

ISSN 0514 - 7484

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

“Медицинская наука Армении”

Орган Национальной академии наук Республики Армения. Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Главный редактор

Акопян В. П.

Editor-in-Chief

Hakopian V.P.

Заместители главного редактора

Зильфян А. В.

Адамян К. Г.

Assistant Editors

Zilfian A. V.

Adamian K.G.

Ответственный секретарь

Баласанян М. Г.

Secretary-in-Chief

Balasanyan M.G.

Редакционная коллегия

Габриелян Э. С.

Галоян А. А.

Стамболцян Р. П.

Editorial Board

Gabrielian E.S.

Galoyan A. A.

Stamboltsian R.P.

Редакционный совет

Абрамян Р. А.

Авдалбекян С. Х.

Агаджанов М. И.

Азнаурян А. В.

Алексян Ю. Т.

Брекер А. (США)

Вартазарян Н. Д.

Галстян А. М.

Гангули А. (Индия)

Дини Л. (Италия)

Зинкович И. И. (Украина)

Метик-Пашаян М. А.

Мирзоян Р. С. (Россия)

Мкртчян Л. М.

Оганесян Н. М.

Оганесян С. С.

Оганов Р. Г. (Россия)

Прохоров А. В. (Беларусь)

Саруханян О. В.

Середенин С. Б. (Россия)

Сисакян С. А.

Ханамирян Р. М.

Худавердян Д. Н.

Шекоян В. А.

Editorial Advisory Council

Abrahamian R.A.

Agajanov M.I.

Alexanian Yu.T.

Avdalbekyan S.Kh.

Aznawryan 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)

Mkrtschian L.M.

Oganov R. G (Russia)

Prokhorov A. V. (Belarus)

Sarukhanian H. V.

Seredenin S.B. (Russia)

Shekoyan V.A.

Sissakian S.H.

Vardazaryan N.D.

Zinkovich I.I. (Ukraine)

Приобретенные иммунодефицитные состояния и инфекции

Ю.Т.Алексанян

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексаняна
0101, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, внутрибольничные инфекции, иммунная реактивность

Проблема иммунодефицитных состояний является одной из важнейших в современной медицине и практическом здравоохранении [5,7,8].

Приобретенные (вторичные) иммунодефициты формируются при действии различных физических (ионизирующие излучения), химических (иммунотоксическое действие химических соединений и лекарств), биологических (вирусы, микроорганизмы) и психо-социальных (стресс, нарушения питания и т.д.) факторов [3,4,8]. Следует отметить, что взаимоотношения между иммунной системой организма и возбудителями инфекционных болезней носят двойной характер. С одной стороны, при действии на организм различных бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций могут быть индуцированы вторичные иммунодефицитные состояния. Классический пример приобретенного иммунодефицита – ВИЧ-инфекция и СПИД. С другой стороны, при наличии приобретенных иммунодефицитов, образовавшихся в результате действия физических, химических и психо-социальных факторов, в организме человека активируются различные возбудители бактериальной, вирусной и паразитарной природы, вызывающие так называемые оппортунистические инфекции [3,8]. Следовательно, оппортунистические инфекции можно рассматривать в качестве маркеров иммунодефицитных состояний. При выявлении оппортунистических инфекций с целью идентификации иммунодефицитных состояний и по возможности более полной их характеристики следует тщательно исследовать иммунологический статус больных по комплексу показателей гуморального и клеточ-

ного иммунитета. Обнаружение оппортунистических инфекций открывает значительные возможности для изучения распространенности вторичных иммунодефицитов, выяснения причин и условий их формирования, а также разработки других актуальных вопросов эпидемиологии иммунодефицитных состояний [2].

Характеризуя сложную и напряженную эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся в Армении с 1989г. вследствие целого комплекса причин (низкий уровень жизни большинства населения, не до конца ликвидированные последствия разрушительного землетрясения, продолжающаяся блокада, огромный поток беженцев из эпидемиологически неблагополучных территорий соседней республики, усиление миграции населения в поисках работы, изношенность водопроводной и канализационной сетей, выраженный рост заболеваемости туберкулезом, эпидемии особо опасных инфекций, угроза малярии, ВИЧ-инфекции, биотерроризма с возможным применением высоковирулентных штаммов вирусов и бактерий, появление новых, описанных за последние 30 лет, инфекционных болезней и т.д.), следует принять во внимание и множество стрессовых факторов, снижающих устойчивость организма к возбудителям инфекционных болезней.

Часто встречаются нарушения иммунитета, связанные со стрепто- и стафилококковыми инфекциями. Подавление Т-лимфоцитов при этом нередко сочетается с выраженной гиперактивностью В-лимфоцитов и формированием инфекционно-аллергических заболеваний с аутоиммунным компонентом [4].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что приобретенные иммунодефицитные состояния являются весьма распространенным осложнением при госпитализации больных, так как резистентность организма ослаблена вследствие основного заболевания [6]. Некоторыми инфекционными болезнями часто болеют лица, страдающие вторичными иммунодефицитами и составляющие в больницах довольно большую популяцию. Высокий уровень вторичных иммунодефицитов и оппортунистических инфекций в стационарах в значительной мере обусловлен также наличием особенностей эпидемического процесса при внутрибольничных инфекциях (состав госпитализированных больных, источники инфекции, пути и факторы передачи инфекции, тесный контакт с источником инфекции, популяции паразитов, устойчивость штаммов микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам и т.д.).

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) весьма широко распространены повсюду в мире. Например, в США ежегодно десятки тысяч людей погибают от ВБИ [6]. В других высокоразвитых государствах мира так же, как и в развивающихся странах, очень высока заболеваемость и смертность от ВБИ.

В плане профилактики ВБИ и борьбы с ними огромное внимание уделяется проблеме инфекционного контроля в больницах. В научном аспекте в проблеме инфекционного контроля в стационарах весьма важна разработка высокоэффективных и обоснованных подходов к использованию антибиотиков. Чрезвычайно широкое и бесконтрольное использование антибиотиков (в лечебных целях, для профилактики и для "страховки") приводит к появлению антибиотикоустойчивых микроорганизмов, вызывающих различные инфекции. Полирезистентность бактерий к используемым в стационаре антибиотикам так же, как и устойчивость к хлорамину и высокая вирулентность, являются характерными признаками госпитальных штаммов. Поэтому для профилактики инфекций и эффективной борьбы с ними наряду с другими средствами (организационные мероприятия, индикация микроорганизмов с определением их чувствительности к антибиотикам и дезинфектантам, система противозидемического надзора) огромное значение имеет рационализация применения антибиотиков. Антибиотикотерапия, если

позволяют обстоятельства, должна проводиться с обязательным предварительным определением антибиотикочувствительности микроорганизмов. В целях профилактики антибиотиков следует использовать лишь непосредственно перед хирургической операцией, гарантируя этим заживление хирургической раны без гнойно-септических осложнений. Необходимо полностью исключить применение антибиотиков без соответствующих показаний в целях "страховки" от возможных последствий различных болезней. Важно развернуть широкую просветительную работу о вреде бесконтрольного использования антибиотиков (в частности, в аспекте подавления иммунного ответа организма).

Следует отметить, что главный недостаток существующей системы инфекционного контроля – лекарственная устойчивость микробов к антибиотикам независимо от природы устойчивости (мутация с последующей селекцией наиболее устойчивых вариантов или плазмидная резистентность). Основной вывод ясен – с течением времени будут возникать все более и более выраженные варианты лекарственно-устойчивых микроорганизмов и в этой гонке лидерство за микробами (по сравнению с возможностями медицины по созданию новых антибиотиков) обеспечено, причем эти варианты микроорганизмов вызовут более тяжелое течение госпитальных (и не только их) инфекций. Необходимо также иметь в виду, что больница – не закрытая, изолированная система, а открытая и контакт с окружающей больницей средой носит открытый характер со всеми вытекающими последствиями в аспекте циркуляции микроорганизмов. Поэтому имеется необходимость разработки новой концепции инфекционного контроля [1]. Концепция эта должна быть комплексной: эффективная система противозидемического надзора, организационные мероприятия, использование антибактериальных средств с предварительным изучением чувствительности микроорганизмов и, что чрезвычайно важно в плане рассматриваемой проблемы, роль иммунной системы организма в борьбе с инфекцией.

Значение иммунной системы организма в его вечной борьбе с инфекционными болезнями должно быть оценено должным образом. Ведь даже после эпидемий особо опасных инфекций определенная часть человеческой популяции выживала

и это является весьма убедительным примером роли полноценно функционирующей иммунной системы организма в профилактике инфекций и борьбе с ними. Опасности заболеть ВБИ гораздо чаще подвержены лица с иммунодефицитными состояниями. Поэтому в аспекте проблемы инфекционного контроля крайне важно идентифицировать иммунодефицитные состояния (по комплексу показателей клеточного и гуморального иммунитета) и разрабатывать способы усиления иммунологической реактивности организма. В связи с этим огромный интерес как для иммунопрофилактики инфекций, так и разработки возможностей усиления иммунного ответа организма представляет подход, основанный на исследовании иммунного ответа лимфоцитов человека в клеточных культурах, и выяснение молекулярно-клеточных механизмов этого процесса. Данная модельная система позволяет получить исчерпывающую информацию о популяциях Т- и В-лимфоцитов, уровне синтеза иммуноглобулинов разных классов и факторах неспецифической резистентности, открывая значительные перспективы для изучения способности различных биологически активных соединений влиять на формирование и регуляцию

иммунного ответа культивируемых лимфоцитов, проявляя иммуностимулирующую или иммуномодулирующую активность. Конечная цель этих исследований – регуляция иммунного ответа (иммунотерапия) и иммунореабилитация больных.

Следует постоянно иметь в виду, что благополучная эпидемиологическая ситуация – одна из важнейших предпосылок как сохранения здоровья населения, так и высокого уровня обороноспособности страны. Для нормализации эпидемиологической ситуации в стране и сведения к минимуму риска возникновения эпидемий инфекционных болезней следует разработать и реализовать программу мероприятий по коренному улучшению социально-экономического положения населения (в ближайшие годы полностью ликвидировать последствия разрушительного землетрясения, создать необходимые предпосылки для ускоренного развития экономики, что приведет к существенному повышению уровня жизни людей и резкому ослаблению миграционных процессов и т.д.). В этом аспекте чрезвычайно важна также эффективно функционирующая иммунная система организма.

Поступила 06.06.07

Ձեռքբերովի իմունաանբավարարության վիճակներ և վարակներ

Յու. Թ. Ալեքսանյան

Քննարկվում են ձեռքբերովի իմունաանբավարարության վիճակների և վարակների փոխհարաբերության տարբեր ասպեկտները:

Հիմնավորվում է ստացիոնարներում ինֆեկ-

ցիոն հսկողության նոր հայեցակետի մշակման անհրաժեշտությունը, հաշվի առնելով նաեւ օրգանիզմի իմուն համակարգի դերը վարակի դեմ պայքարում:

Acquired immunodeficiencies and infections

Yu. T. Aleksanyan

Different aspects of associations between the acquired immunodeficient conditions and infections are discussed.

The necessity of development of a new concept of

infectious control in hospitals, taking into account also the role of immune system of the organism in infections defense is stressed.

Литература

1. *Алексанян Ю. Т.* О роли иммунной системы организма для профилактики внутрибольничной инфекции и борьбы с ней. В сб.: Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Матер. научно-практической конференции НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексаняна с международным участием, Ереван, 2003, с. 20 – 23.
2. *Алексанян Ю. Т.* О подходах к разработке эпидемиологии иммунодефицитных состояний. В сб.: Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Матер. научно-практической конференции НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б.Алексаняна с международным участием, Ереван, 2005, с. 19 – 20.
3. *Галактионов В.Г.* Иммунология. М., 1998.
4. *Гришина Т.И.* Врожденные и приобретенные иммунодефициты. В кн.: Клиническая иммунология (руководство для врачей, под ред. акад. РАМН Е.И.Соколов). М., 1998, с. 79 – 98.
5. *Земсков А.М., Земсков В.М., Сергеев Ю.В., Ворновский В.А., Караулов А.В.* 1000 формул клинической иммунологии. М., 2003.
6. Основы инфекционного контроля (практическое руководство под ред. Е.А.Бурганской), American International Health Alliance, USA, New York, Washington, 1997.
7. *Петров Р.В.* Иммунология. М., 1987.
8. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология. М., 2000.

Different patterns of redistribution of monocytes, granulocytes and lymphocytes between bone marrow and peripheral blood induced by hypothalamic proline-rich polypeptide

K.B. Bezirganyan

Buniatian Institute of Biochemistry NAS RA
5/1 P.Sevak Str., Yerevan 0014, Armenia
E-mail: kristina_bezirganyan@yahoo.com

Keywords: hypothalamic proline-rich polypeptide (PRP), bone marrow, peripheral blood, lymphocytes, granulocytes, macrophages, flow cytometry

A number of novel polypeptides have been discovered and isolated from the neurosecretory granules of bovine and human neurohypophysis [7]. The distinctive property of these 10-15 amino acid residues neurohormones is their high content of proline residues, thus they were called proline-rich polypeptides (PRPs). The whole family of these peptides is derived from the neurophysin-vasopressin-associated glycoprotein precursor. Four of them were sequenced: PRP-1 Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Gly-Val-Tyr, PRP-2 Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Gly-Val, PRP-3 Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Gly, PRP-4 Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro; PRP-1, which was synthesized in Prof. Galoyan's Moscow Laboratory by Dr. Jmak [3,8,9].

The most studied of PRPs is PRP-1, which has different immune modulating, anti-neurodegenerative and antimicrobial characteristics [1,2,10,12-16]. It has been shown that PRP-1 protects cyclophosphamide-treated mice against *Pseudomonas aeruginosa* infection due to recovery of myelopoiesis and enhancement of mature granulocyte function [11]. PRP displays properties of oxidative burst regulation as well [4,5]. Recently, it has been reported that PRP reduces both spontaneous and doxorubicin-induced apoptosis of bone marrow (BM) monocytes and granulocytes, which is time-dependent and is observed during short-term (2-4 hrs.) but not long-term (after 24 hrs.) incubation of BM cells [19].

Although the kinetics of PRP action on granulopoiesis is still unknown, Galoyan and Aprikyan have shown that in cyclophosphamide-treated mice PRP-1 increases mature granulocyte count in peripheral blood (PB) beginning from the 7th day [11]. However, both the mechanisms and time-course of PRP-1 action on lymphopoiesis and myelopoiesis is still unknown. Hence, for elucidation of the PRP-1 action on separate cell populations' redistribution here, its influence on granulocytes, monocytes and lymphocytes population displacement in BM and PB was studied. We studied the dynamics of PRP-1 influence on granulocyte, monocyte and lymphocytes count, as well as CD3 and CD5 lymphocytes populations' redistribution in BM and PB in PRP-1-treated rats during 1-7 days.

Materials and Methods

Animals and cell preparation. All animal studies were carried out in accordance with the Code of Practice for the Housing and Care of Animals used in Scientific Procedures 1989. Wistar rats were obtained from the Animal facilities of the Buniatian Institute of Biochemistry. 12 rats were i.m. administrated with 10 µg of PRP-1 (synthesized) per 100g of animal weight and 12 control rats were administrated with vehicle only. BM and PB were harvested on days 1, 2, 4 and 7 from both control and PRP-1 single-dose administered rats (N=3 in each group). BM was flushed from rat femurs and red blood cells were lysed with ammo-

nium chloride (0, 83% NH_4Cl in 0,017 M Tris-HCl buffer for 5 min). Nucleated cells were washed with cold RPMI-1640 containing 10% FCS, 2mM L-glutamine, 1mM sodium pyruvate, 100 U of penicillin and 100 μg of streptomycin per ml and total cell count was determined. PB samples were taken in tubes containing lithium-heparine (Vacuet, Greiner).

Lymphocytes, monocytes, granulocytes differential cell count was determined using the haematological analyser (Celly v 2.20, Hycel Diagnostics).

Cell population analysis. Cells were harvested in cold PBS, washed, and stained with 0.5 μg of phycoerythrin (PE)-conjugated anti-rat macrophage (clone HIS36), 0.25 μg of fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated anti-rat granulocyte (clone HIS48), 0.25 μg of FITC-conjugated anti-rat CD3 (clone eBioG4.18) and 0.25 μg of PE-conjugated anti-rat CD5 (clone HIS47) per 10^6 cells in 100 μL of total staining volume for 15 min at room temperature in the dark, washed with BPS, fixed in 0.1% paraformaldehyde and subjected to flow cytometry analysis (10,000 events, using FACSCalibur™ instrument CellQuest software, Becton Dickinson). Relative proportions of CD3, CD5, Gr and ED2-like antigen were expressed as a percentage of the total population of cells, gated according to characteristic SSC/FSC profiles. All antibodies were purchased from eBioscience, San Diego, USA.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed by the method of dispersion analysis with parametric and non-parametric procedures using the Graph

Pad Prism v4.01 software. Results of independent experiments were used to calculate mean values $\pm$ SEM, and differences were defined as statistically significant by Student's t-test, paired t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney, and Welch's test at $P \leq 0.05$.

Results and Discussion

In order to confirm the results obtained using the animal model of monocytes and granulocytes recovery under the influence of PRP-1 in the cyclophosphamide-induced leukopenia mice, in this work we studied the PRP-1 influence on the granulocytes, monocytes and lymphocytes count. In the mentioned study, the level of leukocytes in PB of PRP-1-treated mice increased beginning from day 7, where the ratio of neutrophils with segmented nuclei was higher than monocytes [11]. Here, we studied the redistribution of monocytes and granulocytes between BM and PB during 1-7 days. After harvesting PB and BM from PRP-1-treated and control rats on days 1, 2, 4 and 7, the hematological analysis was carried out. As it is shown in Fig.1, there was an increase in monocytes and granulocytes number in PRP-1-treated rat BM and PB and a decrease in lymphocytes level compared to control. On day 4 in PB the decrease in lymphocytes count reached to significant ($P=0.04$) value (Fig.1). At this term the increase in the monocytes but not granulocytes count was also significant ($P=0.04$), while granulocytes count increase was not significant.

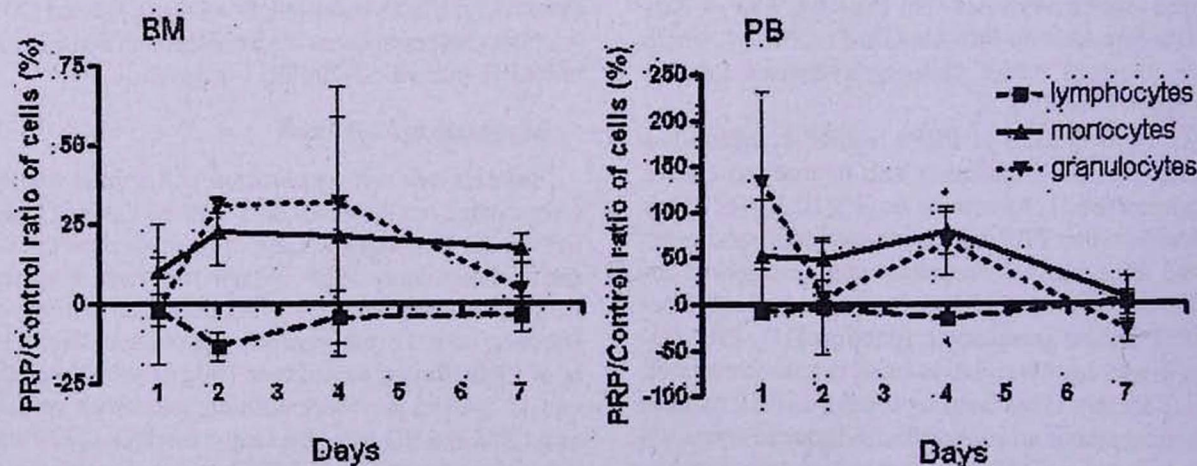


Fig.1. PRP-induced changes in time-course of BM and PB granulocytes, monocytes and lymphocytes counts. The rate of cell count changes is expressed as a percentage of PRP/control ratio.

Thus, the time-course of PRP-1-induced changes in BM and PB granulocytes, monocytes and lymphocytes showed similar dynamics of increasing of granulocyte and monocyte counts and decreasing of lymphocyte count. In comparison with the study on cyclophosphamide-treated mice model, where the increase in granulocytes content in PB began on day 7 [11], here we observed an increase on both granulocytes and monocytes counts in PB on days 2 and 4, then a decrease on day 7. In BM, a continuous increase in granulocytes count till day 4 was observed, and then there was a decrease in granulocytes but not monocytes on day 7.

Next, we carried out flow cytometry analysis to determine the rate of different cell populations in BM and PB of PRP-1-treated rats. For this purpose, the surface expression of specific lineage markers such

as Gr (granulocytes), ED2-like antigen (macrophages) [6], CD3 and CD5 receptors (lymphocytes) was studied.

Subsequently, we analyzed Gr⁺ and ED2-like⁺ cells as we did not observed any difference of Gr⁺ED2-like⁺, Gr⁺ED2-like⁻ and GrED2-like⁺ subpopulations between BM and PB samples under the influence of PRP.

The number of Gr⁺ increased in BM on day 2 and day 7, whereas the number of ED2-like⁺ increased only by day 4. In PB, the number of Gr⁺ increased on day 2, dropped down on day 4 and was equalized with control by day 7 (Fig.2). These results suggest that PRP-1 stimulated Gr⁺ count in BM at all terms of analysis, whereas in PB the stimulating effect was observed only on day 2.

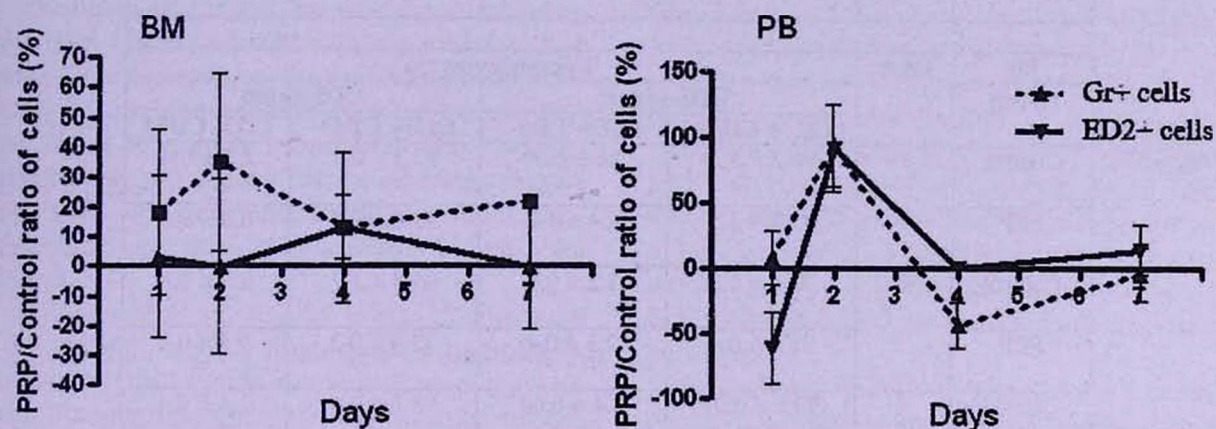


Fig. 2. PRP-induced changes in time-course of BM and PB Gr⁺ and ED2-like⁺ cells count. The rate of cell count changes is expressed as a percentage of PRP/control ratio.

While the number of PRP-1-treated rat lymphocytes according to the hematological analysis was lower than control both in BM and PB, different fluctuations of lymphocyte subpopulations were observed. Interesting, there was a significant ($P=0.02$) decrease in mature BM T cell population CD3⁺CD5⁺ on day 2. We suggested that PRP-1 delays T cell maturation in BM in 2 days after PRP-1 injection. At the same time, there was an increase ($P=0.02$) in CD3⁺CD5⁻ popula-

tion of CD3-gated cells (Table 1). As CD3 along with CD2 are the most specific markers for T cells, and CD3 is normally present in resting and activated T lymphocytes, we suggest that this CD3⁺CD5⁻ population is the T cell subpopulation as well. It was shown by K Hozumi et al. that BM CD3⁺ T cells are thymus-dependent and composed of an ordinary population which expresses TCR β -chain [18].

PRP-induced changes in time-course of BM and PB T lymphocytes subsets count

BM Group	Days	Lymphocytes (%)			
		CD3-gated		CD5-gated	
		CD3+ CD5+	CD3+ CD5-	CD3+ CD5+	CD3- CD5+
Control	1	40.7 ± 5.4	51.0 ± 5.5	15.1 ± 2.7	7.3 ± 0.8
PRP	1	44.5 ± 9.2	48.8 ± 7.6	26.8 ± 7.6	6.4 ± 0.9
Control	2	64.9 ± 6.9	24.4 ± 4.4	42.3 ± 8.1	8.3 ± 1.4
PRP	2	34.1 ± 4.8*	41.9 ± 1.3*	18.3 ± 5.4	9.4 ± 1.3
Control	4	28.2 ± 4.9	48.2 ± 2.8	26.3 ± 4.4	3.8 ± 0.4
PRP	4	27.05 ± 8.05	51.1 ± 3.0	27.1 ± 4.8	4.4 ± 0.6
Control	7	38.0 ± 7.07	42.0 ± 4.3	19.7 ± 5.8	4.5 ± 0.1
PRP	7	43.6 ± 10.7	38.1 ± 7.9	24.2 ± 8.2	3.9 ± 0.2*
PB Group	Days	Lymphocytes (%)			
		CD3-gated		CD5-gated	
		CD3+ CD5+	CD3+ CD5-	CD3+ CD5+	CD3- CD5+
Control	1	96.2 ± 0.2	2.6 ± 0.09	97.3 ± 0.4	2.7 ± 0.4
PRP	1	92.4 ± 2.5	4.4 ± 1.2	93.8 ± 2.7	6.0 ± 2.6
Control	2	96.6 ± 0.5	3.2 ± 0.5	95.8 ± 1.2	2.7 ± 0.8
PRP	2	97.5 ± 0.4	2.3 ± 0.4	97.9 ± 0.2	1.4 ± 0.2
Control	4	99.8 ± 0.03	0.4 ± 0.04	98.6 ± 0.4	1.4 ± 0.4
PRP	4	96.5 ± 2.9	0.8 ± 0.5	95.5 ± 1.3	4.5 ± 1.3
Control	7	98.9 ± 0.9	1.1 ± 0.9	98.9 ± 0.6	1.0 ± 0.5
PRP	7	99.7 ± 0.1	0.2 ± 0.1	99.6 ± 0.05	0.4 ± 0.05

*P=0.02 in PRP-treated rat in comparison with control

It was also observed that on day 4 CD3-CD5⁺ population increased in PB and on day 7 the same population decreased in BM. Though the surface marker CD5, strongly associated with T cells, is expressed also on a small subset of normal B lymphocytes called B-1 cells [19], we cannot insist upon the statement that this subpopulation belongs to T cell solely, as we

didn't mark our BM and PB cells with other lineage specific markers.

