2,7
Мертворождение	—	—	—	—	1	1,6	1	0,7

Роды в срок наблюдались у 80,4% женщин, а преждевременные – у 8,8%. Самопроизвольный выкидыш отмечен во всех группах женщин с урогенитальным хламидиозом, частота которого оказалась наиболее высокой при титре антител 1:8 – 9,8%. Для всего контингента женщин с хламидийной инфекцией данный показатель составил 7,4% ($p < 0,05$). Самопроизвольные выкидыши в наших наблюдениях отмечены в 11 случаях, из которых в 72,7% – на ранних сроках гестации, и только 27,3% – на сроке 22–25 недель.

Неразвивающаяся беременность отмечена только в первой группе при титре антител 1:8 в довольно высоком проценте наблюдений – 9,8%, т.е. почти у каждой десятой беременной.

Как видно из табл. 2, самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность в основном встречались при низком титре урогенитального хламидиоза, что объясняется иммуносупрессивным состоянием беременной.

Мертворождение отмечено только в одном случае – в третьей группе и было обусловлено генерализованной внутриутробной инфекцией, подтвержденной при патологоанатомическом исследовании.

Таким образом, из 148 женщин с урогенитальным хламидиозом родоразрешились 132. Из них 108 родоразрешились через естественные родовые пути (81,8%) и 24 (18,2%) – операцией кесарева сечения (табл. 3).

По группам женщин, инфицированных урогенитальным хламидиозом, рассматриваемые показатели распределились следующим образом: в I и II группах 80,5% рожениц родоразрешились самостоятельно, в III – 93,4%, т.е. достоверных различий между группами по характеру родоразрешения в зависимости от титра антител не установлено ($p > 0,05$). Показаниями к операции кесарева сечения в подавляющем большинстве случаев служила внутриутробная гипоксия плода.

Таблица 3

Характер течения родов у женщин обследованных групп

Характер течения родового акта	Беременные с урогенитальным хламидиозом (в зависимости от титра антител)								IV группа (контрольная) n = 23	
	I группа (1:8) n = 33		II группа (1:16) n = 42		III группа (1:32) n = 57		Всего n = 132			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несвоевременное излитие околоплодных вод	19	57,6	22	52,4	25	43,9	66	50	2	8,7
Аномалии родовой деятельности	6	18,2	7	16,7	9	15,8	22	16,7	1	4,3
Дефект плаценты, ручное обследование полости матки	3	9,1	4	9,5	5	8,8	12	9,1	–	–
Травма родовых путей	2	6,1	4	9,5	3	5,3	9	6,8	1	4,3
Кесарево сечение	6	18,2	6	14,3	12	21	24	18,2	–	–

В контрольной группе во всех наблюдениях имели место самостоятельные роды.

Характерной особенностью родов при наличии хламидийной инфекции служило несвоевременное излитие околоплодных вод, частота которого составила 50%. В контрольной группе данное осложнение отмечено только у 8,7% рожениц ($p < 0,01$). Следует отметить, что в первых трех группах рассматриваемая патология различалась незначительно и не зависела от титра антител ($p > 0,05$). Частота аномалий родовой деятельности при наличии хламидиоза почти в 4 раза превышала таковую в контрольной группе.

Дефекты плацентарной ткани и ручное обследование матки производилось у каждой десятой женщины с хламидийной инфекцией, в то время как в контрольной группе данное вмешательство не отмечено. Этот

показатель тоже свидетельствует о неблагоприятном влиянии урогенитального хламидиоза на родовой акт.

Таким образом, анализируя данные клинических наблюдений, проведенных у беременных женщин с урогенитальным хламидиозом, можно заключить, что носительство возбудителя *Chlamydia trachomatis* оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и родов, что повышает риск возникновения осложнений во время родов, увеличивает частоту хирургических вмешательств и ухудшает перинатальные показатели. Женщин с хламидийной инфекцией необходимо выделять в группу риска по осложненному течению беременности и родов с целью более раннего лечения и предупреждения неблагоприятного воздействия хламидиоза на развитие плода.

Поступила 16.06.04

Հղիությունը և ծննդաբերությունը խլամիդային վարակի ժամանակ հակախլամիդային հակամարմինների ցածր տիտրերի դեպքում

Ն.Լ. Դավթյան

Խլամիդային վարակը սեռական ճանապարհով փոխանցվող աշխարհում ամենատարածված հիվանդություններից մեկն է: Այն թողնում է անբարենպաստ ազդեցություն հղիության և ծննդաբերության ընթացքի վրա, որը բարձրացնում է ծննդաբերության ժամանակ ստաջացող բարդությունների վտանգը, մեծացնում է վիրաբուժական միջամտությունների հաճախակա-

նությունը և վատացնում շուրջծննդաբերական ցուցանիշները: Ուստի, խլամիդայով վարակված կանանց պետք է ընդգրկել հատուկ ուշադրության խմբում հիվանդության վաղ բուժման և պտղի զարգացման վրա անբարենպաստ ազդեցության կանխման նպատակով:

The pregnancy and delivery during urogenital chlamydiosis with low antichlamydial antibodies titre

N.L. Davtyan

Chlamydial infection is the most common bacterial sexually transmitted disease in the world. Chlamydia trachomatis infection may result in a number of adverse pregnancy outcomes and increase frequency of surgical

actions. So, all pregnant women are to be examined for chlamydia, which can help for prevention in development of this infection and at the same time the transmission to their fetus.

Литература

1. Воропаева С.Д. Акуш. и гин., 1997, 5, с.60.
2. Евсюкова И.И. Вестн. Рос. Ассоц. Акуш-гин., 1997, 4, с. 25.
3. Королева Л.И. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2000, 5, с. 15.
4. Кузьмин В.Н. Венерология, 2003, V, 3, с.56.
5. Нурушева С.М. Урогенитальная хламидийная инфекция у женщин: клинико-экспериментальное лабораторное исследование. Дис. докт. мед наук. Алматы, 1996.
6. Остроумов О.А. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, т.1. М., 2001-2002.
7. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н., Минаев В.И. и др. Акуш и гин., 1997, 2, с.55.
8. Чеботарев В.В., Гомберг М.А. Инфекции, передаваемые половым путем, 2001, 3, с.18.

Клинико – социальные аспекты туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста

М.Д. Сафарян, Г.Р. Минасян, А.Н. Лазарян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра фтизиопульмонологии
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: туберкулез легких, женщины репродуктивного возраста, клиническая структура, социальные факторы

Как известно, здоровье нации определяется здоровьем женщин, а больные туберкулезом (ТБ) женщины являются серьезным источником распространения инфекции из-за более тесного контакта с детьми. Женщины и дети являются наиболее уязвимым к ТБ контингентом и более чувствительны к эпидемической ситуации и обуславливающим ее социальным факторам [1]. Ухудшение эпидемической ситуации характе-

ризуется ростом заболеваемости, болезненности и смертности среди женщин, особенно молодого возраста.

Данные о заболеваемости ТБ легких среди женщин, находившихся на стационарном лечении в РКТБ в возрасте от 15 до 49 лет, и бактериовыделении за период с 1994 по 2002 годы представлены на рис. 1.

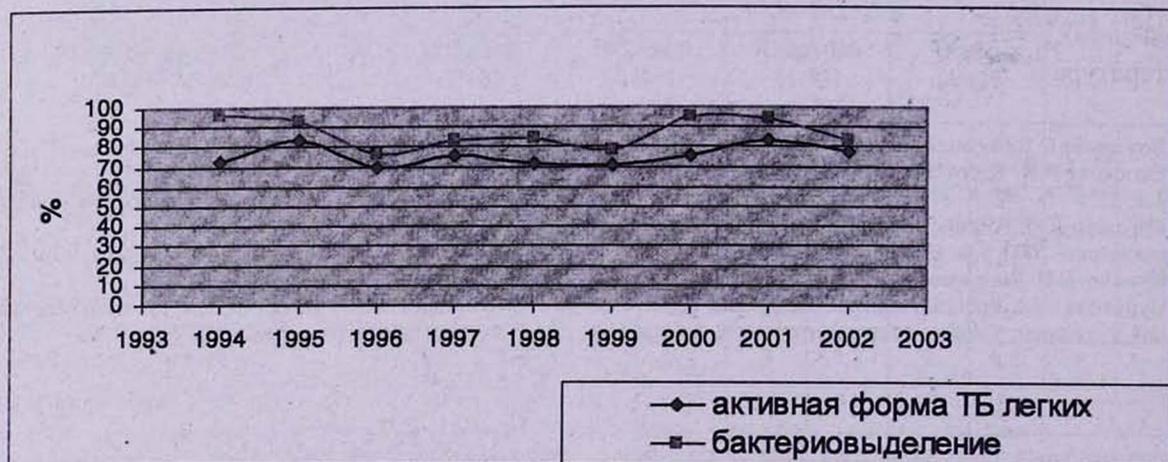


Рис.1. Динамика заболеваемости ТБ легких (в %), в том числе с бактериовыделением, у женщин 15-49 лет

Как видно из рис.1, у больных ТБ легких отмечаются высокие показатели заболеваемости (72-83.2%), из них в 76.6-95.6% случаев – с бактериовыделением.

Материал и методы

С целью изучения причин, способствующих развитию туберкулезной инфекции у женщин репродуктивного возраста, проведен ретроспективный анализ 55 историй болезни пациенток, больных ТБ легких. Воз-

растная структура женщин, находившихся на стационарном лечении в РКТБ в 2003 году представлена на рис.2.

Как видно из этого рисунка, женщины в возрасте 15-24 года составили 36.4%, 25-34 – 27.3%, 35-44 – 21.8%, 45-54 – 14.5%.

Среди заболевших преобладали городские жители – 56.4%, остальные 43.6% – сельские. Распределение количества больных по месту жительства в различных регионах Армении представлено на рис.3.

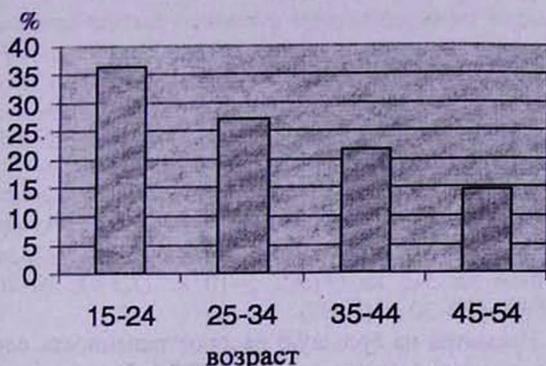


Рис.2. Возрастная структура обследованных женщин

Как видно из рис. 3, больше всего больных оказалось из региона Котайк (27%), а наименьшее количество (по 1.82%) из регионов Сюник, Вайоц Дзор и Гегаркуник.

По социальному статусу преобладали неработающие – 87.35%, женщины рабочих профессий составили 5.45%, служащих и студенток оказалось по 3.6%.

Образовательный ценз заболевших был следующим: среднее образование имели – 67.3%, незаконченное среднее – 16.4%, высшее и незаконченное высшее – 9%, среднеспециальное – 7.3%.

Факторы риска отмечены у 27.3% заболевших. Заболевания из группы риска распределились таким образом: сахарный диабет и психические заболевания встречались с одинаковой частотой – по 13.3%, ХНЗЛ (в основном хронический бронхит) – 12.7%, вегетосудистая дистония – 6.7%.

Особо следует отметить предшествующие заболеванию беременность и роды, которые, по данным литературы [3,4], повышают риск заболевания ТБ от 1.5–2.5 [5] до 5 раз [2]. Это подтверждается и нашими наблюдениями. У 3.3% женщин ТБ легких был выявлен в 3-м триместре беременности, у 6.7% – в срок от 1 до 6 месяцев после родов, у 10% – от 6 месяцев до 1 года. Причем у этого контингента больных в анамнезе есть 14.3% выкидышей, 14.3% – мертворожденных и 20% смертности детей в течение первых 4 недель жизни (причина смерти не установлена).

Семейное положение исследуемых выглядело следующим образом: замужних было 56.35% (83.8% из них имеют детей), незамужних – 28.3%, состоящих в разводе – 15.35% (44.4% из них имеют детей).

Эпидемиологические факторы риска имелись у 40% заболевших: семейный контакт с больным ТБ – у 86.4%, в пенитенциарных учреждениях – 9.1%, профессиональный – 4.5%.

Значительное место в развитии ТБ у женщин репродуктивного возраста занимали материально-

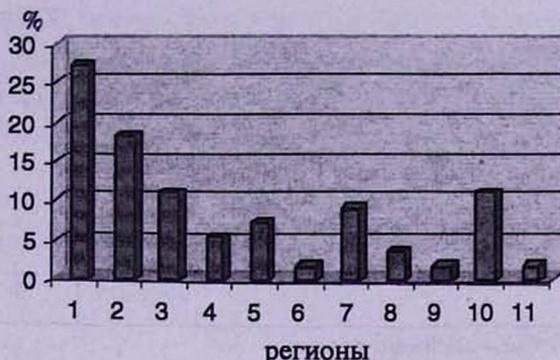


Рис.3. Распределение заболеваемости ТБ легких у обследованных по регионам Армении: 1 – Котайк, 2 – Армавир, 3 – Арагацотн, 4 – Ширак, 5 – Арарат, 6 – Сюник, 7 – Тауш, 8 – Лори, 9 – Вайоц Дзор, 10 – Ереван, 11 – Гегаркуник

бытовые факторы. Подавляющее большинство (87%) отмечало низкий уровень материальной обеспеченности. Среди заболевших 41.8% проживали в неблагоустроенных квартирах, 8.7% – в общежитиях, 3.64% – в различное время находились в местах лишения свободы. Вредные привычки наблюдались у 12.7% женщин, в том числе курящих – 85.7%, злоупотребляющих алкоголем – 14.3%.

Анализ сроков флюорографического обследования, предшествующих заболеванию показал, что только у 1.8% женщин проводилось очередное профилактическое обследование в течение предыдущих 6 месяцев. У остальных это обследование либо вообще не проводилось, либо проводилось в срок более 6 месяцев. Клиническая структура форм ТБ была в большинстве своем неблагоприятной: инфильтративный ТБ – 40%, фиброзно-кавернозный – 34.5%, диссеминированный – 9%, экссудативный плеврит – 5.45%, казеозная пневмония – 3.6%, очаговый ТБ составил всего лишь – 3.6%, первичный туберкулезный комплекс и кавернозный ТБ – по 1.8%. Сочетание ТБ легких с внелегочной локализацией процесса наблюдалось у 1.8% больных (табл.).

Из приведенных в таблице данных следует, что распространенные в пределах одной и более долей процессы выявлены у 92.7% больных, деструкция легочной ткани – 80%, бактериовыделение – 74.5%, фиброзные изменения – 32.7%.

Первичная лекарственная устойчивость микобактерий ТБ обнаружена у 18% бактериовыделителей, из них монорезистентность имела место в 30% случаев (в основном к стрептомицину), полирезистентность – в 70%.

Следует отметить низкую санитарную грамотность и крайне невнимательное отношение к своему здоровью значительной части заболевших женщин. Из них лишь 38.2% обратились в лечебные учреждения в срок до 1 месяца после возникновения симптомов. В

Таблица

Характеристика туберкулезного процесса в легких у обследованных женщин (локализация, распространенность, фаза, бактериовыделение, наличие фиброзных изменений)

Туберкулезный процесс в легких	Число больных	
	абсолют.	%
Объем поражения		
2 сегмента	4	7,3
доля	37	67,3
более доли	14	25,4
Сторона поражения		
правое легкое	17	30,9
левое легкое	21	38,2
оба легких	17	30,9
Бактериовыделение	41	74,5
Фаза распада	44	80
Фиброзные изменения	18	32,7

20% случаев этот срок составил от 1 до 3 месяцев, в 18,2% – от 3 до 6 месяцев, в 12,7% – от 6 месяцев до 1 года, в 7,3% – 1 – 2 года, в 1,8% – 3 года и 1,8% – 4 года.

Выявление заболевания при профилактическом флюорографическом обследовании наблюдалось лишь у 7,3% заболевших. У 29% больных ТБ легких выявлялся при рентгенографическом обследовании в общей лечебной сети. В 63,7% случаев туберкулез выявлялся в специализированной противотуберкулезной сети, куда больные обращались либо после короткого или длительного неэффективного противовоспалительного лечения в общей лечебной сети, либо после длительного самолечения, приводившего к прогрессированию заболевания вплоть до кровохарканья и легочного кровотечения. Несвоевременное выявление ТБ наблюдалось у всех женщин после родов. Ни одной из них при выписке из родильного дома не было сделано флюорографического обследования. То есть из вышеуказанного следует, что ТБ выявлялся у 92,7% женщин не при профилактическом обследовании (даже когда имелся контакт с туберкулезным больным), а при обращении с жалобами.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления ТБ характеризовались в основном слабостью (74,5%), повышением температуры до субфебрильной и фебрильной (60%), болевым синдромом (31%), сухим (18%) или продуктивным (71%) кашлем, обильной потливостью (41,8%), похудением на 3–5 кг (31%), 5–10 кг (7,3%), 10–20 кг (3,6%) и 20–30 кг (3,6%).

Несмотря на большую распространенность специфического процесса в легких у 92,7% больных, одышка беспокоила лишь 32,7% заболевших, что, вероятно, связано с высокими компенсаторными возможностями легочной ткани у лиц молодого возраста и отсутствием возрастных ее изменений в виде пневмофиброза и эмфиземы. Кровохарканье и легочное кровотечение были у 20% больных.

Изменения в гемограмме носили типичный для активного туберкулезного процесса характер: лейкоцитоз отмечен у 36,5% больных, сдвиг лейкоцитарной формулы влево встречался редко (4,5%), значительно чаще отмечались лимфопения (25,5%), моноцитоз (9,5%). Наиболее частым отклонением со стороны общего анализа крови являлось увеличение СОЭ: до 40 мм/ч у 47,2% больных, выше 40 мм/ч – у 40%.

В биохимическом анализе крови у 16,7% больных констатирована диспротеинемия за счет увеличения грубодисперсных белковых фракций α_2 - и γ -глобулинов.

Всем больным проводилось специфическое лечение по программе DOTS: I категории – 85,5% больных, II – 9,1%, III – 1,8% и IV – 3,6%.

Эффективность лечения была следующей. В I категории в интенсивной фазе абациллирование наблюдалось у 83% пациенток, рентгенологически положительная динамика в виде рассасывания инфильтративных очагов и очагов диссеминации наблюдалась у 73%, а уменьшение числа и закрытие полостей распада – у 55%. Улучшение самочувствия и отсутствие первоначальных жалоб отмечали 92% женщин. Во II категории через 2 месяца абациллирование было только у 20% (так как большая часть этих больных была с полирезистентностью), а у 40% – через 5 месяцев. Рассасывание очагов инфильтрации и уменьшение полостей распада отмечались у 60% больных уже в первые 2 месяца. В III категории во всех случаях рассасывание очагов инфильтрации и обсеменения, а также закрытие полостей распада наблюдались в интенсивной фазе. В IV категории – абациллирование наблюдалось только через 5 месяцев у 50% больных, хотя рентгенологически положительная динамика отмечалась в первые 2–3 месяца.

Таким образом, развитие ТБ легких у женщин репродуктивного возраста связано с такими факторами

риска, как частый контакт с туберкулезными больными, неудовлетворительные условия жизни, отсутствие работы (и как следствие – тяжелое материальное положение), вредные привычки, включая курение, а также совпадает с периодом гормональной перестройки женского организма, связанным чаще всего с беременностью и родами, и наличием сопутствующих заболеваний.

Несвоевременное выявление ТБ у этой категории

больных требует проведения систематического профилактического флюорографического обследования, в том числе всех женщин в послеродовом периоде, более широкого исследования мокроты пациентов на микобактерии ТБ, тщательного выявления контактов больных ТБ и правильной организации работы в эпидемическом очаге, а также усиления санитарно-просветительной работы среди населения в плане осторожности к этому заболеванию.

Поступила 28.07.04

Թորքերի տուբերկուլոզի կլինիկասոցիալական տեսակետները վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ

Մ.Դ. Սաֆարյան, Գ.Ռ. Մինասյան, Ա.Ն. Լազարյան

Հետազոտվել են տուբերկուլոզային վարակի նախատրամադրող գործոնները, նրա հայտնաբերումը և սպեցիֆիկ առանձնահատկությունները 15-ից 49 տարեկան 55 կանանց մոտ: Հիվանդների կլինիկական օրինակների վրա մշակվել են հիմնական սկզբունքները և միջոցառումները տուբերկուլոզի միկրոակտե-

րիաների դեդորայքակայուն տեսակների հայտնաբերման համար: Պարզաբանվել են հիվանդության ուշ հայտնաբերման պատճառները: Առաջարկվել են տուբերկուլոզի հայտնաբերման կատարելագործված եղանակներ:

Clinico-social aspects of pulmonary tuberculosis in women of reproductive age

M.D. Safaryan, G.R. Minasian, A.N. Lazaryan

The factors predisposing to tuberculous infection, ways of its detection, and specific features of the course were studied in 55 women aged from 15 to 49 years. The severity of the clinical pattern in the patients and the high

rate of detection of drug-resistant strains of Mycobacteria tuberculosis were found. The causes of untimely and late detection of the disease were clarified. Measures to improve the detection of the disease are proposed.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Европейский регион ВОЗ. Эпиднадзор за туберкулезом в Европе, 2000.
2. Ильина Т.Я., Калдыбаева С.К. Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, 1998, ЛП, 12, с.403.
3. Корецкая Н.М. Пробл. туб., 2002, 8, с.4.
4. Соцкая О.Л., Сафарян М.Д., Абрамян Р.А. Руководство по внелегочному туберкулезу. Ереван, 2002.
5. Фишер Ю.Я. Пробл. туб., 1994, 4, с.14.

Հոմեոպաթային դեղերի պահանջարկի ձևավորումը Հայաստանի Հանրապետությունում

Ա.Ե. Մահակյան, Ա.Գ. Մայիլյան

ՀՀ ԱՆ դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների գործակալություն, Մ. Հերացու անվան ԵրՊԲՀ-ի դեղերի տեխնոլոգիայի և դեղարարության կազմակերպման ամբիոն

375001, Երևան, Մոսկովյան 15

Բանալի բառեր. հոմեոպաթային դեղեր, պահանջարկ, սպառողի վարքի առանձնահատկություններ, միաբաղադրատարր դեղեր, գովազդ

19-րդ դարի վերջերին առողջապահության բնագավառում համաշխարհային պրակտիկական բնական հումքով դեղապատրաստուկների սպառման ծավալների ու տեսականու բուռն աճ գրանցեց [7]: Բնական հումքով դեղապատրաստուկները կիրառվում են նաև կյանքին սպառնացող այնպիսի հիվանդությունների բուժման մեջ, ինչպիսիք մալարիան ու ՉԻԱՀ-ն են [6]:

Մեր երկրում նախապատրաստվել և իրականացվել են մի շարք կազմակերպչա-մեթոդական աշխատանքներ, որոնք իրենց էական ազդեցությունն են թողել հայրենական այլընտրանքային բժշկության կայացման և զարգացման գործընթացի վրա: Առավել էականը դրանցից ժողովրդական և այլընտրանքային բժշկության մեթոդների ընդգրկումն է բուժական մասնագիտությունների անվանացանկի մեջ, դրանց պաշտոնական ճանաչումը և ներդրումը գործնական առողջապահության մեջ: Այս մեթոդներից Հայաստանում տարածում են գտել իրիդոլիազոնատիկան, արոմաթերապիան, այուրվեդան, ռեֆլեքսաթերապիան (սկսած 1977 թ-ից), սուլոնկ թերապիան (սկսած 1999 թ-ից), ինչպես նաև հոմեոպաթիան (սկսած 1993 թ-ից): Ավանդական և այլընտրանքային մեթոդների գերակշռող մասը բերվեցին Հայաստան մարդասիրական օգնության շրջանակներում Հայաստանի համար ծանրագույն ճգնաժամային տարիներին:

Այլընտրանքային բժշկության ճյուղերից հոմեոպաթիան ընդգրկված է շատ երկրների ազգային առողջապահության համակարգի մեջ [3,8]: Միացյալ Նահանգներում և Եվրոպայում վերջին 20 տարիներին հոմեոպաթային դեղերի վաճառքը աճել է տարեկան 20-30 %-ով [5]: Դժվար է գտնել բժշկության ծագման ու զարգացման պատմության մեջ մի մեթոդ, որի կայացումը այնքան բարդ ու հակասական լիներ, որքան հոմեոպաթային մեթոդինը: Արդեն ավելի քան 200 տարի է, որ ամբողջ աշխարհում չեն դադարում Սամուել Հանեմանի կողմից 1796 թվականին հիմնավորված մեթոդի վերաբերյալ բանավեճերը և այդպաթային բժշկությունը հանդես է գալիս որպես հոմեո-

պաթիայի աններում հակառակորդը [4]: Այդ հակամարտության մեջ բացառություն չկազմեց նաև Հայաստանը մինչև 2001 թվականի նոյեմբեր ամիսը, երբ Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարության հրամանով հոմեոպաթիան ավելացվեց բժշկական մասնագիտությունների ցանկում [1]: Այսպիսով, բուժման հոմեոպաթային մեթոդի կիրառությունն օրինականորեն ճանաչվեց և պաշտոնապես ընդգրկվեց Հայաստանի առողջապահության համակարգում, իսկ հոմեոպաթային դեղերը սկսեցին հանրապետությունում պետականորեն գրանցվել և կիրառման թույլտվություն ստանալ:

Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել հոմեոպաթային դեղերի պահանջարկի ձևավորման վրա ազդող գործոնները, պարզել թե բնակչության որ շերտերն են հանդիսանում հոմեոպաթային դեղեր օգտագործողները, հիմնականում ինչ նպատակներով են օգտագործվում հոմեոպաթային դեղերը, ինչով են առաջնորդվում հիվանդները այս կամ այն դեղն ընտրելիս և այլն:

Նյութը և մեթոդները

Տվյալները հավաքվել են գրավոր հարցման ճանապարհով՝ բնակչության, դեղատներում աշխատող դեղագետների և բժիշկների համար մեր կողմից մշակված առանձին հարցաթերթիկների օգնությամբ: Հարցման են ենթարկվել Երևան քաղաքի տարբեր շրջանների 70 դեղատների պատասխանատու դեղագետներ, 60 հոմեոպաթ-բժիշկներ և 132 քաղաքացիներ: Հետազոտվողները ընտրվել են պատահական մուշահանման մեթոդով: Հետազոտություններն անցկացվել են 2003 թ. գարնան, ամռան ամիսներին:

Արդյունքներն ու քննարկումը

Դեղատներում կատարված հարցումներից պարզ-

վել է, որ դրանց ճնշող մեծամասնության աշխատակիցները ծանոթ են հոմեոպատիային դեղերին և դեղատեսակների զգալի մասի ապրանքային անվանացանկում առկա են հոմեոպատիային դեղեր, չնայած այդ դեղերի

նկատմամբ պահանջարկը բարձր չէ և դրանց քանակն ու տեսակարար կշիռը դեղերի անվանացանկում զգալիորեն ցածր են (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Հարցերը	Պատասխաններ	
	Այո	Ոչ
Տեղեկատվություն ունե՞ք հոմեոպատիային դեղերի մասին	94%	6%
Ունե՞ք դեղատան անվանացանկում հոմեոպատիային դեղեր	78%	22%
Զգու՞մ եք Ձեր աշխատանքում հոմեոպատիայի խորհրդատվության կարիք	46%	54%
Կուզե՞նայի՞ք Ձեր դեղատանը մշտապես առկա լինեն հոմեոպատիային դեղեր	78%	22%
Հոմեոպատիային դեղերի նկատմամբ պահանջարկը	բարձր 22%	ցածր 78%
Ձեր կարծիքը հոմեոպատիային դեղերի գների մասին	բարձր 68%	մատչելի 32%
Հոմեոպատիային դեղերի շրջանառության տեսակարար կշիռը Ձեր դեղատան ապրանքաշրջանառության մեջ	մինչև 5%	5% և ավելի
	82%	18%

Հետաքրքրական է, որ մի կողմից դեղատան աշխատակիցները հոմեոպատիային դեղերի պահանջարկը գնահատել են ցածր, մյուս կողմից նրանց մեծամասնությունը ցանկություն են հայտնել իրենց դեղատներում ունենալ հոմեոպատիային դեղեր: Դա կարելի է բացատրել ընդհանրապես դեղագետների կողմից նոր դեղերի ու մեթոդների նկատմամբ բարձր հետաքրքրությամբ:

Ուշադրության է արժանի նաև այն, որ հարցվող դեղագետների կեսից ավելին հոմեոպատիային դեղերի գները բարձր են համարել: Բացի այդ, նրանց մեծամասնությունը իրենց աշխատանքում հոմեոպատիային խորհրդատվության կարիք չեն զգացել: Պատճառը ճշտելու համար մեր կողմից ուսումնասիրվել է ՀՀ դեղերի պետական գրանցամատյանը: Պարզվել է, որ հանրապետությունում կիրառման քայլվածություն ունեն միայն 61 հոմեոպատիային դեղեր, որոնք բոլորն էլ բազմաբաղադրատարր են (աղ. 2): Այլ կերպ, հանրապետության դեղագործական շուկայում բացակայում են միաբաղադրատարր դեղերը, որոնց գները միջազգային շուկայում զգալիորեն ցածր են, առավել ևս, որ դրանք հաճախ պատրաստվում են նաև դեղատնային պայմաններում:

Աղյուսակ 2

Հոմեոպատիային դեղերի գրանցման ժամկետները	Անվանումների քիվը
1999 – 2004	33
2000 – 2005	22
2002 – 2007	6

Հանրապետությունում բացակայում են հոմեոպատիային մասնագիտացված դեղատներ ևս: Բացի այդ, բազմաբաղադրատարր դեղերը, ըստ էության, առանց դեղատոմսի բացթողնվող դեղեր են և կարող են հիվանդի համար ընտրվել ինչպես բոլոր բժիշկներին, այնպես էլ դեղագետների ու դեղագործների կողմից, ինչն էլ նվազեցնում է մասնագիտացված խորհրդատվության կարիքը դեղատներում: Տարիների ընթացքում գրանցվող դեղերի քվի նվազման պատճառներից մեկը կարելի է համարել նույնպես այն հանգամանքը, որ Հայաստանի հոմեոպատիային բժիշկները հիմնականում դասական հոմեոպատիայի հետևորդներ են և գործնականում չեն կիրառում բազմաբաղադրատարր դեղեր:

Մասնագիտական որակավորում ստացած բժիշկների շրջանում կատարված հարցման արդյունքները ցույց են տվել, որ բժիշկների մեծամասնությունը կարևորում են բուժման հոմեոպատիային մեթոդը, որպես արդյունավետ ու համեմատաբար անվտանգ մեթոդ (աղ. 3): Հոմեոպատիային բժիշկները հիմնականում աշխատում են միաբաղադրատարր դեղերով, մինչդեռ հանրապետության դեղագործական շուկայում դրանք իսպառ բացակայում են:

Հոմեոպատիային դեղերով ապահովման ներկայիս մակարդակի մասին բժիշկների դրական պատասխանի ոչ ցածր տոկոսի պատճառն այն է, որ միաբաղադրատարր դեղերի պահանջը ներկայումս բավարարվում է նվիրատվության ճանապարհով ստացված դեղերով: Բժիշկների կարծիքով բնակչությունը բավականաչափ տեղեկատվություն չունի

Հարցեր և պատասխաններ	Արդյունք, %
Չեր կարծիքը հոմոնոպաթային դեղերի արդյունավետության և անվտանգության վերաբերյալ - բարձր - միջին	85 15
Ինչպիսի հոմոնոպաթային դեղերով եք աշխատում - միաբաղադրատարր - բազմաբաղադրատարր	92,5 7,5
Բավարարում է հոմոնոպաթային դեղերով մատակարարման ներկայիս մակարդակը պահանջարկին - այո - ոչ	42,5 57,5
Չեր կարծիքով բնակչությունը բավականաչափ տեղեկեություն ունի բուժման հոմոնոպաթային մեթոդի վերաբերյալ - այո - ոչ	5% 95
Կուզենայիք, որ հոմոնոպաթային դեղերի բաց թողումը կատարվեր մասնագիտացված դեղատներին հոմոնոպաթ-բժշկի դեղատոմսերով - այո - ոչ	77,5 22,5

բուժման հոմոնոպաթային մեթոդի վերաբերյալ: Դրանով և կարելի է բացատրել այդ դեղերի նկատմամբ պահանջարկի ցածր մակարդակը: Նրանք ընդգծում են հոմոնոպաթային դեղերը մասնագիտացված դեղատներին բժշկի դեղատոմսերով բաց թողնելու անհրաժեշտությունը: Դրանով կրթարժանաբուժման կառավարելիությունն ու արդյունավետությունը:

Դեղատների հաճախորդների շրջանում կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հոմոնոպաթային դեղ օգտագործողների մեծամասնությունը կանայք են և ավելի հաճախ երիտասարդ (26-45 տարեկան) տարիքի: Տղամարդկանց մեծամասնությունը 46-60 տարեկան են (աղ. 4):

Հարցվողների տարիքային խմբերը, %					
Սեռը	18-25 տարեկան	26-35 տարեկան	36-45 տարեկան	46-60 տարեկան	60-ից բարձր
Տղամարդ	20	22	20	38	0
Կին	10	30,5	22,5	20	17

Ինչ վերաբերվում է սոցիալական կարգավիճակին, ապա հարցվողների մեծամասնությունը կազմել են

ծառայողները: Նրանց ճնշող մեծամասնությունը բարձրագույն կրթություն ունեցող անձիք են (աղ. 5):

Հարցվողների կրթությունը և սոցիալական վիճակը, %						
Սեռը	միջնակարգ և միջին մասնագիտական	բարձրագույն կրթություն	բանվոր	ծառայող	թոշակատու	սովորող
Տղամարդ	25	75	18	47	12	23
Կին	21,5	68,5	12,5	58	14,5	15

Հարցվողների մեծամասնության ամսական միջին եկամուտը մեկ անձին կազմել է 6 000– 20 000

դրամ, ընդ որում, կանանց եկամուտների մակարդակը զգալիորեն ցածր է (աղ. 6):

Աղյուսակ 6

Մեկ անձի ամսեկան միջին եկամուտը (դրամ)			
Մեռը	մինչև 5 000, %	6 000 – 20 000, %	20 000 և ավելի, %
Տղամարդ Կին	22 35	60 45	18 20

Տղամարդկանց մեծամասնությունը նախընտրում է բնութավել ավելի արդյունավետ, քեկուզև համեմատաբար քանակ դեղով, մինչդեռ, կանայք ավելի բժախնդիր են դեղի գնի նկատմամբ (աղ. 7):

Աղյուսակ 7

Կարող եք առաջնությունը տալ ավելի քանկ, բայց և ավելի արդյունավետ դեղի		
Մեռը	այո, %	ոչ, %
Տղամարդ Կին	60 47,5	40 52,5

Ստացված տվյալների (աղ. 4–7) վերլուծության արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ հոմեոպատային մեթոդով բուժվողները հիմնականում կրթված մտավորականներ են 26–60 տարիքային սահմանում:

Դա հասկանալի է, քանի որ բուժման նոր մեթոդը ընտրելիս պետք է որոշ չափով իրազեկ լինել, քե ինչով է տվյալ մեթոդը տարբերվում մյուսներից, ուսումնասիրել տեղեկատու գրականություն, խորհրդակցել մասնագետի հետ, նկատի ունենալ, որ այն պահանջում է երկարատև բուժման համար համբերություն (երբեմն մի քանի տարի) և բժշկի հսկողություն: Բուժման հոմեոպատային մեթոդից ավելի շատ կանայք են օգտվում, քանի որ ավելի համբերատար են և ընտրում են երկարատև, բայց և էժան ու արդյունավետ բուժման եղանակ: Տղամարդիկ ավելի հակված են առաջնություն տալու քանկ ու արդյունավետ դեղի: Սա կարելի է բացատրել այն բանով, որ կանայք բնույթով ավելի տնտեսող են, իսկ տղամարդիկ ավելի բժախնդիր իրենց առողջության համդեղ:

Հոմեոպատային դեղերի նկատմամբ պահանջարկի ձևավորումը կախված է ոչ միայն բնակչության եկամտունեղի մակարդակից և դեղաքաղաքական իրավիճակից, այլ սպառողների ու դեղատան աշխատակիցների հոմեոպատային դեղերի արդյունավետության և հոմեոպատային մեթոդի առանձնահատկությունների ու հնարավորությունների մասին տեղեկացվածության աստիճանից, որին էլ նվիրված է մեր ուսումնասիրությունների մյուս մասը (աղ. 8):

Աղյուսակ 8

Ու՞մ խորհրդով եք օգտվում բուժման հոմեոպատային մեթոդից

Մեռը	հարազատներ, ընկերներ, %	դեղատան աշխատակիցներ, %	բժիշկներ, %	գովազդ, %
Տղամարդ Կին	40 47,5	0 0	60 52,5	0 0

Եվ կանայք, և տղամարդիկ հիմնականում օգտվում են հարազատների, ընկերների և բժիշկների խորհուրդներից, ընդ որում, տեղեկատվության ամենաանեղինակավոր աղբյուր հանդիսանում են բժիշկները:

Տեղեկատվական երկու կարևոր աղբյուրներ՝ դեղատան աշխատակիցները և գովազդը, բացակայել են: Ձերված տվյալները ցույց են տալիս, որ դեղատան աշխատակիցները բավարար լուսաբանված չեն այս ուսումնաստարար նոր մեթոդի մասին, այլապես դեղատունը կարող է մեծ դեր խաղալ մեթոդի տարածման և դեղերի պահանջարկի ձևավորման գործընթացում: Եմանատիպ հարցումները կատարված Ռուսաստանի Դաշնությունում, ցույց են տվել, որ հիվանդների համար ավելի կարևոր են դեղատան աշխատակիցների խորհուրդները, քան գովազդը և բժիշկների խորհուրդը [2]: Պատճառը, ըստ երևույթին, այն է, որ Ռուսաստանի Դաշնության մի շարք քաղաքներում դեռևս արտիդրային տարիներից գործում էին հոմեոպատային

դեղատներ, այսինքն, Ռուսաստանում հոմեոպատային դեղերի կիրառման մշակված ավանդույթ կա: Հայաստանում մեթոդի կիրառությունը ընդամենը 10-նամյա փորձ ունի: Այստեղ դեղատները ունեն շատ նեղ տեսականի, այն էլ միայն քաղաքաղադրատարր դեղեր: Մինչդեռ, հիվանդները այս մեթոդով հիմնականում բուժվում են նվիրատվության ճանապարհով ստացված միաբաղադրատարր դեղերով:

Հայտնի է, որ հոմեոպատային դեղերը կարող են օգտագործվել կանխարգելման, մեմբուժման և արտաբային դեղերի հետ զուգորդված բուժման նպատակներով: Ռուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ հարցվածների ճնշող մեծամասնությունը բուժվում են միայն հոմեոպատային միջոցներով, իսկ ավելի փոքրաթիվ մասը ընդունում է զուգորդված բուժում (աղ. 9):

Ի՞նչ նպատակով եք օգտագործում հոմեոպատիան դեղերը

Սեռը	կանխարգելում, %	մեմարութում, %	գուգակցված բուժում, %
Տղամարդ	0	90	10
Կին	10	77,5	12,5

Դեղերի պահանջարկի ձևավորման վրա դեղագործական շուկայում էապես ազդում են սպառողի վարքի առանձնահատկությունները: Ուստի, մենք փորձել ենք ճշտել գերակայություն ունեցող այն գործոնները, որոնք առավել ազդում են քաղաքացիների կողմից հոմեոպատիան դեղերի ընտրության վրա: Դեղատան աշխատակիցների կարծիքով, առավել կարևոր գործոն է հանդիսանում զինը: Սակայն հարցման արդյունքները ցույց են տվել, որ տվյալ պարագայում մասնագետները սխալվել են: Եվ կամայք, և տղամարդիկ առաջնային են համարում

հոմեոպատիան դեղերի ընտրության հարցում արդյունավետությունը, այնուհետև բժշկի նշանակումը և անվտանգությունը: Հետաքրքիր է, որ դեղերի զինը էական դեր չի խաղում (աղ. 10): Դա բացատրվում է այն համգամանքով, որ դեղատներում հոմեոպատիան դեղերի ընտրության լայն հնարավորություն չկա, այսինքն, դրանց պահանջարկը քիչ ճկուն է: Բացի այդ, համեմատաբար ցածր զին ունեցող միաբաղադրատարր դեղերը նշանակվում և տրվում են բժշկի կողմից, հիվանդները դրանք չեն գնում, որպեսզի համեմատեն այլ դեղերի հետ:

Աղյուսակ 10

Հոմեոպատիան դեղի ընտրության ժամանակ ո՞րն է ներքոհիշյալ գործոններից առաջնայինը Ձեզ համար

Սեռը	զինը, %	արդյունավետությունը, %	բժշկի նշանակումը, %	անվտանգությունը, %	դժվարանում է պատասխանել, %
Տղամարդ	0	50	20	20	10
Կին	5	40	35	20	0

Սեր ուսումնասիրությունների ընթացքում ցանկացել ենք պարզել նաև, թե հիվանդները ինչպիսի արդյունք են ստացել հոմեոպատիան դեղերով բուժման արդյունքում: Հարցման տվյալները ցույց են տվել, որ կանանց 20 և տղամարդկանց 5%-ը իրենց համարել են ապաքինված: Հարցվողների գերակշռող մեծամասնության մոտ նկատվել է զգալի բարելավում: Բոլոր տղամարդկանց մոտ բուժումը այս կամ այն արդյունք է տվել, կանանց չնչին մասի մոտ ընդհանրապես ար-

դյունք չի արձանագրվել (աղ. 11): Իհարկե, այս տվյալները խիստ սուբյեկտիվ են և օբյեկտիվ եզրահանգումների համար անհրաժեշտ են լուրջ կլինիկական հետազոտություններ:

Արդյունքները գնահատելիս նկատի պետք է ունենալ նաև դեղի «պլացեբո» ազդեցությունը, որը հնարավոր է բացահայտել միայն կրկնակի կուրս հետազոտությունների միջոցով:

Բուժման արդյունավետությունը

Հիվանդությունը բուժվել է ամբողջությամբ

Տղամարդ, %

Աղյուսակ 11

Կին, %

Արդյունք եղել է, բայց հիվանդությունը ամբողջությամբ չի բուժվել

5

25

Հիվանդությունը խրոնիկական է, բայց ինքնազգացողությունը ավելի լավ ու բարդություններից զերծ

35

25

Նկատվել է ընդհանուր վիճակի բարելավում

30

20

Արդյունք չկա

30

27,5

0

2,5

Շուկայավարության տեսանկյունից փորձել ենք պարզել նաև, թե սպառողները որտեղ կցանկանային ձեռք բերել հոմեոպատիան դեղերը: Հարցվողների հիմնական մասի համար ավելի նախընտրելի է հոմեոպատիան դեղը զնել մասնագիտացված հոմեոպատիան դեղատներից կամ դեղատների մասնագիտացված

բաժիններից (աղ. 12):

Ինչպես ցույց են տալիս հարցման արդյունքները, հասունացել է հոմեոպատիան մասնագիտացված դեղատների և դեղատնային բաժինների կազմակերպման խնդիրը:

Որտե՞ր եք նախընտրում գնել հոմեոպատիկ դեղը

Սեռը	մասնագիտացված հոմեոպատիկ դեղատնից, %	ընդհանուր դեղատնից, %	դեղատան մասնագիտացված բաժնից, %	միևնույնն է, %
Տղամարդ	65	0	25	10
Կին	75	0	20	5

Հանրապետությունում առհասարակ զարգացած չէ մեծահասակ հոմեոպատիկ դեղագործությունը, որը որոշակի մեծերդրում կարող է կատարել բնակչության կողմնակապակցման պետական քաղաքականության շրջանակներում մեծ ուղղված անվտանգ, արդյունավետ, որակյալ դեղերի բավարարման համար, որի ծավալով, մատչելի գներով և մատակարարմանը:

Այսպիսով, կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ.