As a result, we have demonstrated that PRP-1 stimulates granulocyte and monocyte counts in BM, which correlates with the previously demonstrated data [11], in PB on day 4 the difference between PRP-1-treated rat monocytes was significant. When we stud-

ied specific populations as macrophages and granulocytes, we found out that in BM, the granulocytes' rate was higher than control, but that of macrophages was higher on day 4 only. At the same time, when studying subpopulations in lymphocytes to determine different maturational stages of T cells, we found out that in general the maturation of T cells was delayed in BM.

Hence, according to the data obtained, PRP-1 stimulates the proliferation of granulocytes and monocytes in vivo as well as differently influences the kinetics of lymphocytes subpopulations in BM and PB.

Recently it has been shown that granulocytes and

lymphocytes could occupy a common developmental niche. Reciprocal control of granulocyte and lymphopoiesis reflects competition between Gr-1^{int} and B220^{lo} compartments. The decrease in one cell lineage causes an increase in the other. TNF α and IL-1 β reduce BM lymphocyte count and expand granulocyte production [20].

Thus, we suggest that PRP-1 could serve as an endogenous GM-CSF-like cytokine, which upregulates production of BM granulocytes and monocytes at the same time inducing a decrease in BM lymphocytes.

Поступила 30.07.07

Հիպոթալամիկ պրոլինոլ հարուստ պոլիպեպտիդի ազդեցությունը ոսկրածուծի և պերիֆերիկ արյան միջև մոնոցիտների, գրանուլոցիտների և լիմֆոցիտների վերաբաշխման վրա

Զ.Բ. Բեզիրգանյան

Հիպոթալամիկ պրոլինոլ հարուստ պոլիպեպտիդները (ՊՀՊ) օժտված են արտահայտված իմունակարգավորիչ, հակամյարդադեգեներատիվ և հակամանրէական հատկություններով: Ավելի վաղ ցույց է տրվել, որ ցիկլոֆոսֆամիդ ներարկված մկների մոտ պերիֆերիկ արյան մեջ ՊՀՊ-1-ի ազդեցության ներքո հասուն գրանուլոցիտների քանակը ավելանում է 7-րդ օրից սկսած:

Աշխատանքի նպատակն է եղել ոսկրածուծի և պերիֆերիկ արյան միջև գրանուլոցիտների, մոնոցիտների և լիմֆոցիտների վերաբաշխման ուսումնասիրությունը ՊՀՊ-1-ի ազդեցության տակ: Առնետների մոտ՝ ՊՀՊ-1-ի միանվագ ներարկումից հետո ոսկրածուծի ու պերիֆերիկ արյան բջջային պոպուլյացիաների քանակը

որոշվում էր հեմատոլոգիական անալիզի և հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդներով՝ 1, 2, 4 և 7-րդ օրերին: Պարզվել է, որ ՊՀՊ-1-ը ավելացնում է գրանուլոցիտների և մոնոցիտների և միաժամանակ նվազեցնում է լիմֆոցիտների քանակը ոսկրածուծում և պերիֆերիկ արյան մեջ: Հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդով հաստատվեց ՊՀՊ-1-ի տարբերակիչ հակադարձ ազդեցությունը գրանուլոցիտոպոեզի խթանման և T լիմֆոցիտների հասունացման դանդաղեցման վրա:

Այսպիսով, ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը ոսկրածուծում գրանուլոցիտների և լիմֆոցիտների հակադարձ գոյացման վրա նման է այլ զարուքագոյացնող գործոնների և բորբոքախթանիչ ցիտոկինների ազդեցությանը:

Влияние гипоталамического пролином богатого полипептида на перераспределение моноцитов, гранулоцитов и лимфоцитов между костным мозгом и периферической кровью

К. Б. Безирганян

Гипоталамические пролином богатые полипептиды (ПБП) обладают выраженной иммуномодулирующей, антинейродегенеративной и антимикробной активностью.

Ранее было показано, что у обработанных циклофосфамидом мышей, начиная с 7-го дня,

ПБП-1 вызывает увеличение количества зрелых гранулоцитов в периферической крови.

Целью данной работы явилось изучение действия ПБП-1 на перераспределение гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов в костном мозге и периферической крови. Крысам однократно

вводили ПБП-1 и количество клеточных популяций костного мозга и периферической крови определяли методами гематологического анализа и проточной цитофлюориметрии на 1, 2, 4 и 7-й дни. Было показано, что ПБП-1 увеличивает количество гранулоцитов и моноцитов в костном мозге и периферической крови и одновременно снижает количество лимфоцитов. Метод проточной цитофлюориметрии подтвердил дифференциальное

реципрокное влияние ПБП-1 на стимуляцию гранулоцитопоза и на задержку созревания Т-лимфоцитов в костном мозге.

Таким образом, действие ПБП-1 на реципрокную продукцию гранулоцитов и лимфоцитов в костном мозге сходно с действием других колониестимулирующих факторов и провоспалительных цитокинов.

References

1. Aprikyan V.S., Galoyan A.A. Antibacterial activity of a new hypothalamic peptide, *Proc. NAS RA*, 1999, 99, p. 367-371.
2. Aprikyan V.S., Galoyan A.A. Immune-protective properties of a new hypothalamic polypeptide in bacterial pathologies, *Med. Sci. Armenia*, 1999, 39, p. 23-30.
3. Aprikyan V.S., Galoyan, K.A., and Galoyan A.A. Hypothalamic polypeptides—a new family of immunomodulators, *J. Neurochemistry*, 77, Suppl., 1999, p. S68D.
4. Davtyan T.K., Manukyan H.M., Hakopyan G.S., Mkrtchyan N.R., Avetisyan S.A., Galoyan A.A. Hypothalamic proline-rich polypeptide is an oxidative burst regulator, *Neurochem. Res.*, 2005, 30, p. 297-309.
5. Davtyan T.K., Manukyan H.M., Mkrtchyan N.R., Avetisyan S.A., Galoyan A.A. Hypothalamic proline-rich peptide is a regulator of oxidative burst in human neutrophils and monocytes, *Neuroimmunomodulation*, 2005, 12, p. 270-284.
6. Dijkstra C.D., Dopp E.A., Joling P. and Kraal G. The heterogeneity of mononuclear phagocytes in lymphoid organs: distinct macrophage subpopulations in the rat recognised by monoclonal antibodies ED1, ED2, and ED3, *Immunology*, 1985, 54, p. 589.
7. Galoyan A.A. Biochemistry of novel cardioactive hormones and immune-modulators of the functional system neurosecretory hypothalamus—endocrine heart. Moscow, Nauka Publishers, 1997.
8. Galoyan A.A. Brain neurosecretory cytokines: immune response and neuronal survival. Kluwer Academic/Plenum Publishers, NY, 2004.
9. Galoyan A.A. Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system: signal molecules, *Neurochem. Res.*, 2000, 25, p. 1343-1355.
10. Galoyan A.A. New polypeptides of hypothalamus: isolation and primary structure, *Proc. NAS RA*, 1996, 96, p. 555-570.
11. Galoyan A.A., Aprikyan V.S. A new hypothalamic polypeptide is a regulator of myelopoiesis, *Neurochem. Res.*, 2002, 27(4), p. 305-312.
12. Galoyan A.A., Kriegstein J., Klumpp S., Danielian K.E., Galoyan K.A., Kremers W., Bezirganyan K.B., Davtyan T.K. Effect of hypothalamic proline-rich peptide (PRP-1) on neuronal and bone marrow cell apoptosis, *Neurochem. Res.*, (in press).
13. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Abrahamyan S.S., Avakyan Z.E., Vagradyan H.G., Poghosyan M.V., Grigoryan Yu.Kh. Study of the new hypothalamic proline-rich peptide (PRP-1) protective effect on morphofunctional changes in rat hippocampus using a model of Alzheimer's Disease induced by intracerebroventricular injection of beta-Amyloid Peptide Ab (25-35), *Neurokhimya*, 2004, 21(4), p. 265-288.
14. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Sulkhanyan R.M., Avakyan Z.E., Avetisyan Z.A., Abrahamyan O.D., Grigoryan Yu.Kh. PRP-1 protective effects of proline-rich peptides against central and peripheral neurodegeneration following N. Ischiadicus transection, *Neurochem. Res.*, 2005, 30, p. 487-505.
15. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Sulkhanyan R.M., Avakyan Z.E., Avetisyan Z.A., Grigoryan Yu.Kh., Abrahamyan O.D. Neuroprotective action of hypothalamic peptide PRP-1 at various time survival following spinal cord hemisection, *Neurochem. Res.*, 2005, 30, p. 507-525.
16. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T., Sarkissian E.J., Sulkhanyan R.M., Grigorian Y.K., Khachatryan T.S. Comparison of the protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone, *Neurochem. Res.*, 2000, 25, p. 1567-1578.
17. Galoyan A.A., Sarkissian J.S., Kipriyan T.K., Sarkissian E.J., Chavushyan E., Sulkhanyan R.M., Meliksetyan I.B., Abrahamyan S.S., Grigorian Y.K., Avetisyan Z.A., Otleva N.A. Protective effects of proline-rich peptides against cobra venom and trauma induced neuronal injury, *Neurochem. Res.*, 2001, 26, p. 1023-1038.
18. Hozumi K., Masuko T., Nishimura T., Habu S. and Hashimoto Y. Characterization of the T cells in aged rat bone marrow, *Immunol. Lett.*, 1993, 36(2), p. 137-43.
19. Stall A.M., Wells S.M. and Lam K.-P. B-1 Cells: unique origins and functions, *Seminars in Immunology*, 1996, 8, p. 45-59.
20. Ueda Y., Kondo M. and Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow, *JEM*, 2005, 201(11), p. 1771-1780.

Acknowledgements

This work was supported by the "Follow-on 03/06" grant from National Foundation Science and Advanced Technologies.

The author is grateful to Prof. A.A. Galoyan for providing PRP-1, "Armenicum" Research Center for providing laboratory facilities, to Buniatyan Institute of Biochemistry for providing animals and to Dr. T.K. Davtyan for critical review of the manuscript.

Антиаритмические свойства цикломекаина

М.В.Львов, Е.Г.Джанполадян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: экспериментальная аритмия, электрокардиограмма, эксплантаты эмбрионального миокарда

Цикломекаин – оригинальный препарат, синтезированный в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Заварзина РАМН, Москва. В химическом отношении является хлоргидратом мезидида N-циклогексил- α -пирролидинкарбоновой кислоты. Обнаружены его местноанестезирующие свойства [4]. Учитывая, что некоторым местным анестетикам (лидокаину, тримекаину, пиромекаину) присуще выраженное антиаритмическое действие [3], нам интересно выяснить обладает ли цикломекаин антиаритмическими свойствами.

Материал и методы

Для изучения спектра противоаритмического действия и выяснения некоторых сторон механизма действия были использованы следующие методические приемы, описанные для подобных исследований и в некоторых случаях несколько видоизмененные нами [5].

Трепетание предсердий у кошек воспроизводили в условиях острых опытов. У кошек, получавших внутривенно уретан-хлоралозовый наркоз (1 г/кг и 50 мг/кг соответственно) и переведенных на искусственное дыхание, производили правостороннюю торакотомия и обнажив правое предсердие, накладывали электроды. Источником тока служил импульсный электронный стимулятор ИСЭ-01. Нарушение ритма регистрировали по изменению системного артериального давления. Исследуемое вещество вводили в бедренную вену. Определялась доза, полностью снимающая эффект электрического раздражения на сердце в течение 5 минут.

Желудочковая тахикардия воспроизводилась у наркотизированных морских свинок при помощи строфантина К в дозе 500 мг/кг. О наступлении и

устранении аритмии судили по ЭКГ во втором стандартном отведении.

Для воспроизведения фибрилляции желудочков сердца была применена методика внутривенного введения хлористого кальция, который вводили в дозе 200 – 250 мг/кг (10% раствор) в яремную вену наркотизированных вышеописанным способом крыс. Опыты проводились под контролем ЭКГ.

Желудочковую тахикардию у наркотизированных крыс воспроизводили внутренним введением аконитина в дозе 40 мг/кг под контролем ЭКГ.

Для выявления некоторых сторон клеточного механизма действия цикломекаина были применены методика эксплантации эмбрионального миокарда и устройство, с помощью которого проводилась объективная фотоэлектрическая регистрация спонтанных сокращений [1,2]. Опыты проводились на эксплантатах миокарда куриных эмбрионов 6-8-дневной инкубации. Эксплантаты эмбрионального миокарда помещались в специальные камеры, в которые вводили питательную среду, содержащую 80% среды Игла и 20% нормальной лошадиной сыворотки. Камеры с эксплантатами сверху покрывались стерильными покровными стеклами и помещались в термостат при температуре 37°C. После 1,5-2-часовой инкубации эксплантаты начинали сокращаться.

Нарушения ритмических спонтанных сокращений эксплантатов воспроизводили при помощи аконитина в концентрации $1 \cdot 10^{-13}$ г/мл и строфантина К в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл.

Результаты и обсуждение

В опытах на 10 наркотизированных кошках было обнаружено, что цикломекаин проявляет выраженную противоаритмическую активность

при раздражении предсердий электрическим током. Начиная с дозы 0,5 мг/кг цикломекаин снижает нарушения ритмичности пульсовых колебаний артериального давления, вызванных электрическим раздражением ушка. Действие препарата начинается спустя одну минуту после

его введения и длится 5 минут. В дозе 1-1,5 мг/кг цикломекаин полностью предупреждает наступление аритмии. После введения цикломекаина в дозе 2 мг/кг противоритмическое действие препарата удлиняется (табл. 1).

Таблица 1

Длительность противоритмического действия цикломекаина при раздражении электрическим током предсердия кошки

Доза, мг/кг	Длительность противоритмического действия в минутах	Количество опытов
0,5	5±1	4
1	15±3	5
1,5	18±2	6
2	23±3	5

Из табл. 1 следует, что из испытанных доз (0,5-2 мг/кг) дозу 1 мг/кг можно считать минимальной противоритмической.

В эксперименте на 20 морских свинках изучали защитное и купирующее действие цикломекаина при строфантиновой аритмии. В дозе 1,5 мг/кг цикломекаин оказывал защитное противоритмическое действие. Длительность эффекта составляла 6 минут. Купирующим противоритмическим свойством цикломекаин обладал в дозе 2 мг/кг. Длительность эффекта – 20 минут (рис. 1).



Рис.1. Влияние цикломекаина на строфантиновую аритмию, вызванную у морских свинок (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—строфантиновая аритмия (идиовентрикулярный ритм, собственный желудочковый ритм); 3—цикломекаин в дозе 2 мг/кг (восстановление синусового ритма)

На модели аритмии, вызванной хлористым кальцием, в опытах на 20 наркотизированных белых крысах было выявлено, что цикломекаин предупреждал возникновение нарушений ритма начиная с дозы 1,5 мг/кг. Согласно данным ЭКГ отсутствовало не только нарушение ритма, но и любое нарушение функциональных показателей работы сердца. На фоне уже развившейся аритмии цикломекаин в дозе 2 мг/кг проявлял полный противоритмический эффект (рис.2).

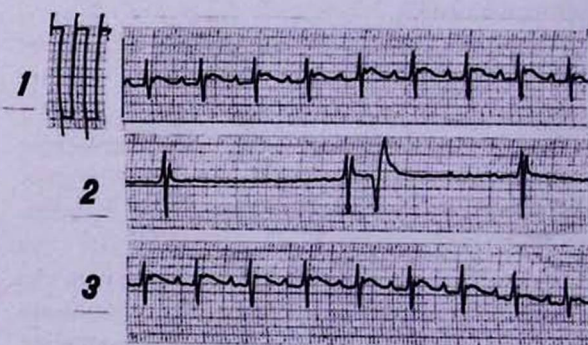


Рис.2. Влияние цикломекаина на хлористокальциевую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная хлористым кальцием (кратковременный пароксизм желудочковой тахикардии на фоне асистолии); 3—цикломекаин в дозе 2 мг/кг (восстановление синусового ритма)

На модели аконитиновой аритмии у 20 наркотизированных белых крыс было установлено, что цикломекаин только в дозе 3,5 мг/кг кратковременно

купирует аритмию. Увеличение дозы цикломекаина не давало желаемого полного противоаритмического действия (рис.3).

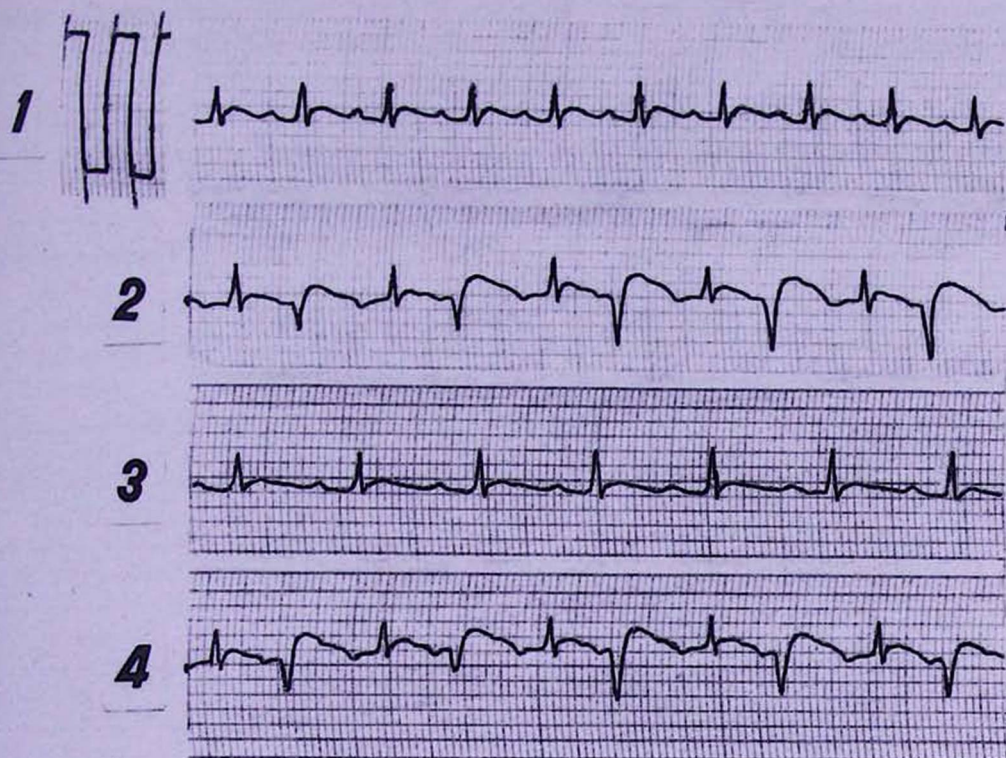


Рис.3. Влияние цикломекаина на аконитиновую аритмию, вызванную у белых крыс (ЭКГ во 2-м стандартном отведении): 1—нормальный синусовый ритм; 2—аритмия, вызванная аконитином (политопные желудочковые экстрасистолы, интерпретированные по типу бигеминии); 3—цикломекаин в дозе 3,5 мг/кг (восстановление синусового ритма); 4— возникновение аритмии

Изучение цикломекаина на эксплантатах эмбрионального миокарда в культуре ткани показало, что на клеточной модели аконитиновой аритмии цикломекаин оказался неэффективным при профилактическом введении, но на фоне уже развившейся аритмии оказывал кратковременный лечебный эффект в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. Повышение концентрации вплоть до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл не оказывало существенного влияния на длительность противоаритмического действия (рис.4).

На строфантиновой модели аритмии в культуре ткани цикломекаин во всех изученных концентрациях, начиная от $1 \cdot 10^{-10}$ г/мл до $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл, не оказывал ни профилактического, ни лечебного противоаритмического действия.

Таким образом, из представленного материала становится очевидным, что изученное местно-

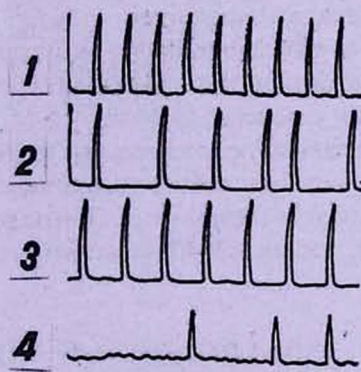


Рис.4. Фотоэлектрограмма сокращений эмбрионального миокарда: 1—нормальное сокращение; 2—нарушение ритма сокращения после введения аконитина в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл; 3—восстановление (кратковременное) ритма сокращения после введения цикломекаина в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл; 4—появление (вновь) нарушения ритма сокращения

анестезирующее вещество – цикломекаин обладает выраженной противоритмической активностью. Это вещество значительно активнее (по противоритмической силе) почти всех известных антиаритмических веществ – новокаинамида,

хинидина, индерала по всем экспериментальным тестам. Исключением является лидокаин, который на модели хлористокальциевой и аконитиновой аритмии оказывает противоритмический эффект в гораздо меньших дозах (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная противоритмическая активность цикломекаина на различных экспериментальных моделях аритмий

ПРЕПАРАТЫ (антиаритмический индекс)	Электрическое раздражение предсердия у кошки, мг/кг	Строфан- тиновая аритмия у морских свинок, мг/кг	Хлористо- кальциевая аритмия у белых крыс, мг/кг	Аконити- новая аритмия у белых крыс, мг/кг	Токсичность при внутрибрю- шинном введении, мг/кг
Цикломекаин	1 190	2 95	2 95	3,5 крат 54,3	190
Новокаинамид	50 6,2	60 [±] 5,2	50 6,2	50 6,2	312
Хинидин	3 [*] 58,3	2 [*] 87,5	2,5 70	2,5 [±] 70	175
Индерал	2 [*] 32,5	0,5 130	2 32,5	2 32,5	65
Лидокаин	3 42,6	3,5крат. 36,5	0,5 256	0,9 142	128

Примечание. ± эффект не всегда четкий, * резкая брадикардия

По тесту электрического раздражения, который является основным показателем антиаритмической активности веществ, цикломекаин в 2-3 раза активнее индерала и лидокаина.

В отличие от лидокаина, цикломекаин проявляет значительную активность на модели строфантинной аритмии у морских свинок.

Одним из главных положительных свойств изученного противоритмического вещества является его довольно низкая токсичность. При подкожном введении ЛД₅₀ составляет 400мг/кг, а при внутри-

брюшинном – 190мг/кг. Если ЕД₅₀ принять за единицу, то антиаритмический индекс цикломекаина равен 190 (учитывая внутрибрюшинную дозу), в то время как у новокаинамида он равен 6,2; индерала – 32,5; хинидина – 58,3; лидокаина – 42,6.

С учетом невысокой токсичности, широты спектра терапевтического действия и абсолютных показателей антиаритмической активности, можно рекомендовать данное местноанестезирующее вещество для применения в клинической практике.

Поступила 26.06.07

ՅԻԿԼՈՍԵԿԱԻՆԻ ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Մ.Վ.Լվով, Ե.Գ. Ջանփոլադյան

Ուսումնասիրվել է ցիկլոմեկաինի հակաա-
ռիթմիկ ազդեցությունը փորձարարական առիթ-
միայի տարբեր մոդելների վրա: Համեմատու-
թյուն է արվել նովոկաինամիդի, ֆինիդինի,

ինդերալի և լիդոկաինի միջև: Հայտնաբերվել է,
որ ցիկլոմեկաինը օժտված է արտահայտված
հակաառիթմիկ հատկություններով:

Antiarrhythmic properties of cyclomecaine

M.V. Lvov, E.G. Djanpoladyan

Antiarrhythmic properties of cyclomecaine have been studied on models of experimental cardiac arrhythmias induced by intravenous administration of aconitine, strophanthine, calcium chloride in albino rats, and by electric stimulation of the heart auricles and ventricles in cats. The properties of the drug were revealed on the chick embryo heart explants in aconitin-, strophan-

thin-induced cardiac rhythm disturbances. As distinct from novocainamide, chinidine, inderale, and lidocaine, cyclomecaine was found to have a broader spectrum of antiarrhythmic action. Thus, the drug may be used in the clinical practice alongside with other antiarrhythmic agents.

Литература

1. *Львов М.В. и др.* Способ наблюдения за пульсацией объектов. Авторское свидетельство № 267818, 1970.
2. *Львов М.В.* Изыскание новых противоаритмических веществ и некоторые механизмы их действия. Автореф. канд.дис., Ереван, 1972.
3. *Прянишникова Н.Т.* Об анестезирующих свойствах пиромеканна. Фарм. и токс., 1972, 3, с.288.
4. *Прянишникова Н.Т.* В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. М., 1973, с.227-270.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П.Фисенко, М., 2000.

Влияние соединения 2-циан-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида на эндогенный уровень металлопротеинов и малонового диальдегида в печени крыс на начальной стадии развития саркомы-45

Г.М.Галоян

*Кафедра фармацевтической химии ЕГУ
Институт биохимии им. Г.Х.Бунятыана НАН РА
0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1*

Ключевые слова: 2-циан-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олид, саркома-45, малоновый диальдегид, металлопротеины, печень

Активные формы кислорода (АФК) являются ключевыми факторами развития злокачественных новообразований (метастаз) [14,19]. Основными источниками продуцирования АФК являются НАДРН-оксидазы, локализованные в первую очередь в мембранах клеток иммунной системы [18], причем продуцирование АФК в большинстве случаев увеличивается при канцерогенезе [9,12]. Однако АФК при накоплении вызывают оксидативное повреждение ДНК опухолевых клеток, подавляют их рост и вызывают апоптоз последних [8,11,13]. При саркоме-45 (С-45) и саркоме Эрлиха эти изменения ассоциируются с отклонением антиоксидантного и прооксидантного статуса крови и печени, функционированием митохондрий, метаболизмом $\text{NO}^{\cdot}$, ингибированием антиоксидантной системы, снижением стабильности эритроцитов и повышением степени анемии [10]. Соединения (интерферон-бета, ретиноевая, кофеиновая и фериликовая кислота), стимулирующие НАДРН-оксидазы, вызывают апоптоз и снижение прогрессирования опухолевых клеток [7]. Фактически и снижение, и повышение физиологического уровня АФК (супероксидных радикалов) отрицательно влияют на состояние опухолевых клеток. С этой точки зрения определенный интерес представляет выявление молекулярно-биохимических механизмов воздействия 2-циан-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида (ЦТБО) – соединения, обладающего СОД-миметической активностью при канцерогенезе.

Целью работы является определение характерных изменений эндогенного уровня и активности металлопротеинов прооксидантной активности (МПА) и металлопротеинов антиоксидантной активности (МАО), а также продукта липидной пероксидации – малонового диальдегида (МДА) в печеночной ткани белых крыс на начальных этапах развития С-45 под влиянием экзогенно введенного ЦТБО.