ա/ հանրապետության դեղագործական շուկան արդար է հոմեոպատիկ դեղերով, իսպառ զարգակայում են միաբաղադրատարր հոմեոպատիկ դեղերը, այն դեպքում, երբ հանրապետության հոմեոպատիկ բաժնիցները բուժումները իրականացնում են զգրագանցապես միաբաղադրատարր դեղերով,

բ/ հանրապետությունում զարգացած չէ հոմեոպատիկ դեղագործությունը, չեն գործում մասնագիտացված հոմեոպատիկ դեղատներ, իսկ հանրային դեղատներում մասնագիտացված բաժնիներ,

գ/ հանրապետությունում չկան մասնագիտացված դեղագործական կադրեր,

դ/ չնայած համարյա բոլոր հարցվողները նշում են բուժման բավարար արդյունավետության մասին, այնուամենայնիվ մեթոդը անհրաժեշտ կիրառություն է գտել, բնակչությունը բավականաչափ

տեղեկացված չէ այս հարցում, ինչն էլ զգալիորեն ազդում է այդ դեղերի պահանջարկի ձևավորման վրա, ե/ հանրապետությունում վատ է կազմակերպված բուժման հոմեոպատիկ մեթոդի և հոմեոպատիկ դեղերի գովազդը:

Ուսումնասիրության արդյունքներից ելնելով առաջարկվում է.

1. Կատարելագործել օրենսդրական և նորմատիվային դաշտը հոմեոպատիկ նրպես բժշկության այլընտրանքային ճյուղերից մեկի, և հոմեոպատիկ դեղագործության զարգացման համար:
2. Նպաստել հոմեոպատիկ, հատկապես, միաբաղադրատարր դեղերով դեղագործական շուկան սպասնովելում:
3. Ստեղծել նորմատիվային դաշտ հոմեոպատիկ մասնագիտական դեղատների կազմակերպման համար:
4. Հագեցնել դեղագետների ուսումնական ծրագրերը հոմեոպատիկ դեղագործությամբ նվիրված հարցերով:
5. Հնարավորություններ ստեղծել դեղագետներից հոմեոպատիկ դեղագետների վերապատրաստման համար:
6. Կազմակերպել բուժման հոմեոպատիկ մեթոդի և դեղերի մասին տեղեկատվության տարածումն ու գովազդը:
7. Ծարունակել հոմեոպատիկ դեղերի ռեալ պահանջարկի որոշման մարկետինգային ուսումնա-

Поступила 10.11.04

Формирование спроса на гомеопатические лекарства в Республике Армения

А. Е. Саакян, А. Г. Маилян

Были изучены факторы, влияющие на формирование спроса на гомеопатические лекарства, и особенности поведения потребителя на фармацевтическом рынке Армении. Выявлено, что фармацевтический рынок республики мало насыщен гомеопатическими лекарствами, совершенно отсутствуют монокомпонентные гомеопатические препараты, тогда как врачи гомеопаты республики назначают в основном монопрепараты, которые до сих пор поступают в республику в виде гуманитарной помощи. В республике не развита гомеопатическая фармация, не действуют спе-

циализированные гомеопатические аптеки, а в аптеках общего профиля—специализированные отделы, нет специализированных фармацевтических кадров. Реклама гомеопатического метода лечения и гомеопатических лекарств не организована на надлежащем уровне. Несмотря на то, что почти все опрошенные отмечают удовлетворительную эффективность лечения, все же метод не нашел надлежащего применения, население недостаточно информировано, что значительно влияет на формирование спроса на эти лекарства.

Formation of the homeopathic preparations' demand in the Republic of Armenia

A. E. Sahakyan, A.G. Mayilyan

The factors influencing the homeopathic preparations' demand formation and the peculiarities of customers' behavior in the pharmaceutical market in Armenia have been studied. It has been revealed that the pharmaceutical market in Armenia is poor in the homeopathic preparations, and the mono-compartment homeopathic preparations are not available, meanwhile the homeopath doctors provide their treatment mainly by the mentioned preparations, which up to now are supported by means of donations. The homeopathic pharmacy is not developed in Armenia, the specialized homeopathic drugstores, as well

as specialized departments in general drugstores are absent, a specialized pharmaceutical staff is not available either.

The homeopathic treatment methods and homeopathic preparations' advertising is not organized properly. Although all the asked people testify to the sufficient effectiveness of the treatment, the method has not found relevant utilization, the population is not informed enough which influences the mentioned preparations' need formation in Armenia.

Գրականություն

1. ՀՀ առողջապահության նախարարության 28.11.2001 թվականի N 869 հրաման
2. Грушинская М. Потребительское поведение на рынке гомеопатических средств. Российские аптеки. 2001, 2 (16), с. 20.
3. Губин Ю.И., Александров А.Н., Маслова Н.Ф., Дихтярев С.И. Рациональные требования к гомеопатическим препаратам и лекарственным средствам на основе природных компонентов. Провизор. 2001, вып. 16, с.12.
4. Киселева Т.Л., Карпеев А.А., Покровская Т.Е., Катковская М.Г. Отечественная гомеопатия: История в документах. Фармация. 2002, 2, с. 43.
5. Мустафаев Н.С. Международное возрождение гомеопатии. Вестник биофизической медицины 1992, 1, с. 4.
6. Народная медицина. Пятьдесят шестая сессия Всемирной Ассамблеи здравоохранения. Доклад секретариата, 31 марта 2003г.
7. Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2002-2005г. Всемирная организация здравоохранения Женева, 2002, 62с.
8. Юридический статус народной медицины и комплементарной /альтернативной медицины: Обзор положения в мире. Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2001, 181с.
9. <http://www.bionorika.de/worldwide/body/sinupret.htm> 16.02.2000

Анализ уровня и структуры общей смертности населения г. Еревана

А.К. Айрапетян, С.А. Хачатрян

ЕрГМУ им. М. Гераци, НИЦ, лаборатория проблем социальной медицины и экологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: состояние здоровья населения, общая смертность, классы причин смерти, показатели смертности, структура смертности

Уровень и структура общей смертности населения наиболее точно характеризуют те сложные демографические процессы в обществе, которые восходят к началу 90-х гг. Как следствие либерализации общества за последнее десятилетие начали проводиться исследования общей смертности населения Армении [1, 2], однако вопросы общей смертности городского населения рассматриваются в контексте общей смертности всего населения республики.

Известно, что показатели смертности городского населения и сельских жителей значительно различаются. Такие различия прежде всего обусловлены социально-экономическими факторами условий жизни человека. По данным Госкомстата Республики Армения, 66.7% всего населения страны проживает в городах. Исследование уровня и структуры общей смертности городского населения должно внести определенные коррективы в понимание проблемы смертности в целом, послужить основой для определения приоритетных направлений развития здравоохранения города, а также принятия неотложных мер со стороны государства по охране здоровья своих граждан.

Большинство ученых исследуют общую смертность населения Армении в разрезе последнего десятилетия (начиная с 1990 г.), что, по-видимому, связано со значительными изменениями, произошедшими в начале 90-х гг. в государственном и общественном строе страны, однако думается, что такой подход не полностью отражает истинную картину динамики смертности по той причине, что наименьший уровень смертности в Армении наблюдался в течение 70-х гг. Так, в 1970 г. показатель общей смертности населения (на 1000 жителей) Еревана составлял 5.08, в 1975 г. – 5.28, в 1980 г. – 5.51, в 1985 г. – 5.69, в 1986 г. – 5.55, в 1987 г. – 5.78.

Исследования показали, что с 1970 г. общая смертность населения Армении и г. Еревана имела тенденцию к повышению. Мы считаем важным подчеркнуть данный факт, ибо бытует мнение, что в середине 80-х гг. показатели общей смертности по Армении имели самые низкие значения. Несмотря на то, что в этот период времени уровень общей смертности по Арме-

нии был ниже общеевропейского, тем не менее самый низкий ее уровень в целом был зафиксирован в 1971 г., а по г. Еревану в 1970 г. Начиная с 1988 г. отмечается резкое увеличение разницы между показателями общей смертности населения г. Еревана и Армении в целом. Учитывая данное обстоятельство, наше исследование охватывает период с 1987 по 2000 г.

Многие зарубежные исследователи отмечают значительный рост уровня смертности населения стран СНГ и бывшего социалистического лагеря в период с 1989 по 1995 г. Так, по данным мониторинга, проведенного ЮНИСЕФ в августе 1994 г., с 1989 по 1993 г. произошел относительный рост общего показателя смертности во всех странах Восточной Европы: Венгрии – на 5.1%, Болгарии – на 7.5%, Румынии – на 15.8%, Польше – на 5.2%, России – на 34.6%, на Украине – на 22% [3]. На основании статистических данных Министерства здравоохранения Армении [4] в 1993 г. абсолютное число случаев смертей увеличилось по отношению к 1985 г. на 40.4%, а показатель смертности соответственно – на 25.4%. В научных же работах российских исследователей приводятся следующие данные: с 1990 г. зарегистрирован значительный рост смертности по всем основным классам причин смерти среди городского населения России. При этом показатель роста смертности городского населения превышает таковой для сельских жителей на 5–12% в зависимости от класса причин смерти [5, 6]. В начале 90-х годов смертность в России в течение пяти лет возросла на 46.7%, стандартизованные по полу и возрасту показатели смертности повысились на 40%, резко снизилась ожидаемая продолжительность жизни населения – на 8.8%, при этом у мужчин – на 11.5% [7].

Исследования показали, что абсолютное число случаев смертей и уровень общего показателя смертности населения г. Еревана в течение 14 лет (1987–2000 гг.) выросли соответственно на 24.5 и 17.2%, при этом в 1993 г. наблюдался пик уровня смертности, что было выше по отношению к 1987 г. соответственно на 47.2 и 38.3%.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные о смертности населения г. Еревана и Армении за период с 1987 по 2000 г. В качестве источника первичной информации о случаях смертей использованы официальные ежегодные отчетные формы С-51 (за каждый исследуемый год) отдела демографии Национального совета по статистике при Президенте Республики Армения. Они имеют накопительный характер и включают информацию о поле, возрасте, причинах смерти в соответствии с действующей в настоящее время классификацией причин смерти по МКБ-9, рассмотренных нами по классам и отдельным рубрикам. Несмотря на выявленные недостатки в действующих в настоящее время учетных формах о смерти и нерациональный процесс регистрации случаев смертей, информация, имеющаяся в формах С-51, содержит проверенные и достоверные данные.

Таким образом, использование информации, содержащейся в ежегодных накопительных отчетных формах С-51, обеспечило 100% охват зарегистрированных случаев смертей среди населения г. Еревана и

Армении в целом в интервале времени с 1987 по 2000 г. Для ввода, обработки и анализа собранных данных через компьютер нами была разработана таблица в программной среде "Excel", содержащая многочисленные математические формулы для проведения соответствующих автоматических расчетов как абсолютных итоговых значений, так и показателей смертности по изучаемым признакам.

Результаты и обсуждение

Исследование показало (таблица), что абсолютный прирост показателя смертности в 2000 г. по сравнению с 1987 г. положителен и равен 99.65, что в абсолютных числах составило 1664 случая. В то же время необходимо отметить, что при сравнении данных 2000 г. с данными 1993 г. абсолютный прирост уровня смертности был отрицателен и составил -121.7, что в абсолютных числах уменьшилось на 1539 случаев.

Темп роста показателя общей смертности в 2000 г. по отношению к 1987 г. составил 117.5%.

Таблица

Динамика общей смертности населения г. Еревана за 1987–2000 гг.

Годы	Абсолютное число случаев смертей	Показатель общей смертности (на 100 тыс. жителей) Р±m	Абсолютный прирост (убыль)	Темп прироста (убыли), %	Темп роста (убыли), %
1987	6788	577.74±6.99			
1988	7422	623.86±7.22	46.11	7.98	107.98
1989	7842	644.69±7.26	66.94	11.59	111.59
1990	8496	682.63±7.38	104.89	18.15	118.15
1991	8771	699.22±7.44	121.48	21.03	121.03
1992	9192	732.72±7.61	154.98	26.83	126.83
1993	9991	799.07±7.96	221.32	38.31	138.31
1994	9173	734.61±7.64	156.87	27.15	127.15
1995	8847	708.04±7.50	130.30	22.55	122.55
1996	8464	677.01±7.33	99.27	17.18	117.18
1997	8555	684.47±7.37	106.73	18.47	118.47
1998	8341	667.44±7.28	89.70	15.53	115.53
1999	8426	674.64±7.32	96.90	16.77	116.77
2000	8452	677.39±7.34	99.65	17.25	117.25

На основании приведенных данных можно констатировать не только значительный рост уровня показателя

общей смертности в 2000 г. по сравнению с 1987 г., но и динамику снижения его уровня по сравнению

с 1987 г., но и динамику снижения его уровня по сравнению с 1993 г. и некоторую стабилизацию в последующие годы. Как видно, исследуемый промежуток времени (1987–2000 гг.) можно условно разделить на два четко обозначенных периода – 1987–1993 и 1994–2000 гг. В течение первого периода отмечается значительное повышение уровня общей смертности с темпом прироста на 38,3%, а в течение второго периода произошло снижение и стабилизация показателя общей смертности на уровнях, превышающих показатели в 1987 г. Последний факт вызывает особую заинтересованность, так как стабилизация показателя смертности на высоких уровнях может свидетельствовать о крайне неблагоприятных изменениях в состоянии здоровья населения Армении, в целом, и г. Еревана, в частности. Одним из предположений о причинах такого рода изменений является кризис во всех сферах деятельности общества и государства, в частности, в социально-экономической сфере.

Анализ структуры смертности, рассмотренной нами по классам и рубрикам причин смерти, выявил изменения удельного веса каждого класса. При сравнении данных 1987 г. с 2000 г. нами выделяются три группы классов причин смерти. Первая группа включает следующие классы – II–новообразования, IV–болезни крови и кроветворных органов, V–психические расстройства, VI–болезни нервной системы и органов чувств, VIII–болезни органов дыхания, XI–осложнения беременности, родов и послеродового периода, XII–болезни кожи и подкожной клетчатки, XIII–болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, XVI–симптомы и неточно обозначенные состояния, XVII–травмы и отравления, где фактические изменения удельного веса показателей смертности в разрезе 14 лет незначительны. Так, темп роста показателя смертности от всех видов новообразований (класс II) в 2000 г. по сравнению с 1987 г. составил 121%. При этом необходимо особо подчеркнуть, что рост смертности по данному классу произошел за счет злокачественных новообразований, в частности, дыхательных органов, женских половых органов и мочеполовой системы. Несмотря на это, повышения удельного веса по всему классу не отмечается в связи с резким снижением смертности от доброкачественных новообразований. По классу симптомы и неточно обозначенные состояния (XVI) темп роста показателя смертности в 2000 г. по сравнению с 1987 г. составил 1302%. Несмотря на это, удельный вес этого класса не изменился, составив 3%. Мы считаем, что причины, приведшие к такому темпу роста, в дальнейшем должны быть исследованы более подробно. На данном этапе возможно лишь предположить, что изменения по данному классу причин смерти связаны со снижением патолого-анатомических вскрытий в 2000 г. в среднем на 60% по сравнению с 1987 г., а также со снижением доступности своевременной медицинской помощи,

несоответствием возможностей гериатрической службы и возрастающей потребности в ней со стороны престарелого населения. Проблемы старения населения вызывают озабоченность во многих странах мира, и, по всей вероятности, Армения в виду сложившейся социально-экономической ситуации и миграционных процессов за последние десять лет уже сегодня начинает сталкиваться с этой проблемой.

Вторая группа состоит из классов причин смерти, удельный вес которых в общей смертности возрос. Это – III класс–болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и иммунитета, VII класс–болезни системы кровообращения.

По классу болезней эндокринной системы в 2000 г. в сравнении с 1987 г. показатель смертности, возросший на 264%, в структуре общей смертности населения был с удельным весом 7% против 2% в 1987 г. Исследование выявило, что рост смертности произошел исключительно за счет сахарного диабета.

По классу болезней системы кровообращения (VII класс) уровень показателя смертности в сравниваемые годы повысился на 20,5%, что произошло в основном за счет острого инфаркта миокарда и других форм ишемии – на 23,9%.

В третью группу вошли классы – I–инфекционные и паразитарные болезни, IX–болезни органов пищеварения, X–болезни мочеполовой системы, XIV–врожденные аномалии, XV–состояния, возникающие в перинатальном периоде, удельный вес которых в структуре общей смертности населения уменьшился. Однако, такое улучшение показателей смертности не относится ко всем рубрикам. Так, несмотря на уменьшение абсолютного числа умерших по классу инфекционных и паразитарных болезней, уровень показателя общей смертности от туберкулеза вырос на 107,7%.

Важно отметить, что при углубленном анализе рубрик и подрубрик вышеотмеченных классов выявлено, что снижение уровня общей смертности по причинам этих классов произошло за счет значительного уменьшения показателей смертности, связанных с перинатальной и детской смертностью.

Таким образом, анализ уровня и структуры общей смертности населения г. Еревана выявил: во-первых, – более высокий уровень показателей общей смертности населения г. Еревана в сравнении с таковыми по Армении в целом; во-вторых, – повышение уровня общей смертности по основным классам причин смерти в динамике с 1987 по 2000 г. В то же время выявлены некоторые изменения в структуре общей смертности населения. Большинство этих изменений, по нашему мнению, связаны со сложным социально-экономическим состоянием городского населения, в частности г. Еревана. Такое предположение основано на том, что в большинстве случаев повышение уровня смертности за последнее десятилетие происходило за

последнее десятилетие происходило за счет, так называемых, "социальных" болезней и отрицательного стресса. Как известно, в г. Ереване дислоцировано абсолютное большинство специализированных лечебных учреждений, а также 2/3 всего медицинского персонала Армении, однако наличие таких ресурсов не улучшает ситуацию, связанную со здоровьем населения. К этому необходимо добавить, что действующая в настоящее время структура амбулаторно-поликлинической сети неэффективна и нуждается в коренной перестройке. Роль врача первичного звена в своевременном выявлении, лечении и профилактике болезней невозможно переоценить в той социально-экономической ситуации, в которой оказалось большинство населения города. В этом смысле внедрение института семейной медицины имеет первостепенное значение для реформ амбулаторно-поликлинической службы.

Необходимо улучшить также работу в сфере патологоанатомической службы Армении путем принятия необходимой нормативной и законодательной базы.

Патолого-анатомические вскрытия имеют значение не только для уточнения диагноза умершего, но и для рационального использования полученных данных врачами. Эта служба может сыграть неоценимую роль в повышении качества предоставляемых медицинских услуг, а также в повышении эффективности работы медицинских учреждений.

Вместе с тем известно, что все прямые и косвенные причины, влияющие на смертность населения и зависящие от уровня деятельности учреждений системы здравоохранения, составляют примерно 25% числа случаев смертей [8], тогда как 75% зависит от множества факторов, определяющих социально-экономическое состояние как отдельных людей, так и всех слоев общества в целом.

В свете вышеизложенного следует, что усилия только системы здравоохранения по снижению уровня смертности недостаточны, необходима мобилизация и координация всех государственных и общественных структур в решении проблем общественного здоровья.

Поступила 15.08.03

Երևան քաղաքի բնակչության ընդհանուր մահացության կառուցվածքի և մակարդակի վերլուծությունը

Ա. Կ. Հայրապետյան, Ս. Ա. Խաչատրյան

Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ Երևանի բնակչության ընդհանուր մահացության ցուցանիշը 1988 թվականից հետո զգալիորեն տարբերվում է միջին հանրապետականից: Երևանի բնակչության ընդհանուր մահացության ցուցանիշը դիտարկման 14 տարվա ընթացքում (1987-2000 թթ.) աճել է 17.2%, ընդ որում 1993 թ. դիտվել է մահացության ցուցանիշի ամենաբարձր մակարդակը, որը 1987թ. նկատմամբ աճել է 38.3%-ով: Տեղի են ունեցել փոփոխություններ մահացության կառուցվածքի ոչ միայն մահվան պատճառների հիմնական կարգերում, այլև առանձին ենթակարգերում: Պետք է նշել, որ 1993 թվականից հետո մահացության ցուցանիշի որոշակի

նվազեցման հետ մեկտեղ դիտվում է նրա մակարդակի կայունացում, որը համեմատած 1987 թ. տվյալների հետ ավելի բարձր է: Տվյալ փաստը բավականին մտահոգիչ է, քանի որ այն կարող է վկայել բնակչության առողջության վատթարացման առումով, որակական փոփոխությունների մասին:

Այս ամենը թույլ է տալիս եզրակացնելու, որ միայն առողջապահական համակարգի կողմից իրականացվող միջոցառումներն ուղղված հանրային առողջության բարելավմանը, չեն կարող բավարար լինել: Անհրաժեշտ է իրականացնել մյուս բոլոր պետական մարմինների և հասարակական կազմակերպությունների համակարգված աշխատանք այս ուղղությամբ:

Analysis of the structure and level of general mortality rate of Yerevan population

A.K. Hairapetyan, S.A. Khachatryan

The results of the research indicate that the general mortality rate indicator of Yerevan population after 1988 much differs from that in overall Armenia. Thus, during 14 years (1987-2000) the general mortality rate in Yere-

van has increased by 17.2%, and in 1993 the highest level of mortality rate indicator was observed. It was increased in comparison with 1987 and made 38.3%. It is necessary to note that there were some changes not only in the struc-

ture of the main classes of death reasons, but also in the subclasses. The analysis of the changes shows that the sudden increase of general mortality rate indicator in 2000 is positive in comparison with 1987. At the same time, it is important to note that in comparison of data of 2000 and of 1993 the sudden increase is negative.

It is stated that the health care system can be responsible for only 25% from all death causes. The remaining

75% are directly or indirectly influenced by the socio-economic situation triggered by transition period. This means, that only the efforts of health care system cannot be sufficient to solve problems connected with public health, and mobilization and coordination of all activities implemented by other governmental and non-governmental structures are necessary.

Литература

1. Айриян А.П., Айрапетян А.К. Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им.Н.А.Семашко. М., 1999, в. 2, с.103.
2. Айрапетян А. К. Там же. М., 2000, в.2, с. 63.
3. Кризис в области смертности, здоровья и питания / региональный мониторинговый доклад/ ЮНИСЕФ, 1994, с.37.
4. Статистический сборник: Здоровье и здравоохранение. Армения-1999. Ереван, 1999, с.67.
5. Данишевский К. Д. Экономика здравоохранения 8/47. М., 2000, с.5.
6. Харченко В.И., Лисицын Ю.П., Иофина О.Б. и др. Тер. архив. М., 1998, с. 54.
7. Шумбалов Н.М. Бюлл. НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н. А.Семашко. РАМН, М., 1999, в.4, с. 47.
8. Macroeconomics and Health, presented by D.Sachs,WHO,Geneva, 2001.

Результаты математического моделирования заболеваемости глаукомой в Республике Армения с учетом ее социально-гигиенических аспектов и медико-географических зон

Г.А. Агаян, М.А. Айриянц

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци

Ключевые слова: заболеваемость глаукомой, социально-гигиенические аспекты, математическое моделирование, медико-географическое районирование

Глаукома является одной из главных причин слепоты и инвалидности по зрению [6–7]. Ранее нами изучена заболеваемость глаукомой в зависимости от пола и возраста, социального и семейного положения, места жительства и наличия вредных привычек. Выявлены некоторые закономерности и отличительные особенности, интегральная интерпретация которых затруднительна. Поэтому нами проведено математическое моделирование заболеваемости глаукомой, приуроченной к медико-географическим районам Рес-

публики Армения (Центральный, Ширакский, Северо-восточный, Севанский, Сюникский). Подобное районирование обосновано чл.-кор. РАМН Российской Федерации А.П. Айрияном [1,2]. Данная методика математического моделирования разработана учеными РФ [4,5].

Математическая модель заболеваемости глаукомой в масштабах Республики Армения (рис. 1).

В РА установлены следующие закономерности заболеваемости глаукомой:

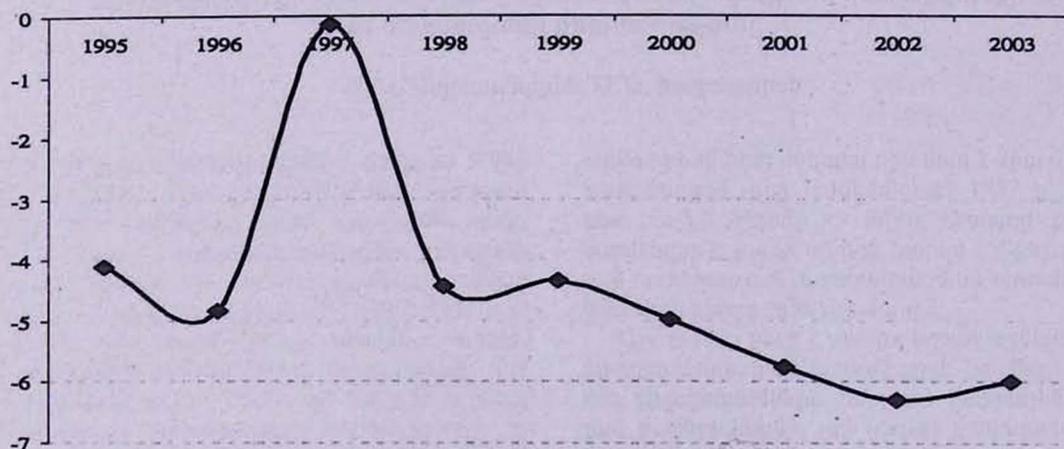


Рис. 1. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости глаукомой в масштабах Республики Армения

- в целом в масштабах Республики Армения ситуация с глаукомой за 1995–2003гг. остается напряженной, о чем свидетельствует локализация кривой в минусовой зоне;
- между 1996–1998гг. и особенно в 1997г. наблюдается резкое, но кратковременное улучшение ситуации. За этим следует сначала резкое падение кривой, затем некоторая неустойчивая стабилизация ситуации, которая про-

- должается до 2003г. включительно;
- с 1999 по 2002 г. отмечается тенденция к снижению кривой;
- на формирование заболеваемости глаукомой существенное влияние оказывают женский пол, возраст более 60 лет, семейное положение "женатые".

Установлены следующие закономерности:

Математическая модель заболеваемости глаукомой для Центральной медико-географической зоны РА (рис. 2).

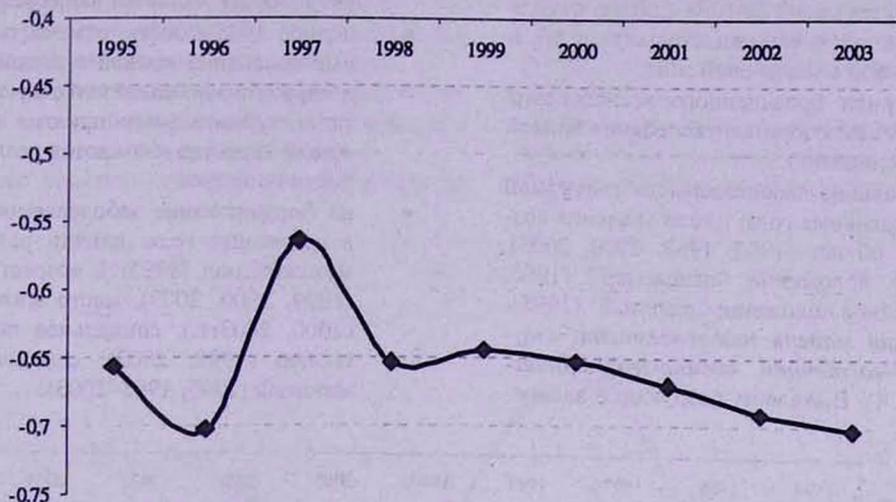


Рис. 2. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости глаукомой для Центральной медико-географической зоны РА

Установлены следующие закономерности:

- для Центральной медико-географической зоны ситуация с глаукомой за 1995-2003гг. остается напряженной, о чем свидетельствует локализация кривой в минусовой зоне;
- в 1997г. наблюдается некоторое улучшение ситуации. После 1998г. отмечается некоторая стабилизация заболеваемости;
- на формирование заболеваемости глаукомой существенное влияние оказывают возраст более 60 лет, семейное положение "женатые",

проживание в городах.

- с 1999 по 2003 гг. отмечается постепенное, но неуклонное снижение кривой;

Следует подчеркнуть, что в 1996г. не имел значения ни один из представленных факторов, а в 1997г. только фактор «городская жизнь». Для 1996-1997г. наблюдалось влияние всех изученных факторов в совокупности.

Математическая модель заболеваемости глаукомой для Ширакской медико-географической зоны РА (рис. 3).

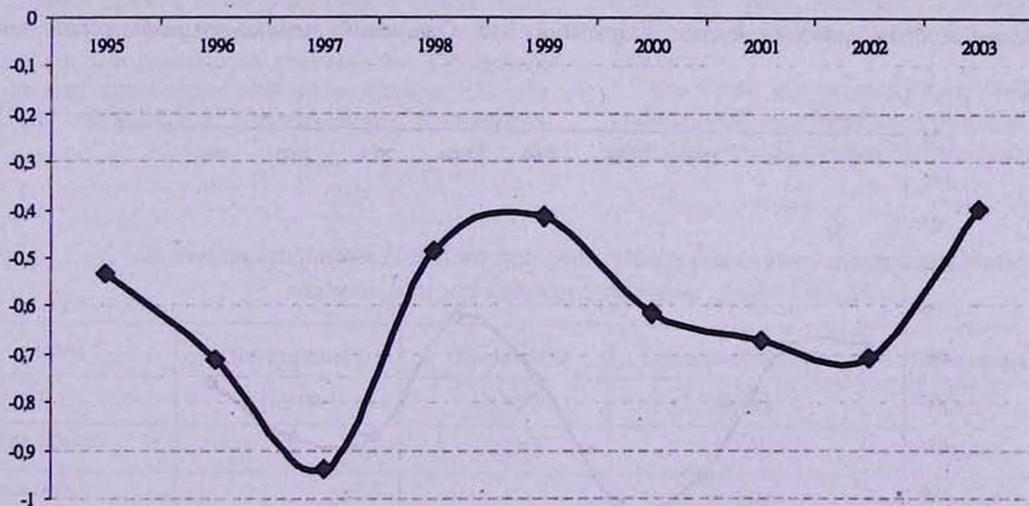


Рис. 3. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости глаукомой для Ширакской медико-географической зоны РА

Установлены следующие закономерности:

- для Ширакской медико-географической зоны ситуация с глаукомой за 1995–2003гг. остается напряженной, о чем свидетельствует локализация кривой в минусовой зоне;
- за весь период проведенного исследования отмечаются волнообразные колебания кривой без резких снижений.
- на формирование заболеваемости глаукомой только в отдельные годы имело значение возраст более 60 лет (1995, 1999, 2000, 2003), социальное положение "пенсионер" (1995, 1999), семейное положение "женатый" (1995).

Математическая модель заболеваемости глаукомой для Северо-восточной медико-географической зоны РА (рис. 4). Выявлены следующие закономерности:

мерности:

- для данной зоны ситуация с глаукомой за 1995–2003гг. остается напряженной;
- период 1995–2003гг. отмечается волнообразные колебания кривой с резкими подъемами и снижениями, свидетельствующие, что противоглаукомные мероприятия носят непостоянный характер и имеются реальные возможности поправки;
- на формирование заболеваемости глаукомой в отдельные годы влияли разные факторы: мужской пол (1995г.), возраст более 60 лет (1999, 2000, 2003), место жительства город, (2000, 2003гг.), социальное положение пенсионер (1998, 2003), семейное положение женатый (1995, 1998–2003).

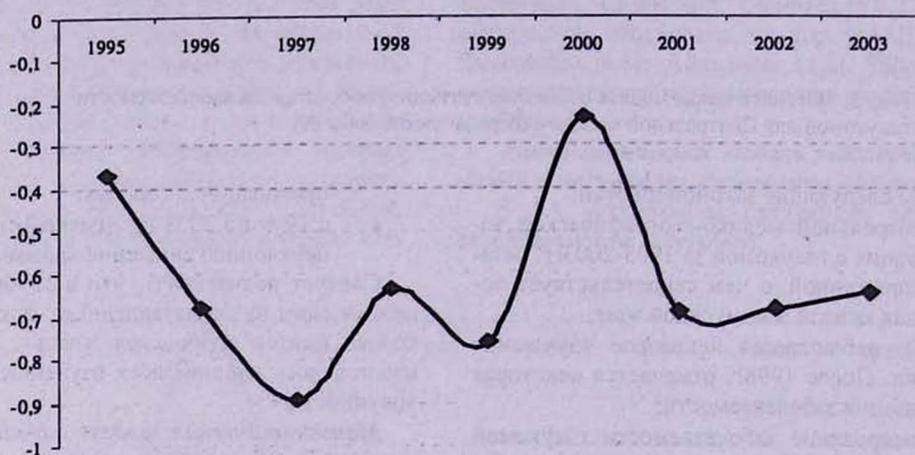


Рис. 4. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости для Северо-восточной медико-географической зоны РА

Математическая модель заболеваемости глаукомой для Севанской медико-географической зоны РА (рис. 5).

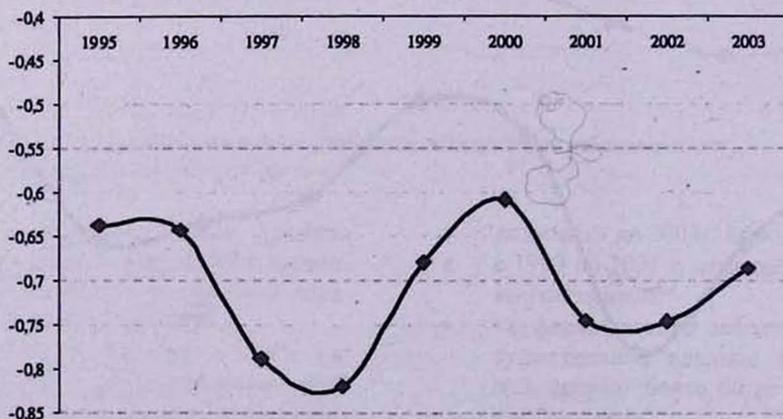


Рис. 5. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости глаукомой для Севанской медико-географической зоны РА

Установлены следующие закономерности:

- для Севанской медико-географической зоны ситуация с глаукомой за 1995–2003гг. остается напряженной, о чем свидетельствует локализация кривой в минусовой зоне;
- интегральная кривая заболеваемости глаукомой в данной зоне имеет вид синусоида с резкими снижениями и подъемами;

Необходимо отметить, что факторы, влияющие на

формирование заболеваемости глаукомой, весьма разнообразны – мужской пол (1995г.); возраст более 60 лет (1999, 2000, 2003гг.); место жительства город (2000, 2003гг.); социальное положение пенсионер (1998, 2003г.); семейное положение женатый (1995, 1998-2003гг.).

Математическая модель заболеваемости глаукомой для Сюникской медико-географической зоны РА (рис. 6). Выявлены следующие закономерности:

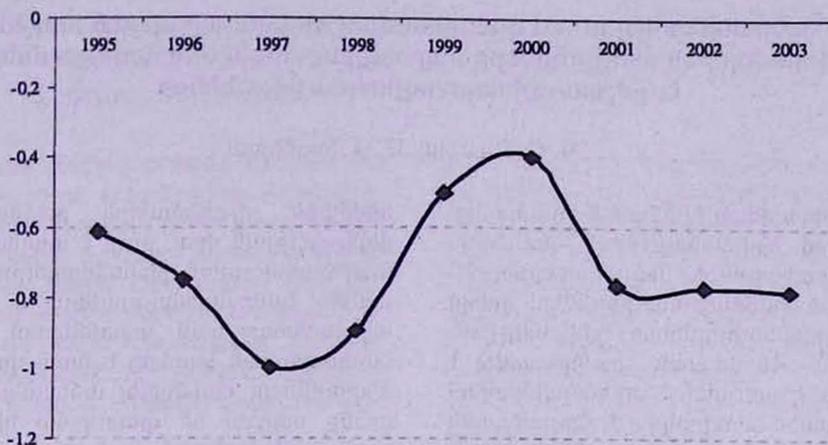


Рис. 6. Математическая модель социально-гигиенических аспектов заболеваемости глаукомой для Сюникской медико-географической зоны РА

- для Сюникской медико-географической зоны ситуация с глаукомой за 1995–2003гг. остается напряженной, о чем свидетельствует локализация кривой в минусовой зоне;
- кривая интегрального показателя носит волнообразный характер без резких колебаний. Вид данной кривой, ее направленность может свидетельствовать о возможной тенденции стабилизации заболеваемости глаукомой в Сюникской медико-географической зоне. Отсюда следует, что правильная организация противогла-

укомных мероприятий в системе офтальмологической помощи способствует улучшению ситуации с глаукомой.

Заболеваемость глаукомой обусловлена влиянием не отдельных факторов, а их совокупным, комплексным воздействием. Одновременно следует отметить, что в отдельные периоды имело значение социальное (2000, 2002–2003гг.) и семейное положение (2000–2003гг.).

Учитывая вышеизложенное, нами проведено сопоставление полученных математических моделей с применением критерия Пирсона (таблица) [3].

Таблица

Значение критерия Пирсона при сопоставлении математических моделей медико-географических зон РА за 1995–2003 гг.

Зоны	Центральная	Ширакская	Северо-восточная	Севанская	Сюникская
РА	0,919	-0,557	-0,361	-0,296	-0,386
Центральная	–	-0,498	-0,279	-0,376	-0,250
Ширакская	–	–	0,326	0,274	0,450
Северо-восточная	–	–	–	0,658	0,700
Севанская	–	–	–	–	0,812

Представленные данные свидетельствуют:

1. Для каждой медико-географической зоны Республики Армения характерны свои отличительные особенности заболеваемости глаукомой, о чем свидетельствует отсутствие корреляции между ними. Таким образом, математическое моделирование на основе проведения системного многофакторного анализа да-

ет возможность констатировать влияние климатогеографических условий на формирование заболеваемости глаукомой;

2. Имеется высокая степень корреляции между математическими моделями заболеваемости глаукомой РА и Центральной, а также Ширакской медико-географической зонами.

Поступила 04.10.04

Հայաստանի Հանրապետությունում գլաուկոմայով հիվանդացության մաթեմատիկական մոդելավորման արդյունքները ըստ սոցիալ-հիգիենիկ մոտեցումների և բժշկա-աշխարհագրական շրջանների

Գ. Ա. Աղայան, Մ. Ա. Հայրիյան

Հայաստանի Հանրապետությունում ուսումնասիրվել են գլաուկոմայով հիվանդացության զանազան սոցիալ-հիգիենիկ մոտեցումներ, հայտնաբերվել են որոշ օրենքներ և առանձնահատկություններ, որոնց ամբողջական մեկնաբանությունները դժվարությունների են հանգեցնում: Հետևաբար իրականացվել է գլաուկոմայով հիվանդացության մաթեմատիկական մոդելավորում, որը սահմանափակվել է Հայաստանի Հանրապետության բժշկա-աշխարհագրական շրջաններում: Սպացուցվել է, որ ՀՀ-ում գլաուկոմայով հիվանդացության մաթեմատիկական մոդելավորումը

հիմնված սխտեմատիկ բազմաթիվ գործոնների վերլուծության վրա, թույլ է տալիս ստանալ լիարժեք տեղեկատվություն հիվանդացության մասին Հայաստանի Հանրապետությունում և առանձին բժշկա-աշխարհագրական շրջաններում, բացահայտել վիճակագրական կարևոր էական փոփոխությունները և միտումները, սահմանել ամենակարևոր գործոնները, որոնք ազդում են գլաուկոմա հիվանդության վրա, կանխատեսել հետագա փոփոխությունները և մշակել դրա նվազեցման համար միջոցառումների համալիր:

Results of mathematical modeling of glaucoma morbidity in the Republic of Armenia in view of social-hygienic aspects and medico-geographical zones

G.A. Aghayan, M.A. Hayriyan

Various social-hygienic aspects of glaucoma morbidity in the Republic of Armenia have been investigated, some rules and distinctive features have been found out, the integrated interpretation of which makes difficulties. Therefore, mathematical modeling of glaucoma morbidity has been carried out, confined with medico-geographical areas of the Republic of Armenia. It has been proved that mathematical modeling of glaucoma morbidity in the RA

on the basis of systemic multifactor analysis allows to receive full information about morbidity both in the republic, and separate medico-geographical regions, to reveal possible statistically significant deviations and tendencies, to establish most essential factors influencing glaucoma morbidity, to predict further changes and elaborate a complex of measures for its decrease.

Литература

1. Айриян А.П. Атлас перспективного развития сельского здравоохранения Армянской СССР. Ереван, 1970.
2. Айриян А.П. Социально-экологический атлас Армении. Ереван, 1998.
3. Закс Л. Статистическое оценивание. М., 1976.
4. Углов Б.А., Углова М.В., Сергеев В.В., Андреев Б.В. Сб. Новые методы изучения нервной системы и микроциркуляции сердца и легких в норме и патологии. Куйбышев, 1979, с. 11.
5. Углов Б.А., Углова М.В. Применение методов морфоло-

6. Hattenhauer M.G., Johnson D.H., Ing H.H., Herman D.C. et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. Comment in: Ophthalmology, 1999 Nov;106(11):2039-41. Ophthalmology, 1998 Nov;105(11):2099-104.
7. Joachim S.C., Grus F.H., Pfeiffer N. Analysis of autoantibody repertoires in sera of patients with glaucoma. Eur. J. Ophthalmol., 2003 Nov-Dec;13(9-10):752.

Пути повышения эффективности лечебно-эвакуационных мероприятий в современных операциях

А.Р. Григорян, Г.Р. Варданян

Военно-медицинский факультет ЕРГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: эффективность медицинского обеспечения войск, управляющая деятельность человека, условия обстановки, стратегия управления, потенциальная эффективность операции

Проблемы оказания помощи раненым на поле боя возникли с тех пор, когда человечество вступило в эпоху решения спорных вопросов путем вооруженных схваток отдельных групп, а затем – боевых действий специально созданных армий. Обсуждение этого вопроса в историческом аспекте дает возможность оценить значение новых форм организации лечебно-эвакуационных мероприятий при ведении современного боя, новых принципов, которым предстоит развиваться в будущем.