Материал и методы

Белые беспородные крысы-самцы массой 160-180 г., содержащиеся на полноценном режиме в течение месяца до начала эксперимента, были разделены на три группы (по 12 в каждой). Ткань С-45 (5г) размельчали специальной установкой, не повреждая клетки в 20 мл физиологического раствора. Животным первой опытной группы (ОГ-1) подкожно вводили по 1 мл этой смеси опухолевых клеток. Животным ОГ-2 вводили клетки С-45 и через 3 дня в том же объеме вводили внутрибрюшинно 17 мг/кг ЦТБО каждый день в течение 8 дней. Контрольным животным вместо ЦТБО вводили физраствор в аналогичном режиме. Животных декапитировали под легким эфирным наркозом на 15-й день опыта. Печень животных подвергали перфузии физраствором и гомогенизировали в 0,04 М калий фосфатном буфере, рН 7,4 (КФБ). Гомогенизацию печени (10г) проводили в 40 мл КФБ. По 3 мл из этого гомогената отделяли

для определения количества МДА оптическим спектральным методом [1]. МАА (Cu,Zn-СОД, Мп-СОД и каталаза) и МПА (фракция новой изоформы цитохрома b558, цитохрома С) получали из печени и количественно определяли биотехнологическим способом без использования детергента, который отрицательно влияет на эти металлопротеины (МП) [3,5], используя вместо крови и эритроцитарных мембран гомогенат и мембраны клеток печени (МКП). Белковые фракции гомогената и МКП после диализа и удаления нерастворимых остатков подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозах КМ-52 и ДЕ-52 (Whatman, Англия).

Количество полученных МП определяли на основании оптических плотностей: для цитохрома (цит) С при 520 нм, фракции цит b558 – 530 нм. СОД-активность фракций и НАДРН-зависимую супероксид (O_2^-)-продуцирующую активность фракции цит b558 в гомогенной и гетерогенной фазах (в МКП) определяли нитротетразолиевым синим методом [2].

Метгемоглобин (метНб)-восстанавливающую активность фракции цит b558 МКП в гомогенной фазе определяли оптическим спектральным методом, путем вычисления процента снижения плотности максимального оптического поглощения при 565 нм метНб крыс (A_{565} в реакционной смеси составляло 0,8) в присутствии фракции цит b558 (A_{530} в реакционной смеси составляло 0,03). Для определения метНб-восстанавливающей активности фракции цит b558 в гетерогенной фазе (в МКП) к 3 мл реакционной смеси добавляли 0,2 мл МКП с 0,04 М КФБ [16].

Каталазную активность фракций определяли перманганатометрическим титрованием раствора перекиси водорода в отсутствие и присутствии каталазной фракции.

Гомогенизацию печеночной ткани проводили на размельчителе тканей со скоростью вращения ножей 3000 об/мин в течение 3 мин при 4°. Оптические спектральные измерения проводили на спектрофотометре "Specord M-40" (Германия) с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности (Р).

Результаты и обсуждение

На начальных стадиях развития С-45 в течение 15 дней в ОГ-1 и ОГ-2 гибель животных не наблюдалась. Средняя масса опухолей в ОГ-1 составила $1,2 \pm 0,1$ г, в ОГ-2 – $0,9 \pm 0,1$ г ($P < 0,05$). При этом подкожная распространенность опухолевых очагов в ОГ-1 превышала аналогичную в ОГ-2 в 1,9 раза. Следовательно, противоопухолевое действие ЦТБО заключается в предотвращении распространенности опухоли и подавлении его роста ($40,0 \pm 4,3\%$, $P < 0,03$).

В ОГ-1 наблюдается увеличение эндогенного уровня фракции цит b558 [4]. Это ассоциируется с увеличением НАДРН-зависимой O_2^- -продуцирующей активности цит b558 МКП в гомогенной и гетерогенной фазах. Однако в ОГ-1 метНб-восстанавливающая активность цит b558 снижается, особенно в гетерогенной фазе. Это свидетельствует о том, что цит b558 МКП претерпевает качественное изменение. Снижение метНб-восстанавливающей активности цит b558 МКП может отрицательно влиять на кислородный гомеостаз, ассоциированный с повышением степени анемии, что является новым механизмом индуцирования анемии при канцерогенезе [2]. Однако увеличение НАДРН-зависимой O_2^- -продуцирующей активности фракции цит b558 МКП, с одной стороны, может вызывать стимулирование иммунной системы, для которой НАДРН-оксидаза является основным источником продуцирования O_2^- (цит b558 является ключевым компонентом этой комбинированной оксидазы) [18], с другой – увеличение уровня O_2^- (соответственно перекиси водорода и гидроксильных радикалов) может вызывать оксидативное повреждение окружающих биосистем [6].

Снижение уровня цит С в клетках (митохондриях) печени крыс при С-45 (ОГ-1) свидетельствует об ослаблении процессов дыхательной цепи митохондрий, однако это компенсируется некоторым увеличением уровня цит b558 в клетках печени. С другой стороны, увеличение уровня МДА в печени в ОГ-1 может быть связано с повышением уровня O_2^- -продуцируемых цит b558 (O_2^- и $HO\cdot$ стимулируют перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов биомембран) [6]. При участии цит b558 стимули-

руется продуцирование O_2^- и перекиси водорода в митохондриях печени [17], а эти АФК являются потенциальными канцерогенными агентами, путем повреждения ДНК [18]. АФК отрицательно

действуют и на МАА [15], что выражается снижением активности этих МП в клетках почек в ОГ-1 (таблица).

Таблица

Относительное изменение (%) уровня и активности про- и антиоксидантных МП и МДА в печени крыс при С-45 под влиянием ЦТБО в лечебном режиме, по сравнению с 100% контрольными показателями ($P < 0,05$, $n = 8$)

МП, активность, МДА	ОГ-1 (С-45)	ОГ-1 (С-45 + ЦТБО)
Уровень фракции цит b558 из МКП	$+ 28,7 \pm 4,1$	$+ 16,1 \pm 2,2$
НАДРН-зависимая O_2^- - продуцирующая активность фракции цит b558 МКП в гомогенной фазе	$+ 24,8 \pm 2,3$ ($P < 0,03$)	$+ 11,3 \pm 2,0$ ($P < 0,03$)
НАДРН-зависимая O_2^- - продуцирующая активность фракции цит b558 МКП в гетерогенной фазе	$+ 41,3 \pm 3,3$	$+ 34,8 \pm 4,9$
МетНб-восстанавливающая активность фракции цит b558 МКП в гомогенной фазе	$- 35,7 \pm 3,6$	$- 10,3 \pm 1,8$
МетНб-восстанавливающая активность фракции цит b558 МКП в гетерогенной фазе	$- 51,4 \pm 4,3$	$- 20,2 \pm 3,1$
Цит С	$- 36,7 \pm 4,1$	$- 24,9 \pm 3,0$
МДА	$+ 19,3 \pm 3,4$ ($P < 0,03$)	$+ 10,8 \pm 1,2$ ($P < 0,03$)
Суммарная фракция Cu,Zn-СОД и Mn-СОД	$- 31,5 \pm 2,1$	$- 18,4 \pm 3,0$
Каталаза	$- 22,9 \pm 2,7$ ($P < 0,03$)	$- 8,4 \pm 0,8$ ($P < 0,03$)

Экзогенно введенный ЦТБО (в приведенной более эффективной концентрации) оказывает положительный регулирующий эффект на МАА и МПА (таблица), видимо, путем улавливания O_2^- . Это в свою очередь снижает степень оксидативного повреждения клеток печени, несколько стимулирует кислородный гомеостаз и снижает степень анемии. Эти изменения так или иначе повышают резистентность организма к оксидативному стрессу при канцерогенезе.

Можно заключить, что экзогенно введенный ЦТБО в лечебном режиме играет антистрессорную, антиканцерогенную роль на начальных этапах развития С-45. Это дает основание для дальнейшего определения влияния ЦТБО на аналогичные показатели крови при С-45 и предложения его для предклинического испытания.

Поступила 26.06.07

2-ցիան-3,4,4-եռմեթիլ-2-բութեն-4-օլիդ միացության ազդեցությունը մետաղապրոտեինների և մալոնային դիալդեհիդի էնդոգեն մակարդակի վրա առնետի լյարդում սարկոմա-45-ի զարգացման սկզբնական փուլում

Գ.Մ. Գալոյան

Առնետների մոտ՝ սարկոմա-45-ի (Ս-45-ի) զարգացման սկզբնական փուլում (15 օրվա ընթացքում), դիտվում է լյարդի բջիջների բաղադրանքի անջատված ցիտոքրոմ b558-ի նոր իզոմերի ֆրակցիայի մակարդակի և ՆԱԴՊՀ-կախյալ O_2^- - գոյացման ակտիվության աճ, մետHb-վերականգնման ակտիվության նվազում: Միաժամանակ կատարվում է լյարդում Cu, Zn - ՍՕԴ-ի, Mn-ՍՕԴ-ի և կատալազի ակտի-

վության անկում և մալոնային դիալդեհիդի մակարդակի աճ: Ներդրվալային ներարկված 2-ցիան-3,4,4-եռմեթիլ-2-բութեն-4-օլիդ միացությունը (17մգ/կգ, 8 անգամ) ցուցաբերում է հակասթրեսային և հակառնոպլաստիկ ազդեցություն, վերոհիշյալ ցուցանիշները մոտեցնելով նորմային և մինչև 40%-ով կանխելով Ս-45-ի աճը:

The influence of 2-cian-3,4,4-trimethyl -2-buten-4-olid compound on the metalloproteins and malonic dialdehyde endogeneous levels in rat liver at initial stage of sarcoma -45 growth

G.M.Galoyan

An increase in the levels of NADPH-depending O_2^- -producing and methemoglobin-reducing activity of the fraction of new isoform of cytochrome (cyt) b558 from rat liver cell membranes is observed at the initial stage (during 15 days) of the sarcoma-45 (S-45) growth. Simultaneously a decrease in the Cu,Zn-SOD,

Mn-SOD and catalase activities and an increase in the malone dialdehyde level in the liver take place. Intraperitoneal injecteion of 2-cian-3,4,4-trimethyl -2-buten-4-olid (17 mg/kg, 8 times) shows antistressory and antitumor effects bringing these data to the norm and decreasing the S-45 growth to 40%.

Լիտերատուրա

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление в биологических мембранах. М., 1972.
2. *Симонян Г.М.* Автореф.канд.дис. "Окислительный стресс при злокачественных новообразованиях". Ереван, 2003.
3. *Симонян Г.М., Симонян М.А., Симонян Р.М.* Способ получения цитохромов b из мембран эритроцитов. Лицензия изобретения N908 Армпатента. Ереван, 2001.
4. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Бабалян М.А., Галоян А.А., Симонян М.А.* БПП-1 стимулирует метHb-восстанавливающую и понижает НАДН-зависимую активность новых изоформ цитохрома b558 в мембранах эритроцитов, тимуса, костном мозге и селезенке. Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии. III международный симпозиум под эгидой ЮНЕСКО. Москва, Дубна, 2007, с.64-65.
5. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Способ получения металлопротеинов. Лицензия изобретения N341 Армпатента. Ереван, 1997.
6. *Fridovich I.* Superoxide radical and superoxide dismutase, *Ann. Rev.Biochem.*, 1995, 64, p.97-112.
7. *Huang G., Chen Y., Lu H., Cao X.* Coupling mitochondrial respiratory chain to cell death: an essential role of mitochondrial complex I in the interferon-beta and retinoic acid-induced cancer cell death, *Cell. Death Differ.*, 2007, 14, p.327-337.
8. *Kawanishi S., Inoue S.* Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species, *Seikagaku*, 1997, 68, p. 1014-1017.
9. *Kim H.J., Oridate N., Lotan R.* Increased level of the p47-phox subunit of NADPH oxidase by NADPH in head and neck squamous carcinoma cells, *Int. J.Oncol.*, 2005, 27, p.787-790.
10. *Kipiani V.A., Gambashidze K.G. et al.* Changes in the pro-oxidant and anti-oxidant status of tissue during paraneoplastic processes, *Bull.Exp.Biol.Med.*, 2000, 141, p.23-25.
11. *Lee Y.S.* Role of NADPH-oxidase-mediated generation of ROS in the mechanism of apoptosis induced by phenolic acids in Hep G2 human hepatoma cells, *Arch.Pharm.Res.*, 2005, 28, p.1183-1189.
12. *Maltseva V.G.* Dynamic analysis of modification of peripheral neutrophils functional activity and its regulation during

- tumor growth in vivo, *Tsitologiya*, 2006, 48, p.1000-1009.
13. *Moto M., Umemura T., Okamura M. et al.* Possible involvement of oxidative stress in dicyclonic-induced hepatocarcinogenesis in mice, *Arch.Toxicol.*, 2006, 80, p.694-702.
 14. *Paradiuk S., Renke J., Wozniak M., Korzon M.* Does chemotherapy and radiotherapy influence the level of oxidative stress in children with malignant bone tumours? *Med. Wieku. Rozwo J.*, 2006, 10, p.855-859.
 15. *Rohrdanz E., Kohl R.* Relation of antioxidant enzyme expression is response to hydrogen peroxide, *Free Radic. Biol. Med.*, 1998, 24, p.27-38.
 16. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of ferrihemoglobin by erythrocytes membranes cytochrome b558III at various pathological states in vitro, *Electronic J. of Natural Sciences NAS RA*, 2006, 2, p.3-6.
 17. *Sohal R.S.* Mitochondria generate $O_2^{\cdot -}$ and H_2O_2 , *FASEB J.*, 1997, 11, p.1269-1270.
 18. *Vignais P.V.* The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2002, 59, p.1428-1459.
 19. *Wu W.S.* The signaling mechanism of reactive oxygen species in tumor progression, *Cancer Metastasis Rev.*, 2006, 25, p.695-705.

Лизосомально-катионные белки нейтрофильных гранулоцитов поверхности небных миндалин и CD31 молекулы при хроническом тонзиллите

Н.Д.Вартазарян, К.Г. Гюламирян

*Кафедра патологической анатомии ЕрГМУ и ЛОР отделение МЦ "Арабкир"
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: хронический тонзиллит, небные миндалины, лизосомально-катионные белки, CD31 молекула

Одним из клинико-морфологических проявлений стрептококковой инфекции является декомпенсированный хронический тонзиллит (тонзиллярная болезнь), основным методом лечения которой до сих пор остается тонзиллэктомия. Кроме небных миндалин воспалительный процесс охватывает все лимфоидные структуры, ассоциированные со слизистой оболочкой глотки [1,2,15]. Патогенез заболевания, механизмы формирования и поддержания патологического процесса до сих пор остаются мало выясненными [10]. Решающее значение имеют персистирующие внутритканевые стрептококковые очаги, которые помимо крипт появляются в межфолликулярной лимфоидной ткани, в трабекулах, а также в стенках и просветах мелких сосудов небных миндалин [3,15]. Механизмы развития хронического воспаления основаны на нарушениях как общего, так и местного иммунитета, касающихся неспецифических и специфических иммунных реакций, осуществляемых лейкоцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами [17]. Среди многочисленных неспецифических антимикробных факторов слизистой оболочки глотки и миндалин важное место занимают лизосомально-катионные белки (ЛКБ) лейкоцитов, которые в ассоциации с макрофагами, осуществляют местную защитную функцию. Происходит внесосудистая миграция лейкоцитов с участием CD31-тромбоцит-эндотелиальной клеточно-адгезивной молекулы (PECAM-1) [8], изучение которой, наряду с нейтрофилами, представляет большой интерес. Необходимость исследования указанных

факторов можно обосновать тем, что при хроническом тонзиллите воспаление не ограничено лишь небными миндалинами, а охватывает всю слизистую глотки и ее лимфоидные структуры. Поэтому для получения целостного представления о характере очага инфекции, особенно фарингита, наряду с клиническими методами исследования больных, нужно иметь также информацию о характере клеточной популяции и микробного пейзажа поверхности небных миндалин. Цито-бактериоскопическая верификация очаговой инфекции зева у больных, страдающих хроническим тонзиллитом, позволит более конкретно оценить результаты проведенного дооперационного консервативного лечения, судить об активности воспаления и определить показания тонзиллэктомии.

Цель работы дооперационное цито-бактериоскопическое исследование мазков из слизистой зева больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом для выяснения результатов консервативного лечения на основании характера клеточной популяции, ЛКБ нейтрофильных гранулоцитов и микробного пейзажа с их сопоставлением с CD31 и морфологическими изменениями в небных миндалинах, удаленных при тонзиллэктомии.

Материал и методы

Исследовались 87 больных детей, страдающих декомпенсированным хроническим тонзиллитом (по классификации И.Б.Солдатова), поступивших

в ЛОР отделение Детской клинической больницы "Арабкир" после дооперационного консервативного лечения. У всех больных непосредственно перед тонзиллэктомией на предметные стекла брались мазки с поверхности слизистой зева и небных миндалин. Ставился лизосомально-катионный тест по Пигаревскому с окрашиванием мазка спиртовым раствором прочного зеленого и азуром А, при котором ЛКБ гранул нейтрофильных гранулоцитов (лизосомы) окрашивались в ярко-зеленый цвет. Удаленные небные миндалины делились на две части. Одна половина кусочка фиксировалась в 10% забуференном нейтральном формалине и заливалась в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и толудиновым синим. Другая половина биоптата замораживалась при -20°C , затем готовились криостатные срезы толщиной 4-5 мкм. Для определения CD31+антигена в парафиновых и криостатных срезах пользовались иммуногистохимическими методами: а) непрямая реакция иммунофлуоресценции и б) авидин-биотин пероксидазный комплекс с использованием мышиных моноклональных античеловеческих CD31 антител (Clone JC/70A, isotype: IgG1, kappa, DAKO, Denmark) и диаминобензидина как хромогена. В контрольных срезах вместо первичных антител использовали раствор бычьего сывороточного

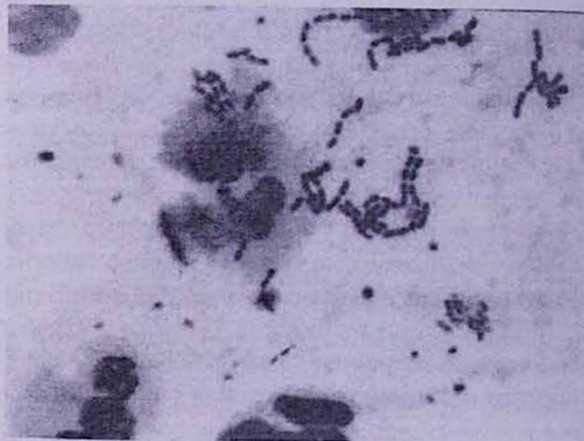
альбумина (kit "Zimed" USA). Иммуногистохимические реакции на парафиновых срезах проводили после их предварительного кипячения под давлением в течение 8 минут с последующим докрасиванием гематоксилином. Срезы обезжировали и заключали в полистирол. При определении CD31 адгезивных молекул в не прямой реакции иммунофлуоресценции криостатные срезы после нанесения мышиной античеловеческой моноклональной сыворотки промывались физиологическим раствором и на них наслаивалась меченая флуоресцеином антимышинная кроличья сыворотка. Предварительно определялось рабочее разведение сывороток до полного отсутствия неспецифического свечения.

Результаты и обсуждение

При цито-бактериоскопическом исследовании мазков с поверхности зева и небных миндалин детей, больных декомпенсированным хроническим тонзиллитом, у 19,3% определялись воспалительные клетки, состоящие главным образом из нейтрофильных гранулоцитов, единичных макрофагов, лимфоцитов и клеток слущенного плоского эпителия (рис. 1а). В 29 случаях выявлялся широкий спектр микроорганизмов, однако, в подавляющем большинстве случаев и грам + и грам - стрептококки (рис. 1б). Микробы встречались как



а



б

Рис. 1. Мазок из зева больного декомпенсированным хроническим тонзиллитом: а – дегранулирующие ЛКБ+ нейтрофильные гранулоциты, х 400; б – микробы поверхности небных миндалин. Окраска прочным зеленым по Пигаревскому, х 1000

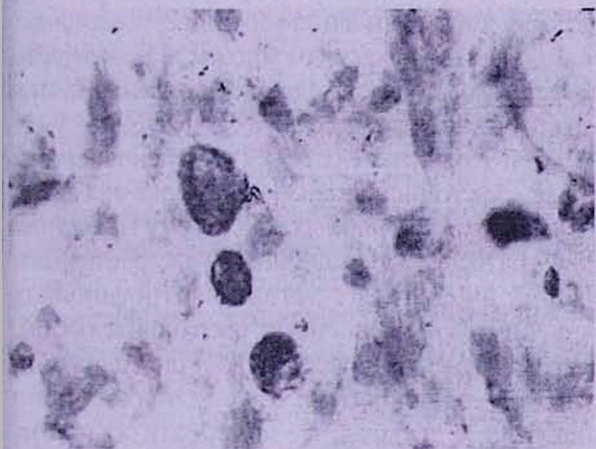
внутриклеточно, так и в цитоплазме единичных лейкоцитов, макрофагов, а также редких эпителиоцитов. В мазках, окрашенных методом Пигаревского, в 58 случаях выделялись множественные скопления нейтрофильных гранулоцитов, содержащих ЛКБ. Большинство из них активно дегранулировали. В этих участках обнаруживались также распавшиеся нейтрофилы и множественные катионизированные внеклеточные микроорганизмы, окрашенные в зеленый цвет. У 16,48% больных в мазках ЛКБ+ нейтрофильные гранулоциты или не обнаруживались, или же были единичными, хотя количество лейкоцитов было значительное.

Сопоставляя результаты цито-бактериоскопического исследования мазков с поверхности небных миндалин, в зависимости от наличия нейтрофильных гранулоцитов, активности ЛКБ, клеток с CD31+ адгезивными молекулами и морфологических изменений в тканях небных миндалин, больных, страдающих декомпенсированным хроническим тонзиллитом, можно разделить на 3 группы:

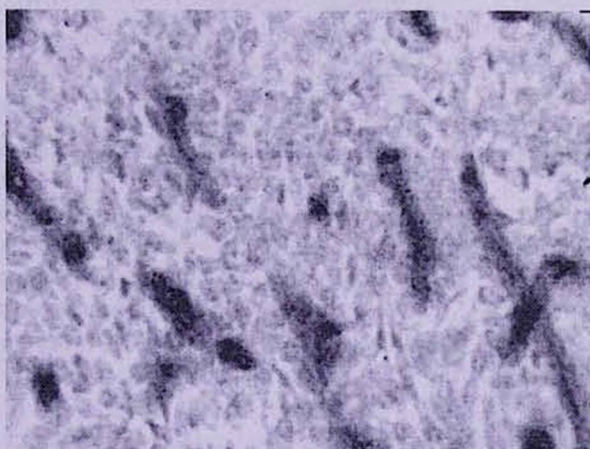
I. Скопление значительного количества функционально активных нейтрофильных гранулоцитов

содержащих ЛКБ. В поле зрения микроскопа выявляются микроорганизмы при наличии фагоцитированных особей. Большинство внеклеточных микроорганизмов катионизированные, окрашены в зеленый цвет. Определяются единичные CD31+ клетки. При параллельном морфогистохимическом исследовании удаленных небных миндалин в межфолликулярной лимфоидной ткани в стенках и просветах крипт встречаются единичные ЛКБ+ нейтрофильные гранулоциты. Эндотелиоциты большинства сосудов реагируют с CD31 антисывороткой.

II. В мазках с поверхности небных миндалин ЛКБ+ нейтрофильные гранулоциты встречаются в малом количестве. Микроорганизмы покрывают все поле зрения микроскопа, местами образуя колонии. Как у первой группы больных, здесь также встречаются единичные CD31+ клетки. Существенно не отличаются также морфологические и гистохимические изменения в тканях небных миндалин. В межфолликулярной лимфоидной ткани наблюдается лишь некоторое увеличение количества сосудов с CD31+ эндотелиальными клетками (рис. 2 а, б).



а



б

Рис. 2. Экспрессия CD31 (PECAM-1) антигена на: а – лимфоцитах и гранулоцитах поверхности и б – в эндотелии сосудов межфолликулярной лимфоидной ткани небной миндалины больного декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Авидин - биотин пероксидазный комплекс с мышиными моноклональными CD31 античеловеческими антителами (Clone JC/70A, DAKO, Denmark), x 400

III. В мазках с поверхности небных миндалин нейтрофильные гранулоциты редкие. Выделяются макрофаги с большим количеством цитоплазматических, ярко-зеленых зернистых включений. Наряду с гранулами ЛКБ и катионизированными микробами в их цитоплазме выявляются и фагоцитированные, некатионизированные микроорганизмы синего цвета. Большинство фагоцитов тесно контактируют с окружающими 3-4 лимфоцитами (рис. 3). Встречаются редкие CD31+ клетки. В среде множественные микробы, местами образующие колонии. В таких миндалинах иммунореактивные CD31+ эндотелиальные клетки сосудов определяются мало. Воспалительный процесс слабо выражен.



Рис. 3. Феномен межклеточного взаимодействия в виде контактов фагоцита с лимфоцитами. Фагоциты с высоким содержанием лизосомально катионных белков (зеленые гранулы) и единичными фагоцитированными микробами. В межклеточной среде катионизированные микроорганизмы и клетки в состоянии распада. Мазок с поверхности небной миндалины больного декомпенсированным хроническим тонзиллитом. Окраска прочным зеленым по Пигаревскому, х 1000

Приведенные данные указывают, что имеется обратная зависимость между количеством клеток, содержащих ЛКБ, и обсемененностью слизистой зева микробами. При наличии в мазках большого количества клеток, содержащих ЛКБ, микробы встречаются редко. И наоборот, где ЛКБ+ нейтрофильных гранулоцитов мало, микроорганизмы покрывают все поле зрения. Эти данные позволяют считать, что эффективность проведенного дооперационного антибактериального консервативного

лечения больных, страдающих декомпенсированным хроническим тонзиллитом, находится в прямой зависимости от активности ЛКБ поверхностных воспалительных клеток слизистой оболочки зева. Именно здесь проявляется основная функция ЛКБ – модификация ферментативных процессов в клетке и сильное бактерицидное действие, основанное на нарушении структуры и функции мембран микробной клетки [5]. Однако в удаленных небных миндалинах тех же больных в покровном эпителии и просвете крипт, в лимфоидной и соединительной ткани лейкоциты встречались исключительно редко. Рассматривая лимфаденоидное глоточное кольцо как единое целое с позиции ее вовлечения в воспалительный процесс при хроническом тонзиллите, можно считать, что на поверхности небных миндалин они могут мигрировать из всех воспалительных участков слизистой оболочки глотки. Источником клеток, несомненно, могут являться очаги воспаления как в лимфоидных структурах, так и слизистой оболочке. Формируемый миндалинами иммунный барьер слизистой оболочки распространяется и на миндалины как таковые, поскольку они сами интегрированы в слизистую оболочку [2]. При этом количественные соотношения нейтрофильных гранулоцитов с клетками, содержащими ЛКБ, и микроорганизмами в поле зрения существенно меняются в зависимости от множества факторов, в конечном итоге определяющих активность воспалительного процесса.