Начальные элементы медицинского обеспечения войск обнаруживаются в глубокой древности начиная с армий Индии, Египта, Греции и Рима [2,4]. Деятельность по регламентации вопросов медицинского обеспечения войск берет свое начало с появлением сильной постоянной армии нового строя с выраженными чертами регулярности, находившейся на полном государственном обеспечении.

Эффективность и качество – понятия едва ли не самые важные, наиболее распространенные в различных областях науки и практики, определяющие основные методологические и организационно-технические принципы, а также результаты деятельности человека. Вследствие универсальности и широких возможностей приложения к различным процессам и объектам эти понятия очень важны при осуществлении мероприятий (любого масштаба) экономического, социального и общественного характера. Особое значение они приобретают в условиях реформирования Вооруженных Сил, когда повышаются требования к качеству вооружения и военной техники, планирования, эффективности методов оперативной и боевой подготовки войск, обучения и воспитания военных кадров, а также к уровню эффективности управленческой деятельности [1,6].

Для достижения поставленной цели необходима целенаправленная деятельность – операция. Операция есть система действий, объединенных общим замыслом и единой целью. Понятие *операция* включает по меньшей мере три определяющих аспекта [2]:

1) управляющая деятельность человека (органа

управления, распорядительного центра, лица, принимающего решения), организующего операцию на основе выбора рационального способа использования активных средств для достижения цели операции;

2) активные средства (технические системы, ресурсы), находящиеся в распоряжении управляющего органа и используемые в операции в соответствии с выбранным способом (стратегией) управления;

3) другие средства (системы), непосредственно взаимодействующие с активными средствами, к которым обычно относят объекты воздействия активных средств, средства, находящиеся в распоряжении других распорядителей в операции (их активные средства).

В общем плане эти аспекты отражают ответы на вопросы: как действовать, чем действовать и на что воздействовать для успешного достижения цели операции. Операция формируется в рамках S_0 -системы, которая в качестве основных компонентов содержит орган управления операцией, активные средства и объект операции (объект воздействия). По отношению к S_0 -системе цель A_0 операции выступает основным системообразующим фактором как способ интеграции различных действий в единую последовательность (принцип целеобусловленности). Цель есть идеальное представление (предвосхищение) в сознании руководителя желаемого результата операции. Она определяет способы и формы действий, их характер и системную упорядоченность, а также средства достижения и выступает как определенный механизм интеграции различных действий в систему *цель – средство – результат*. В формализованном виде цель выражается набором некоторых параметров целеполагания – $Y_{тр}$ (в частном случае всего один параметр может отражать цель операции).

Функцию целеполагания может осуществлять старшая система, в состав которой входит исследуемая. В этом случае старшая система ставит задачу, т.е. осуществляет руководство исследуемой системой. Реальный результат Y операции (фактический или ожидаемый ее конечный итог) может не совпадать с

желаемым. Под эффективностью операции понимают степень различия между реальным ее результатом Y и желаемым $-Y_{тр}$.

Возможные альтернативные пути достижения цели в общем случае обладают разной эффективностью. Системный анализ рекомендует сравнивать эти пути и выбирать из них лучший на основе эффективности, к которой приводит тот или иной путь (вариант действий). Поэтому эффективность операции является важной категорией системного анализа.

Исследование операции проводится всегда с точки зрения одного распорядителя (основного субъекта системы), которого называют лицом, принимающим решение (ЛПР). Цель A_0 , стоящая перед ЛПР, является той единственной целью, для достижения которой проводится операция. Цели, стоящие перед другими субъектами системы, могут быть согласованы с основной целью операции, способствовать ее достижению, а могут и противоречить основной цели, противодействовать ее осуществлению. Набор всевозможных взаимоисключающих (альтернативных) способов использования активных средств составляет множество допустимых стратегий U . Выбор стратегии u из множества допустимых стратегий U является основным этапом принятия решения.

Процесс подготовки и принятия решения ЛПР, организация их выполнения и контроль составляют сущность управления операцией. Управление есть процесс формирования рационального (разумно обоснованного) поведения системы в операции. Основная цель управления состоит в том, чтобы обеспечить максимальную эффективность использования активных средств в операции при решении поставленной задачи (при достижении цели). ЛПР управляет операцией в доступных ему пределах, выбирая стратегию из допустимого множества стратегий U .

Целью исследования эффективности операции может явиться выработка рекомендаций ЛПР для рационального выбора стратегий, обеспечивающих с его точки зрения успешный исход операции. Остальные субъекты системы также могут принимать решения, выбирая стратегии из соответствующих множеств допустимых стратегий, и тем самым могут управлять в доступных им пределах операцией, преследуя свои цели. Операция как процесс функционирования S_0 -системы описывается набором определенных параметров. Совокупность конкретных значений этих параметров в фиксированный момент времени называют состоянием системы. Функционирование системы есть процесс смены состояний. В каждый момент времени система может находиться только в одном состоянии. Состояние S_0 -системы и внешней среды в определенный момент времени называют ситуацией или обстановкой операции. Оценка обстановки перед началом операции и в процессе ее проведения, прогноз в изменениях обстановки являются важными эта-

пами принятия решений. Ситуация (обстановка), сложившаяся к исходу операции, обычно определяет фактический (реальный) результат операции. Совокупность факторов, существенно влияющих на изменение обстановки (обуславливающих ее), называют условиями обстановки. Наряду с качеством активных средств и способами их использования в операции условия обстановки операции являются основными составляющими (слагаемыми) эффективности операции. Высокая эффективность операции обусловлена рациональным способом использования активных высококачественных средств в благоприятно сложившихся условиях обстановки.

Операция представляет собой обмен, в результате которого S_0 -система за приобретенную для себя пользу (полезный или целевой эффект) расплачивается некоторым количеством ресурсов C , т.е. терпит определенные издержки, выражаемые, например, стоимостью этих ресурсов или затраченным временем T на проведение операции. Применительно к этому эффективность операции характеризуется выгодностью для S_0 -системы такого обмена. Результат операции, таким образом, характеризуется не только полезным эффектом q (получением некоторой прибыли, достижением или сохранением желаемого состояния и т.д.), но и связанными с этим действием затратами ресурсов, времени и другими потерями, понесенными при проведении операции. Очевидно, чем ближе результат обмена к предельно выгодному, тем эффективнее операция. Предельно выгодный обмен характеризует потенциальную эффективность операции.

Результат операции Y ставят в зависимость от основных факторов – полезного эффекта q , затраченных ресурсов C и времени T . В свою очередь, результирующие факторы зависят от выбранной стратегии. Следовательно, результат операции также будет зависеть от стратегии u :

$$Y(u) = Y(q(u), C(u), T(u))$$

Эффективность операции есть обобщенное определяющее функциональное свойство S_0 -системы, реализующей операцию, которое с гносеологической (познавательной) точки зрения раскрывается через категорию цели (желаемый результат) и объективно выражается степенью достижения цели с учетом затрат ресурсов и времени на реализацию операции.

Потенциальная эффективность операции, характеризуемая предельно выгодным обменом [5], определяется как эффективность операции при идеальном способе использования активных средств, т.е. выборе лучшей стратегии. Эффективность операции в технике оценивается с целью решения следующих задач:

- принятия решения относительно допустимости практического использования оцениваемого способа действий в той или иной ситуации;
- выявления вкладов (эффектов) различных фак-

торов в общую эффективность операции, влияния взаимодействий факторов на эффективность;

- установления путей повышения эффективности операции (выявления резервов эффективности);
- выявления функциональных возможностей технических средств, используемых в операции;
- сопоставления (сравнения) нескольких альтернативных вариантов действий или технических средств, их ранжирование по уровням эффективности (установление отношения предпочтения на множестве возможных вариантов).

При исследовании эффективности операций используют методологические подходы, основанные на эксперименте и моделировании. Экспериментальный подход предполагает проведение серии натуральных экспериментов с реальной системой. Результаты экспериментов обрабатываются с использованием методов математической статистики.

Экспериментальный подход к исследованию эффективности крупномасштабных операций ограничен. Основной исследовательской концепцией анализа эффективности таких операций является моделирование.

Эксперимент с самой системой заменяется экспериментом с ее моделью. Операция, реализуемая S_0 -системой, имитируется в рамках модели S_0 -системы. При моделировании систем, уровень сложности которых не слишком высок, часто удается ввести математическую зависимость показателя эффективности от управляемых переменных (построить модель) в форме достаточно простой функции с системой ограничений в виде равенств или неравенств, и задачу выбора рациональной стратегии поведения свести к одному из классов задач математического программирования. Выбор лучшей стратегии в этом случае обычно сводится к решению оптимизационной задачи одним из методов математического программирования.

Таким образом, в качестве предмета теории эффективности операций выступают закономерности, связывающие эффективность операции с качеством активных средств, способами их использования в операции и условиями обстановки. Объектом этой теории является операция.

Эффективность технических систем (ТС) определяется множеством различных по своей природе факторов. Под фактором понимают движущую силу какого-либо процесса (явления) или условие, которое влияет на тот или иной процесс (явление). При исследовании эффективности технических систем, как правило, выделяют три группы факторов: качество ТС, условия функционирования ТС, способы использования (применения) ТС.

Для достижения определенной единственной цели создают систему. Рассматривают операцию, в которой анализируемая система является активным средством достижения поставленной цели. Определяют потенциальную эффективность операции при идеальном способе использования технической системы. Эту потенциальную эффективность и принимают за характеристику качества технической системы.

При проведении оценки качества технических систем не всегда используют в полном объеме подход, основанный на определении потенциальной эффективности операции. В зависимости от сложности системы, цели исследования признают целесообразным введение нескольких уровней качества. Эмпирически установлены уровни качества, получившие названия: устойчивость, помехоустойчивость, управляемость, способность, самоорганизация.

Первичным качеством любой системы является ее устойчивость (R-качество) [8]. Системы, не обладающие этим качеством, не могут существовать. Для простых систем устойчивость объединяет такие их свойства, как прочность, стойкость к воздействию внешних факторов, сбалансированность, стабильность, гомеостазис (способность системы возвращаться в равновесное состояние при выходе на него внешними воздействиями). Для сложных систем характерны различные формы структурной устойчивости, такие как надежность, живучесть и т.д.

Другим качеством систем, более сложным, чем устойчивость, является помехоустойчивость (I-качество), понимаемая как способность системы без искажений воспринимать и передавать по каналам сообщений информационные потоки.

Следующим качеством системы является управляемость. Под управляемостью понимают способность системы переходить за конечное (заданное) время из одного состояния в другое (требуемое) под влиянием управляющих воздействий.

Управляемость объединяет такие свойства системы, как гибкость управления, его оперативность, точность, быстроедействие, инерционность и др. Для сложных систем управляемость включает и способность выработки решений, на основе которых формируются управляющие воздействия.

В ряду усложнения качеств следующее место после управляемости занимает способность системы (A-качество). Речь идет о качестве системы, которое определяет ее возможности решать те или иные задачи, достигать тех или иных результатов в своей деятельности... Данное качество объединяет совокупность свойств системы, определяющих ее функциональное назначение. A-качество является определяющим при введении понятия эффективности системы (операции). Способность системы является необходимым (но не достаточным) условием эффективности операции, ее важнейшим фактором. Однако высокая

эффективность операции обусловлена не только способностью системы, но и рациональным ее использованием.

Способность системы отражает потенциальную возможность решить поставленную задачу, т.е. ее потенциальную эффективность.

Наиболее сложным качеством системы является самоорганизация (L-качество). Этим качеством обладают системы большой сложности, способные изменять свою структуру, параметры, ориентацию поведения в целях повышения эффективности выполнения своих функций. Самоорганизующая система [7] обнаруживает свойства, принципиально важными из которых являются: свобода выбора решений, способность к адаптации, самообучению, распознаванию ситуации и т.п.

Схема факторов, определяющих эффективность технических систем, приведена на рисунке [8].

Под эффективностью понимается отдача (эффект) от каких-либо затрат, достижение устойчивого, продолжительного результата. Эффективность медицинского обеспечения войск в мирное и военное время

определяется исходя из достижения наилучших результатов в сохранении и быстрейшем восстановлении здоровья военнослужащих, их высокой бое- и трудоспособности в сравнении с затратами на лечебно-эвакуационные и другие профилактические мероприятия.

Само понятие *эффективность медицинского обеспечения войск* включает целый комплекс вопросов: оценку определенного объекта исследования, затрат на оказываемую медицинскую помощь на поле боя и этапах медицинской эвакуации, привлекаемых для этого сил и средств, условия и порядок медицинской эвакуации и т.д. [5,6]. Несмотря на некоторые различия, общий смысл приведенных определений состоит в понимании эффективности как приспособленности системы к выполнению стоящих перед ней задач. Однако такое толкование по существу повторяет известное определение понятия *качество системы как совокупности свойств, обуславливающих ее пригодность удовлетворять определенным потребностям в соответствии с ее назначением* [3], т.е. выполнять характерные для нее задачи.

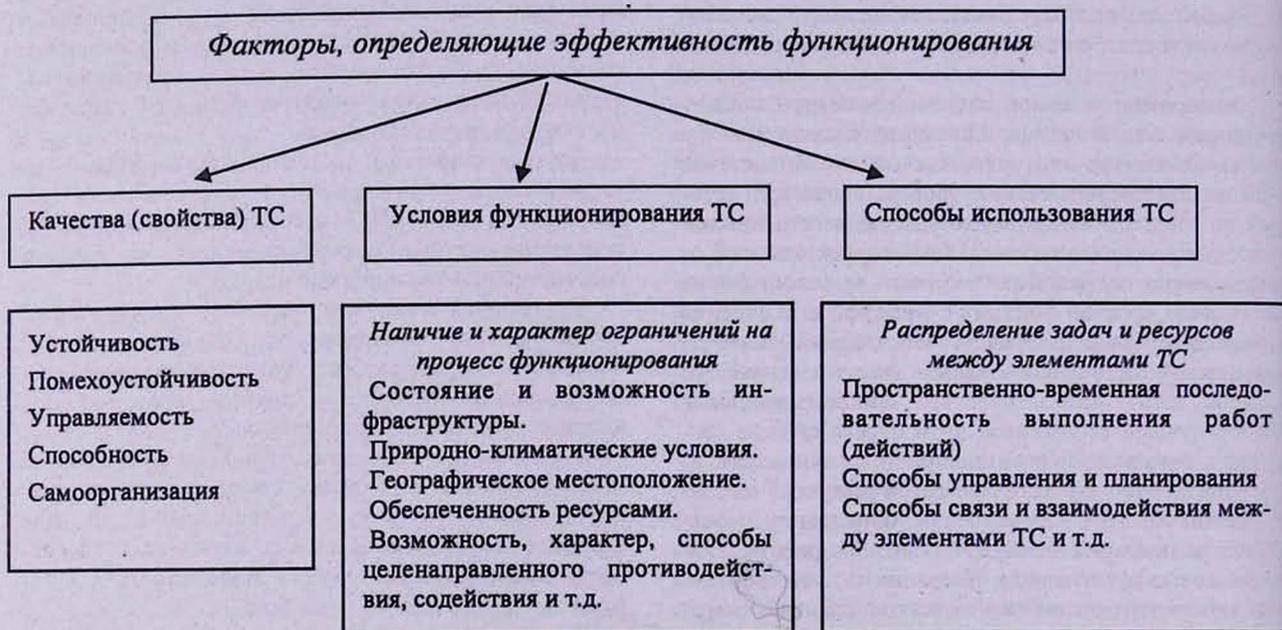


Рис. Факторы, определяющие эффективность технических систем

Под эффективностью системы следует понимать эффективность операции, осуществляемой идеальным способом с участием данной системы. Система здесь выступает в качестве активного средства достижения цели, что позволяет отождествлять понятия *эффективность операции* и *эффективность системы*. Возможно и другое (равноценное) определение: эффективность системы – это характеристика качества сис-

темы, представляющая собой потенциальную эффективность операции, осуществляемую с участием данной системы. Эффективная система – такая система, использование которой в операции при идеальном способе ее осуществления позволяет достигнуть цели операции.

Эффективность операции – это степень соответствия реального (фактического или ожидаемого) резуль-

тата операции требуемому или, иными словами, это степень достижения цели операции [4,6].

Эффективность в данном случае рассматривается как наиболее общее, определяющее свойство любой целенаправленной деятельности (операции), которое раскрывается через понятие *цель операции* и объективно выражается степенью достижения этой цели с учетом затрат ресурсов и времени.

Таким образом, эффективности придается значение фундаментального понятия теории эффективности, которое совместно с понятиями *цель, операция и система* образует исходную базу для формирования основных положений этой теории.

Что касается оценки эффективности операции, то она имеет важное самостоятельное значение и осуществляется в целях решения следующих типовых задач: принятие решения относительно целесообразности практической реализации предполагаемого способа

действия в той или иной обстановке; установление путей повышения эффективности операции; сравнение альтернативных вариантов действий, выбор среди них наилучшего или предпочтительного; выявление влияния вкладов различных факторов в общую эффективность операции. Оценка эффективности операции может иметь и иное предназначение – выявление функциональных возможностей системы, используемой в качестве активного средства для достижения целей операции. При этом, если оценить эффективность операции при идеальном способе ее осуществления (так называемую потенциальную эффективность), то она будет зависеть лишь от способностей системы и, следовательно, характеризовать ее качество. Значит, если говорить об эффективности системы, которая используется как активное средство в данной операции, то надо иметь в виду потенциальную эффективность этой операции.

Поступила 07.05.04

Литература

1. *Анохин П.К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. М., 1978.
2. *Асанин Ю.С., Лобастов О.С., Медведев В.И.* Проблемы управления медицинской службой и основные направления ее дальнейшей разработки. Тр. Воен.-мед. акад., Л., 1967, т. 174, с. 94.
3. Военно-медицинская доктрина. Энциклопед. словарь медицинских терминов, М., 1982, т. 1, с. 215.
4. Гриф секретности снят: Потери Вооруженных Сил СССР в войнах, боевых действиях и военных конфликтах. Стат. исследование, М., 1993, с. 404.
5. *Гуров А.Н.* Концепция организации здравоохранения Вооруженных сил в мирное и военное время. Л., 1990.
6. *Олейчук Д.В.* Частные вопросы методики оценки эффективности медицинской помощи. СПб., 1993.
7. *Чиж И.М.* Воен.-мед. журн., 1996, т. 317, 1, с. 4.
8. *Шлугер Н.А., Максимов Г.К., Коптев П.А. и др.* К вопросу эффективности технических средств медицинской службы. Л., 1975.

Армянские версии опросников DASH и SF-36 для оценки качества жизни и отдаленных исходов у больных с перерезкой периферических нервов верхней конечности

Г. В. Ягджян, Д. О. Абраамян, Б. Э. Григорян, А. М. Геворгян, А. С. Ванесян

*Центр пластической реконструктивной хирургии и микрохирургии (ЦПРХМХ),
Университетская больница № 1 ЕРГМУ им. М. Гераци*

375025, Ереван, ул. Абовяна, 58

Ключевые слова: качество жизни, оценка исходов, опросник, верхняя конечность, DASH, SF-36, перекрестно-культуральная адаптация, валидация, перерезка нервов

Медицинское и социальное значение лечения травматических повреждений периферической нервной системы трудно переоценить. Они, по данным различных авторов, составляют от 1,5 до 6% всех травм [13,21,41]. Так, в Европе ежегодно регистрируется до 300 000 случаев повреждений периферических нервов (ПН), из которых 70–80% приходится на верхнюю конечность [21,22]. По нашим данным, по поводу травматических повреждений ПН верхних конечностей в ЦПРХМХ ежегодно обращаются от 100 до 150 больных [5]. Они характеризуются тяжелым течением, нарушением двигательной, чувствительной и вегетативной функций, в большинстве случаев осложняются травматическими нейропатиями, сопровождаются болевым синдромом. Несмотря на достижения микрохирургической техники [13,24], функциональные результаты восстановления ПН, даже после первичной нейрографии, часто бывают неудовлетворительными – от 35 до 50% случаев [20,36,37]. Это может послужить причиной нетрудоспособности, потери работы и независимости от других, одним словом, ухудшения качества жизни (КЖ).

С другой стороны, исследование исходов в хирургии руки и, в частности, микрохирургии нервов, главным образом проводится, исходя из клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования больного [27]. Очевидно, что успех процедуры зависит не только от вышеперечисленных критериев, но также определяется степенью психологического и экономического воздействия заболевания и лечения на КЖ пациента [35]. Например, реплантированный палец можно считать клиническим успехом и отличным исходом лечения, основываясь на его приживление, восстановление защитной чувствительности и некоторой функциональной подвижности. Однако потеря полной мобильности, холодовая непереноси-

мость и долгий период реабилитации могут быть неприемлемыми для больного [11].

Валидными средствами, измеряющими КЖ, связанное со здоровьем, являются «пациент-ориентированные инструменты» – опросники, которые внесли новое измерение в определение клинического исхода [6,7,12,14,16,27,28,35]. Выделяют 3 вида опросников и шкал [4]:

общие (generic), рассчитанные на оценку КЖ как у здоровых лиц, так и пациентов с различными заболеваниями и травмами, например, Краткая форма исследования медицинских исходов–36 (Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey – SF-36), Модифицированный опросник оценки здоровья (MHAQ), Профиль здоровья Дюке (DHP);

орган-специфические (или домен-специфические), разработанные специально для больных с различными заболеваниями и травмами определенного органа (домена, региона), например, Неспособности руки, плеча и кисти (The Disabilities of the Arm, Shoulder & Hand – DASH), Исходы пациента хирургии кисти/руки (POS-Hand/Arm), Мичиганский опросник состояния кисти (MHQ), Функциональная шкала нижней конечности (LEFS);

болезнь-специфические – специально для больных определенным заболеванием, например, Оценка синдрома карпального туннеля (CTSE), Шкала оценки влияния артрита (AIMS), Модельный инструмент оценки исходов восстановления нервов (Model Instrument for Outcome after Nerve Repair – MIONR).

Однако валидные армянские и русские версии большинства опросников и шкал до настоящего времени не разработаны. Для использования в определенной популяции, говорящей на определенном языке, опросник, кроме банального дословного перевода, должен адаптироваться к локальной культуре и обы-

чаем, а затем валидироваться против оригинальной версии [9,15,27,32]. Этот довольно трудоемкий процесс называется *перекрестно-культуральной адаптацией* (cross-cultural adaptation) [9,15]. К сожалению, в повседневной практике клиницисты часто пользуются невалидными переводами опросников, что недопустимо как с юридической, так и медицинской точек зрения [2]: нельзя приводить официальное название оригинального опросника, используя при этом неофициальный перевод и заранее не оповестив разработчиков. Более того, применение невалидированного опросника приведет к ложным результатам и, следовательно, к неправильным и необоснованным выводам, так как эта версия не может иметь ту же *валидность* (validity), *надежность* (reliability), *чувствительность* (sensitivity) и другие параметры достоверности, что и оригинальный опросник [28]. Несомненно, исследователь может как угодно назвать "свою" шкалу, но при этом результаты его исследования будут значимы только для него самого, так как провести параллели между данным и аналогичными исследованиями не представится возможным [2].

В 1994 г. Американская академия ортопедических хирургов – AAOS (США) и Институт труда и здоровья – IWH (Канада) разработали валидный орган-специфический опросник на английском языке: DASH [23,32]. Он основывается на самооценке пациентом уровня неспособностей и симптомов собственных обеих верхних конечностей одновременно. Опросник DASH довольно широко изучен и использован в клиниках Запада. На данный момент он доступен на различных языках (французском, немецком, итальянском, испанском, шведском, датском, иврите, китайском, турецком) [8,25–27,29], и после предварительной регистрации его можно бесплатно приобрести из сайта IWH – www.dash.iwh.on.ca.

Целью данной работы являются перевод оригинального английского DASH-опросника на восточно-армянский и валидация данной версии для пациентов с перерезкой ПН предплечья.

Опросник DASH. Основной раздел опросника DASH (шкала неспособностей/симптомов) состоит из 30 пунктов, связанных с состоянием здоровья пациента за последнюю неделю. При этом 21 из них выявляют степень трудности выполнения различных физических действий по причине проблемы руки, плеча или кисти; 6 пунктов касаются выраженности некоторых симптомов и 3 – социально-ролевых функций [32]. Каждый из 2 дополнительных разделов DASH (спорт/музыка и работа) состоит из 4 пунктов, имеющих особую значимость для пациентов, повседневная активность которых не изменилась, между тем как профессиональная – изменилась существенно. Каждый пункт имеет 5 вариантов ответов, оцениваемых в баллах от 1 до 5. Сумму баллов по всем пунктам затем преобразовывают на 100-балльную шкалу по специальной фор-

муле. Таким образом, DASH оценивает *неспособности* верхних конечностей от 0 (отсутствие неспособностей – хорошая функциональность) до 100 (полная неспособность). При этом, если более чем 10% пунктов (т.е. более чем 3 пункта) остаются незаполненными или заполняются неправильно, подсчет баллов невозможен.

Перевод DASH на армянский. В 2003г. ЦПРХМХ получил официальное разрешение разработчиков на перевод, адаптацию и валидацию армянской и русской версий DASH [2,3]. Процесс перекрестно-культуральной адаптации, состоящий из 5 этапов проведен согласно общепринятым рекомендациям Guillemin [8,9,19]. Первый этап – первичный перевод с английского на армянский произведен двумя исследователями, родной язык которых – армянский. При этом один из переводчиков до этого не имел никакого представления об опроснике DASH (так называемый "наивный переводчик"). Затем эти 2 версии третьим исследователем синтезированы в один, адаптированный к армянской культуре предварительный вариант DASH-A₁, который был одобрен обоими переводчиками на собрании исследовательской группы (II этап – синтез). На III этапе DASH-A₁ обратно переведен на английский 2 этническими армянами, живущими в США и Канаде, чьи родные языки соответственно – американский и канадский английские. При этом один из них также был "наивным переводчиком". На очередном собрании исследовательской группы этот обратный перевод был сравнен с DASH с целью выявления и устранения несоответствий с оригинальной американской версией и получением префинальной армянской версии DASH-A₂ (IV этап).

Опросник SF-36 (официальный армянский прева-лидированный вариант, разработанный специалистами Американского университета Армении в 2002г.) является широко используемым общим опросником, измеряющим КЖ, связанное с состоянием здоровья, с 8 субшкалами (сферами): 1) физическое функционирование – PF (10 пунктов), 2) ролевые ограничения в связи с проблемами физического здоровья – RP (4 пункта), 3) телесная боль – BP (2 пункта), 4) общее здоровье – GH (6 пунктов), 5) "витальность" – VT (4 пункта), 6) социальное функционирование – SF (2 пункта), 7) ролевые ограничения в связи с проблемами эмоционального функционирования – RE (3 пункта), 8) душевное здоровье – MH (5 пунктов). Они затем суммируются в 2 главные составные шкалы: физическую (PCS) и душевную (MCS) [38–40]. Очень низкая сумма баллов PCS указывает на отрицательную самооценку состояния здоровья, тяжелое физическое поражение, мучительную телесную боль и быструю утомляемость. Очень низкая сумма баллов MCS говорит о частых психологических страданиях и тяжелой социально-ролевой неспособностью в связи с эмоциональными проблемами. Опросник SF-36 может

заполняться пациентом не моложе 14 лет, чем объясняется выбор нижней возрастной границы в данном исследовании. Широкое распространение в научной литературе валидных переводов SF-36 на многих языках [26,27,33,34] (в т.ч. на армянском и русском) позволяет выбрать его в качестве стандарта для опросника DASH-A₂.

Аналитическая карта документации исхода восстановления ПН. Клиническое обследование проводилось данной аналитической картой, которая представляет собой болезнь-специфическую шкалу MIONR [30,31] с добавлением гониометрических данных объема движений всех суставов кисти. При этом клинический исследователь проводил обследование вслепую, без предварительного ознакомления с историей болезни и результатами опросников.

Электронейромиография (ЭНМГ) проводилась нейрофизиологом также вслепую – независимо от клинического исследователя и без предварительного ознакомления с историей болезни и результатами опросников пациента – с целью определения степени роста чувствительных и двигательных волокон ПН и реиннервации соответствующих мышц.

Пациенты. Исследование проводилось на 40 пациентах (32 мужчин и 8 женщин, средний возраст 36 лет; СКО = 13.89, интервал 14–67). Критериями включения были: 1) согласие пациента; 2) возраст 14 лет и старше (объяснение “возрастного ценза” см. выше); 3) способность самостоятельного заполнения опросника; 4) состояние после ушивания срединного и/или локтевого нервов на предплечье после их травматической перерезки.

План исследования. После извещения по почте и/или телефону пациенты приходили в ЦПРХМХ с целью ретроспективного исследования отдаленных исходов микрохирургического восстановления ПН предплечья. Каждый пациент до клинического обследования и ЭНМГ самостоятельно заполнял опросники SF-36 и DASH-A₂ (V этап перекрестно-культуральной адаптации – претестирование). При этом заполнение SF-36 имело целью определить конструктивную валидность (construct validity) DASH-A₂: нами была выдвинута гипотеза о том, что DASH-A₂ будет обратно коррелировать с различными шкалами SF-36. Сразу после заполнения опросников они проверялись на предмет наличия незаполненных пунктов, и при недостаточном количестве ответов для подсчета баллов (по невнимательности опрашиваемого) больного просили ответить и на пропущенные вопросы.

Статистический анализ. Для определения внутренней согласованности (internal consistency) DASH-A₂ подсчитан коэффициент Кронбаха альфа [1,32]. Для оценки распределения баллов произведен тест Шапиро–Уилка, который выявил распределение, отличное от нормального, и подсчет корреляции для определения конструктивной валидности DASH-A₂ про-

изведен с помощью непараметрического метода (ранговая корреляция Спирмена). Сбор данных, подсчет баллов опросников и корреляционный анализ сделаны на платформе статистической компьютерной программы SPSS 10.0.7 для Windows (SPSS Inc., NJ, USA).

Грубых несоответствий между обратным переводом и оригинальным DASH-опросником не выявлено. В результате обсуждений исследователей, вовлеченных в процесс адаптации, в DASH-A₂ сделаны следующие модификации (финальная восточноармянская версия опросника DASH-A приведена в виде *Приложения*):

1) Пункт 1: Տաճիկ ամուր փակված կամ նոր բանկա շառնիկի փակված կամ նոր բանկա. Дело в том, что в Армении до сих пор практикуется консервация пищевых продуктов в домашних, промышленных условиях в банках с закатываемыми крышками, открываемыми с помощью открывалки. Открывание такой банки существенно отличается от движений руками при снятии резьбовой крышки (рис.).

2) Пункт 11: Տաճիկ ծախք անարկա (ալիկի բանկ 10 ֆունտ) заменен на Տաճիկ ծախք անարկա (ալիկի բանկ 4.5 կգ), так как мы пользуемся метрической системой мер.

3) Пункт 18: ... գոլֆ խաղալ ... заменен на ... ալիկի ... , так как гольф нераспространенное занятие в Армении, и таким действием, во время которого движения верхними конечностями наиболее похожи на таковые при игре в гольф можно считать подметание пола.

Никто из пациентов не затруднился при заполнении опросника (для этого требовалось в среднем 7 минут). Все пациенты заполнили достаточное для подсчета баллов количество пунктов. Средняя оценка DASH-A составила 30.98 баллов (СКО = 20.92; интервал 0–74.17). При этом средняя оценка DASH-A у мужчин составила 32.13 (СКО = 21.76), а у женщин – 26.35 (СКО = 17.64). Однако эта разница не является статистически достоверной. Нужно отметить, что многие мужчины с трудом ориентировались при заполнении пункта 4 (Կերակուր ցիտրուսային). Пациенты моложе 18 лет, старше 50 и незамужние взрослые почти всегда пропустили пункт 21: Անարկա լրճիկը լրճիկի. Большинство пациентов (36 из 40, т.е. 90%) пропустили пункты дополнительных разделов DASH-A (спорт/музыка и работа), скорее всего из-за того, что либо они безработные, либо заполнять эти разделы необязательно (что более вероятно).

Коэффициент Кронбаха альфа DASH-A составил 0.96, что полностью совпадает с таковым оригинальной американской версии (0.96) [32]. Корреляционный анализ результатов SF-36 и DASH-A доказал отличную конструктивную валидность последнего (таблица).

Таблица

Корреляция Спирмена (r_s) между SF-36 и DASH-A

Субшкалы SF-36	r_s с DASH-A
PF	-0.69 **
RP	-0.76 **
BP	-0.74 **
GH	-0.27
VT	0.18
SF	0.02
RE	-0.61 **
MH	-0.33 *
PHS	-0.34 *
MHS	-0.48 **

Примечание. Выраженные корреляции выделены жирным шрифтом.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Особо необходимо отметить статистически значимую корреляцию DASH-A с субшкалами SF-36 RP ($r_s = -0.76$, $p < 0.01$), BP ($r_s = -0.74$, $p < 0.01$), PF ($r_s = -0.69$, $p < 0.01$) и RE ($r_s = -0.61$, $p < 0.01$). Как и ожидалось, коэффициенты корреляции получены с отрицательным знаком, так как баллы DASH выражают уровень неспособностей, нарушений функций и симптомов, а SF-36, наоборот, показывает степень умений, способностей и отсутствия признаков физического и душевного поражения.

Результаты клинико-инструментального обследования пациентов и их корреляции с оценками опросников DASH-A и SF-36 не явились предметом данной работы и будут опубликованы отдельно.

В последнее время, в "эпоху доказательной медицины", публикуется довольно много статей, подчеркивающих недостатки клинических испытаний с объемом выборки, недостаточным для полноценного статистического анализа [17,18]. Следовательно, для по-

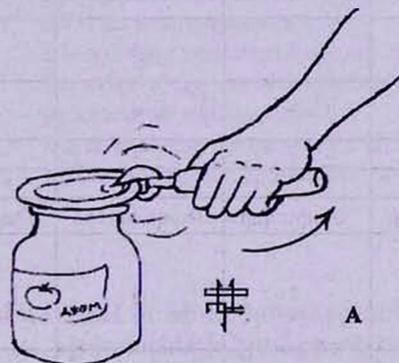
вышения статистической силы клинических исследований необходимы мультицентровые исследования, а наличие культурно-эквивалентных инструментов оценки исходов позволит осуществить такие научные проекты в разных странах [27]. Более того, применение стандартизированных опросников упростит мета-анализ [28].

Данное исследование, несомненно, не лишено ограничений, которые надеемся преодолеть в дальнейшем. Так, например, не исследованы тест-ретест надежность, некоторые психометрические параметры DASH-A и др. Немалое значение имеет ограничение в связи с тем, что опросник не может заполняться детьми.

С другой стороны, разработка опросников – это непрерывный, динамический процесс. Например, выявленный в данном исследовании "некоторый избыток" пунктов в DASH-A (касательно дополнительных разделов и пункта 21) уже сокращен самими разработчиками оригинального DASH и доведен до 11 пунктов – быстро-DASH (quickDASH) [10,32].

Таким образом, армянский вариант опросника DASH (DASH-A) будет размещен на сайте www.dash.iwh.on.ca и может стать общедоступным валидным инструментом оценки неспособностей/симптомов верхних конечностей не только при перерезке ПН, но и при других поражениях руки. Очевидно, данный опросник может быть свободно использован не только в Армении, но и в других странах с армянским населением, говорящим на восточноармянском. Будем признательны, если результаты этих новых исследований опубликуются в научных журналах со ссылкой на наше исследование.

Благодарим Др. Анну Оксуюн (Max Plank Institute, Rostock, Germany), Др. Марал Мардирос (UCLA Internal Medicine, Los Angeles, CA, USA), Ауду Буджиканян (Armenian Medical International Committee, Toronto, Ontario, Canada), а также Лилю Гюлбенкян и Нарека Саакяна за советы и неоценимую помощь.



А



Б

Рис. Движения рук при открывании банок с разными видами крышек (рисунки Д.О. Абрамяна): А – открывание закатываемой крышки открывалкой предполагает комплекс движений, состоящий из крючкового захвата, приведения кисти и сгибания в локтевом суставе доминантной руки и цилиндрического захвата другой рукой; Б – открывание банки с резьбовой крышкой производится с помощью шарового захвата, отведения-приведения кисти доминантной руки и цилиндрического захвата другой рукой

Հրահանգներ

Այս հարցարանը հարցնում է Ձեր սիմպտոմների և որոշակի գործողություններ կատարելու կարողության մասին: Խնդրում ենք պատասխանել յուրաքանչյուր հարցին՝ հիմնվելով վերջին շաբաթվա Ձեր առողջական վիճակի վրա՝ շրջանակի մեջ առնելով համապատասխան քիվը: Եթե հնարավորություն չեք ունեցել կատարել որևէ գործողությունը վերջին շաբաթվա ընթացքում, ապա խնդրում ենք ըստ ձեր հաշվարկների նշել, թե որը կլիներ ամենահարմար պատասխանը: Կարևոր չէ, թե որ ձեռքը կամ թևն եք գործածում գործողությունը կատարելու համար: Խնդրում ենք պատասխանել, հիմնվելով սովորական գործողությունը կատարելու Ձեր ունակության վրա՝ անկախ այն բանից, թե ինչպես եք ինքնուրույն կատարում այդ գործողությունը:

	Դժվարու- թյուն չկա	Թեթև դժվար- ություն	Չափավոր դժվարություն	Մեծ դժվար- ություն	Անկարող
1. Բացել պտուտակավոր կափարիչով ամուր փակված կամ նոր բանկա	1	2	3	4	5
2. Գրել	1	2	3	4	5
3. Շրջել կողպեքի մեջ գտնվող բանալին	1	2	3	4	5
4. Կերակուր պատրաստել	1	2	3	4	5
5. Հրել-բացել ծանր դուռ	1	2	3	4	5
6. Որևէ իր տեղադրել Ձեր գլխից վեր գտնվող դարակի վրա	1	2	3	4	5
7. Կատարել ծանր կենցաղային աշխատանք (օր. լվանալ պատեքը, հատակը):	1	2	3	4	5
8. Աշխատանք այգում կամ քակում	1	2	3	4	5
9. Անկողին բացել կամ հավաքել	1	2	3	4	5
10. Կրել խամութային պայտասակ, ճամպուրակ	1	2	3	4	5
11. Տանել ծանր առարկա (ավելի քան 4.5 կգ)	1	2	3	4	5
12. Փոխել գլխավերևի էլեկտրական լամպը	1	2	3	4	5
13. Լվանալ կամ մազահարդարիչով չորացնել Ձեր մազերը	1	2	3	4	5
14. Լվանալ Ձեր մեջքը	1	2	3	4	5
15. Հագնել ավիտեր	1	2	3	4	5
16. Դանակով ուտելիք կտրել	1	2	3	4	5
17. Ջրադմուքներ, որոնք փոքր լարում են պահանջում (թղթախաղ, շյուղերով գործել)	1	2	3	4	5
18. Ջրադմուքներ, որոնք պահանջում են որոշակի ուժ կամ հրում ձեր թևի, ուսի կամ ձեռքի կողմից (ավելի մրճահարել, թեմիս)	1	2	3	4	5
19. Ջրադմուքներ, որոնց ժամանակ դուք ազատորեն շարժում եք ձեր թևը (նետել թռչող ափսե, բադմինտոն)	1	2	3	4	5
20. Կազմակերպել տրանսպորտային կարիքները (տեղաշարժել մի վայրից մյուսը)	1	2	3	4	5
21. Սեռական գործողություններ	1	2	3	4	5
	Բոլորովին	Թեթևակի	Չափավոր	Բավականին	Ծայրահեղ
22. Անցյալ շաբաթ որչա՞փ է թևի, ուսի կամ ձեռքի պրոբլեմը խանգարել ձեր բնականոն սոցիալական կյանքին՝ ընտանիքի, ընկերների, հարևանների, այլ խմբերի հետ շփվելիս	1	2	3	4	5
	Բոլորովին սահմանափակված չէ	Չափավոր սահմանափակված	Չափավոր սահմանափակված	Շատ սահմանափակված	Անկարող
23. Անցյալ շաբաթ սահմանափակ եղե՞լ եք Ձեր աշխատանքի կամ այլ ամենօրյա գործողությունների մեջ՝ որպես թևի, ուսի կամ ձեռքի պրոբլեմի արդյունք	1	2	3	4	5

	Ամենևին	Թեթև	Չափավոր	Շատ	Ծայրահեղ
24. Թևի, ուսի կամ ձեռքի ցավ	1	2	3	4	5
25. Թևի, ուսի կամ ձեռքի ցավ որոշակի գործողություն կատարելիս	1	2	3	4	5
26. Ծակծկոցներ (ասեղանման) թևում, ուսում կամ ձեռքում	1	2	3	4	5
27. Թուլություն թևում, ուսում կամ ձեռքում	1	2	3	4	5
28. Թմրածություն թևում, ուսում կամ ձեռքում	1	2	3	4	5

	Դժվարություն չկա	Թեթև դժվարություն	Չափավոր դժվարություն	Մեծ դժվարություն	Այնքան դժվար, որ չեն կարողանում քնել
29. Անցյալ շաբաթ որքա՞ն դժվարություն եք ունեցել քնելիս՝ թևի, ուսի կամ ձեռքի ցավի պատճառով	1	2	3	4	5

	Լիովին առարկում եմ	Առարկում եմ	Ոչ համաձայն եմ, ոչ էլ առարկում եմ	Համաձայն եմ	Լիովին համաձայն եմ
30. Ես ինձ պակաս ունակ, նվազ վստահ կամ ավելի քիչ օգտակար եմ զգում իմ թևի, ուսի կամ ձեռքի պրոբլեմի պատճառով:	1	2	3	4	5

$$\text{DASH-A անկարողություն / սիմպտոմ գնահատական} = \left(\frac{[n \text{ պատասխաններ էրի գումար}]}{n} - 1 \right) \times 25$$

որտեղ n -ը հավասար է լրացված պատասխանների քանակին:

* Авторы просят использовать опросник DASH-A при следующих условиях:

1. Вы должны зарегистрироваться на сайте IWH – www.dash.iwh.on.ca.
2. Вы должны полностью разделять цели использования электронной версии DASH, разработанной IWH до его получения.
3. Вы должны проводить оценку исходов бесплатно. Опросник продаже не подлежит.
4. Вы обязуетесь не модифицировать DASH-A, поскольку даже небольшие изменения могут повлиять на качество оценки исходов.
5. Вы обязуетесь направлять в ЦПРХМХ при Университетской больнице №1, IWH и AAOS копии своих публикаций и исследований, содержащих данные об использовании опросника DASH-A.