Небезынтересным является выявленный нами факт межклеточного взаимодействия в мазках из слизи поверхности небных миндалин у III группы больных. После дооперационного консервативного лечения, на фоне отсутствия нейтрофильных гранулоцитов или наличия их распавшихся форм, обнаруживались макрофаги с ЛКБ+ цитоплазматическими включениями и фагоцитированными микробами. Учитывая, что макрофаги обычно не содержат ЛКБ [6], наличие в их цитоплазме зеленых включений ЛКБ можно считать результатом их фагоцитоза вместе с катионизированными микроорганизмами поверхности слизистой оболочки. Большинство таких фагоцитов находилось в окружении 3-4 контактирующих с ними лимфоцитов. Последние относятся к популяции CD4+ Т- лимфоцитов, так как именно они взаимодействуют с макрофагами, в цитоплазме

которых фрагментированные антигены фагоцитированных и переваренных микроорганизмов комплексируясь с молекулами МНС-II класса, презентуются на клеточную поверхность [11]. Представление антигена молекулами МНС-II осуществляется при развитии защитных иммунных реакций на внеклеточные инфекции. Поскольку комплекс антиген-пептид-молекулы МНС-II распознается CD4+ Т-лимфоцитами, то и в защите от внеклеточных инфекций главную роль играют реакции, обеспечиваемые CD4+ Т-лимфоцитами. Кроме того, общеизвестна передача информации антигенпредставляющими макрофагами также Т- и В-лимфоцитам, которая происходит в пределах крипт миндалин [16]. Активированные таким путем лимфоциты осуществляют клональную экспрессию, приобретая эффекторную иммунную функцию и память [13,14,16,17].

Полученные нами данные наводят на мысль, что уже с поверхности слизистой оболочки зева, которая обсеменена многочисленными авирулентными и вирулентными микроорганизмами, вслед за нейтрофильными гранулоцитами и их распадом, включаются механизмы лимфоцитарного иммунитета лимфоцитами с функцией молекулярного распознавания. Такое взаимодействие макрофагов с лимфоцитами вне тканей на поверхности миндалин можно считать доиммунным начальным механизмом физиологической резистентности организма к инфекциям, где ЛКБ играют существенную роль. Формирование лимфоцитарного иммунитета с феноменом иммунологической памяти направлено на эффективность санации организма от патогенов, предотвращение патологического инфекционного процесса. Эти данные дополняют имеющиеся до сих пор представления о доиммунных механизмах физиологической резистентности, санации организма от инфекционных агентов и продуктов повреждения собственных клеток [7], которые при хроническом тонзиллите проявляются более интенсивно, как местная иммунная подсистема защиты на поверхности миндалин и слизистой оболочки глотки. В этом процессе заметно участие CD31+ (PECAM-1) молекул сосудов межфолликулярной лимфоидной ткани, которые наряду с эндотелиоцитами, экспрессированы также на единичных моноцитах, лимфоцитах и гранулоцитах, инфильтрирующих

поверхность слизистой оболочки. Молекулы адгезии, обеспечивая контакты эндотелиальных клеток между собой и лейкоцитов с эндотелием сосуда, пенетрацию базальной мембраны [8,9], обуславливают преодоление эндотелиального барьера и выход клеток в очаг воспаления.

Фактически проявляется особенность эндотелиальных клеток, которые мобилизуют клетки иммунной системы к участкам воспаления путем экспрессии молекул адгезии. Как важный механизм антимикробной защиты организма она усиливается при хроническом тонзиллите, сопровождаемая ангиогенезом межфолликулярной лимфоидной ткани, где образование новых сосудов имеет компенсаторный и приспособительный характер [4]. Об этом свидетельствует увеличение количества сосудов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии эндотелиоцитов в миндалинах с признаками активации воспалительного процесса.

Таким образом, цито-бактериоскопическое исследование мазков с поверхности зева и небных миндалин при декомпенсированном хроническом тонзиллите позволяет наряду с микроорганизмами определить наличие и характер воспалительного процесса в пределах лимфоцитарного кольца и судить об эффективности дооперационного консервативного лечения. Наличие ЛКБ+ нейтрофильных гранулоцитов на слизистой зева является показателем доиммунной физиологической резистентности организма к инфекциям. Они коррелируют с CD31+ адгезивными молекулами эндотелиоцитов сосудов межфолликулярной лимфоидной ткани небных миндалин, которые заметно увеличиваются при декомпенсированном хроническом тонзиллите наряду с ангиогенезом. В местной иммунной подсистеме антимикробной защиты слизистой зева существенную роль играет включение механизмов лимфоцитарного иммунитета, проявляющегося взаимодействием лимфоцитов с макрофагами с фагоцитированными катионизированными микроорганизмами. Однако выявленный нами факт межклеточного взаимодействия вне тканей, на поверхности эпителиального покрова, дополняет представления о физиологических механизмах антимикробной резистентности организма, которая становится неполноценной при хроническом тонзиллите.

Поступила 29.06.07

Քմային նշիկների մակերեսի նեյտրոֆիլ գրանուլոցիտների լիզոսոմային կատիոնային սպիտակուցները և CD31 մոլեկուլները խրոնիկական նշիկաբորբի ժամանակ

Ն.Դ. Վարդապետյան, Կ.Հ. Գյուլամիրյան

Դեկոմպենսացված խրոնիկական նշիկաբորբով 87 երեխաների մոտ կատարվել է քմային նշիկների մակերեսի քսուքների բջջաբանական եվ բակտերիոսկոպիկ ուսումնասիրություն, արդյունքները համադրելով հենացված նշիկների ձևաբանական փոփոխությունների հետ: Դա հնարավորություն է տվել որոշելու ավշաբնայանային օղի սահմաններում բորբոքային պրոցեսի ակտիվությունը և մինչև վիրահատական կոնսերվատիվ բուժման արդյունավետությունը: Լիզոսոմային կատիոնային սպիտակուցներ պարունակող նեյտրոֆիլ գրանուլոցիտների առկայությունը գնահատվել է որպես վարակի հանդեպ օրգանիզմի մինչև մոնային ֆիզիոլոգիական ռեզիստենտության ցուցանիշ: Դրանք համահարաբերվել են քմային նշիկների միջֆոլիկուլային ավշային հյուսվածքի անոթների էնդոթելիոցիտների CD31 ադհեզիվ մոլեկուլների հետ, որոնք անգիոգենեզի

զուգահեռ ավելանում են խրոնիկական դեկոմպենսացված նշիկաբորբի ժամանակ:

Ընթացիկ լորձաթաղանթի հակամանրէային պաշտպանության տեղային իմունային ենթահամակարգում էական է լիմֆոցիտար իմունիտետի մեխանիզմների ներառումը, որն արտահայտում է կատիոնիզացված միկրոօրգանիզմներ պարունակող մակրոֆագերի և լիմֆոցիտների փոխազդեցությամբ:

Նշիկների մակերեսին, հյուսվածքներից դուրս, միջբջջային փոխազդեցության այս փաստը լրացնում է օրգանիզմի հակամանրէային ռեզիստենտության ֆիզիոլոգիական մեխանիզմների մասին եղած պատկերացումները, որի որոշումը ձեռք է բերում կարևոր գործնական նշանակություն, ախտորոշելու ու գնահատելու համար խրոնիկական նշիկաբորբի ժամանակ մինչև վիրահատական շրջանում տարված բուժման արդյունքները:

Lisosomal cationic proteins and CD31 molecules of neutrophil granulocytes of palatine tonsils surface in chronic tonsillitis

N.D. Vartazarian, K.H. Gulamirian

A research has been conducted among 87 children that suffer with chronic decompensative tonsillitis. Comparing the results of cytological and bacterioscopic investigation of palatine tonsils' surface with morphological changes of removed tonsils we were able to define activation of inflammatory process in pharynx and the significance of pre-operative treatment. The presence of neutrophil granulocytes containing lisosomal cationic proteins is considered as an index of pre-immune physiological resistance of the organism to the infection. There are correlations with endotheliocytes CD31 adhesive molecules interfollicular lymphoid tissue vessels of palatine tonsils, which

increase during chronic decompensative tonsillitis. The including of mechanisms of lymphocytic immunity takes great part in the local immune subsystem of antimicrobial protection of pharyngeal mucosa, which is manifested by correlation of lymphocytes and macrophages including cationised microbes. The fact of intercellular interaction outside the tissue (on the surface of tonsils) completes the conception of physiological mechanism of antimicrobial resistance of the organism, which is of a great practical importance for defining and evaluation of the efficiency of pre-operational conservative treatment of chronic tonsillitis.

Литература

1. Быкова В.П. Лимфоглоточное кольцо Пирогова-Вальдейера в системе местного иммунитета слизистых оболочек. Материалы I съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов, М., 1995, с.20-21.
2. Быкова В.П. Миндалины лимфаденоидного глоточного кольца Вальдейера в системе мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. Труды II съезда Российского общества патологоанатомов, 2006, т. 1, с. 98-101.
3. Вартазарян Н.Д. Изменения небных миндалин и внутриканальные микробные очаги при хроническом тонзиллите. Архив патологии, 1981, 5, с. 10-15.
4. Вартазарян Н.Д., Арсенян К.А., Амбарцумян С.В. Иммуноморфологическая характеристика эндогенно активных факторов сосудистого барьера небных миндалин при декомпенсированном хроническом тонзиллите. Труды II съезда Российского общества патологоанатомов, 2006, т. 1, с. 109-111.
5. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М., 1978.
6. Пигаревский В.Е. Полиморфоядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности. Архив патологии, 1983, 11, с. 14-22.
7. Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология М., 2000.
8. Bevilacqua M.P., Stengelin S., Gimbrone M.A., Seed B. Endothelial adhesion molecule 1 an inducible receptor for neutrophil related complement regulatory, Science, 2004, 247, 4895, p.1160-1165.
9. Brown E.J. Adhesive interactions in the immune system, Trends Cell. Biol., 1997, 7, p. 289-295.
10. Gaffney R.J., Cafferkey M.T. Bacteriology of normal and diseased tonsils assessed by fine-needle aspiration: Haemophilus influenzae and the pathogenesis of recurrent acute tonsillitis, Clin. Otolaryngol. Allied. Sci., 1998, 23:181-185.
11. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Capra J.D. Immunology. The immune system in health and disease, Current Biology Lim., 1999.
12. Janeway C.A., Kupfer C. et al. T-cell development, survival and signaling. A new concepts of the role of self-peptide: self-MHC complexes, The Immunologist, 1998, 6, 6, p.5-12.
13. Johansson-Lindbom B., Ingvarsson S., Borrebaeck C.A. Germinal centers regulate human Th2 development, J. Immunol., 2003, 171:1657-1666.
14. Hallman M., Ramet M., Ezekowitz R.A. Toll-like receptors as sensors of pathogens, Pediatr. Res., 2001, 50:315-321.
15. Lindroos R. Bacteriology of the tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia—a short review, Acta Otolaryngol., Suppl., 2000, 543:206-208.
16. Liu Y.J., Banchemau J. The paths and molecular controls of peripheral b-cell development, The Immunologist, 1996, 4:55-66.
17. von Andrian U.H., Mempel T.R. Homing and cellular traffic in lymph nodes, Nat. Rev. Immunol., 2003, 3:867-878.

Изучение изменения содержания раковоэмбрионального антигена на модели клеток СаСо-2 в норме и при полиовирусной инфекции

М.Г. Гаспарян, Л.О. Аброян, Л.А. Акопян, З.А. Каралян, А.С. Аветисян, З.Р. Тер-Погосян

*Отдел физико-химической биологии клетки Института молекулярной биологии НАН РА
Лаборатория вирусологии и иммунологии НЦО МЗ РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Молекула канцероэмбрионального (раковоэмбрионального) антигена (РЭА) – онкофетальный маркер человека – СД 66е (10), подтип группы СД66, к которому принадлежит и молекула РЭА и другие члены семейства РЭА [8]. РЭА представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 175-200 кД. Особенностью этого маркера является высокое содержание углеводов (чуть более 50%). В сыворотке крови у беременных он отсутствует, но вырабатывается в тканях желудочно-кишечного тракта эмбриона. В норме в небольших количествах продуцируется клетками кишечного эпителия. С наибольшей частотой (до 90%) он обнаружен в крови больных раком толстой кишки и поджелудочной железы. РЭА выявляется также у 25-40% больных раком легкого, примерно у 40% – саркомами, 15% – меланомами, 30% – опухолями яичников, 20-30% – РМЖ, 20% больных раком шейки матки. РЭА присутствует в опухолях (гистологических срезах) большинства случаев РМЖ [3,4].

Содержание РЭА в крови онкологических больных обычно не превышает 40-70 мкг/л. Мегастатические очаги РЭА-продуцирующей опухоли также синтезируют этот гликопротеид. В целом РЭА достаточно надежный индикатор эффективности химиотерапии злокачественных новообразований [2,5].

Несмотря на более чем 40-летнюю историю изучения этого онкофетального белка и широкое применение в медицинской практике, для диагностики и мониторинга ряда злокачественных опухолей, есть некоторые недостаточно изученные аспекты его метаболизма, циркуляции во внеклеточной среде, связь его синтеза и уровня с цитоло-

гическими характеристиками клеток продуцентов. Обобщая, надо заметить, что многолетние исследования показывают несколько спорную картину относительно корреляции между данными иммуногистохимии, уровнем РЭА, некоторыми гистологическими типами опухоли, вовлечением в процесс локальных лимфоузлов, и несколько более однозначные результаты между локальными, региональными метастазами. В то же время надежные данные позволяют говорить о существовании выраженной корреляции между иммуногистохимической диагностикой ряда карцином, с одной стороны, и присутствием метастазов в лимфоузлах и отдаленных метастазов, пятилетних сроков выживания [4]. Несмотря на широкое применение в качестве диагностического маркера, вплоть до сегодняшнего дня не определены динамика изменения уровня РЭА во внеклеточной среде и вероятные причины этих колебаний.

Целью работы явилось определение клеточных показателей, сопутствующих изменениям уровня РЭА в среде, и возможных причин изменения уровня РЭА во внеклеточной среде.

Материал и методы

Определение канцероэмбрионального антигена (РЭА) в клетках СаСо-2. Антитела IgG к РЭА в надосадочной жидкости клеток СаСо-2 определяли набором фирмы Вектор-Бест (Россия) методом ELISA, основанным на классической твердофазной иммуоферментной технике. До проведения иммуоферментной реакции надосадочные жидкости хранили при -20°С. На первом этапе образцы с IgG антителами к СЕА вносят в

лунки с нанесенным на дно антигеном СЕА; после получасовой инкубации, в процессе которой происходит связывание комплекса антиген-антитело, несвязавшиеся компоненты удаляются отмыванием. На втором этапе в лунки прибавляют конъюгат, состоящий из кроличьих анти-IgG антител человека с пероксидазой, который образует типичный иммунный комплекс со специфическими антителами IgG человека, отмыванием удаляют остатки конъюгата и вносят в лунки ТМВ/субстрат, который окрашивает образовавшийся иммунный комплекс в голубой, а после добавления стоп-реактива – в желтый цвет. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации IgG антител в исследуемых образцах. Абсорбцию как контрольных сывороток, так и исследуемых, измеряли при длине волны 450 нм с использованием дифференциального фильтра 650 нм на спектрофотометре HUMAREADER, результаты учитывали в сравнении со стандартными контролями.

Вирус. Живая полиомиелитная вакцина (OPV) штамм Sabin (Polio SabinTM [oral] Poliomielitis vaccine, live attenuated) Polio virus TCID₅₀/dos I-106, II - 105, III - 105,8 (SB BIOLOGICALS Rixensart - BELGIUM). Для получения острой вирусной

инфекции OPV использовался в дозе 0.1 TCD₅₀ на клетку. Во всех пассажах клеточной культуры в качестве исходной употреблялась 48-часовая инкубация. Инфекция, как и контроль, проводилась при 37°C. Вирусный титр рассчитывался по методу Kärber. Изучение всех параметров проводилось в сроки 1, 5, 3, 6, 12, 24, 48 часов после начала инфекции. При получении хронической инфекции на клетках CaCo-2 использовалась доза 0,001 TCD₅₀ на клетку.

Клетки. CaCo-2 – трансформированная перевивная линия аденокарциномы толстого кишечника человека. Клетки культивировались в среде Eagle с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки. Посевная доза 2 × 10⁵ клеток/мл. Монослой получали через 48 часов после начала пассирования. Клетки предоставлены Dr Pascale Galea (Trophos), Марсель.

Результаты и обсуждение

Для выявления связи между синтезом РЭА и цитологическими показателями в линии CaCo-2 определялся уровень белка в норме при различных сроках инкубации и при вирусной патологии. Данные представлены в таблице.

Таблица

Динамика содержания РЭА в контроле CaCo-2 и под действием острой инфекции OPV*

Время инкубации, ч	Количество клеток/мл × 10 ⁵		РЭА абс. в среде, нг/мл		Мертвые клетки, %		Митозы, %	
	CaCo-2	CaCo-2 +OPV	CaCo-2	CaCo-2 +OPV	CaCo-2	CaCo-2 +OPV	CaCo-2	CaCo-2 +OPV
Посевная доза	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.2	-	-	-	-	-	-
49.5	3.4 ± 0.3	3.5 ± 0.3	9.1 ± 0.5	4.9 ± 0.3	1.9 ± 0.1	1.7 ± 0.4	0.5 ± 0.02	0.9 ± 0.01
54	3.9 ± 0.3	4.6 ± 0.7	6.8 ± 0.5	4.1 ± 0.8††	0.9 ± 0.1	8.5 ± 0.9†††	0.8 ± 0.03	0.8 ± 0.01
60***	4.8 ± 0.4	5.7 ± 0.8	8.6 ± 0.6	1.9 ± 0.5†	1.3 ± 0.02	47.7 ± 4.8†††	0.9 ± 0.01	0.7 ± 0.01
72	8.1 ± 0.6*	5.4 ± 0.6	6.8 ± 0.5	5.4 ± 1.2	0.6 ± 0.02	88.9 ± 5.7†††	1.4 ± 0.03	0.1 ± 0.001
96	12.9 ± 1.1*	0.3 ± 0.1**	13.1 ± 1.1*	4.9 ± 1.0	2.5 ± 0.02	98.2 ± 1.2†††	0.8 ± 0.02	-

* достоверно выше по сравнению с предыдущими измерениями $p < 0.01$ - $p < 0.001$,

** достоверно ниже по сравнению с предыдущими измерениями $p < 0.005$ - $p < 0.001$,

*** остановка синтеза клеточных белков под действием полиовируса,

† достоверно ниже по сравнению со всеми измерениями и контролями $p < 0.005$ - $p < 0.001$,

†† достоверно ниже по сравнению с соответствующим контролем $p < 0.01$,

††† достоверно выше по сравнению с контролем и предыдущими измерениями $p < 0.001$,

§ митозы в популяции практически исчезают к 12 часам после начала инфекции

Согласно данным литературы, полностью синтез белков в чувствительных клетках под действием полиовируса останавливается в течение 1.5-6 часов после заражения (Fields & Knippe, 1991). Следовательно, уменьшение РЭА к 12 часам после начала инфекции в надосадочной жидкости вызвано именно действием вирусной инфекции, а дальнейший рост концентрации в опытных пробах вызван высвобождением внутриклеточного РЭА при разрушении клеток. Также надо учитывать, что РЭА разрушается в культуральной среде при температуре 37°C. Если при 12-часовой инфекции 47.7% мертвых клеток из 460 000 дают 1.9 нг/мл РЭА (живые клетки РЭА продуцировать не могут, так как после 1.5-6-

часовой инфекции пикорнавирусами полностью продуцируют вирусные белки), то 86.5% из 560 000 – 5.4. Период полураспада РЭА в культуральной среде при 37°C – 2.2 нг/мл за 6 ч, т.е. примерно 0.36 нг/мл в час (получено по разнице 4.1 – 1.9 нг/мл за 6 ч). Таким образом на клетку в норме в среднем приходится выделение примерно 0.0016 пкг/час РЭА в среду.

К 24 часам после начала инфекции ОРВ разрушилось 85.5% клеток (примерно 470 000). Из них должно было выделиться 5.4 + 4.32 (это количество РЭА разрушается за 12 часов). Следовательно к 24 часам инфекции ОРВ весь РЭА в культуре образовался за счет разрушенных клеток, в которых содержалось почти 10 нг/мл РЭА (рис. 1).

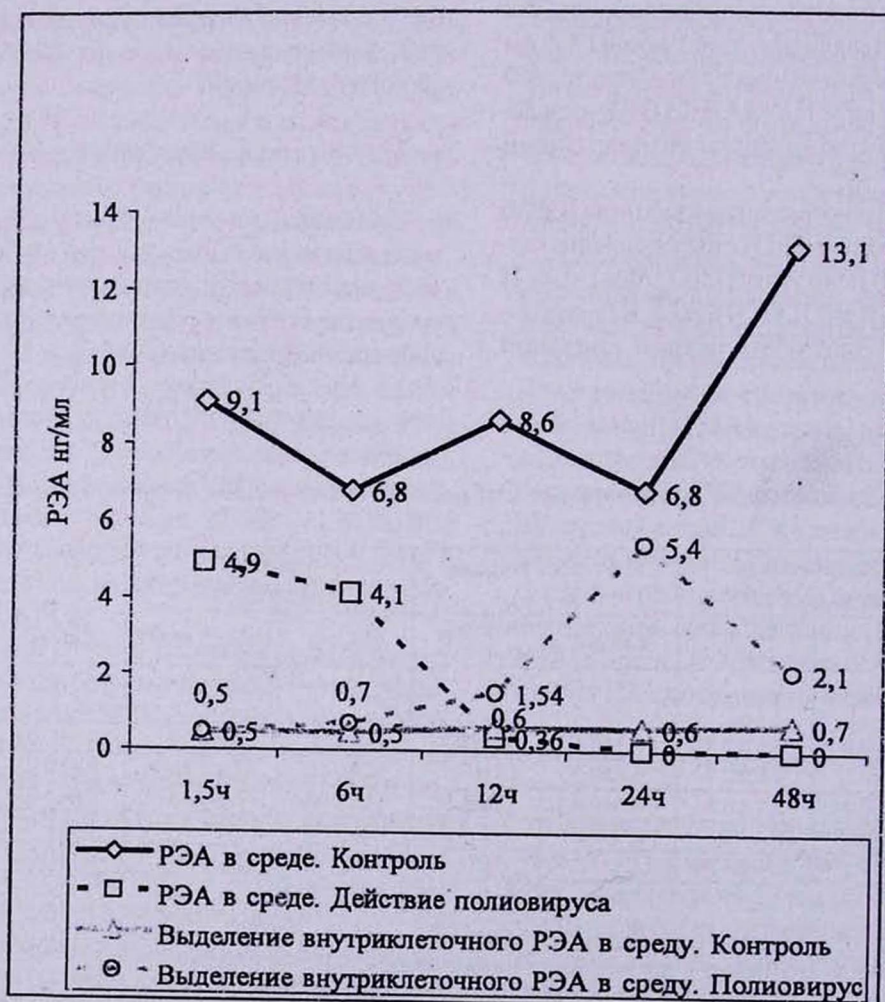


Рис. 1. Динамика выделения РЭА в надосадочную жидкость клетками CaCo-2 в норме и под действием острой инфекции ОРВ

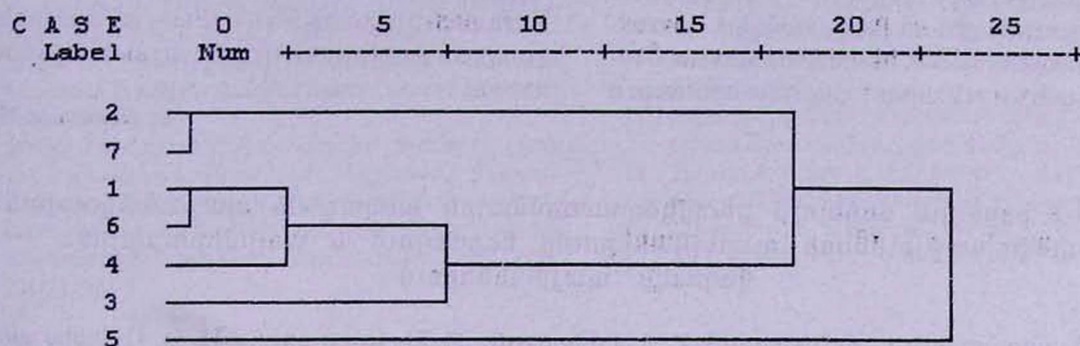


Рис. 2. Дендрограмма корреляционного анализа основных цитологических и биохимических параметров, влияющих на уровень РЭА

На графике (рис. 2) отображена корреляция основных цитологических и биохимических параметров: 1 – количество клеток на 0.01 мм^2 , 2 – процент мертвых клеток (апоптоз+некроз), 3 – процент митозов, 4 – процент эуплоидных клеток в популяции, 5 – количество ДНК «с», 6 – среднее число ядрышек, 7 – количество РЭА в надосадочной жидкости. Как следует из дендрограммы, изменения уровня РЭА в надосадочной жидкости имеют весьма значительную положительную корреляцию с уровнем мертвых клеток.

Помимо синтеза РЭА клетки злокачественных опухолей выделяют белок и при своем разрушении [4]. Имеются данные и о связи между плоидностью ДНК и содержанием РЭА в плазме онкологических больных. У больных с анеуплоидией предоперационный уровень РЭА был достоверно выше, чем у больных с почти диплоидным набором хромосом [9, 10], и комбинированное исследование степени анеуплоидии и уровня РЭА может оказаться полезным в онкологической практике, особенно при кишечных формах рака [11]. Однако в целом, согласно данным многочисленных исследователей, нет выраженной зависимости от степени анеуплоидии и уровня РЭА у больных. Например, прямо противоположное вышеперечисленным работам мнение высказано в работе Turoldo et al. [12].

Для исследования метаболизма РЭА нами была выбрана максимально упрощенная модель в системе *in vitro*. Несомненно, такая модель не учитывает воздействия ряда факторов, присут-

ствующих в организме (например, действие иммунной системы), однако позволяет оценить механизмы, изменяющие содержание РЭА в среде. Клетки СаСо-2 являются удачной моделью клеток слизистой кишечника человека, обладающих способностью к синтезу РЭА [1, 6, 7]. Моделирование в условиях *in vitro* позволило изучить динамику изменений уровня антигена во внеклеточной среде без воздействия ряда факторов, действующих в условиях организма (например, влияние иммунной системы или воздействие других не продуцирующих антиген клеток). Полученные результаты позволили выявить некоторые важные особенности метаболизма РЭА.

На наш взгляд, основное противоречие в вышеперечисленных и ряде других работ возникает вследствие недооценки влияния периода полураспада РЭА, а также возможности его выделения из разрушенных клеток-продуцентов. Полученные нами данные выявили весьма интересную закономерность: уровень РЭА в надосадочной жидкости не демонстрирует выраженной корреляции даже с количеством клеток-продуцентов. Нет значимой корреляции и с другим важным показателем физиологического состояния клетки – количеством ядрышек, напрямую связанным с транскрипционной и трансляционной активностью клетки. В то же время оказалось, что выраженная положительная корреляция наблюдается с количеством мертвых клеток. Несомненно, это связано с выделением РЭА из разрушенных клеток в среду.