Поступила 18.11.04

Նայերեն DASH եւ SF-36 հարցարանները վերին վերջույթի ծայրամասային նյարդերի հապտումով հիվանդների կյանքի որակի եւ հեռակա արդյունքների գնահատման համար

Գ. Վ. Յաղոջյան, Դ. Օ. Արրահամյան, Բ. Է. Գրիգորյան, Ա. Մ. Գևորգյան, Ա. Ս. Վանեսյան

Սեր հետազոտության նպատակն էր արևելահայերենի բարգմանել "The Disabilities of the Arm, Shoulder & Hand" (DASH) անգլերեն հարցարանը և գնահատել

դրա հուսալիությունը վերին վերջույթի ծայրամասային նյարդերի հատումով հիվանդների համար: Միջնորակությանը աղապատացիալի ողջ գործընթացը, որը

ներառում է 5 փուլեր. կատարվել է Guillemin-ի հրատարակած ուղեցույցների համաձայն: Նախափորձնական DASH-A₂ տարբերակը բնութագրվել է նախաքննարկի վնասված ծայրամասային նյարդերի միկրովիրտրոմի վերականգնման ռետրոսպեկտիվ հետազոտության ենթարկվող 40 հիվանդների վրա: Արդյունքում ստացվել է վերջնական DASH-A տարբերակը՝ զերագանց ներքին համաձայնեցվածության կրոնրասի ալբա գործակցով (0.96) և լավ կոնստրուկտային հուսալիությամբ, որը գնահատվել է

DASH-A և SF-36 հարցաթուղթների գնահատականների միջև Սպիրմենի կորելացիայի միջոցով: Ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ DASH-ի արևելահայերեն տարբերակը արտապահում է ամբողջական բնօրինակի հիմնական բնութագրերը և կարող է հավաստի, հուսալի գործիք լինել վերին վերջույթների տարբեր ախտահարումներով արևելահայախոս հիվանդների ունակության խանգարումների ախտանիշների չափման համար:

Armenian versions of DASH and SF-36 questionnaires for quality of life and long-term outcome assessment in patients with the upper limb peripheral nerves transection

G. V. Yaghlujan, D. O. Abrahamyan, B. E. Grigoryan, A. M. Gevorgyan, A. S. Vanesyan

The purpose of our study was to translate the English questionnaire "The Disabilities of the Arm, Shoulder & Hand" (DASH) into Eastern Armenian and to evaluate its validity for the patients with the upper limb peripheral nerves transection. The process of cross-cultural adaptation consisted of 5 stages and was performed according to the published guidelines by Guillemin. The prefinal DASH-A₂ was pretested in 40 retrospective patients with microsurgical repair of the forearm transected nerves. As

a result the final DASH-A version was devised with excellent internal consistency (Cronbach's alpha = 0.96) and good construct validity assessed using Spearman correlations between DASH-A and SF-36 scores. These findings suggest that the Armenian version of the DASH outcome measure retains the characteristics of the American original and may be a reliable and valid instrument to measure disabilities / symptoms in Eastern Armenian speaking patients with different disorders of the upper limbs.

Լիտերատուրա

1. Белова А.Н., Шенетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М., 2002.
2. Ягобян Г.В., Абраамян Д.О., Геворгян А.М. Адаптация русской версии опросника DASH. 2004 (в печати).
3. Ягобян Г.В., Абраамян Д.О., Григорян Б.Э., Азатян А.Г. Русская версия опросника DASH: инструмент исследования исходов лечения поражений верхней конечности. 2004 (в печати).
4. Ягобян Г.В., Абраамян Д.О., Оксунян А., Геворгян А.М. Материалы III конгресса онкологов закавказских государств. 2004, Ереван, с. 269.
5. Ягобян Г.В., Зильфия М.А., Григорян Б.Э. Сб. науч. тр., посвящ. 70-летию ЕрГМУ им. М. Гераци, 2000, Ереван, с. 130.
6. Amadio P.C. International Symposium "Advances in objective assessment of hand/upper extremity function & outcome". 2001. Brussels, Belgium.
7. Arslanian C. Hand Clin., 2003, 19(3): p. 431-6.
8. Atroushi L, Gummesson C, Andersson B. et al. Acta Orthop, Scand., 2000, 71(6): p. 613-8.
9. Beaton D.E., Bombardier C., Guillemin F. et al. SPINE, 2000, 25(24): p. 3186-91.
10. Beaton D.E., Wright J.G., Katz J.N. Upper Extremity Collab. Group, IWH Working Paper # 233, 2003.
11. Bindra R.R., Dias J.J., Heras-Palau C. et al. J. Hand Surg. [Br], 2003, 28(4): p. 289-94.
12. Cano S.J., Browne J.P., Lamping D.L. Br. J. Plast. Surg. 2004, 57(1): p. 1-11.
13. Dagum A.B. J. Hand Ther., 1998, 11(2): p. 111-7.
14. Dawson J., Carr A. J. Bone Joint Surg. Br., 2001, 83(3): p. 313-5.
15. Dubert T., Voche P., Dumontier C. et al. International Symposium "Advances in objective assessment of hand/upper extremity function & outcome". 2001. Brussels, Belgium.
16. Fitzpatrick R., Jenkinson C., Klassen A. et al. Br. J. Plast. Surg., 1999, 52(4): p. 251-5.
17. Freedman K.B., Back S., Bernstein J. J. Bone Joint Surg. Br., 2001, 83(3): p. 397-402.
18. Freedman K.B., Bernstein J. J. Bone Joint. Surg. Am. 1999, 81(10): p. 1454-60.
19. Guillemin F., Bombardier C., Beaton D. J. Clin. Epidemiol., 1993, 12: p. 1417-32.
20. Hall S. J. Hand Surg. [Br], 2001, 26(2): p. 129-36.
21. Hart A.M. Sensory Neuronal Protection & Improvement of Regeneration after Peripheral Nerve Injury. Medical Dissertation. 2003, Umea, Sweden.
22. Hart A.M., Wiberg M., Terenghi G. Exp. Brain Res. 2002, 145(2): p. 182-9.
23. Hudak P.L., Amadio P.C., Bombardier C. Am. J. In Med., 1996, 29: p. 602-8.
24. Lundborg G. J. Hand Surg. [Am], 2000, 25(3): p. 394-414.

25. *Offenbacher M., Ewert T., Sangha O. et al.* J. Rheumatol., 2002. 29: p. 401-2.
26. *Offenbacher M., Ewert T., Sangha O. et al.* Z. Rheumatol., 2003. 62: p. 168-77.
27. *Padua R., Padua L., Ceccarelli E. et al.* J. Hand Surg. [Br], 2003. 28(2): p. 179-86.
28. *Pynsent P.B.* J. Bone Joint Surg. Br., 2001. 83(6): p. 792-4.
29. *Rosales R.S., Delgado E.B., Diez de Lastra-Bosch I.* J. Hand Surg. [Am], 2002. 27(2): p. 334-43.
30. *Rosen B., Lundborg G.* J. Hand Surg. [Am], 2000. 25(3): p. 535-43.
31. *Rosen B., Lundborg G.* Hand Clin., 2003. 19(3): p. 463-70.
32. *Solway S., Beaton D.E., McConnell S., Bombardier C.* The DASH outcome measure user's manual, 2nd ed. 2002. Toronto, Ontario: Institute for Work & Health.
33. *SooHoo N.F., McDonald A.P., Seiler J.G., et al.* J. Hand Surg. [Am], 2002. 27(3): p. 537-41.
34. *Strand V., Kelman A.* Current Rheumatology Reports, 2004. 6: p. 20-30.
35. *Szabo R.M.* J. Hand Surg. [Am], 2001. 26(6): p. 993-1002.
36. *Taha A., Taha J. J.* Trauma, 1998. 45(2): p. 335-9.
37. *Waldram M.* Trauma, 2003. 5: p. 79-96.
38. *Ware J.E.* SPINE, 2000. 25(24): p. 3130-9.
39. *Ware J.E., Kosinski M., Dewey J.E.* How to Score Version 2 of the SF-36® Health Survey. 2000. QualityMetric Inc. Lincoln, RI, USA
40. *Ware J.E., Kosinski M., Gandek B.* SF-36® Health Survey: Manual & Interpretation Guide. 2000, QualityMetric Inc. Lincoln, RI, USA
41. *Widerberg A.* Cell Activation & Nerve Regeneration Following Peripheral Nerve Injury. Medical Dissertation. 2002, Malmo, Sweden.

Արժեքավոր աշխատություն ուղեղի ինունային համակարգի նեյրոէնդոկրին ազդանշանային մոլեկուլների վերաբերյալ

Առաջին անգամ Ա. Գալոյանի կողմից հայտնաբերվել է օրգանոտրոպ, մասնավորապես կարդիոտրոպ պեպտիդային հորմոնների և դրանց սպիտակուցային մախորդների մեյրոսեկրեցիան հիպոթալամոսային կորզների կողմից: Այդ հետազոտությունների արդյունքները ամփոփված են երկու մենագրություններում՝ 1. Հիպոթալամոսային կարգավորման կենսաքիմիայի որոշ հարցեր (Ե. «Հայաստան» հրատ., 1965), 2. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus – Endocrine Heart (Մ. «Գիտություն» հրատ., 1997, անգլերեն լեզվով) և ավելի քան 500 հոդվածներում:

Շարունակելով հիպոթալամոսային կորզների մեյրոսեկրեցիայի վերաբերյալ կենսաքիմիական հետազոտությունները, վերջին 20 տարիների ընթացքում պրոֆ. Ա. Գալոյանը և նրա աշակերտները հայտնաբերեցին և վերծանեցին հիպոթալամոսային, գլխավորապես NPV և NSO մեյրոսեկրետոր քեիջների կողմից արտազատվող ինունամոնոպատրոնների առաջնային կառուցվածքը:

Նեյրոհիպոֆիզի մեյրոսեկրետոր գրանուլներից անջատվել է պրոլինի մնացորդներ պարունակող նոր պոլիպեպտիդների մի խումբ, այսպես կոչված պրոլինով հարուստ պոլիպեպտիդներ (ՊՀՊ), որոնք հանդիսանում են բացառիկ ինունամոնոպատրոններ: Այդ տվյալները հիմք հանդիսացան մեյրոէնդոկրին ինունամոնոպային նոր ուղղության զարգացման համար:

Kluwer Academic/Plenum publishers (Նյու Յորք, 2004) հրատարակել է պրոֆ. Ա. Գալոյանի “Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival” մենագրությունը, որտեղ ներկայացված են հեղինակի 20 տարիների հետազոտությունների արդյունքները՝ ուղեղի ինունային համակարգի նեյրոէնդոկրին ազդանշանային մոլեկուլների վերաբերյալ: Այդ մենագրության մեջ ուշադրության են արժանի հեղինակի կողմից հայտնաբերած նոր ցիտոկինները, որոնք կազմված են 10-15 ամինաթթվային մնացորդներից, որոնցից 4-ը պրոլինի մնացորդներ են: ՊՀՊ-ը օժտված է կենսաբանական ազդեցության լայն սպեկտրով ինչպես ինունային, այնպես էլ նյարդային համակարգերի վրա:

Այդ պոլիպեպտիդները կազմաբանորեն և օքսիդոցինի մնան, առաջանում են հիպոթալամոսային կորզներում արտոնալ տրանսպորտով՝ հիպոթալամոսային անցում են մեյրոհիպոֆիզ, այնուհետև՝ արյուն: ՊՀՊ-ը առաջանում են մեյրոհիպոֆիզ-վազոպրեսին-կապված գլիկոպրոտեինից հատուկ պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ազդեցությամբ:

Հայտնաբերվել են ուղեղի նոր հորմոնային համակարգեր, որոնք կարևոր դեր են կատարում ինունային պատասխանի և օրգանիզմի ողջ ինունային համակարգի կարգավորման գործում մեյրոէնդոկրին հիվանդությունների դեպքում:

Առանձնահատուկ նշանակություն ունեն ՊՀՊ-1-ի T-լիմֆոցիտների և միելոպոեզի վրա ունեցած ազդեցության վերաբերյալ տվյալները: Ինչպես հայտնի է, T-լիմֆոցիտների հասունացումը տեղի է ունենում ուրցագեղձում: T-քեիջների մախածոնները տարբերակվում են հասուն, ինունակոմպետենտ քեիջների մի ամբողջ շարք ստադիաներով,

երբ տեղի է ունենում համառեցնելու մոլեկուլների էքսպրեսիան մինչև $CD^{4+}CD^{8+}$ կամ $CD^{4+}CD^{8+}$ առաջացումը այսինքն երբ T-քեիջների վրա առաջանում են դրական համառեցնելուներ: Սկզբի զարգացման, ինչպես սաղմնային, այնպես էլ հետծննդյան շրջանում ՊՀՊ-1-ը նպաստում է T-քեիջների $CD^{4+}CD^{8+}$ կամ $CD^{4+}CD^{8+}$ առաջացմանը: Այսպիսով, ցույց է տրվել, որ ՊՀՊ-1-ը հանդիսանում է TH1 և TH2 ձևերի առաջացման խթանիչ, որը կամխորշում է ինունային համակարգի հումորալ և բջջային զարգացման ուղղությունները:

Ա. Գալոյանին և աշխ. հաջողվել է ցույց տալ ՊՀՊ-1-ի կարգավորիչ ազդեցությունը միելոպոեզի վրա, ինչը կարևոր տեսական և գործնական նշանակություն ունի, քանի որ ստեղծվել են մեյրոէնդոնալ պատրաստուկներ հեմատոպոեզի ամենատարբեր հիվանդությունների բուժման համար:

Գրքում տվյալներ են բերվում այն մասին, որ քիմիաթերապիայի ժամանակ լայնորեն կիրառվող ցիկլոֆոսֆամիդի կողմից առաջացած լիմֆոցիտոպենիայի ժամանակ մկներին 5-6 օր 1-2 մկգ ՊՀՊ-1 ներարկելիս պրոցեսը ոչ միայն կանգ է առնում, այլև ստուգիչ փորձերի համեմատությամբ լիմֆոցիտների, հատկապես մեյրոհիլների քանակը ավելանում է գրեթե 2,8-7,2 անգամ: Հիպոթալամոսային մեյրոհորմոնի մնան էֆեկտը հեղինակը բացատրում է ուկրաժոնի ցողունային քեիջների խթանումով, որը հավանաբար հանդիսանում է արյան քեիջների գեներալ տրանսկրիպցիայի հարց դրժմ կամ միելո- և լիմֆոպոեզի քեիջների տրանսկրիպցիայի հայտնի գործոնների կենսասինթեզի ինդուկտոր: Հեղինակը գտնում է, որ սթրեսային իրավիճակներում արյան լեյկեմիայի և նույնիսկ ուռուցքների առաջացման մեխանիզմներից մեկում մասնակցում է հիպոթալամոս-ուրցագեղձ-ուկրաժոն համակարգը:

Մենագրության մեջ զգալի տեղ է տրվել մեյրոսեկրետոր հիպոթալամոսային ՊՀՊ-ի ազդեցությանը կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգի քեիջների մեյրոնային ակտիվություն վրա նորմալում և մեյրոէնդոկրին հիվանդությունների ժամանակ: Նեյրոֆիզիոլոգիական, ինունաքիմիական, էլեկտրոնային մանրադիտակային, կենսաքիմիական մեթոդներով ցույց է տրվել ՊՀՊ-ի վերակազմիչ ազդեցությունը օժի թույմի, կրաշ- համախտամիչի, այլումինային մեյրոտոքսիկոզի, ողնուղեղի կիսահատման ժամանակ վնասված մեյրոնների ակտիվության և մորֆոլոգիական ցուցանիշների վրա:

Հետաքրքրություն են ներկայացնում տվյալները, որոնք ցույց են տալիս, որ առնետի ողնուղեղի կիսահատման ժամանակ ՊՀՊ-1-ի ներարկումը ոչ միայն վերակազմում է վերջույթների շարժողական ֆունկցիան, այլև կամխում է սպիի առաջացումը:

Ստացված տվյալները հուսադրում են, որ հայտնաբերված ցիտոկինները և մեյրոհորմոնները կարող են դառնալ բուժամիջոցներ հեմատոլոգիական, ինունային, մեյրոէնդոկրին հիվանդությունների և վարակիչ հիվանդությունների դեպքում:

Գրքում նկարագրված է այլումինային մեյրոտոքսիկոզի ազդեցությունը հիպոկամպի և ուղեղի այլ բաժինների

նեյրոնների վրա և ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը այդ պրոցեսներում: Հաստատվել է, որ ինչպես այլոմիմային, այնպես էլ ամփոփոյային նեյրոդեգեներացիայի ժամանակ ՊՀՊ-ը վերականգնում է խախտված մորֆոկենսաքիմիական և էլեկտրաֆիզիոլոգիական չափանիշները: ՊՀՊ-1-ը զգալի չափով վերացնում է ամփոփոյային 25-35 ֆրագմենտի կողմից առաջացած նեյրոդեգեներացիան, որը հուսադրում է այդ պեպտիդը օգտագործել Ալցհեյմերի հիվանդության բուժման նպատակով:

Գրքում քննարկվում է ՊՀՊ-1-ի նկատելի ազդեցությունը ուռուցքային բջիջների (Հասերային հանգույցների նեյրոնա, L₉₂₉-ֆիբրոբլաստներ, Jurkat) վրա:

Մի ամբողջ քաժին նվիրված է ՊՀՊ-1-ի հիմնարար ազդեցությանը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ: Դիտարկվում է ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը գլխային ֆիբրոլիային թթու սպիտակուցի կենսասինթեզի վրա աստրոցիտների կուլտուրայում: ՊՀՊ-1-ը խթանում է նշված սպիտակուցի կենսասինթեզը նաև և պիկտոլ քամակներով: Հավանաբար այն իրացվում է TrkB ռեցեպտորների միջոցով աստրոցիտների թաղանթների վրա, որը վկայում է ՊՀՊ-1-ի նեյրոպրոտեկտոր հատկությունների մասին:

Գրքում նկարագրված է նաև ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը կասպազ-3, 9, 2, -6 և 8-ի վրա: Ինչպես հայտնի է, ֆերմենտների հենց այս խումբը, մասնավորապես՝ կասպազ 3 և 9-ը, պատասխանատու են ամփոփոյային պեպտիդների առաջացման համար իրենց նախորդ սպիտակուցներից:

N2A-նեյրոբլաստոմները հարմար մոդել են որպես նեյրոնման բջջային գիծ, որտեղ էֆեկտորային կասպազների փոփոխությունները (մահվան կասպազներ) պատասխանատու են բջջի գոյատևման համար և գործում են որպես ֆերմենտների կասկադային համակարգ, որը առաջացնում է բջջակմախքային և կարգավորիչ սպիտակուցների քայքայում:

Բերված տվյալները հստակ ցույց են տալիս, որ ՊՀՊ-1-ը տարբեր չափով է ճնշում էֆեկտորային կասպազներ 3-ի և 9-ի և բարձրացնում 2-ի և 6-ի ակտիվությունը՝ բջիջներին 1 մկմոլ ՊՀՊ-1 ավելացնելու դեպքում:

Ներկայացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ՊՀՊ-1-ը կայունացնում է բջջային թաղանթները ճագարների փորձնական սիրտ-թոքային անբավարարության ժամանակ, երբ ավելանում է լիզոսոմալ փոփոխությունների

պարունակությունը, որը բացատրվում է ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվության աճով: ՊՀՊ-1-ը հանդիսանում է նաև գլիցերոկինազի բացառիկ ակտիվատոր սիրտ-թոքային անբավարարության դեպքում: Այդ պաթոլոգիայի դեպքում գրեթե լիովին ճնշվում է գլիցերոկինազի ակտիվությունը սրտում և թոքերում, մինչդեռ ՊՀՊ-1-ի ազդեցությամբ ֆերմենտը խիստ ակտիվանում է, որը ապահովում է ֆոսֆատիդոգենեզի հիմնական բաղադրամասեր գլիցերոֆոսֆատիդների առաջացումը: Այս փորձերից երևում է նաև ՊՀՊ-1-ի հաակաօքսիդանտային ազդեցությունը, քանի որ ֆոսֆոլիպազ A₂-ի ակտիվության ճնշման դեպքում զգալի նվազում է լիպիդային պերօքսիդացումը: Կանխելով H₂O₂-ի կուտակումը, ՊՀՊ-1-ը ճնշում է թթվածնային ռադիկալների ակտիվ ձևերի առաջացումը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները, հեղինակը հնարավոր է համարում, որ հետաառապեզի և նեյրոդեգենեզի վրա ՊՀՊ-1-ի ներգործությունը կատարվում է սկրաժոնով գողումային բջիջների տրանսդիֆերենցման ճամայարիով, դրանով իսկ, հավանաբար, այն հանդիսանում է հիպոթալամու-ուրցագեղձ-սկրաժոն առանցքի մեդիատորներից մեկը:

Հեղինակը գտնում է, որ ՊՀՊ-1-ի էֆեկտը բավականին ման է լիմֆո- և միելոպեզի տրանսկրիպցիայի գործոնի՝ PU-1-ի ազդեցությանը և որ այն հանդիսանում է տրանսկրիպցիայի գործոն կամ էլ դրա կենսասինթեզի խթանիչ: Կատարված ընդարձակ հետազոտությունների հիման վրա հեղինակը առաջարկում է ՊՀՊ-1-ը երաշխավորել օգտագործելու որպես որոշակի վարակիչ հիվանդությունների դեմ պայքարի միջոց: Այն կարելի է հաջողությամբ կիրառել նաև մի շարք մյարդային, նեյրոդեգեներատիվ, իմունային հիվանդությունների և այլոմիմոզի, այդպես հիվանդությունների բուժման համար: ՊՀՊ-1-ի հակաուռուցքային և հակաճառագայթային հատկությունները նոր էջ են բացում նշված պաթոլոգիաների դեմ պայքարում:

Պրոֆ. Ա. Գալոյանի "Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival" մենագրությունը կարող է մեծ հետաքրքրություն ներկայացնել նեյրոքիմիայի, նեյրոիմունոլոգիայի, նեյրոէնդոկրինոլոգիայի, իմունոլոգիայի, հետաառուցիայի, կլինիկական բժշկության բնագավառներում աշխատող գիտնականների համար:

Կենսաբանական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ա. Ա. Միմոնյան

Поступила 18.11.04

Содержание

Обзорные статьи

- Акопян Г.С.*
Периодическая болезнь: распространенность, диагностика, лечение 3

Теоретическая медицина

- Вартазарян Н.Д., Хостикян Н.Г., Хачатрян А.С.*
Морфологическая характеристика эхинококкоза печени 11
- Суджян Ц.М., Степанян Л.А., Минасянц Р.Т., Григорян А.Ю.*
Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге, различных отделах мозга в норме и экстремальных состояниях организма 15
- Ханамирян Т. В.*
Остеогенная активность озонированного костного матрикса в зависимости от времени стерилизации 20
- Саакян К. Т.*
Сдвиги в содержании провоспалительных цитокинов, пролактина и оксида азота в подвздошной кишке мышей при синдроме длительного раздавливания (Сообщение 1) 24
- Саакян К.Т.*
Процесс бактериальной транслокации в условиях индуцированного в эксперименте синдрома длительного раздавливания (Сообщение 2) 27
- Авакян Т. Г.*
Морфофункциональные изменения яичников беременных крыс при экспериментальном краш-синдроме 31
- Овьян Г.А., Мелконян М.М., Бадалян М.А., Манукян А.Л., Минасян А.А.*
Изменение интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов в крови при ваготомии, соларэктомии и их сочетании 35
- Карагезян К.Г., Карагезян М.К.*
Специфика действия синтетических N-терминалей (1-9, 1-15) мозгового иммунофилина на нарушение метаболизма фосфолипидов в мембранах лимфоцитов крови больных семейной средиземноморской лихорадкой 39
- Давтян Т.К., Аветисян С.А., Акопян Г.С., Манукян А.М., Погосян Д.А.*
Проточно-цитофлуорометрический анализ фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов при семейной средиземноморской лихорадке 44
- Дини Л., Аббро Л.*
Влияние электромагнитного излучения на моноцит-макрофагную дифференциацию и клиренс апоптозных лимфоцитов 50

Клиническая медицина

- Галстян А.М., Ованесбекова Т.Г., Костанян М.Д.*
Влияние морфологических факторов на результаты лечения внутритротокового рака молочной железы 56
- Дагбабян С.С., Меймарян М.А.*
Пневмоцистоз у больных с заболеваниями системы крови 59
- Оганесян Н.М., Петросян Ш.М.*
Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС 62
- Мкртчян С.А., Нерсесова Л.С., Акопян Ж.И.*
ВВ-изофермент креатинкиназы – биохимический маркер внутриутробной гипоксии плода 69
- Давтян Н.Л.*
Беременность и роды у женщин с урогенитальным хламидиозом при низких титрах антихламидийных антител 74
- Сафарян М.Д., Минасян Г.Р., Лазарян А.Н.*
Клинико-социальные аспекты туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста 78
- Саакян А.Е., Машлян А.Г.*
Формирование спроса на гомеопатические лекарства в Республике Армения 82
- Айрапетян А.К., Хачатрян С.А.*
Анализ уровня и структуры общей смертности населения г. Еревана 89
- Агаян Г.А., Айриянц М.А.*
Результаты математического моделирования заболеваемости глаукомой в Республике Армения с учетом ее социально-гигиенических аспектов и медико-географических зон 94
- Григорян А.Р., Варданян Г.Р.*
Пути повышения эффективности лечебно-эвакуационных мероприятий в современных операциях 99
- Ягдэжян Г.В., Абрамян Д.О., Григорян Б.Э., Геворгян А.М., Ванесян А.С.*
Гармянские версии опросников DASH и SF-36 для оценки качества жизни и отдаленных исходов у больных с перерезкой периферических нервов верхней конечности 104

Рецензии

- Симонян А.А.*
Рецензия на монографию А.А. Галояна "Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survaval" 112

Contents

Reviews

- Hakobyan G.S.*
Familial Mediterranean Fever: prevalence, diagnosis, treatment 3

Theoretical Medicine

- Vardazarian N.D., Khostikyan N.G., Khachatryan A.S.*
The morphological characteristics of echinococcosis of liver 11
- Sudjyan C.M., Stepanyan L.H., Minasyants R.T., Grigoryan A.Yu.*
The role of lymphocytic mediators in the regulation of catecholamines metabolism in brain and its different parts in normal and extremal conditions 15
- Khanamiryan T. V.*
Osteogenic activity of the ozonated bone matrix depending on the time of sterilization 20
- Sahakyan K.T.*
Shifts in the content of pro-inflammatory cytokines, prolactin and NO in ileum of mice at crush-syndrome 24
- Sahakyan K.T.*
Bacterial translocation process in conditions of experimentally induced crush-syndrome 27
- Avakyan T. G.*
The morphofunctional changes in pregnant rats' ovaries at experimental crush-syndrome 31
- Hoveyan G.A., Melkonyan M.M., Badalyan M.A., Manukyan A.L., Minasyan A.A.*
The changes of lipid free radical oxidation processes intensity in blood at vagotomy, solarectomy and their combination 35
- Karageuzyan K.G., Karagyozyan M.K.*
The specific action of N-terminal (1-15) of the brain immunophilin on phospholipid metabolism disorders in blood lymphocyte membranes of patients suffering with familial Mediterranean fever 39
- Davtyan T.K., Avetisyan S.A., Hakobyan G.S., Manukyan A.M., Poghosyan D. A.*
Flowcytometric analysis of the phagocytosis of granulocytes and monocytes at familial Mediterranean fever 44
- Luciana Dini, Luigi Abbro*
Electromagnetic exposure: consequence on monocytes-macrophages differentiation and clearance of apoptotic lymphocytes 50

Clinical Medicine

- Galstyan H.M., Hovhannesbekova T.G., Kostanyan M.D.*
The influence of morphological factors on the treatment results of patients with breast intraductal carcinoma 56
- Dagbashyan S.S., Meymaryan M.A.*
Pneumocystosis in patients with hematological disease 59
- Hovhannisyanyan N. M., Petrosyan Sh. M.*
Study of cardiovascular system condition of the inhabitants of Armenia, who have participated in liquidation of consequences of Chernobyl NPP failure 62
- Mkrtychyan S.A., Nersisova L.S., Hakobyan Zh.I.*
BB-isoenzyme of creatine kinase – a biochemical marker of intrauterine hypoxia of fetus 69
- Davtyan N.L.*
The pregnancy and delivery during urogenital chlamydiosis with low antichlamydial antibodies titre 74
- Safaryan M.D., Minasian G.R., Lazaryan A.N.*
Clinico-social aspects of pulmonary tuberculosis in women of reproductive age 78
- Sahakyan A. E., Mayilyan A.G.*
Formation of the homeopathic preparations' demand in the Republic of Armenia 82
- Hairapetyan A.K., Khachatryan S.A.*
Analysis of the structure and level of general mortality rate of Yerevan population 89
- Aghayan G.A., Hayriyan M.A.*
Results of mathematical modeling of glaucoma morbidity in the Republic of Armenia in view of social-hygienic aspects and medico-geographical zones 94
- Grigoryan A.R., Vardanyan G.R.*
The ways of improvement of efficiency of medical-evacuative measures in modern operations 99
- Yaghjian G.V., Abrahamyan D.O., Grigoryan B.E., Gevorgyan A.M., Vanesyan A. S.*
Armenian versions of DASH and SF-36 questionnaires for quality of life and long-term outcome assessment in patients with the upper limb peripheral nerves transaction 104

Opinions

- Simonyan A.A.*
Opinion on the monograph by A.A. Galoyan "Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival" 112

Указатель статей, опубликованных в N 1-4 за 2004 г.

- Абгарян Г.А., Кучер В.В., Аракелян В.Б., Косемян К.Э., Аракелян А.В., Григорян Л.Р.*
Влияние внеклеточной концентрации ионов калия на кинетику калиевых токов клеток РС-1 2-47
- Абрамян Р.А., Гаспарян Р.Р.*
Профилактика гипогалактии после кесарева сечения 3-73
- Авакян К.К.*
Об установлении угла выстрела из газового короткоствольного оружия по размерным характеристикам раны 2-77
- Авакян Т. Г.*
Морфофункциональные изменения яичников беременных крыс при экспериментальном крашсиндроме 4-31
- Аветисян Г.Ф.*
Патогистологическая и морфометрическая оценка влияния хирургической техники на надежность кишечного шва 2-38
- Агаян Г.А., Айриянц М.А.*
Результаты математического моделирования заболеваемости глаукомой в Республике Армения с учетом ее социально-гигиенических аспектов и медико-географических зон 4-94
- Агаян Г.А., Галстян С.Г., Айрапетян К.К., Аракелян Н.Л., Гукасян Г.А.*
О проблеме острых вирусных гепатитов в войсках во время войн 1-100
- Агаян Г.А., Галстян С.Г., Саакян К.М.*
Особенности клинического течения и лечения пневмоний у раненых за годы Карабахского конфликта 2-80
- Агаян Г.А., Даниелян И.Э.*
Сдвиги в содержании иммуноглобулинов А, М, G и кортизола у практически здорового молодого контингента при длительной адаптации в условиях высокогорья 3-82
- Адамян К.Г., Аствацатурян А.В.*
Острый коронарный синдром. Ведение больного на этапе блока интенсивной терапии 2-3
- Айрапетян А.К., Хачатрян С.А.*
Анализ уровня и структуры общей смертности населения г. Еревана 4-89
- Акопян Г.С.*
Периодическая болезнь: распространенность, диагностика, лечение 4-3
- Акопян Е.К., Казарян П.А.*
Пути регуляции обмена липидных компонентов биомембран с применением тиосульфата натрия и эссенциале в комплексной терапии острых лейкозов 3-57
- Александрян Серг.С., Симонян Г.М., Александрян А.С., Степанян А.А., Бабаян М.А., Симонян М.А.*
Различная степень рилизинга изоформ цитохрома b558 из эритроцитарных мембран и комплексообразования гемоглобина с цитохромом b558 III при сердечно-сосудистых заболеваниях 3-47
- Арзуманян И.Т.*
Сравнительный анализ генотипа с клиническими проявлениями периодической болезни при наличии трех мутаций гена MEFV 2 - 51
- Арсен Петросович Айриян*
(к 75-летию со дня рождения) 2-94
- Арутюнян А.В.*
Сравнительная характеристика состояния тканей ротовой полости у здоровых и больных лейкозом детей 3-102
- Арцруни Г.Г., Тадевосян Ю.В., Батикян Т.Б.*
Качественно-количественный состав и деацелирование фосфолипидов мембран митохондрий крыс после воздействия внешнего электростатического поля 1-51
- Асматуляян Т.А., Арутюнян Н.Дж.*
К вопросу С-витаминной обеспеченности населения 3-118
- Аствацатурян А.В.*
Острый коронарный синдром. Принципы медикаментозной терапии 3-3
- Аширафян К.Б.*
Изменение NADPH - диафоразной активности мозговой ткани крыс в условиях гипокинезии 3-24
- Бабикян Д. Т.*
Сравнительный анализ антиамилоидных β -иммунных ответов, образовавшихся после иммунизации разными путями с плазмидой, кодирующей A β -пептидный иммуноген, связанный с П4 1-62
- Барсесян А.А., Меликян А.Р., Шмавонян М.Г., Варжапетян А.М.*
Бактериальная транслокация и гнойно-воспалительные осложнения при лапароскопических вмешательствах (экспериментально-клиническое исследование) 3-30
- Бахшиян В.В., Таварткиладзе Г.А., Шукурян А.К.*
Применение задержанной вызванной отоакустической эмиссии в диагностике сенсоневральной тугоухости 3-86
- Бегларян Г.А., Варданян Р.С.*
Особенности вагинального микроценоза при преждевременных родах 2-59
- Варданян А.Р., Гаспарян И.К.*
Биомеханические принципы выбора зубов, имеющих различные наклоны продольных осей при конструировании зубных протезов 2-73
- Варданян Л.Ш.*
Этиопатогенез доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников 2-24
- Вартазарян Н.Д., Геворкян Дж.К., Чоян А.Е., Мирзабекян К.Г., Цаканян А.В.*
Патоморфология слизистой оболочки желудка детей при периодической болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori* ... 3-36
- Вартазарян Н.Д., Хостикян Н.Г., Хачатрян А.С.*
Морфологическая характеристика эхинококкоза печени ... 4-11
- Галоян А.А., Саакян Л.А., Чалян С.Г., Карамян В.Т.*
Цереброваскулярная активность гипоталамического дипептида аргинилфенилаланин 1-14
- Галстян А.М., Александрян А.З.*
Совершенствование организации амбулаторной помощи - основное направление противораковой борьбы 2-83
- Галстян А.М., Александрян А.З.*
Современные требования к знаниям по онкологии у врачей в свете социальной значимости дисциплины 1-89

- Галстян А.М., Алексанян А.З.*
Современные требования к знаниям по онкологии у врачей в свете социальной значимости дисциплины 1-89
- Галстян А.М., Ованесбекова Т.Г., Костанян М.Д.*
Влияние морфологических факторов на результаты лечения внутрипротокового рака молочной железы 4-56
- Галстян С.Г., Коган В.Ю., Амроян А.В.*
Вопросы номенклатуры и классификации хронического влияния малых концентраций фторотана на работников анестезиологических отделений (предварительное-сообщение) 3-122
- Гамбаров С.С., Аюбян А.В., Арутюнян С.С., Кцоян Л.А., Захарян А.С., Габриелян А.Р.*
Нейроиммунные взаимоотношения при бронхиальной астме 1-10
- Григорян А.Р., Атоян К.М.*
Методология экономики военного здравоохранения 2-88
- Григорян А.Р., Варданян Г.Р.*
Пути повышения эффективности лечебно-эвакуационных мероприятий в современных операциях 4-100
- Григорян В.Г., Аракелян А.Н., Агабабян А.Р. и др.*
Исследование корковой интегративной структуры при выполнении задачи зрительно-пространственного профиля 2-43
- Давтян Н.Л.*
Урогенитальный хламидиоз и беременность 2-17
- Давтян Н.Л.*
Беременность и роды у женщин с урогенитальным хламидиозом при низких титрах антихламидийных антител 4-74
- Давтян Т.К., Аветисян С.А., Аюбян Г.С., Манукян А.М., Погосян Д.А.*
Проточно-цитофлуорометрический анализ фагоцитоза гранулоцитов и моноцитов при семейной средиземноморской лихорадке. 4-44
- Дагбашян С.С., Меймарян М.А.*
Пневмоцистоз у больных с заболеваниями системы крови . 4-59
- Даниелян С.О., Исканян С.С.*
Результаты лечения детской лейкемии после внедрения немецкого протокола BFM 1-86
- Дини Л., Аббро Л.*
Влияние электромагнитного излучения на моноцит-макрофагную дифференциацию клиренс апоптотных лимфоцитов..... 4-50
- Довлатян Р.А., Авакян Л.А., Арируни Г.Г.*
Влияние внешнего электростатического поля на структурно-функциональное состояние семенников крыс..... 2-33
- Енобян А.Д., Погосян Ю.М., Азнаураян А.В., Бахшиян М.З.*
Экспериментальное обоснование целесообразности применения кортикального костного матрикса для эминопластики височно-нижнечелюстного сустава..... 1-56
- Казарян А.В., Григорян А.Р., Атоян К.М.*
Методологические подходы к решению проблемы организационного строительства военно-медицинской службы 1-96
- Карагезян К.Г., Карагезян М.К.*
Специфика действия синтетических N-терминалей (1-9, 1-15) мозгового иммунофилина на нарушение метаболизма фосфолипидов в мембранах лимфоцитов крови больных семейной средиземноморской лихорадкой 4-39
- Карагезян М.К., Карагезян К.Г.*
Особенности функциональных назначений лизофосфатидилхолинов мембран элементов крови как объективный дифференциально-диагностический показатель при периодической болезни ... 3-51
- Карапетян А.Б., Сантросян Н.М.*
Отоневрологические и доплерографические корреляции у больных с синдромом вертебро-базиллярной недостаточности .. 2-55
- Кардашян А.Г., Косемян С.Э.*
Алгоритм автоматического распознавания электро-ретинограмм 3-114
- Кялян Г.П., Малакян Х.С.*
Сравнительная гистологическая характеристика биологически активных и контрольных точек 3-42
- Лорян И.Ж.*
Связывающая способность сывороточного альбумина в условиях длительной гипокинезии 1-39
- Манукян А.А.*
Гемореологические аспекты нарушений мозгового кровообращения в условиях гипокинезии и их коррекция ГАМК-миметиками и витамином Е 1-27
- Маркарян М.М., Варданян И.Ф.*
Результаты использования профилактических средств стоматологических заболеваний 1-92
- Маркарян М.М., Варданян И.Ф.*
Некоторые аспекты организации гигиенического воспитания населения во время проведения первичной профилактики стоматологических заболеваний у детей 3-111
- Марутян М.Р.*
Значение дополнительных методов исследования в диагностике опухолей яичников..... 3-69
- Мкртчян С.А., Нерсесова Л.С., Аюбян Ж.И.*
ВВ-изофермент креатинкиназы – биохимический маркер внутриутробной гипоксии плода 4-69
- Нерсисян В.М., Исаакян А.И., Бабоян А.С., Мусаелян Н.О., Даниелян С.О., Назарян Э.В.*
Иммуногенетический подбор крови донора и реципиента при трансплантации костного мозга и пересадке Почки..... 2-47
- Овоян Г.А., Мелконян М.М., Бадалян М.А., Манукян А.Л., Минасян А.А.*
Изменение интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов в крови при ваготомии, соларэктомии и их сочетании 4-35
- Оганесян К.Г.*
Изучение редких и уникальных полиморфизмов Y-хромосомы в армянской популяции 1-69
- Оганесян Н.М., Петросян Ш.М.*
Изучение состояния сердечно-сосудистой системы у жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС 4-62
- Оганнисян М. А.*
Социально-клиническая характеристика казеозной пневмонии в Армении 2-63
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.*
Сердечно-сосудистые заболевания в России и возможности их профилактики 1-3
- Оргусян Д.Р.*
О рациональности применения антимикробных препаратов в ряде больниц и поликлиник г. Еревана..... 1-81
- Петросян М. С.*
Зависимость степени атрофии альвеолярного отростка от при-

- чины потери зубов 1-78
- Суджян Ц.М., Степанян Л.А., Минасян Р.Т., Григорян А.Ю.*
Роль лимфоцитарных медиаторов в регуляции метаболизма катехоламинов в головном мозге, различных отделах мозга в норме и экстремальных состояниях организма 4-15
- Саак Айрикович Хачатрян*
(к 75-летию со дня рождения) 2-97
- Саакян А.Е., Маилян А.Г.*
Формирование спроса на гомеопатические лекарства в Республике Армения 4-82
- Саакян К.Т.*
Сдвиги в содержании провоспалительных цитокинов, пролактина и оксида азота в подвздошной кишке мышей при синдроме длительного раздавливания
(Сообщение 1) 4-24
- Саакян К.Т.*
Процесс бактериальной транслокации в условиях индуцированного в эксперименте синдрома длительного раздавливания
(Сообщение 2) 4-27
- Саакян Л.С., Пепанян А.А., Казарян П.А., Данелян С.О., Дагбашиян С.С.*
Информативность определения Na/K-АТФ-азы при оценке эффективности терапии острых лейкозов 3-64
- Саградян Л.С.*
Изменение конъюнктивных индексов у больных ишемическим инсультом под воздействием различных методов лечения 3-77
- Сафарян М.Д., Егиазарян Л.М., Стамболцян Е.П., Акопян П.М.*
Влияние медико-эпидемиологических и социальных факторов на показатель смертности от туберкулеза 3-94
- Сафарян М.Д., Минасян Г.Р., Лазарян А.Н.*
Клинико-социальные аспекты туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста 4-78
- Секоян И.Э.* Коморбидность депрессии и личностных типов при ишемической болезни сердца 2 66
- Симонян Р.М., Секоян Э.С., Хачатрян К.К., Симонян Г.М., Симонян М.А.*
Механизмы оксидативного повреждения крови, эритроцитарных мембран и металлопротеинов после их УФ-А облучения и инкубирования в аэробных условиях
in vitro 3-15
- Симонян Р.М., Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян М.А.*
Х-облучение эритроцитарных мембран и цитохрома b_{558H} in vitro стимулирует агрегацию последнего и снижает его O₂ продуцирующую и метгемоглобин-восстанавливающую активность 1-43
- Сисакян С.А., Красников Н.Ф., Сисакян А.С., Семерджян А.Б., Оганян В.А.*
О развитии метаболического повреждения миокарда и возможности его предотвращения в эксперименте 3-11
- Симонян А.А.*
Рецензия на монографию А.А. Галояна "Brain neurosecretory Cytokines: Immune response and neuronal survival" 112
- Соцкая О.Л., Сафарян М.Д.*
Методы выявления туберкулеза гениталий у женщин 1-74
- Соцкий О.П., Карапетян В.А., Лорян И.Ж., Жамгарян Л.Г.*
Влияние длительной гипокнезии на уровень катехоламинов, серотонина и активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы миокарда и печени белых крыс 1-21
- Суджян Ц.М., Степанян Л.А., Минасян Р.Т., Григорян А.Ю.*
Татинцян В.Г., Довлатян С.А. Состояние зубочелюстного аппарата у больных с переломами челюстных костей и его значение в прогнозировании лечения 3-108
- Ханамиян Т. В.*
Остеогенная активность озонированного костного матрикса в зависимости от времени стерилизации 4-20
- Чаилян С. Г.*
Высокоэффективная жидкостная хроматография как метод определения аминокислот в виде фенилтиокарбамильных производных 27
- Ягдэсян Г. В., Абрамян Д. О.*
Восстановление периферических нервов: нейротрофические факторы 2-9
- Ягдэсян Г.В., Абрамян Д.О., Григорян Б.Э., Геворгян А.М., Ванесян А.С.*
Армянские версии опросников DASH и SF-36 для оценки качества жизни и отдаленных исходов у больных с перерезкой периферических нервов верхней конечности 4-105