Таким образом, наши исследования выявили

еще одну важную характеристику метаболизма РЭА – выделение его из разрушенных клеток. Вероятно, в клинических исследованиях необходимо учитывать и эту характеристику процесса и

связь уровня РЭА в сыворотке не только с типом и стадией опухоли, но и степенью ее распада и с количеством (процентом) мертвых опухолевых клеток.

Поступила 23.02.07

CaCo-2 բջջային մոդելում քաղցկեղասաղմնային հակագենի պարունակության փոփոխությունների ուսումնասիրումը նորմայում և պոլիվիրուսային վարակի պայմաններում

Մ. Հ. Գասպարյան, Լ. Օ. Աբրոյան, Լ. Հ. Հակոբյան, Զ. Ա. Կարալյան, Ա. Ս. Ավետիսյան, Զ. Ռ. Տեր-Պողոսյան

Ուսումնասիրվել են գործոններ, որոնք ազդում են քաղցկեղասաղմնային հակագենի (ՔՄՀ) մակարդակի վրա արտաբջջային միջավայրում: Հետազոտվել է ՔՄՀ-ի մակարդակի կախվածությունը բջջերի քանակից, բջջերի ֆիզիոլոգիական վիճակից, ՔՄՀ-ի տարա-

լուծումից, էուպլոիդիայից, տրանսկրիպցիոն և տրանսլյացիոն ակտիվություններից: Ցույց է տրվել ՔՄՀ-ի նյութափոխանակության կարևոր գործոնը՝ քայքայված բջջերից ՔՄՀ-ի արտազատումը, որն ազդում է միջավայրում ՔՄՀ-ի մակարդակի վրա:

Carcinoembryonic antigene levels changes on CaCo-2 model in norm and at polyviral infection

M. H. Gasparyan, L.O. Abroyan, L. H. Hakobyan, Z. A. Karalyan, A. S. Avetisyan, Z. R. Ter-Pogossyan

There have been investigated the factors influencing carcinoembryonic antigene (CEA) level in the extracellular environment. The dependence of the CEA level on cells amount, CEA decay, the physiological condition of cells, cellular euploidy, transcriptional and

translational activities has been studied. The important peculiarity of CEA metabolism, influencing its level in the environment, the allocation from the destroyed cells has been demonstrated.

Լիտերատուրա

1. Կարալյան Յ. Ա., Մազակյան Յ. Ա., Աբրոյան Լ. Օ., Ակոբյան Լ. Ա., Տեմերձյան Յ. Բ., Մելիքսեյան Ա. Յ., Կարալյան Ե. Մ. Морфометрические изменения ядер клеток CaCo-2 под воздействием хронической инфекции вирусом полиомиелита (Sabin). Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 3, с. 72-76.
2. Alvarez J.A., Marin J., Jover J.M. et al. Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma, Diseases of the Colon & Rectum, 1995, 38(5): 535-542.
3. Cooper M.J., Mackie C.R., Skinner D.B. A reappraisal of the value of carcinoembryonic antigen in the management of patients with various neoplasms, British Journal of Surgery, 1979, 66(2): 120-123.
4. Gold P., Goldenberg N. A. The carcinoembryonic antigen (CEA): past, present, and future, perspectives, Colon and Rectal Surgery, 1996, 9(2).
5. Holyoke E.D., Chu T.M., Murphy G.P. CEA as a monitor of gastrointestinal malignancy, Cancer, 1975, 35(3): 830-836.
6. Ilantzis C., DeMarte L., Screation R.A., Stanners C.P. Dysregulated expression of the human tumor marker CEA and CEA family member CEACAM6 disrupts tissue architecture and blocks colonocyte differentiation, Neoplasia, 2002 Mar-Apr; 4(2): 151-63.

7. *Jumari C. and Malo C.* CaCo-2 cells cultured in serum-free medium as a model for the study of enterocytic differentiation in vitro, *J. Cell. Physiol.*, 1991, 149: 24-33.
8. *Madjic O.* Cluster report: CD66. In: Knapp W. et al., eds. *Leucocyte Typing IV*. Oxford, England: Oxford University Press; 1989, p. 838.
9. *Meling G.I., Rognum T.O., Clausen O.P., Bormer O., Lunde O.C., Schlichting E., Gruner O.P., Hognestad J., Trondsen E., Havig O.* Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern, and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients, *Scand J. Gastroenterol.*, 1992; 27(12):1061-8.
10. *Rognum T.O., Heier H.E., Orjasaeter H., Thorud E., Brandtzaeg P.* Comparison of two CEA assays in primary and recurrent large bowel carcinoma with different DNA ploidy pattern., *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1986 Oct; 22(10):1165-9.
11. *Rognum T.O.* CEA, tumor differentiation and DNA ploidy pattern, *Scand. J. Gastroenterol., Suppl.* 1988; 149:166-78.
12. *Turollo A., Balani A., Scaramucci M., Babic F., Guidolin D., Liguori G.* Prognostic importance of preoperative CEA in patients with colorectal cancer, *Chir. Ital.*, 2002, 54(4):469-76.

Активирование свободнорадикального окисления липидов как тяжелое осложнение в клинике гипогликемического синдрома у детей малолетнего возраста и экспериментальных животных с моделированной инсулином гипогликемией

О.К. Бдоян

*Медицинский центр «Сурб Аствацамайр»,
Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: фосфолипиды, малоновый диальдегид, гипогликемия

Согласно имеющейся научной информации [13], формирование патогенетических механизмов при различных болезненных состояниях организма во многом обусловлено качественно-количественными расстройствами эндогенного альфа-токоферола (α -Т) как основного фактора антирадикальной защиты клетки. Высказанные соображения в равной степени касаются и осложнений, проявляющихся в клинике гипогликемического синдрома (ГС) у детей малолетнего возраста (3 мес. – 4 года), значительно участвовавшего в последнее время, по сообщениям ВОЗ.

Исходя из вышеизложенного, были сформированы цели и задачи настоящего исследования в плане проведения специальных наблюдений на уровне мембран эритроцитов (МЭ) крови малолетних детей и экспериментальных белых крыс. Изучение особенностей нарушения у них интенсивности течения свободнорадикального окисления (СРО) липидов в ферментативной (НАДФ-Н₂-зависимой-НЗП) и неферментативной (аскорбат-зависимой-АЗП) системах перекисеобразования [2] в направлении выявления расстройств резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу (РЭПГ) как одному из главных осложнений [1,10,12], развивающихся при ГС, заслуживает особого внимания. Это тем более примечательно и важно при выборе тиосульфата натрия (ТСН) в качестве наиболее эффективного средства антиоксидантного действия [3-7,9,14,15,17,19].

Материал и методы

Исследования проводили на 81 пробе крови малолетних детей с ГС и 38 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г, содержащихся в обычных условиях вивариях и голодавших перед началом экспериментов в течение 12 ч. Внутривенное введение инсулина в количестве 15 мл/массу тела производили проколом шприца по биссектрисе угла венозного расширения, образованного верхней полой и подключичной венами при крестообразной фиксации белых крыс на станках для мелких животных. Забор крови производили из указанной области через 30 и 60 мин после внутривенной инъекции инсулина.

МЭ выделяли по методу, описанному Лимбер [18]. К 4,5 мл крови прибавляли 0,5 мл 1,5% раствора оксалата натрия, тщательно перемешивали, центрифугировали 15 мин при 1000 г на рефрижераторной центрифуге К-23. Плазму сливали, осадок (эритроцитарную массу) – дважды промывали изотоническим раствором NaCl с последующим центрифугированием и затем суспендировали в буферном растворе (0,01 M NaHCO₃, 0,003 M NaCl) с ЭДТА в соотношении 1:5 и центрифугировали при 12000 g на рефрижераторной центрифуге К-24 в течение 40 мин. Надосадочную жидкость сливали и осадок дважды промывали буфером без ЭДТА, центрифугировали при 12000 g в течение 30 мин. Процедуру повторяли два раза, последний раз с использованием буфера трис-HCl, pH 7,2.

МЭ переносили в фарфоровую ступку, добавляли 2-5-20 мл ацетона, содержимое тщательно растирали с помощью пестика и сушили под током холодного воздуха до образования сухого остатка [11]. Экстракцию ФЛ и их количественное определение производили по Фолчу [16]. Фракционирование индивидуальных ФЛ проводили методом тонкомерной восходящей тонкослойной хроматографии с использованием системы растворителей оплорформ-метанол-аммиак (65:35:5). Экстракты эцетоновых порошков наносили на пластины в трех точках, удаленных от нижнего края пластины на 2 мм. Пластины высушивали на воздухе и окрашивали в парах йода. Пятна ФЛ желтого цвета идентифицировали с помощью соответствующих стандартных свидетелей (Sigma). После элюирования

подкисленным метанолом элюаты выпаривали досуха и сжигали в среде серной и азотной кислот для минерализации органического фосфора, количественное определение которого производили по измерению оптической плотности синего окрашивания раствора, развивающегося в результате инкубирования его в присутствии молибденово-кислого аммония и витамина С при 37°C в течение 1,5 ч. После охлаждения пробы фотометрировали на СФ-26 при длине волны 830 нм [8].

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенных исследований, отраженные в табл. 1, в цельной крови малолетних детей с ярко выраженным ГС отме-

Таблица 1

Количественное содержание малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ.Н₂- и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в цельной крови детей малолетнего возраста с гипогликемическим синдромом

Показатели	Контроль, практически здоровые малолетние	Малолетние с гипогликемическим синдромом	% разницы от контроля	Тиосульфат натрия					
				10 ⁻⁶ М	% разницы от контроля	10 ⁻⁹ М	% разницы от контроля	10 ⁻¹² М	% разницы от контроля
НАДФ.Н ₂ -зависимая система перекисления	4,43 ± 0,21	5,94 ± 0,22*	+34,08	5,59 ± 0,21*	+26,19	5,17 ± 0,27*	+16,70	4,51 ± 0,26**	+6,32
Аскорбатзависимая система перекисления	5,67 ± 0,27	7,89 ± 0,25*	+39,15	7,28 ± 0,22*	+28,40	6,73 ± 0,22*	+18,69	6,07 ± 0,27**	+7,08

Примечание. n=81; * - P<0,001; ** - P<0,0; без обозначений - расхождения от контроля статистически не достоверны.

Таблица 2

Количественное содержание малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ.Н₂- и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови детей малолетнего возраста с гипогликемическим синдромом

Показатели	Контроль, практически здоровые малолетние	Малолетние с гипогликемическим синдромом	% разницы от контроля	Тиосульфат натрия					
				10 ⁻⁶ М	% разницы от контроля	10 ⁻⁹ М	% разницы от контроля	10 ⁻¹² М	% разницы от контроля
НАДФ.Н ₂ -зависимая система перекисления	4,43 ± 0,21	5,94 ± 0,22*	+34,08	5,59 ± 0,21*	+26,19	5,17 ± 0,27*	+16,70	4,51 ± 0,26**	+6,32
Аскорбатзависимая система перекисления	5,67 ± 0,27	7,89 ± 0,25*	+39,15	7,28 ± 0,22*	+28,40	6,73 ± 0,22*	+18,69	6,07 ± 0,27**	+7,08

Примечание. n=81; обозначения те же, что и в табл.1

чается чувствительное активирование СРО липидов. Последнее расценивается как интенсивно совершающийся процесс вовлечения освобождающихся при деацелировании фосфолипидов (ФЛ) под действием фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2) жирных кислот (ЖК) полиенового ряда в реакции перекисообразования особенно в АЗП. Аналогичная

картина в более выраженной форме прослеживается и в МЭ, как это отражено в табл. 2. Отмеченные закономерности были зарегистрированы и в экспериментах на беспородных белых крысах-самцах с моделированной инсулином гипогликемией, согласно данным, приведенным в табл. 3.

Таблица 3

Динамика изменений количества малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ. H_2 - и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови белых крыс в различные периоды развития гипогликемического синдрома, моделированного инсулином

Показатели	Контроль, без введения физ. раствора	Контроль, с введением физ. раствора	ИНСУЛИН			
			30 мин	% разницы от контроля	60 мин	% разницы от контроля
НАДФ. H_2 -зависимая система перекисления	$2,93 \pm 0,26$	$2,96 \pm 0,24$	$3,99 \pm 0,27^x$	+36,18	$5,65 \pm 0,22^x$	+92,83
Аскорбатзависимая система перекисления	$3,42 \pm 0,25$	$3,49 \pm 0,27$	$5,86 \pm 0,29^x$	+71,35	$7,97 \pm 0,26$	+133,05

Примечание. $n=81$; обозначения те же, что и в табл. 1

Примечательно, что по результатам исследований, отраженным в табл. 4, степень эффективности антиоксидантного действия в опытах *in vivo*

сверхнизких концентраций ТСН является отчетливым отражением ее дозо- и времязависимости.

Таблица 4

Динамика изменений количества малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ. H_2 - и аскорбатзависимых системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови белых крыс спустя 24 после однократного внутривенного введения им 1 мл тиосульфата натрия $10^{-6}M$, $10^{-9}M$ и $10^{-12}M$ на фоне гипогликемии, моделированной инсулином

Промежутки времени	Контроль, без введения физ. раствора	Контроль, с введением физ. раствора	Гипогликемия после введения инсулина	Тиосульфат натрия		
				10 ⁻⁶ М	10 ⁻⁹ М	10 ⁻¹² М
НАДФ.Н ₂ - зависимая система перекисления						
30 мин	2,87 ± 0,22	2,89 ± 0,26	3,79 ± 0,25 [*]	3,50 ± 0,27 ^{xx}	3,23 ± 0,28 ^{xx}	2,96 ± 0,27
60 мин	2,93 ± 0,22	2,86 ± 0,12	4,95 ± 0,25 [*]	4,85 ± 0,25 [*]	4,01 ± 0,24	3,17 ± 0,26 ^{xx}
Аскорбатзависимая система перекисления						
30 мин	3,61 ± 0,27	3,62 ± 0,24	5,48 ± 0,22	5,46 ± 0,28 [*]	4,28 ± 0,26 [*]	3,79 ± 0,26
60 мин	4,01 ± 0,22	4,09 ± 0,29	7,49 ± 0,28	6,09 ± 0,25 [*]	5,01 ± 0,27	4,20 ± 0,28

Примечание. $n=36$; обозначения те же, что и в табл. 1

Согласно данным табл. 5, по нашим неоднократным наблюдениям наиболее высокий уровень антиоксидантного действия проявляется при испытании самой низкой концентрации ТСН – 10^{-12} М при 4-часовой ее экспозиции в инкубационной среде трис-НСI буфера (37°C, pH 7,4). Для исключения возможного побочного действия одного только ТСН в специальной серии исследований на

интактных животных были изучены особенности изолированного действия указанных концентраций ТСН. Как оказалось, они не сопровождаются сколько-нибудь заметными статистически достоверными отклонениями интенсивности течения перекисеобразовательного процесса, отчетливо приведенными в табл.6.

Таблица 5

Динамика изменений количества малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ.Н₂- и аскорбатзависимой системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови белых крыс с 60-минутным инсулиномодулированным гипоксическим синдромом и эффекты (1) 2- и (2) 4-часовой инкубации их в буферной системе в присутствии сверхнизких доз ТСН

Показатели	Контроль, с введением физ. раствора	Инсулин	Тиосульфат натрия		
			10^{-6} М	10^{-9} М	10^{-12} М
1 НАДФ.Н ₂ - зависимая система перекисления	$3,29 \pm 0,67$	$7,87 \pm 0,66^*$	$6,41 \pm 0,66^*$	$5,69 \pm 0,65^{**}$	$5,43 \pm 0,66^{**}$
Аскорбатзависимая система перекисления	$5,88 \pm 0,66$	$9,98 \pm 0,67^*$	$9,06 \pm 0,63^*$	$8,53 \pm 0,59^*$	$7,06 \pm 0,63^{**}$
2 НАДФ.Н ₂ - зависимая система перекисления	$4,98 \pm 0,69$	$7,98 \pm 0,64^*$	$6,79 \pm 0,61$	$6,02 \pm 0,63$	$5,27 \pm 0,68$
Аскорбатзависимая система перекисления	$6,89 \pm 0,61$	$9,9 \pm 0,68^*$	$8,69 \pm 0,66$	$7,37 \pm 0,63$	$6,41 \pm 0,63$

Примечание. n=36; обозначения те же, что и в табл. 1

Таблица 6

Динамика изменений количества малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ.Н₂- и аскорбатзависимой системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови интактных белых крыс после внутривенного введения им 1 мл тиосульфата натрия в концентрации 10^{-6} М, 10^{-9} М и 10^{-12} М

Промежутки времени	Контроль, без введения физ. раствора	Контроль, с введением физ. раствора	Тиосульфат натрия		
			10 ⁻⁶ М	10 ⁻⁹ М	10 ⁻¹² М
НАДФ.Н ₂ - зависимая система перекисления					
30 мин	2,87 ± 0,26	2,89 ± 0,22	2,85 ± 0,22	2,88 ± 0,24	2,88 ± 0,22
60 мин	2,89 ± 0,24	2,86 ± 0,19	2,88 ± 0,22	2,84 ± 0,22	2,87 ± 0,24
Аскорбатзависимая система перекисления					
30 мин	3,46 ± 0,28	3,68 ± 0,28	3,47 ± 0,27	3,48 ± 0,26	3,45 ± 0,28
60 мин	3,49 ± 0,28	3,87 ± 0,23	3,40 ± 0,21	3,38 ± 0,25	3,40 ± 0,29

Примечание. n=36; без обозначений дозо- и времязависимые расхождения содержания МДА в обеих системах перекисления статистически не достоверны

Как вытекает из приведенных результатов, во всех случаях уровень конечного продукта окисления липидов – малонового диальдегида колеблется в пределах контрольных величин, что свидетельствует об отсутствии побочного действия ТСН на стабилизированный в норме уровень перекисей. Являясь мощным синергистом α -Т, ТСН

оказывает всяческое воздействие на поддержание существующего в физиологических условиях динамического равновесия между про- и антиоксидантными системами организма. Подтверждением высказанных соображений можно признать результаты последующих серий исследований, отраженные в табл. 6. и посвященные изучению количест-

Таблица 7

Динамика изменений количества малонового диальдегида (в нМ/мг белка) в НАДФ.Н₂ - и аскорбатзависимой системах перекисления липидов в мембранах эритроцитов крови белых крыс в различные промежутки времени после введения им инсулина на фоне предшествовавшей внутривенной инъекции 1 мл 10⁻¹²М тиосульфата натрия

Промежутки времени	Контроль, без введения физ. раствора	Контроль, с введением физ. раствора	Тиосульфат натрия 10 ⁻¹² М	Инсулин
НАДФ.Н ₂ - зависимая система перекисления				
30 мин	2,87 ± 0,26	2,97 ± 0,25	3,21 ± 0,25	2,88 ± 0,23
60 мин	3,09 ± 0,23	2,95 ± 0,29	3,40 ± 0,27	3,03 ± 0,27
Аскорбатзависимая система перекисления				
30 мин	3,67 ± 0,23	3,68 ± 0,26	3,89 ± 0,25	3,63 ± 0,25
60 мин	4,23 ± 0,26	3,98 ± 0,25	4,20 ± 0,25	3,97 ± 0,26

Примечания. n=36; обозначения те же, что и в табл. 6

венных колебаний МДА в МЭ экспериментальных животных, предварительно инъецированных ТСН перед выработкой у них инсулинзависимого ГС. Как вытекает из данных, приведенных в табл. 7, спустя 30 и особенно 60 мин после инъекции белым крысам инсулина на этом фоне не имеет места развитие характерного для инсулинмоделированного ГС четко проявляющегося активирования

СРО липидов свыходом значительных концентраций МДА, что является показателем развивающегося в условиях действия ТСН стабилизированного статуса антиоксидантной системы эндогенных механизмов антирадикальной защиты клетки и биологических систем организма в целом.

Поступила 04.07.07

Լիպիդների ազատառիկայալի զքսիդացման ակտիվացումը որպես ծանր բարդություն փոքր տարիքի երեխաների հիպոգլիկեմիկ համախտանիշի կլինիկայում և փորձարարական կենդանիների իմսուլինով մոդելացված հիպոգլիկեմիայի պայմաններում

Հ.Կ. Բրդյան

Յույց է տրված, որ փոքր տարիքի երեխաների մոտ հիպոգլիկեմիկ համախտանիշի պայմաններում ի հայտ են գալիս ծանր բարդությունների շարքին պատկանող ճարպերի ազատառիկայալի պրոցեսների իմսուլինով ակտիվացումը

փոփոխություններ: Վերջիններս բնորոշվում են երեխաների արյան էրիթրոցիտների թաղանթներում և ամբողջական արյան մեջ մալոնային դիալդեհիդի քանակի զգալի աճով՝ մի բան, որ լուրջ վտանգ է հանդիսանում նշված նյութի

առաջանալիս և բաղաձայնիկ հատկությունների շնորհիվ: Օգտագործելով մատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակները (10^{-6}M , 10^{-9}M , 10^{-12}M) in vitro և in vivo պայմաններում, առաջանալիս են նշված ֆիզիոլոգիայի ակտիվ միացության վառ արտահայտված հակաօքսիդանտային հատկությունների առանձնահատկությունները: Վերջիններս արտահայտված են լիպիդային գերօքսիդների քանակական ինվազմամբ ուսումնասիրված կենսաբանական գործընկերներում, հասնելով նորմալ պայմաններում

ընդհանուր արժանագրված մակարդակների սահմաններին: Նշված մյուսի հակաօքսիդանտային արդյունավետության առավել բարձր աստիճանը արժանագրվում է նրա ամենացածր 10^{-12}M քանակի օգտագործման ժամանակ: Ստացված արդյունքները լուրջ հիմք են հանդիսանում մատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակների կիրառման համար՝ որպես հիպոգլիկեմիկ տարբեր ծագում ունեցող ախտաբանական վիճակների շտկման առավել արդյունավետ քերականիկ միջոց:

Activation of free radical lipid oxidation as a grave complication in the clinical picture of hypoglycemic syndrome in children of early age and in experimental animals with insulin-modulated hypoglycemia

H.K. Bdoyan

The data obtained have shown that hypoglycemic syndrome of small children and experimental albino rats with insulin-modulated hypoglycemia is accompanied by significant abnormalities of peroxide formation processes. These changes are characterized by a pronounced increase in malonic dialdehyde concentration in whole blood and erythrocyte membranes, which is a very serious abnormality leading to manifestations of membranotoxic, membranolytic action. Using

of ultra low doses (10^{-6}M , 10^{-9}M and 10^{-12}M) of sodium thiosulfate was characterized by normalization of the quantity of lipid peroxides in biological substances studied. This effect was more pronounced in case of the smallest dose (10^{-12}M) of sodium thiosulfate.

The results of the investigation serve as a basis for recommendation of the preparation for application in the clinic of hypoglycemic syndrome of various etiology.

Литература

1. Бдоян О.К., Едоян Л.В., Казарян А.В., Карагезян К.Г. Особенности качественно-количественных изменений фосфолипидов в эритроцитарной массе и мембранах эритроцитов белых крыс с инсулиновой гипогликемией. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 1, с. 44-47.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах/Под ред. Г.М. Франка. М., 1972.
3. Едоян А.Р., Карян Ш.С., Едоян Л.А. и др. Эффекты сочетанного применения сверхмалых доз кальциевого преципитата дрожжевой низкомолекулярной двуспиральной РНК с тиосульфатом натрия на метаболизм жирных кислот головного мозга белых крыс с аллоксановым диабетом. Мат. VII ежегодной научной сессии Академии мед. наук Республики Армения. «Современные вопросы сахарного диабета». Ереван, 2003.
4. Едоян А.Р., Овакямян С.С., Амирханян Л.Т. и др. Комбинированная антиоксидантотерапия как эффективный регулятор нарушений тканевых процессов фосфолипидного метаболизма при сахарном диабете в эксперименте. I Всероссийская конференция по иммунотерапии. Сочи, 2003, т.5, 1.
5. Едоян Л.В., Аганянц М.А., Астабатьян М.А. и др. Лазерное облучение сверхнизкой интенсивности при нарушениях гликолипидного обмена у аллоксандиабетических белых крыс. XI Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов. Москва, 2003.
6. Едоян Л.В., Карян Ш.С., Амирханян О.М. и др. Особенности нарушений процессов свободнорадикального окисления липидов в митохондриях аллоксандиабетических белых крыс и пути их эффективного корригирования применением сверхмалых доз Ca^{2+} -до-РНК. I Всероссийская конференция по иммунотерапии. Сочи, 2003, т.5, 1.
7. Едоян А.Р. Специфика корригирующего действия сверхнизких доз факторов химической и физической природы при нарушениях метаболизма фосфолипидов у белых

- крыс с моделированным аллоксаном сахарным диабетом. Автореф. дис. Ереван, 2004.
8. *Зубер В.Л.* Методы исследования фосфолипидов. В. кн.: Методы биохимических исследований. Л., 1982.
 9. *Казарян А.В.* Особенности структурных изменений фосфолипидов головного мозга белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Изд. Международной конференции "Ломоносов-2005", Москва, 2005.
 10. *Казарян А.В., Овакимян С.С., Секоян Э.С., Карагезян К.Г.* Особенности антикоагулянтных свойств вновь синтезированных препаратов кумаринового ряда. ДНАН РА, 2006, т. 106, 1, с. 72-79.
 11. *Карагезян К.Г.* Методика качественного и количественного определения фосфолипидов цельной крови, плазмы, сыворотки и цереброспинальной жидкости у собак. Лаб. дело, 1969, 1, с. 23-26.
 12. *Карагезян К.Г., Бдоян О.К., Казарян А.В., Овакимян С.С.* Специфика функциональной активности метаболизма гликогена в биологических системах белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с. 3-7.
 13. *Мартirosян А.А., Казарян А.В., Секоян Э.С. и др.* Специфика корректирующего действия ультрафиолетового облучения при нарушениях резистентности эритроцитов к перекисному гемолизу у белых крыс с сахарным диабетом, моделированным аллоксаном. Аллергология и иммунология, Афины, 2005, т. 6, 3, с. 368.
 14. *Матинян Г.В.* Функциональные изменения печени и лечебное действие тиосульфата натрия при хлоропреновом отравлении. Изв. АН АрмССР, 1959, т. 12, 6, с. 33-42.
 15. *Матинян Г.В.* Действие хлоропрена и тиосульфата натрия на активность орнититранскарбамилазы и карбамилфосфатсинтетазы. Биол. журн. Армении, 1968, т. 21, 9, с. 22-29.
 16. *Folch J., Lees M., Sloane-Stane G.* A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissues, J. Biol. Chem., 1957, 226, p. 497-509.
 17. *Ghazaryan A.V., Hovsepian L.M., Karagezyan K.G.* Specificities of phospholipids metabolism in rat brain tissue under the conditions of diabetes mellitus, modulated by alloxan, Iranian Journal of Biochemistry and Molecular Biology, Iran, 2005, p. 31.
 18. *Limber G.R., Davie R.F., Haker A.M.S.* Acrylamide gel electrophoresis studies of human erythrocyte membrane, Blood, 1970, 36, 2, p. 111-118.
 19. *Karagezyan K.G., Kisoian Zh.A., Ghazaryan A.V., Elbakyan G.V., Sarkisyan N.N., Khachatryan Z.A., Arakelova K.A., Manukyan G.P., Kazaryan K.A., Sedrakyan A.M., Hovhanessyan A.I., Tatyana M.V.* Lysophosphatidilcholines of blood as an possible ethiopathogenic factor at familial mediterranean fever (periodic disease), International J. on Immunorehabilitation, Athens, 2005, 7, 2, p. 102.

Выявление различных типов реакций на нагрузку с применением интегральных стресс-тестов при ишемической болезни сердца

Р.П. Стамболцян, Р.А. Майрапетян, Л.Г. Саакян

*Кафедра внутренних болезней N2 ЕрГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ИБС, нагрузочные пробы, интегральная электрокардиография

В настоящее время установлено, что при ишемической болезни сердца (ИБС) в миокарде происходят разнообразные изменения, которые отличаются по степени их обратимости. Несмотря на большую актуальность вопроса, изучение ишемических поражений различного характера осуществляется неполноценно из-за отсутствия адекватных методов анализа. Интегральный метод количественной оценки электрокардиографических (ЭКГ) изменений открывает новые возможности в этой области [1].

Нами разработан интегрально-аналитический метод оценки результатов нагрузочных проб, который по сравнению с традиционным методом [6,7] дает возможность не только выявить ИБС, применяя малые, безопасные нагрузки (300 кгм/мин), но и количественно определить степень выраженности патологических изменений [2,3]. Так как нами определены пределы допустимых колебаний нормальных величин интегралов ST-T в 35 прекардиальных отведениях, создается возможность для сопоставления результатов нагрузочных проб с исходными данными, что открывает новые возможности для изучения функциональной характеристики различных ишемических изменений в соответствующих участках миокарда [4,5].

Материал и методы

С целью изучения вопроса оценки ишемических поражений миокарда с применением интегральной ЭКГ были проведены велоэргометрические нагрузочные пробы с минимальной нагрузкой (300

кгм/мин) у 71 больного с ИБС в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст 50.6 ± 2.08).

Анализ полученных данных был проведен интегральным методом в следующей последовательности:

- 1) измерялись амплитудно-временные интегралы конечной части желудочкового комплекса (ST-T) в 6 прекардиальных отведениях до применения нагрузок;
- 2) по соответствующей формуле определялись отклонения интегралов ST-T от нормы;
- 3) величины исходных отклонений от нормы были сопоставлены с реакцией на нагрузку;
- 4) были определены различные типы реакций на нагрузку.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что у 71 больного с ИБС после применения нагрузочных проб интегральный метод выявил следующие типы ишемических поражений миокарда:

1. При исходных нормальных интегралах ST-T отрицательная реакция на нагрузку (*здоровые участки*) – в 71 отведении (из 426 отведений, т.е. 17%).
2. При исходных нормальных интегралах ST-T положительная реакция на нагрузку (*скрытая коронарная недостаточность*) – в 51 отведении (12%).
3. При наличии имеющихся отклонений от нормы интегралов ST-T – усугубление коронарной недостаточности (*выраженные коронарные*

нарушения) – в 129 отведениях (30%).

4. При наличии исходных отрицательных ST-T – (парадоксальная реакция) – в 120 отведениях (28%).

5. Немая реакция – в 55 отведениях (13%).

Ниже представляем таблицу вышеперечисленных данных сопоставления величин исходных отклонений интегралов ST-T от нормы и реакций на нагрузку.

Таблица 1

Сопоставление величин исходных отклонений интегралов ST-T от нормы и реакций на нагрузку

Исходные величины интегралов ST-T (мВ/мсек)	Нормальные	Нормальные	Патологические отклонения от нормы	Патологические отклонения от нормы	Патологические отклонения от нормы	Сумма отведений
Реакция на нагрузку	отсутствует	коронарные нарушения	коронарные нарушения	парадоксальные реакции	немые реакции	
Отведения	71	51	129	120	55	426
%	17	12	30	28	13	100

Как видно из таблицы, в 71 отведении при наличии нормальных исходных интегралов ST-T отсутствует реакция на нагрузку, что составляет 17% из 426 отведений (здоровые участки миокарда). Представляет интерес то, что в 51 отведении (12%) после нагрузки констатируются патологические реакции интегралов ST-T при наличии исходных нормальных интегралов ST-T, что нами интерпретируется как наличие *скрытой коронарной недостаточности*. Подавляющее большинство отведений – 129 (30%) после нагрузки реагирует усугублением исходных патологических отклонений интегралов ST-T от нормы, что нами оценивается как усугубление имеющейся *коронарной недостаточности*. В 120 отведениях (28%) с исходными патологическими отклонениями от нормы интегралов ST-T (в отрицательную сторону), после нагрузки наблюдался сдвиг этих отклонений в противоположную (положительную) сторону (ложное улучшение). Эту реакцию мы называли *парадоксальной реакцией*. Это явление почти не изучено и для того, чтобы определить его значение мы провели дальнейшие исследования в данном направлении.

Очень важное значение мы придаем тому, что в 55 отведениях (13%) было зарегистрировано отсутствие реакции на нагрузку (*немые реакции*) при наличии выраженных исходных отклонений от

нормы. По нашему мнению, это может указать на наличие возможных глубоких ишемических поражений миокарда (вплоть до некроза).

Необходимо указать, что несмотря на важность определения этих поражений, существующие методы оценки результатов нагрузочных проб не только их не выявляют, но и признают нормальными.

Для установления глубины и выраженности ишемических изменений мы сопоставили ЭКГ показатели традиционного анализа с данными интегральной ЭКГ, в результате чего оказалось, что немые реакции в основном совпадали с рубцовыми изменениями, парадоксальные реакции – с выраженными коронарными нарушениями, а коронарная недостаточность – с менее выраженными коронарными нарушениями.

Очень важно отметить, что в определенных случаях рубцовые изменения по традиционному анализу ЭКГ при интегральном анализе (после применения нагрузки) соответствовали немым реакциям – 4 из 27, т.е. 15%, парадоксальной реакции – 23 из 27 (85%), а коронарные нарушения по традиционной ЭКГ – немым реакциям (11 из 79, т.е. 14%), парадоксальным нарушениям (47 из 79, т.е. 60%).

Ниже представляем сопоставительный анализ средних величин отклонений от нормы интегралов ST-T и реакций на нагрузку.

Таблица 2

Сопоставительный анализ средних величин отклонений от нормы интегралов ST-T и реакций на нагрузку

(мВ/мсек)	Коронарные нарушения	Парадоксальная реакция	Немая реакция
Отклонения от нормы	19	25	26
Реакция на нагрузку	20	14	1

Как видно из таблицы, наибольшие отклонения от нормы (26 мВ/мсек) наблюдаются при немых реакциях, затем – при парадоксальных реакциях (25 мВ/мсек) и, наконец, – при коронарных нарушениях (19 мВ/мсек).

Для облегчения оценки каждого случая, в частности при динамических наблюдениях, считаем целесообразным каждый тип реакций оценить соответствующими баллами.

Здоровые участки (т.е. без патологических отклонений от нормы и реакций на нагрузку) – 0 баллов.

Коронарная недостаточность (усугубление имеющихся исходных отклонений от нормы после нагрузки) – 2 балла.

Парадоксальная реакция (уменьшение исходных отклонений от нормы), т.е. их сдвиг в противоположную сторону – 4 балла.

Немые реакции (отсутствие реакции на нагрузку при наличии выраженных исходных отклонений от нормы) – 8 баллов.

На рисунке представлены вышеописанные типы реакций с их баллами у больного с ИБС. Их суммарная величина в 6 прекардиальных отведениях количественно отображает степень выраженности ишемических поражений миокарда в каждом конкретном случае.

V1	V2	V3	V4	V5	V6	Σ
2	0	4	4	4	8	22

Рисунок. Различные типы реакций и их суммарная оценка (Σ) в 6 прекардиальных отведениях

В данном случае суммарная величина реакций на нагрузку оценивается в 22 балла. У 71 больного суммарная величина колебалась от 6 до 40 баллов, что указывает на большие пределы колебаний ишемических поражений у разных больных.

Таким образом, на основании сопоставительного анализа исходных величин интегралов ST-T с реакцией на нагрузку можно определить различный характер ишемических изменений, а также степень их выраженности.

При сопоставлении результатов усредненных величин отклонений от нормы интегралов ST-T и функциональных классов стенокардии напряжения (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) оказалось, что чем выше функциональный класс, тем больше величина отклонений от нормы. Аналогичные данные получились при сопоставлении средних суммарных баллов в 6 прекардиальных отведениях и функциональных классов. Ниже приводится таблица вышеописанных сопоставлений.

Таблица 3

Сопоставление усредненных величин отклонений от нормы интегралов ST-T, средних суммарных баллов и функциональных классов стенокардии напряжения

ФК	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
Средние величины откл. от нормы интегралов ST-T (мВ/мсек)	94	96	119	132
Средний суммарный балл	18	17.6	18.7	19.3

Как видно из таблицы, у больных с ИБС (ФК IV) средняя величина отклонений от нормы интегралов ST-T составляет 132 мВ/мсек, средний суммарный балл – 19,3. У больных с ФК I – соответственно 94 мВ/мсек и 18 баллов.

Исходя из вышеизложенного, приходим к

выводу, что интегральный метод создает возможность не только для выявления характера и степени ишемических поражений сердечной мышцы, но и оценки и коррекции различных неинвазивных методов лечебных воздействий.

Поступила 23.07.07

Բեռնվածության նկատմամբ տարբեր տիպի ռեակցիաների հայտնաբերումը ինտեգրալ սթրես-թեստերի կիրառությանը սրտի իշեմիկ հիվանդության ժամանակ

Ռ.Պ. Ստամբոլցյան, Ռ.Ա. Մայրապետյան, Լ.Գ. Սահակյան

Սրտամկանի իշեմիկ ախտահարումների բնութագիրը որոշելու նպատակով ՄԻՀ տառապող 32-72 տարեկան (միջին տարիքը 50,6±2,08) 71 հիվանդի մոտ կիրառվել են փոքր բեռնվածությամբ (300կգմ/ր) վելոերգոմետրիկ բեռնվածության փորձեր, որոնց արդյունքները գնահատվել են ինտեգրալ մեթոդով: Արձանագրվել են հետևյալ ռեակցիաներ՝ քաքնված պսակային անբավարարություն 51 արտածումներում

(12%), արտահայտված պսակային անբավարարություն 129 (30%), պարադոքսալ ռեակցիաներ 120 (28%), համր ռեակցիաներ 55 արտածումներում (13%):

Այսպիսով, ինտեգրալ մեթոդը ստեղծում է հնարավորություն ոչ միայն սրտամկանի ախտահարման բնութագիրը և աստիճանը որոշելու, այլև ոչ ինվազիվ տարբեր բուժական միջամտությունների գնահատման և շտկման համար:

Revealing different types of responses to load using integral stress-tests at ischemic heart disease

R.P. Stamboltsian, R.A. Mayrapetyan, L.G. Sahakyan

To study issues of ischemic myocardial injuries evaluation by integral electrocardiography, veloergometry exercise testing was performed with minimum load (300 kgm/min) in 71 patients with ischemic heart disease aged 32-72 (average age 50.6±2.08). Stress testing results were evaluated on the basis of the integral analysis method.

The following types of myocardium responses to graduated exercise load were determined:

1) in case of initial normal ST-T integrals the negative response to exercise (healthy sites) – at the 71 leads out of 426 (17%);

2) in case of initial normal ST-T integrals the positive response to exercise (latent coronary deficiency) – at 51 leads (12%);

3) in case of existing deviations of ST-T integrals from norm – aggravation of coronary deficiency (expressed coronary injuries) at 129 leads (30%);

4) in case of initial negative ST-T their decrease after the exercise or emergence of positive ST-T integrals – paradoxal response at 120 leads (28%);

5) in case of expressed initially pathological deviations of ST-T integrals from norm – absence of any response to exercise (silent response) at 55 leads (13%).

A conclusion might be drawn that application of the integral method opens up prospects not only for determination of functional characteristics of ischemic injuries in various sites of myocardium, but also for evaluation and correction of various noninvasive therapeutic interventions.

Литература

1. *Стамболцян Р.П. и др.* Способ ранней диагностики заболеваний сердца. Патент N308, Ереван, 1997.
2. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* Способ ранней диагностики ишемической болезни сердца и ее количественной оценки, Патент N509, Ереван, 1997.
3. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* Новый интегрально-аналитический метод оценки результатов нагрузочных проб при ишемической болезни сердца. Вестник МАНЭБ. СПб., 2001, 6 (42), вып. 2, с. 128-130.
4. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* Способ ранней диагностики ишемической болезни сердца, Патент N1364 А2, Ереван, 2003.
5. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* О новом методе раннего выявления и количественной оценки отклонений от нормы электрокардиографических интегралов. Вестник МАНЭБ. СПб., 2002, 6 (54), с. 185-187.
6. *Koide Y., Yotsukura M., Yoshino H., Ishikawa K.* A new coronary artery disease index of treadmill exercise electrocardiograms based on the step-up diagnostic method, *Am. J. Cardiol.*, 2001; 87:142-147.
7. *Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A., Chaitman B. et al.* Exercise standards for testing and training. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, *Circulation*, 2001; 104:1694-1740.

Оценка характера ишемических поражений миокарда на основании сопоставительного анализа результатов интегральных стресс-тестов и коронарографических исследований

Р.А. Майрапетян

*Кафедра внутренних болезней N2 ЕрГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: стресс-тесты, ЭКГ, коронарография, ИБС

Интегральная электрокардиография (ЭКГ) открывает новые возможности для изучения ишемических изменений миокарда. Применяя малые, безопасные физические нагрузки, создается возможность для выявления ответных реакций различных участков ишемизированного миокарда [1].

Материал и методы

С целью определения характера ишемических поражений миокарда у 71 больного в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст 50.6 ± 2.08) были проведены коронарографические исследования [4,5] и стресс-тесты (велоэргометрия с минимальной нагрузкой 150-300 кг/мин) с интегральным анализом.

Было установлено, что различные ишемизированные участки сердечной мышцы по-разному реагируют на нагрузочные пробы [3]. При сопоставлении исходных величин интегралов ST-T [2] с реакцией на нагрузку были определены 3 типа реакций на дозированную физическую нагрузку:

1. Усугубление имеющихся патологических отклонений интегралов ST-T (*коронарная недостаточность*).

2. Ложное улучшение (*парадоксальная реакция*).

3. Полное отсутствие реакции на нагрузку при наличии исходных, выраженных отклонений от нормы (*немая реакция*).

Для облегчения анализа результатов коронарографических исследований больные с пораже-

ниями различных коронарных сосудов были распределены на 7 групп:

I – ПНВ ЛКА (передне-нисходящая ветвь левой коронарной артерии) – 11 больных.

II – сочетанное поражение ПНВ ЛКА и ПКА (правая коронарная артерия) (ПНВ ЛКА+ПКА) – 24 больных.

III – сочетанное поражение ПНВ ЛКА, ПКА и ЛКА (ПНВ ЛКА+ПКА+ЛКА) – 18 больных.

IV – сочетанное поражение ПНВ ЛКА и ЛКА (ПНВ ЛКА+ЛКА) – 7 больных.

V – ПКА – 6 больных.

VI – сочетанное поражение ПКА и ЛКА (ПКА+ЛКА) – 3 больных.

VII – ЛКА – 2 больных.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов коронарографических исследований оказалось, что:

- по количеству пораженных сосудов 1-е место занимает ПНВ ЛКА (73 из 179 пораженных сосудов, т.е. 41%), на 2-м месте – ПКА с ее разветвлениями (55 пораженных коронарных сосудов, т.е. 31%), на 3-м месте – ЛКА (51, т.е. 29%);

- по степени стенозов коронарных сосудов на 1-м месте находится ПНВ ЛКА (средний % сужения – 87), на 2-м месте – ПКА (86%), на 3-м – ЛКА (80%);

- по количеству окклюзий 1-е место занимает ПКА (45%), 2-е – ПНВ ЛКА (32%), 3-е – ЛКА (23%), причем окклюзии часто наблюдаются в

проксимальных отделах вышеперечисленных сосудов.

При сопоставлении результатов коронарографических исследований с данными интегральных стресс-тестов оказалось, что при поражениях ПКА без участия ПНВ ЛКА немая реакция выявлялась в 4 отведениях у 9 больных, что составляет 44%, а при поражениях ПНВ ЛКА без участия ПКА у 11 больных немая реакция выявлялась в 13 отведениях, что составляет 72%, т.е. вдвое больше.

Помимо этого при изолированном поражении ПКА и ПНВ ЛКА (I и V группы) получены следующие данные: при изолированном поражении

ПНВ ЛКА наблюдалось 11 немых реакций у 11 больных (100%), а ПКА – 3 немых реакций у 6 больных (50%).

Таким образом, как при изолированном поражении ПНВ ЛКА, так и при комбинированных поражениях с другими сосудами немые реакции выявлялись в 2 раза чаще, чем при поражении ПКА, причем поражение ПНВ ЛКА встречалось чаще (73 сосуда из 179, т.е. 41%), чем ПКА (55 сосудов из 179, т.е. 31%).

При сопоставительном анализе степени сосудистых поражений и количества немых реакций были получены результаты, которые представлены в нижеследующей таблице.

Таблица 1

Взаимосвязь между степенью сосудистых поражений и количеством немых реакций в 7 группах

Группа	Кол-во больных	Кол-во отведений	Кол-во пораж. сосудов	Окклюзии		Немые реакции		Немые реакц. с оккл.
				количество	%	количество	%	%
I (ПНВ ЛКА изолир.)	11	66	12	5	41.6	11	16.7	72.7
II (ПНВ ЛКА+ПКА)	24	144	62	11	17.7	19	13.2	47.3
III (ПНВ ЛКА+ПКА+ЛКА)	18	108	45	32	71	17	15.7	64.7
IV (ПНВ ЛКА+ЛКА)	7	42	10	5	50	2	4.8	100
V (ПКА изолир.)	6	36	8	2	25	3	8.3	-
VI (ПКА+ЛКА)	3	18	5	3	60	1	5.5	-
VII (ЛКА)	2	12	4	-	0	2	16.7	-

Как видно из таблицы, в изолированной группе ПНВ ЛКА у 11 больных выявлено 12 пораженных сосудов, из которых 5 – с окклюзией (41.6%) и 7 без окклюзий (58.3%). У 11 больных интегральной ЭКГ выявлено 11 немых реакций (16.7%) (из 66 отведений). Из 11 немых реакций 8 были с окклюзией (72.7%).

Для уточнения значения ПНВ ЛКА и ПКА при

различных ишемических поражениях сердечной мышцы рассмотрим взаимосвязь между окклюзией и немymi реакциями в 2 группах (с участием ПНВ ЛКА без участия ПКА и с участием ПКА без ПНВ ЛКА).

В группе с участием ПНВ ЛКА без ПКА из 22 пораженных сосудов 10 были окклюзированы, что составляет 45%. Было выявлено 10 немых

реакций. Во второй группе, где участвовала ПКА без ПНВ ЛКА из 13 пораженных сосудов 5 были окклюзированы, что составляет 38%. Немых реакций при окклюзиях не было выявлено.

Исходя из вышеизложенного, приходим к выводу, что ПКА часто дает окклюзии, однако они приводят к значительным ишемическим поражениям миокарда.

При поражении ПНВ ЛКА часто наблюдаются окклюзии, которые в значительных случаях вызывают глубокие изменения миокарда.

Ниже приводим таблицу распределения немых реакций различных групп в 6 прекардиальных отведениях.

Таблица 2

Распределение немых реакций различных групп в 6 прекардиальных отведениях

Группа	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	Всего
I (ПНВ ЛКА)	—	—	—	3	2	6	11
II (ПНВ ЛКА+ ПКА)	—	2	5	4	4	4	19
III (ПНВ ЛКА +ПКА+ЛКА)	1	1	4	3	4	4	17
IV (ПНВ ЛКА +ЛКА)	—	—	—	—	1	1	2
V (ПКА)	—	—	1	1	—	1	3
VI (ПКА +ЛКА)	—	—	—	1	—	—	1
VII (ЛКА)	—	—	1	—	—	1	2
Всего	1	3	11	12	11	17	55

Как видно из таблицы, немые реакции в основном сконцентрированы в отведениях V₄, V₅, V₆, т.е. в бассейне кровоснабжения ПНВ ЛКА.

Что касается левых коронарных артерий, несмотря на значительное количество их разветвлений, редко наблюдаются их окклюзии, но они сопровождаются немой реакцией.

Необходимо отметить, что в значительных случаях немые реакции наблюдаются без окклюзии коронарных сосудов. Из общего количества немых реакций (55) в 25 случаях они констатировались у больных без окклюзии коронарных сосудов. Это указывает на то, что небольшие изменения коронарных сосудов могут вызвать глубокие ишемические поражения и, наоборот, даже окклюзии не всегда приводят к глубоким ишемическим изменениям, что, по всей вероятности, объясняется состоянием сердечной мышцы и коллатерального кровообращения.

Наиболее выраженные ишемические изменения миокарда наблюдаются при поражении ПНВ ЛКА, несмотря на то, что окклюзии ПКА встречаются чаще (45%), чем ПНВ ЛКА (32%). Помимо этого немые реакции при окклюзии сосудов ПНВ ЛКА выявляются больше (72.7%), чем при поражениях других сосудов. Исключение составляет только ПКА (100%), при поражении которой немые реакции встречаются лишь в 4.8% и все при окклюзии ПКА. При комбинированных поражениях ПНВ ЛКА с другими сосудами количество немых реакций по сравнению с изолированным поражением ПНВ ЛКА не увеличивается, что указывает на значительную роль поражения ПНВ ЛКА.

Исходя из вышеизложенного, приходим к выводу, что поражение ПНВ ЛКА встречается чаще, чем ПКА и вызывает более глубокие изменения миокарда, чем ПКА, что, по-видимому, указывает

на недостаточное коллатеральное кровообращение в бассейне ПНВ ЛКА.

На основании сопоставительного анализа результатов интегральных стресс-тестов и коронарографии мы пришли к выводу, что выраженные поражения коронарных сосудов могут вызывать незначительные ишемические изменения и, нао-

борот, незначительные изменения коронарных сосудов могут вызвать глубокие поражения миокарда, что может быть обусловлено не только состоянием коллатерального кровообращения, но и сердечной мышцы (метаболические, воспалительные изменения).

Поступила 23.07.07

Սրտամկանի իշեմիկ ախտահարումների բնույթի գնահատումը ինտեգրալ սթրես-թեստերի և պսակագրական հետազոտությունների համադրման վերլուծության հիման վրա

Ռ.Ա. Մայրապետյան

Սրտամկանի իշեմիկ ախտահարումների բնույթը որոշելու նպատակով ՄԻՀ տառապող 32-72 տարեկան (միջին տարիքը $50,6 \pm 2,08$) 71 հիվանդի մոտ կիրառվել են փոքր բեռնվածության (150-300 կգ/ր) վելոերգոմետրիկ բեռնվածության փորձեր: Արձանագրվել են 3 տիպի ռեակցիաներ՝ պսակային անբավարարություն, պարադոքսալ ռեակցիա, համը ռեակցիա:

Սթրես-թեստերի և պսակագրական հետազոտությունների համադրական վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ձախ պսակաձև զարկերակի վայրէջ ճյուղի ախտահարման ժամանակ հաճախ դիտվում են խորը իշեմիկ փոփոխություններ, որոնք ինտեգրալ էլեկտրասրտագրությամբ գրանցվում են համը և պարադոքսալ ռեակցիաների ձևով:

Այս պսակաձև զարկերակի ախտահարումները (նույնիսկ արտահայտված նեղացումները)

չեն առաջացնում խորը իշեմիկ փոփոխություններ:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ պսակային անոթների արտահայտված ախտահարումները կարող են առաջացնել աննշան իշեմիկ փոփոխություններ, իսկ պսակային անոթների թույլ արտահայտված փոփոխությունները կարող են առաջացնել սրտամկանի խորը ախտահարումներ, ինչը կարող է լինել պայմանավորված ոչ միայն կոլատերալ արյան շրջանառությամբ, այլև սրտամկանի վիճակով (մետաբոլիկ, բորբոքային փոփոխություններ):

Ինտեգրալ էլեկտրասրտագրության և պսակագրության համադրական մեթոդների կիրառությունը մոտ հնարավորություն է ստեղծում սրտամկանի իշեմիկ ախտահարումների բնույթը որոշելու համար:

Assessment of myocardium ischemic injuries character on the basis of comparative analysis results of integral stress-tests and coronarographic studies

R.A. Mayrapetyan

Stress-tests (veloergometry) and coronarography investigations were conducted in 71 patients with ischemic heart disease at the age of 32-72 (average age: 50.6 ± 2.08).

The results of stress-tests were evaluated on the basis of integral electrocardiography method.

Based on comparative analysis of research find-

ings a conclusion was drawn that expressed injuries of coronary vessels may cause insignificant ischemic changes and, on the contrary, insignificant changes of coronary vessels may cause deep myocardium lesions; the latter may be conditioned not only by the state of collateral blood circulation, but by the condition of the myocardium as well (metabolic, inflammatory changes).

Литература

1. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* Способ ранней диагностики ишемической болезни сердца и ее количественной оценки. Патент N509, Ереван, 1997.
2. *Стамболцян Р. П., Майрапетян Р.А.* Способ ранней диагностики ишемической болезни сердца. Патент N1364 A2, Ереван, 2003.
3. *Стамболцян Р.П., Майрапетян Р.А.* Способ определения функциональной характеристики ишемических поражений различных участков миокарда. Патент N1142, Ереван, 2002.
4. *Azpitarte J., Tercedor L., Melgares R., Prieto J.A., Romero J.A., Ramirez J.A.* The value of exercise electrocardiography testing in the identification of coronary restenosis: a probability analysis, *Int. J. Cardiol.*, 1995; 48:239-247.
5. *Desmet W., De Scheerder I., Piessens J.* Limited value of exercise testing in the detection of silent restenosis after successful coronary angioplasty, *Am. Heart J.*, 1995; 129:452-459.

Статистический анализ динамики заболеваемости туберкулезным менингитом в Армении: возрастная и клиническая структура на современном этапе

А.К.Улумян, Е.П.Стамболцян, И.А.Сафарян

*Кафедра фтизиатрии НИЗ РА им. акад.С.Х. Авдалбекяна
Институт проблем информатики и автоматизации НАН и ЕГУ
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: туберкулез, менингит, заболеваемость, возрастная структура, клинические формы, летальность

За последние 15 лет во всем мире на фоне роста общей заболеваемости туберкулезом отмечается нарастание удельного веса его внелегочных форм, в том числе туберкулезного менингита (ТМ) и других форм поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3, 5, 7, 8].

При этом отмечается рост заболеваемости не только детей, но и взрослых, что не было характерно для периода благоприятного патоморфоза туберкулеза [1, 2, 6].

В связи с этим представляет интерес изучение динамики ТМ в Армении, его возрастная и клиническая структура за последние годы, в условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу, связанного с социально-экономическими преобразованиями в стране.

Материал и методы

Изучены статистические данные о динамике численности заболеваний ТМ в Армении за 14 лет (1993–2006). Поло-возрастная и клиническая структура заболевших ТМ изучена по данным ретроспективного анализа медицинской документации и собственных наблюдений 68 больных (43 мужчин и 25 женщин) ТМ, лечившихся в детском и внелегочном отделениях Республиканского противотуберкулезного диспансера с 1998 по 2006 гг.

Кроме общеклинических, лучевых и лабораторных исследований из специальных методов применена у всех больных люмбальная пункция с последующими (цитологическим, биохимическим

и бактериологическим) исследованиями пунктата, а также констатацией наличия «паутинообразной» фибринозной пленки, специфичной для ТМ.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена динамика числа заболевших ТМ в республике за 1993–2006 гг., в том числе раздельно среди детей (до 17 лет включительно) и среди взрослых.

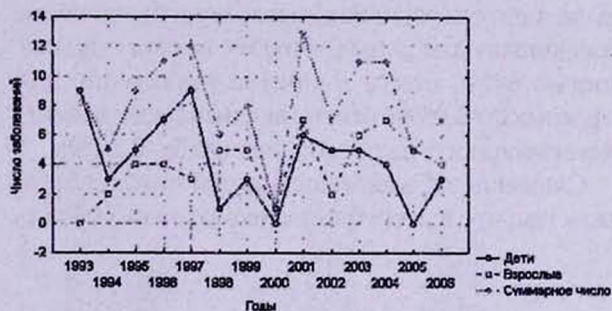


Рис. 1. Динамика числа заболевших ТМ по годам

Как видно из рисунка, число всех заболевших несколько снизилось (с 9 в 1993 до 6 в 2006 г.), в том числе среди детей – в 3 раза, а у взрослых, наоборот, повысилось. В 1993 г. ни одного взрослого среди заболевших ТМ не было, а начиная с 1998 г. она периодически превышает заболеваемость детей.

За весь период общее число заболевших составило 112 человек: детей – 60, взрослых – 52.

Однако линейного роста числа заболеваний по годам не наблюдается. Парная регрессия числа заболеваний по годам оказалась незначимой – $p > 0,05$ для всех трех переменных: для детей $p = 0,103$, для взрослых $p = 0,052$ и для суммарного числа $p = 0,844$.

С другой стороны, как видно из рис. 1, в динамике чисел можно заметить некоторую периодичность. В табл. 1 представлены те же данные в сравнительном аспекте по 2 семилетним периодам.

Таблица 1

Число заболеваний ТМ по периодам

Периоды	Число заболевших ТМ					
	всего (n=112)		в их числе			
			дети (n=60)		взрослые (n=52)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
I (1993-1999)	60	53,6	37	61,7	23	38,3
II (2000-2006)	52	46,4	23	44,2	29	55,8
Итого	112	100,0	60	53,6	52	46,4

Как видно из таблицы, если в I периоде значительно преобладали дети (61,7%), то во II периоде уже отмечается преобладание взрослых (55,8%). Их число возросло в 1,3 раза, а число заболевших детей, наоборот, снизилось в 1,6 раза. Эту закономерность наблюдали и другие авторы [3,4].

Статистическое сравнение значимости изменений числа заболеваний во втором периоде по сравнению с первым показывает почти значимое уменьшение для детей ($p = 0,059$, то есть с надежностью 64%), почти значимое увеличение для взрослых ($p = 0,059$) и отсутствие значимого изменения суммарного числа заболеваний ($p = 0,2959$).

Снижение заболеваемости детей можно объяснить тем, что в республике, несмотря на существ-

ующие в последнее десятилетие финансовые и организационные трудности, охват новорожденных вакцинацией БЦЖ не снизился, а, наоборот, несколько повысился (с 83,5 до 92,0%). Кроме того, часть детей до поступления в школу ревакцинируется, что, безусловно, оказало положительное влияние на снижение их заболеваемости ТМ.

У взрослых же наблюдается рост остро прогрессирующих и генерализованных форм туберкулеза, одним из проявлений которых являются ТМ и другие формы туберкулеза центральной нервной системы (ТЦНС).

Анализ поло-возрастной структуры на клиническом материале 68 человек (33 детей и 35 взрослых) показал следующее (табл. 2).

Таблица 2

Поло-возрастная структура больных ТМ

Пол	Возраст, лет															
	0 – 3		4 – 6		7 – 13		14 – 17		18 – 21		22 - 35		36-55		всего	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Мужчины (n=43)	5	11,6	2	4,7	4	9,3	2	4,7	15	34,9	1	2,3	14	32,6	43	63,2
Женщины (n=25)	6	24,0	2	8,0	9	36,0	3	12,0	3	12,0	1	4,0	1	4,0	25	36,8
Итого (n=68)	11	16,2	4	5,9	13	19,1	5	7,4	18	26,5	2	2,9	15	22,1	68	100,0
Р	0,238		0,691		0,008		0,297		0,042		0,628		0,0073		0,00361	

Как видно из таблицы, преобладали мужчины (63,2%), что несколько меньше, чем половая структура общей заболеваемости туберкулезом в республике (около 80,0%). По возрастным категориям среди 33 детей (13 мальчиков, 20 девочек), которые подразделены на 4 возрастные группы, преобладали дети в препубертатном (7-13) и раннем (0-3) возрастах. Преобладание первой возрастной категории можно объяснить периодом естественной половой перестройки организма, особенно у девочек, у которых этот показатель был наиболее высоким (36,0%), а во второй категории – наличием внутрисемейного контакта с больными туберкулезом, который особенно опасен для этого периода,

да, когда еще не сформировался поствакцинальный иммунитет [1,2,6]

В последней строке таблицы приведены значения, показывающие значимость различия между полами в возрастных группах. Значимые различия между ними наблюдаются в возрастной группе 7-13, 18-21 и 36-55 лет. В общем различие по полу значимо $p=0,0351$.

Среди 35 взрослых более половины (18 человек) составляли лица молодого возраста – 18-21 лет, а также старшая возрастная группа – 36-55 (15 человек), большинство из которых одновременно страдали легочным туберкулезом. В отличие от детей, среди взрослых значительно преобладали мужчины (30 против 5 женщин).

Таблица 3

Клинические формы туберкулеза ЦНС

Формы ТЦНС	Больные (n=68)		В их числе			
			дети (n=33)		взрослые (n=35)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Базиллярный ТМ	26	38,2	8	24,2	18	51,4
Менингоэнцефалит	29	42,6	14	42,4	15	42,8
Менингоэнцефаломиелит	5	7,4	5	15,2	-	-
Туберкулема мозга	1	1,5	1	3,0	-	-
Менингизм	6	8,8	5	15,2	1	2,9
Токсическая энцефалопатия	1	1,5	-	-	1	2,9
Всего	68	100,0	33	100,0	35	100,0

Как видно из табл. 3, у половины больных наблюдались наиболее тяжелые формы ТЦНС – менингоэнцефалит и менингоэнцефаломиелит (в сумме – 50,0%), в частности среди детей (57,6%).

Базиллярный менингит чаще встречался у взрослых, чем у детей (51,4 и 24,2% соответственно). В единичных случаях наблюдались туберкулемы мозга (у мальчика 5 лет) и токсическая энцефалопатия (у мужчины 45 лет). По нашему мнению, их число занижено из-за редкого применения КТ (для диагностики туберкулемы мозга) и гиподиагностики токсической энцефалопатии, которая, по данным других авторов, в настоящее время встречается нередко [4,6].

Общая летальность составила 29,4% (20 человек), больше среди взрослых (34,3% – 12 человек), чем среди детей (24,2% – 8 человек).

Изучение летальности в различных возрастных группах показало следующее (рис.2).

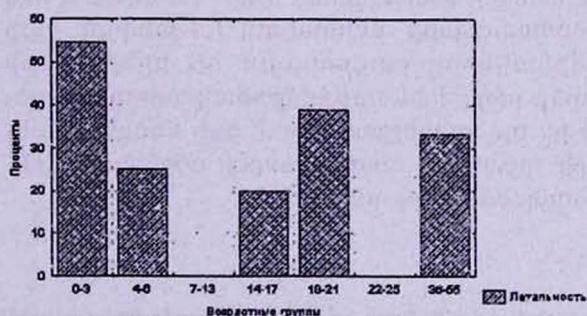


Рис. 2. Летальность от ТМ в различных возрастных группах

Как видно из графика, наиболее высокие показатели летальности наблюдались у детей раннего (54,5%) и лиц молодого возраста (38,9%). Ни одного случая смерти в возрасте 7-13 и 22-35 лет не было.

Из анализа удельного веса различных возрастных групп среди 20 умерших наблюдалось преобладание лиц молодого (35,0%) и детей раннего возраста (30,0%), а также у лиц старшей возрастной категории (36-55 лет) – в 33,3%.

Резюмируя полученные данные, можно констатировать снижение заболеваемости ТМ детей, рост заболеваемости взрослых, преобладание в клинической структуре наиболее тяжелой формы – менингоэнцефалита, особенно у детей, более высокую летальность среди взрослых, а в отдельных возрастных категориях – у лиц молодого и

раннего детского возраста за исследуемый период.

Основными причинами летальных исходов является поздняя диагностика заболевания, что диктует необходимость повышения знаний врачей общей медицинской сети и семейных врачей по клиническим проявлениям и диагностике этой тяжелой формы туберкулеза.

Важное значение имеет профилактика туберкулеза среди детей, в частности в очагах туберкулеза.

Поступила 23.05.07

Հայաստանում տուբերկուլոզային մենինգիտով հիվանդացության շարժման փոփոխական վերլուծությունը. տարիքային և կլինիկական կառուցվածքը ներկա փուլում

Ա.Կ.Ուլումյան, Ե.Պ. Ստամբոլցյան, Ի.Ա. Սաֆարյան

Ուսումնասիրվել են Հայաստանում տուբերկուլոզային մենինգիտով (SU) հիվանդացածների քանակի շարժման 14 տարում (1993-2006), բաժանելով այն երկու 7-ամյա շրջանների, և ստացվում էր ընդամենը 68 (43 տղամարդ, 25 կին) հիվանդների տարիքային և կլինիկական կազմը:

Վիճակագրական տվյալների վերլուծությունը ի հայտ է բերել հիվանդների ընդհանուր քանակի նվազում I շրջանում՝ 60, II՝ 52, այդ թվում երեխաների տեսակարար կշռի՝ 1,6 անգամ, իսկ մեծահասակների՝ ավելացում 1,3 անգամ, ինչը հեղինակները բացատրում են երեխաների բարձր ընդգրկվածությամբ, հակատուբերկուլոզային պատվաստումներով, իսկ մեծահասակների շրջանում՝ տուբերկուլոզի սրընթաց և համատարած ձևերի աճով:

Կլինիկական նյութի վերլուծությունը ցույց է տվել տղամարդկանց (63,2%), ըստ տարիքի՝ վաղ դպրոցական (7-13) և վաղ մանկական (0-3) հասակի երեխաների, երիտասարդ (18-21) և ավագ տարիքային խմբի (36-55) անձանց գերակշռությունը:

Ըստ կլինիկական ձևերի արձանագրվել է մենինգոէնցեֆալիտի և միելիտի գերակշռությունը, հատկապես երեխաների շրջանում (մոտ 67,6%): Մահացությունը կազմել է 29,4%, ավելի բարձր՝ մեծահասակների (34,3%), քան երեխաների (24,2%) շրջանում:

Արվել է եզրակացություն բժշկական ընդհանուր ցանցի, ընտանեկան բժշկների և ֆիզիատրների կողմից SU վաղ ախտորոշման և օջախներում կանխարգելիչ միջոցառումների բարելավման անհրաժեշտության մասին:

Statistical analysis of the tuberculosis meningitis incidence dynamics in Armenia: age and clinical structure at contemporary stage

A.K.Ulumyan, Ye.P.Stamboltsyan, I.A.Safaryan

The dynamics of tuberculosis meningitis incidence was studied in absolute numbers, separately among children and adults in the period from 1993 to 2006 in comparative aspect for two 7-year periods. The sex-

age and clinical structure of patients was studied in 68 patients based on the clinical material.

It has been established a decrease in the number of diseased among children (by 1,6), growth of mor-

morbidity among adults (by 1,3) for the second period.

The analysis has demonstrated that males prevailed (63,2%), and as to the age—the highest incidence was observed among children of young school (7-13) and preschool (0-3) ages; among adults—young (18-21) and middle-aged people (36-55). In the clinical forms of tuberculosis meningoencephalitis and myelitis prevailed especially in

children (67,6%). The lethality made 29,4% in average, more in adults (34,3%) than in children (24,2%).

For decreasing the lethality the authors suggest to improve activities for due diagnosis and prophylaxis of tuberculosis meningitis morbidity in the infection foci.

Литература

1. Гаспарян А.А., Стамболцян Е.П. Туберкулезный менингит и его исходы у детей и подростков на современном этапе. Мат. IV Закавказского съезда фтизиатров. Баку, 1987, с. 146-148.
2. Елизаров Б.М., Владимиров М.И. Клиническое течение, лечение и исходы туберкулезного менингита у детей. Пробл. туб., М., 1991, 7, с. 33-34.
3. Елуфимова В.Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у детей. Пробл. туб., М., 2005, 1, с. 3-9.
4. Корнилова З.Х. и соавт. Острая токсическая энцефалопатия у больных туберкулезом. Пробл. туб., М., 2002, 12, с. 42-46.
5. Полушкина Е.Е. Современное течение туберкулеза ЦНС и оболочек мозга. Мат. VII Российского съезда фтизиатров. «Туберкулез сегодня», М., 2003, с. 210-211.
6. Потапова Е.А., Александрова Е.Н., Паналетова С.В., Козленко С.Л., Синева С.Г. Особенности диагностики и течения туберкулезного менингита в современных условиях. Сб.: Резюме XI съезда врачей-фтизиатров – СПб., 1992, с.201.
7. Donald P. et al. Tuberculosis meningitis and military tuberculosis: the Rich focus revisited, The Journal of Infection, Tugenberg, 2005, 50 (3), p.193-195.
8. Noroglu G. et al. Tuberculosis meningitis in results: an eleven-year review, Yut.J. Tuberc. Lung Dis., 1998, 2, 7, p.553-557.

Синдром гиперлейкоцитоза как неотложное состояние в детской онкогематологии

Р.Х.Атабекян

*Кафедра педиатрии и детской хирургии №2 ЕрГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гиперлейкоцитоз, лейкопения, синдром лизиса опухоли, "белые" тромбы, лейкостаз, метаболизм, реология крови, сладжирование, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность

Современная детская онкогематология достигла значительных успехов. Излечение от этих грозных заболеваний достигло 60-70%. Однако у части больных детей первичные клинические проявления заболевания начинаются внезапно синдромами, требующими неотложной помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии. Поэтому принципиально важным является знание практическими врачами особенностей этих синдромов как в плане экстренной диагностики, так и интенсивного лечения. Только после стабилизации состояния больной переводится в специализированный центр для проведения специфического лечения основного заболевания.

Одним из этих синдромов является синдром гиперлейкоцитоза. Гиперлейкоцитоз является критерием "высокого риска" лейкозного процесса, способствует повышению летальности из-за метаболических нарушений, обусловленных массивным распадом опухолевых клеток (синдром лизиса опухоли), а также нарушением в первую очередь мозгового и легочного кровообращения вследствие лейкостаза. Гиперлейкоцитоз характеризуется повышением количества лейкоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и встречается у 5-20% детей, страдающих лейкопенией, и чаще наблюдается у пациентов с острой лимфобластной лейкопенией [5, 12]. Синдром гиперлейкоцитоза при различных вариантах лейкопении клинически проявляется разными уровнями количества лейкоцитов: при острой миелобластной лейкопении (ОМЛ) – лейкоцитоз $200,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше; при острой лимфобластной

лейкопении (ОЛЛ) – $300,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше; при хронической миелоидной лейкопении (ХМЛ) – $600,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Самым грозным осложнением миелоидной лейкопении является нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому или ишемическому типу, с последующим развитием пареза и паралича. При ОЛЛ основным осложнением является синдром лизиса опухоли.

Синдром гиперлейкоцитоза – это очень динамичный процесс, приводящий к тяжелым нарушениям функций многих органов и систем. Патогенез нарушений при гиперлейкоцитозе имеет сложный и многофакторный характер. Развитие процесса приводит к каскадному включению многих патологических и защитных механизмов. Декомпенсация последних, в свою очередь, приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) с последующим развитием полиорганной недостаточности (MOF – multi-organ failure).

К ранним проявлениям гиперлейкоцитоза относятся острые нарушения в мозговом и легочном кровообращении. Механизм этих нарушений заключается в остром развитии и формировании "белых" тромбов (лейкостаз), сопровождающихся повреждением сосудистой стенки. Миелобласты и монобласты, являясь более крупными и "мягкими" клетками по сравнению с лимфоцитами и гранулоцитами, затрудняют проходимость сосудов и приводят к их закупорке. Вследствие массивной тромбоэмболии нарушается транспорт кислорода и тканевой газообмен. Одновременно резко нарушается реология крови, изменяются ее физико-

химические свойства, поражаются эритроциты, тромбоциты. Очень опасным является активация свертывающей системы:

- гиперкоагуляция с последующим сладжированием эритроцитов и лейкоцитов с нарастающей интоксикацией, связанной в основном с эндотоксинами (распад опухоли, эритроцитов и т.д.) [1, 9];
- гипокоагуляция вследствие развития коагулопатии потребления и тромбоцитопении.

Клиника нарушений мозгового кровообращения проявляется головными болями, особенно в лобной части, появляются нейроофтальмологические нарушения (папиллэдема, дилатация вен сетчатки, ретинопатия). Быстро прогрессируют нарушения сознания (от стадии возбуждения, судорог с последующим угнетением сознания вплоть до развития мозговой комы). Возможна также локальная симптоматика. При неблагоприятном течении нарастание ишемии мозга быстро приводит к летальному исходу.

Клиника острого нарушения легочного кровообращения характеризуется симптомами нарастающей острой дыхательной недостаточности. Тахикардия сменяется диспноэ, нарастает гипоксемия, симптомы острой правожелудочковой недостаточности на фоне возрастающей легочной гипертензии.

Важным диагностическим признаком эмболии легочного кровообращения является малая эффективность оксигенотерапии. Рентгенография органов грудной клетки может отражать как нормальную картину легочной ткани, так и обнаружить диффузные инфильтративные изменения легочного интерстиция (отек). В ряду других осложнений могут развиваться острая почечная недостаточность (ОПН), приапизм или дактилит. Возможен ранний летальный исход, фактором риска которого является увеличенное количество лейкоцитов, в частности, если количество лейкоцитов у пациентов с моноцитарными подтипами острой миелоидной лейкемии больше $300,0 \times 10^9/\text{л}$, а цитокрит (гематокрит плюс лейкоциты) больше на 30% [3, 8].

Лечение больных с синдромом гиперлейкоцитоза носит комплексный характер. Многофакторность патогенеза и динамичность процесса обуславливают многопрофильность лечебных мероприятий. Первоочередными являются лечебные мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций и констант организма. Базисная терапия включает немедленное проведение гидратации, алкализации и мероприятий по профилактике и лечению урикемии (аллопуринол) (таблица).

Таблица

Лечебные мероприятия при гиперлейкоцитозе

Гидратация	Глюкоза 5%, смешанная с $1/4$ объема NaCl 0,9% + NaHCO ₃ 50-100 мэкв/л, без растворов солей калия, 3-6 л/м ² /день. Поддерживать удельный вес мочи < 1010
Алкализация	Поддерживать уровень pH мочи в границах 7,0-7,5. Убавить в/в вливание NaHCO ₃ , если сывороточный бикарбонат больше 30 мэкв/л, или pH мочи больше 7,5. Ацетазоламид 5 мг/кг/день перорально
Снижение уровня мочевой кислоты	Аллопуринол 100 мг/м ² через каждые 8 часов перорально. Уратная оксидаза 100 ед/кг/день в/в или в/м
Диуретики	Воздерживаться при гиповолемии. Фуросемид 1 мг/кг в/в через каждые 6 часов, маннитол 0,5 г/кг в/в через каждые 6 часов
Снижение уровня фосфата	Гидроокись алюминия 50мг/кг через каждые 8 часов перорально

Интенсивная гидратация очень важна особенно потому, что многие пациенты бывают очень истощены и обезвожены (в гиповолемии). Незамедлительно надо начинать с перфузии инфузионных

растворов (флюидов) в количестве от 3 до 6 л/м² в день. Флюиды должны состоять из растворов глюкозы 2,5-5%, смешанной с $1/4$ объема физиологического раствора, с раствором бикарбоната нат-

рия (от 50 до 100 мэкв/л). После возмещения дефицита диурез должен соответствовать количеству принимаемых жидкостей, pH мочи должен быть от 7,0 до 7,5, а удельный вес – меньше 1010. Ацетазоламид (диамокс, диакарб) может ослабить проксимальную тубулярную реабсорбцию бикарбонатов. Инфузионная терапия должна проводиться под постоянным контролем КОС, так как высокие отклонения pH крови очень опасны. Например, чрезмерная алкализация с высоким уровнем сывороточного бикарбоната (больше 30 мэкв/л) и уровнем pH мочи больше 7,5, может усилить симптомы гипокальциемии из-за превращения ионизированного кальция в его неионизированную форму. Это может также способствовать накоплению гипоксантина и ксантина в почках (см. ниже). Диуретики назначаются по показаниям, с осторожностью. Внутривенное введение фуросемида 1 мг/кг или маннитола 0,5 г/кг в течение 15 минут может применяться только после восполнения ОЦК и устранения гиповолемии у обезвоженных больных.

Аллопуринол (Zyloric) употребляется как для снижения продукции мочевой кислоты, образующейся в большом количестве вследствие лизиса клеток, так и для ее выведения. Аллопуринол – это конкурирующий ингибитор ксантиноксидазы, фермента, катализирующего конверсию продуктов дегградации пурина – ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту. Тем не менее у некоторых пациентов с исключительно высоким уровнем сывороточной мочевой кислоты порог уровня растворимости ксантина может быть превышен, и последующая преципитация ксантина может способствовать развитию почечной недостаточности [6]. Дозировка аллопуринола – 100-300 мг/м² через каждые 8 часов, перорально, если возможно. Внутривенное введение аллопуринола пока находится на стадии научного исследования. Основным побочный эффект аллопуринола – это эритематозная макуло-папулезная сыпь, которая при продолжении лечения может привести к выраженной гиперчувствительной реакции.

Уратная оксидаза, энзим, экстрагированный из *Aspergillus flavus*, превращает мочевую кислоту в гидрорастворимый аллантоин, тем самым способствуя экскреции мочевой кислоты [13]. Она не воздействует на метаболизм ксантина или гипок-

сантина. Уратная оксидаза, широко используемая в Европе, в США доступна лишь для исследовательского применения [10,13]. Она противопоказана пациентам с дефицитом глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы из-за повышенного риска гемолиза эритроцитов вследствие его оксидантного воздействия.

Неизбежность угрозы развития почечной недостаточности требует применения дополнительных мер. Наиболее опасным синдромом в клинике ОПН является гиперкалиемия. Генез гиперкалиемии многофакторный: нарушение его экскреции почками, массивный выброс калия из лизируемых клеток, выведение внутриклеточного калия вследствие нарастающего энергодифицита. Терапия почечной недостаточности на начальном этапе и в период развернутой клиники ОПН при гиперлейкоцитозе в общем не отличается от общепринятой практики. При гиперлейкоцитозе (особенно при ОЛЛ) высок риск развития гиперфосфатемии, так как в лимфоцитах содержание фосфора в 4 раза больше, чем в нормальных лимфоцитах [2]. Высокий уровень фосфата может привести к его преципитации в капиллярах и почечных канальцах с нарушением их проходимости [4, 18]. Экскреции фосфатов может способствовать пероральный прием гидроокиси алюминия 50 мг/кг через каждые 8 часов. Тем не менее способность гидроокиси алюминия снижать уровень фосфора в крови может быть замедленной и неподдающейся прогнозированию. При лечении гипокальциемии необходимо учитывать уровень сывороточного фосфора, так как применение кальция может повысить кальцийфосфатную преципитацию. Симптоматическая гипокальциемия корректируется внутривенным введением глюконата кальция (100-200 мг/кг) медленно, под контролем ЭКГ (риск брадикардии).

При неэффективности консервативных мер для устранения электролитных нарушений и улучшения диуреза показан диализ. Показания к применению диализа приведены ниже [11]:

Калий > 6 мэкв/л

Мочевая кислота > 10 мг/дл (600 мкмоль/л)

Креатинин > 10 раз больше нормы

Уремия

Фосфор > 10 мг/дл (3,2 ммоль/л)

Симптоматическая гипокальциемия

Гиперволемиа

Неконтролируемая гипертензия

Основное предназначение диализа: 1) быстрое выведение мочевой кислоты, фосфатов для разрешения обструкционной уремии и 2) устранение метаболических нарушений, таких как гиперкалиемия, ацидоз, гипокальциемия и азотемия. Гемодиализ, перитонеальный диализ и гемофильтрация (в артериовенозной и веновенозной) с/или без диализа применялись при лечении гиперлейкоцитоза и синдрома лизиса опухоли [7, 10, 16, 17], но сравнительные данные их эффективности очень скудные [10]. Несмотря на то, что традиционный гемодиализ является самым эффективным методом устранения метаболических нарушений (в частности, гиперфосфатемии), гемофильтрация может помочь этим больным в критическом состоянии, которые не переносят осмотические изменения, связанные с гемодиализом [7]. Перитонеальный диализ очищает мочевую кислоту лишь с 10% эффективностью гемодиализа, является неэффективным методом при устранении фосфатов и противопоказан больным с опухолью брюшной полости [19].

Помимо этого возникает необходимость и в поддерживающей симптоматической терапии.

Во избежание риска внутричерепного кровоизлияния показано переливание тромбоцитов для поддержания их в количестве более $20,0 \times 10^9/l$. Коагулопатия (наиболее часто встречающаяся при ОМЛ) должна быть скорректирована переливанием свежей замороженной плазмы и витамином К. Переливание эритроцитарной массы приводит к повышению вязкости крови; оптимальный уровень гемоглобина не должен быть выше 10 г/дл. Противопоказано также применение диуретиков до тех пор, пока нет тенденции к снижению количества лейкоцитов.

Заменное переливание крови и лейкоферез являются традиционными методами терапии, с помощью которых удастся быстро снизить количество лейкоцитов и улучшить метаболизм. И та, и другая терапия очень эффективны: при заменном переливании уровень лейкоцитов в среднем снижается на 66%, а при лейкоферезе – в среднем на 48% [15]. Применение лейкофереза именно при ОМЛ особенно эффективно в плане снижения риска развития синдрома лизиса опухоли [8, 14]. К настоящему моменту, к сожалению, нет данных, касающихся методов снижения риска развития

кровоизлияния в ЦНС или легочного лейкостаза. Проблема заключается в сложности быстрого снижения количества лейкоцитов, в трудностях, связанных с сосудистым доступом, и в необходимости обеспечения антикоагулянтной терапии. Специфическая антилейкозная терапия (химиотерапия) должна быть начата незамедлительно после стабилизации состояния больного.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 10 больных, которые поступили в течение 2 лет в отделение реанимации и интенсивной терапии (РИТ) Университетской детской клиники "Тимон" города Марсель. Больные поступили в крайне тяжелом состоянии, с разнообразными клиническими проявлениями, преимущественно с той или иной недостаточностью: дыхательная недостаточность (синдром верхней полых вен, сдавление трахеи), гемодинамические нарушения (септический шок), гематологические проявления, неврологические нарушения (кома, коматозное состояние), метаболические нарушения (декомпенсированный лактатный ацидоз). Эти клинические проявления заболевания требовали неотложной помощи. В последующем у них было диагностировано конкретное онкогематологическое заболевание.

Среди наблюдаемых нами 10 больных синдром гиперлейкоцитоза был отмечен только у двоих.

Приведем конкретный клинический случай синдрома гиперлейкоцитоза у больного Г.Л., 10 лет. Заболевание началось за месяц до поступления в больницу с прогрессирующего ухудшения общего состояния и резкой потери веса (около 5 кг). За неделю до поступления произошло ухудшение состояния больного: анорексия, рвота после приема пищи, слабость, появились артралгии, олигурия. При поступлении в РИТ общее состояние ребенка было крайне тяжелым, дыхание спонтанным, нарушения гемодинамики умеренными, отмечалась олигоанурия. Обследование больного выявило диффузное увеличение лимфоузлов (внутригрудные, аксиллярные, паховые), выраженную спленомегалию (5-6 см ниже реберной дуги). Сонографически было выявлено выраженное увеличение размеров обеих почек. Общий анализ

крови показал следующее: гиперлейкоцитоз ($162,0 \times 10^9/\text{л}$), анемия ($\text{Hb} - 9,2\text{г/л}$), нормальное количество тромбоцитов ($220,0 \times 10^9/\text{л}$). Биохимический анализ крови выявил повышение уровней креатинина (202 мкмоль/л) и мочевины ($13,0 \text{ ммоль/л}$). На основании перечисленных объективных и клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз: ОЛЛ с гиперлейкоцитозом, ОПН вследствие острого тубулярного некроза. Незамедлительно было начато интенсивное лечение. После стабилизации общего состояния и улучшения функции почек, больной был переведен в гематологическое отделение для проведения специфической терапии.

Результаты и обсуждение

Описанный случай интересен и заслуживает внимания тем, что у больного с острым лейкозом на начальных этапах заболевания имела место неспецифическая общая соматическая симптоматика с внезапным и резким ухудшением его общего состояния. Ребенок был госпитализирован в РИТ по поводу ОПН, развившейся в результате острой о нарушения почечного кровотока с последующим развитием тубулярного некроза на фоне гиперлейкоцитоза (лейкостаза). Интенсивная посиндромная терапия привела к стабилизации состояния, и ребенок был переведен в специализированную клинику.

Поступила 15.08.07

Հիպերլեյկոցիտոզի համախտանիշը որպես անհետաձգելի վիճակ մանկական օնկոհեմատոլոգիայում

Ռ.Խ. Աթաբեկյան

Ուռուցքային հիվանդությունների առաջնային կլինիկական դրսևորումը շատ հաճախ սկսվում է անհետաձգելի, հրատապ բուժօգնության կարիք ունեցող վիճակներով: Այդ համախտանիշներից մեկը հանդիսանում է հիպերլեյկոցիտոզը, որը բրոնխալոգիայից և մետաբոլիկ խորը խանգարումների ռիսկի կարևորագույն

գործոն է: Հոդվածում ներկայացված են հիպերլեյկոցիտոզի արդյունքում առաջացող կենսական կարևոր օրգան-համակարգերի գործունեության խորը ախտահարումները (գլխուղեղի կաթված, սուր երիկամային անբավարարություն, շնչառական դիսթրես համախտանիշ և այլն), նրանց ախտորոշումը և բուժումը:

Syndrome of hyperleukocytosis as an emergency in pediatric oncohematology

R. Kh. Atabekyan

Primary clinical signs of oncological diseases often begin with emergencies needing immediate intervention. Hyperleukocytosis is one of these syndromes. It carries a high risk of thrombotic events and metabolic disorders. Dysfunctions of vital organ-systems' activi-

ties (brain herniation, acute renal failure, respiratory distress syndrome etc.) caused by hyperleukocytosis, their diagnosis and treatment are presented in the article.

Литература

1. Абдулкадыров К. М. Гематология: Новейший справочник. М., СПб., 2004.
2. Волкова М. А. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. М., 2001.
3. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 3-х томах. М., 2002-2003.
4. Ланцовский Ф. Детская гематология и онкология. М., 2005.
5. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В. Гематология (Онкология) детского возраста (В сер. "Практическое руководство по детским болезням"). М., 2004.
6. Andreoli S.P., Clark J.H., McGuire W.A. et al. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: Relationship to acute renal failure, J. Pediatr., 1986, 109:292.

7. *Bishop N.A., Welch T.R., Strife C.F. et al.* Continuous hemodiafiltration in children, *Pediatrics*, 1990, 85:819.
8. *Bunin N.J., Pui C.H.* Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia, *J. Clin. Oncol.*, 1985, 3:1590.
9. *Heney D., Lewis J.J., Lockwood L., Cohen A.T., Baily C.C.* The intensive care unit in pediatric oncology, *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67: 294-298.
10. *Jones D.P., Mahmoud H., Chesney R.W.* Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management, *Pediatr. Nephrol.*, 1995, 9:206.
11. *Lange B., O'Neill J.A. Jr., D'Angio G. et al.* Oncologic emergencies. In: Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds): *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. ed 2, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1993, p 951.
12. *Lichtman M.A., Rowe J.M.* Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations, *Blood*, 1982, 60:279.
13. *Masera G., Jankovic M., Zurlo M.G. et al.* Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia, *J. Pediatr.*, 1982, 100:152.
14. *Mattioli Belmonte M., Gugliotta L., Delvos U. et al.* A regimen for antithrombin III substitution in patients with acute lymphoblastic leukemia under treatment with L. asparaginase, *Haematologica*, 1991, 76:209.
15. *Nelson S.C., Bruggers C.S., Kurtzberg J. et al.* Management of leukemic hyperleukocytosis with hydration, urinary alkalinization, and allopurinol: are cranial irradiation and invasive cytoreduction necessary? *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1993, 15:351.
16. *Saccante S.L., Kohaut E.C., Berkow R.L.* Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration, *Pediatr. Nephrol.*, 1995, 9:569.
17. *Sakarcan A., Quigley R.* Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration, *Pediatr. Nephrol.*, 1994, 8:351.
18. *Sivan Y., Schwartz P.H., Schonfeld T., Cohen I.J., Newth C.JL.* Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit, *Intensive Care Med.*, 1991, 17: 11-15.
19. *Stapleton F.B., Strother D.R., Roy S. III. et al.* Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma, *Pediatrics*, 1988, 82:863.

Динамика качественно-количественных изменений фосфолипидов в крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности терапевтической эффективности сверхнизких доз тиосульфата натрия на этом фоне

А.В. Мелкумян

*Институт молекулярной биологии НАН РА
0014, Ереван, ул. Асратяна, 7*

Ключевые слова: фосфолипиды, гипоксический синдром, тиосульфат натрия

Гипоксический синдром (ГС) у новорожденных является серьезной угрозой развития неизбежных осложнений различного профиля в развивающемся организме в виде расстройств процессов тканевого метаболизма, ответственных за бесперебойность функционирования многочисленных жизненно важных, главным образом энергогенерирующих, систем.

С целью предотвращения формирования отмеченных срывов усилия исследователей медико-биологического профиля концентрируются на поиске максимально эффективных подходов по нивелированию дефицита природных источников энергии и мобилизации возможных компенсаторно-приспособительных механизмов в качестве дополнительных энергогенерирующих субстратов. В роли последних признанными считаются липиды различных категорий, выступающие в качестве дополнительных поставщиков энергии, выделяющейся в результате окислительного разрушения этих соединений и обильно используемой в реализации многочисленных эндотермических жизненно важных процессов биологических систем организма. С отмеченной точки зрения особый интерес представляют фосфолипиды нейтральной (НФЛ) и кислой (КФЛ) природы, как соединения, участвующие в структурно-функциональной организации и метаболической активности указанных живых образований.

С этой целью при ГС новорожденных критических ситуаций как неизбежных осложнений следует прибегать к неотложным мерам по поддержанию филогенетически запрограммирован-

ного в норме стабильного статуса ФЛ-ФЛ соотношений как неотступного условия в обеспечении физиологически приемлемого уровня клеточной активности [11,12,21,22].

Материал и методы

Исследования проводили на 86 пробах крови новорожденных с ГС, стабилизированных оксалатом в объемных соотношениях 9:1 и фракционированных центрифугированием (6000 об/мин в течение 15 мин) с целью получения плазмы и эритроцитарной массы. Изоляцию мембран эритроцитов (МЭ) осуществляли методом осмотического шока эритроцитов на холоду с последующим центрифугированием [25]. Экстракцию ФЛ из полученных фракций крови производили по Фолчу [24], а их разделение с помощью одномерной восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля на пластинках "МЕРК" (Германия) в системе растворителей хлороформ : метанол : аммиак в объемных соотношениях 65:35:5. Количество отдельных фракций ФЛ выражали в мкг липидного фосфора как продукта их минерализации в смеси концентрированной соляной и азотной кислот при 180-200 °С (в песочной бане) с расчетом их на мг белка исследуемого материала [26].

Результаты и обсуждение

Согласно результатам исследований, отраженным в табл. 1, ГС новорожденных характеризуется чувствительными отклонениями качественно-

количественного состава ФЛ в цельной крови, вызванным значительным повышением функциональной активности соответствующих ферментативных систем, преимущественно фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2), катализирующих реакции взаимопревращений и деградации ФЛ. Анализ полученного материала свидетельствует о количественном уменьшении в цельной крови новорожденных с ГС сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилсеринов (ФС), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) при параллельно развивающемся возрастании уровня лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), монофосфоинозитидов (МФИ), фосфатидных кислот (ФК) и кардиолипидов (КЛ). Отмеченные сдвиги значительным образом отражаются на сумме НФЛ (СФМ+ФХ+ФЭ+ЛФХ) и сумме КФЛ (МФИ+ФС+ФК+КЛ), что в целом существенным образом отражается на коэффициенте (К) СНФЛ/СКФЛ и сумме всех ФЛ (СФЛ). Благодаря этому происходят значительные изменения активности ФЛ-зависимых ферментных систем, ответственных за обеспечение физиологических норм регуляторных систем клеточной активности [19,20].

Примечательно совпадение ГС у новорожденных детей с ярко выраженным возрастанием в цельной крови уровня СФМ и ЛФХ, которым, согласно указаниям научной литературы последних лет, придается важное значение в стимулировании иммунологической функции организма [1-5,20]. Закономерности, прослеженные в изменениях качественно-количественного состава ФЛ цельной крови новорожденных с ГС, нашли свое полное подтверждение на примере МЭ. Как в предыдущем, так и данном случае особого внимания заслуживает специфика количественных сдвигов ЛФХ, приводящая к чрезмерно высокому выходу указанных соединений в МЭ новорожденных с ГС, преобладающему над таковым практически здоровых детей более чем в 2,5 раза. Отмеченные сдвиги характеризуются одновременно проявляющимся чувствительным понижением в МЭ новорожденных уровня ФС, принимающих активное участие в реакциях окислительного фосфорилирования и процессах тканевого дыхания [7-10,23]. В качестве компенсаторного подключения в данном случае выступает количественное возрастание уровня ФК и КЛ,

Таблица 1

Качественно-количественные изменения фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/мг белка) в цельной крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности корригирующего действия сверхнизких доз (10^{-12} М) тиосульфата натрия

Показатели	Здоровые	% от СФЛ	Больные	% от СФЛ	% разницы от контроля	ТСН 10^{-12} М	% от СФЛ	% разницы от контроля
Лизофосфатидилхолины	4,83 ± 0,23	8,28	9,89 ± 0,24*	19,48	+104,76	7,08 ± 0,25	11,83	+46,58
Монофосфоинозитиды	2,89 ± 0,15	4,95	7,78 ± 0,17*	15,32	+169,20	3,73 ± 0,17	6,23	+29,08
Сфингомиелины	10,42 ± 0,47	17,86	5,84 ± 0,39*	11,50	-43,95	10,83 ± 0,41	18,10	+3,93
Фосфатидилхолины	19,81 ± 0,67	33,96	9,21 ± 0,59*	18,14	-46,49	18,96 ± 0,63	31,69	-4,29
Фосфатидилсерины	9,99 ± 0,29	17,12	6,09 ± 0,27*	11,99	-39,04	9,33 ± 0,27	15,59	-6,61
Фосфатидилэтаноламины	7,12 ± 0,17	12,20	5,66 ± 0,19*	11,15	-20,51	6,89 ± 0,15	11,52	-3,23
Фосфатидные кислоты	1,29 ± 0,16	2,21	3,08 ± 0,17*	6,07	+138,75	1,25 ± 0,17	2,09	-3,10
Кардиолипиды	1,99 ± 0,19	3,41	3,23 ± 0,19*	6,36	+62,31	1,76 ± 0,18	2,94	-11,60
Сумма НФЛ (СНФЛ)	16,16 ± 0,61	72,30	30,60 ± 1,59**	60,26	-27,45	43,76 ± 1,11	73,14	+3,75
Сумма КФЛ (СКФЛ)	58,34 ± 0,97	27,70	20,18 ± 0,55*	39,74	+24,88	16,07 ± 0,69	26,86	-0,56
Сумма всех ФЛ (СФЛ)	51,7 ± 0,59		50,78 ± 0,93*		-12,96	59,83 ± 0,954		+2,55
К СНФЛ/СКФЛ	2,61		1,45*		-41,77	2,72		+8,80

Примечание. n=89; * P<0.001; ** P<0,01; без обозначений расхождения статистически не достоверны; + и - отражают положительные и отрицательные отклонения в % от контрольных (здоровых) показателей

характеризующиеся своим прямым участием в реакциях тканевого дыхания особенно при экстремальных необычных условиях существования организма. Что касается установленного однонаправленного уменьшения в МЭ новорожденных с ГС количественного содержания ФС, ФЭ и ФХ, сопровождающегося одновременно проявляющимся чувствительным возрастанием уровня ЛФХ, то этот феномен заслуживает специального обстоятельного изучения и соответствующей оценки. Известно, что в нормально метаболизирующих тканях указанная триада ФЛ принимает деятельное участие в обеспечении физиологического статуса активности данной биологической системы. В последнем существенное значение придается филогенетически запрограммированному взаимопереходу указанных соединений, осуществляющемуся благодаря поэтапному декарбоксилированию первых с превращением их в ФЭ, интенсивно метилирующихся и трансформирующихся в ФХ, которые, как отмечалось, в результате деацелирования под действием ФЛазы A_2 способствуют наращиванию концентрации ЛФХ. Таким образом, чрезмерно высокое содержание ЛФХ в цельной крови, и

особенно в МЭ, в условиях изученной патологии свидетельствует о невторостепенном значении этого феномена, имеющего, по всей вероятности, определенное отношение к формированию определенных звеньев компенсаторных механизмов активно подключающихся в комплекс антистрессорных реакций при ГС. Подобная постановка вопроса становится наиболее очевидной при изучении особенностей действия тиосульфата натрия (ТСН) как признанного физиологически активного соединения антиоксидантного действия и мощного синергиста альфа-токоферола как главного действующего начала в эндогенной системе антирадикальной защиты клетки. Предварительно проведенная сравнительная оценка степени выраженности терапевтической эффективности трех испытанных нами сверхнизких доз ТСН – 10^{-6} М, 10^{-9} М, 10^{-12} М остановила наш выбор на последней, оказавшейся наиболее результативной в упорядочении расстроенных сторон метаболизма ФЛ как в цельной крови, так и особенно в МЭ. Как явствует из данных по изучению качественно-количественных отклонений различных категорий ФЛ, отраженных в табл. 2, отмечается под действием двух

Таблица 2

Качественно-количественные изменения фосфолипидов (в мкг липидного фосфора/мг белка) в мембранах эритроцитов крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности корректирующего действия сверхнизких доз (10^{-12} М) тиосульфата натрия

Показатели	Здоровые	% от СФЛ	Больные	% от СФЛ	% разницы от контроля	ТСН 10^{-12} М	% от СФЛ	% разницы от контроля
Лизофосфатидилхолины	$1,97 \pm 0,21$	4,55	$6,99 \pm 0,23^*$	18,56	+254,82	$6,05 \pm 0,23$	13,20	+207,11
Монофосфоинозитиды	$2,07 \pm 0,16$	4,78	$8,02 \pm 0,17^*$	21,30	+287,44	$1,84 \pm 0,11$	4,02	-11,00
Сфингомиелины	$9,81 \pm 0,43$	22,66	$3,89 \pm 0,37^*$	10,33	-60,30	$9,29 \pm 0,37$	20,27	-5,30
Фосфатидилхолины	$15,93 \pm 0,51$	36,79	$6,99 \pm 0,51^*$	18,56	-81,60	$15,88 \pm 0,48$	34,66	-0,30
Фосфатидилсерины	$7,02 \pm 0,23$	16,21	$4,28 \pm 0,20^*$	11,36	-39,30	$6,81 \pm 0,17$	14,86	-3,00
Фосфатидилэтаноламыны	$3,97 \pm 0,16$	9,17	$2,83 \pm 0,14^*$	7,51	-28,30	$3,59 \pm 0,13$	7,84	-9,60
Фосфатидные кислоты	$1,12 \pm 0,13$	2,59	$1,74 \pm 0,15^*$	4,62	+55,36	$1,07 \pm 0,15$	2,34	-4,50
Кардиолипиды	$1,41 \pm 0,15$	3,26	$2,89 \pm 0,13^*$	7,67	+104,97	$1,29 \pm 0,13$	2,82	-8,50
Сумма НФЛ (СНФЛ)	$31,68 \pm 0,93$	73,16	$20,70 \pm 0,93^*$	54,97	-34,70	$34,81 \pm 0,97$	75,95	+9,90
Сумма КФЛ (СКФЛ)	$11,62 \pm 0,49$	26,84	$16,96 \pm 0,49^*$	45,03	+45,96	$11,01 \pm 0,51$	24,03	-5,25
Сумма всех ФЛ (СФЛ)	$43,30 \pm 0,91$		$37,66 \pm 0,89^*$		-3,03	$45,82 \pm 0,95$		+5,82
К СНФЛ/СКФЛ	2,87		1,64		-42,86			+19,85

Примечание. n=89; обозначения те же, что и в табл. 1

первых сверхнизких концентраций ТСН явная тенденция к корригированию уровней всех изученных фракций ФЛ, однако они продолжают различаться статистически достоверно от одноименных показателей в контроле. Испытание же ТСН в концентрации 10^{-12} М оказывается наиболее эффективным и характеризуется восстановлением количественного содержания всех фракций ФЛ за исключением ЛФХ, содержание которых в результате наших многочисленных наблюдений под действием указанной концентрации ТСН упорно поддерживается на грани, статистически достоверно доминирующей над верхней границей нормы.

Этот факт полностью согласуется с обсуждениями Годиного собрания Нью-Йоркской АН 2000 г., посвященными интерпретации роли лизофосфолипидов (следовательно и ЛФХ) в биологии и патологической физиологии.

Полученные результаты нуждаются в специальном исследовании с целью выявления особенностей участия ЛФХ в конкретных звеньях метаболических процессов, обуславливающих биологическую суть компенсаторно-приспособительных реакций организма, особенно в необычных для него условиях существования.

Поступила 04.07.07

Ֆոսֆոլիպիդների որակաքանակակն տեղաշարժերը հիպօքսիկ համախտանիշով նորածինների արյան մեջ և այդ պայմաններում նատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր քանակների քերասկոտիկ արդյունավետության առանձնահատկությունները

Հ.Վ. Մելքումյան

Նորածինների հիպօքսիկ համախտանիշով բնորոշվում է լուրջ բարդությունների առաջացմամբ, որոնք մասնավորապես արտահայտվում են տարբեր կենսաքանակական համակարգերում ֆոսֆոլիպիդների որակաքանակական հարաբերակցության խախտումներով: Վերջիններս բնութագրվում են ֆոսֆոլիպիդների դեպոզիտացման պրոցեսների, ինչպես նաև լիպիդների ազատ ուղիկալային ռեակցիաների վաղ արտահայտված ակտիվացմամբ: Այս ամենը բնութագրվում է լիզոֆոսֆատիդիլ- խոլինների և փալիդային գերօքսիդների՝ գլխավորապես մալոնային դիալդեհիդի բարձր քանակների առա-

ջացմամբ՝ մի բան, որ ունի չափազանց վտանգավոր թաղանթատրոսիկ և թաղանթալիտիկ ազդեցություն: Նատրիումի թիոսուլֆատի գերցածր դոզաների (10^{-6} М, 10^{-9} М, 10^{-12} М) օգտագործման հետևանքով արձանագրվում է ֆոսֆոլիպիդային փոխանակության վերը նշված խախտումների կանոնավորում: Դա վկայում է օգտագործված ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացության գերցածր քանակների բացառիկ արդյունավետության մասին և ենթադրում է օգտագործված մեթոդի լայնածավալ կիրառման հնարավորությունը նորածինների հիպօքսիկ համախտանիշի պայմաններում:

Dynamics of phospholipids qualitative-quantitative changes in the blood of newborns with hypoxic syndrome and peculiarities of therapeutical effectiveness of sodium thiosulphate ultra low concentrations in these conditions

A.V. Melkumyan

Hypoxia of newborns is characterized by very serious complications, as disturbances of phospholipids-phospholipid interrelations, particularly in erythrocyte membranes. These changes are accompanied by simultaneous activation of lysophosphatidil cholines formation and free radical peroxidation of lipids with parallel increase in malonic dialdehyde concentration,

which has a membranotoxic, membranolytic properties. Using of sodium thiosulphate ultra low doses (10^{-6} М, 10^{-9} М, 10^{-12} М) leads to normalization of abnormalities mentioned. The data obtained show the therapeutical effectiveness of sodium thiosulphate ultra low doses in clinics of newborn's hypoxic stress.

Литература

1. Агабян А.С., Давтян О.Я., Багдасарян А.А. и др. Влияние кальциевых форм РНК на развитие опухолевого процесса. Докл. НАН РА, 1989а, т.88, 1, с.31-34.
2. Агабян А.С., Рухкян Л.А., Захарян Р.А. Подавление размножения ретровируса MuLV препаратами Са-до-РНК и Са-низкомолекулярной РНК из дрожжей. Докл. НАН РА, 1989б, т.88, 2, с.93-96.
3. Агабян А.С., Назаров Л.У., Базилян А.Р. и др. До-РНК как фактор, стимулирующий регенеративные и репаративные процессы в раневых тканях. Докл. НАН РА, 1993, т.94, 3, с.173-177.
4. Агабян А.С., Агаверян А.М., Давтян О.Я., Макарян А.П., Акопян А.С., Карагезян К.Г. Применение низкомолекулярной РНК для профилактики послеоперационных осложнений. Докл. НАН РА, 1997, т.98, 2, с.166-169.
5. Агабян А.С., Туманян М.А., Захарян Р.А. Стимуляция восстановительных процессов при экспериментальном гепатите. Докл. НАН РА, 1998, т.98, 4, с.363-365.
6. Агабян А.С., Агаверян А.М., Казарян А.В. К вопросу профилактики развития послеоперационных рецидивов и метастазов у больных колоректальным раком. Сб. науч. трудов, посв. 70-летию ЕРГМУ. Ереван, 2000, с.59-61.
7. Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощапов А.Н., Молочкина Е.М., Хохлов А.П. Мембранные липиды как переносчики информации. В кн.: Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982а, с.74-83.
8. Бурлакова Е.Б., Джалябова М.И., Гвахария В.О., Глуценко Н.Н., Молочкина Е.М., Штолько В.Н. Влияние липидов мембран на активность ферментов. В кн.: Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982б, с.113-140.
9. Бурлакова Е.Б. Действие фензана и экзогенного ацетилхолина на ацетилхолинэстеразу и систему липидной пероксидации в мембранах клеток головного мозга. Рос. хим. журнал, 1999а, т. XLIII, 5, с.63-71.
10. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности. Рос. хим. журнал, 1999б, т. XLIII, 5, с.3-11.
11. Дворкин В.Я., Четвериков Д.А. Фосфоинозитиды в нервной системе. Успехи совр. биол., 1970, т. 70, 3(6), с.397-412.
12. Донченко Г.В., Кузьменко И.В., Коляденко Е.В., Чаговец Р.В. Содержание убихинона и витамина Е в тканях крыс при экспериментальном очаговом миокардите и гипоксической гипоксии. Бюл. exper. биол. и мед., 1982, т.94, 3, с.36-38.
13. Дятловицкая Э.В. Липидпереносящие белки нормальных и опухолевых клеток. 3 Всесоюз. симп. "Структура, биосинтез и превращения липидов в организме животного и человека. Тез. докл., Л., 1978, с.8.
14. Дятловицкая Э.В. Влияние ганглиозидов плаценты на бласттрансформацию и Т-супрессорную активность лимфоцитов человека. Иммунология, 1990, т. 14, 1, с. 27-79.
15. Дятловицкая Э.В. Ганглиозиды GM₂ и GD₂ в опухолях желудка и молочной железы человека. Биохимия, 1991, т. 56, 4, с. 560-564.
16. Дятловицкая Э.В. Сфинголипиды и злокачественный рост. Биохимия, 1995, т.60, 6, с.843-850.
17. Дятловицкая Э.В., Андреасян Г.О., Малых Я.Н., Рылова С.Н. Шеддинг ганглиозидов и изменение биосинтеза церамидов в опухолях яичника человека. Биохимия, 1997, т.62, с.651-656.
18. Едоян А.Р., Овакимян С.С., Амцхиян Л.Т., Васильян А.В., Овсепян Л.М., Карян Ш.С., Едоян Л.В., Карагезян К.Г. Комбинированная антиоксидантотерапия как эффективный регулятор нарушений тканевых процессов фосфолипидного метаболизма при сахарном диабете в эксперименте. International Journal on Immunorehabilitation. 2003, v.5, 1, p.87. Abstr. № 123.
19. Карагезян М.К., Овсепян Л.М., Овакимян С.С., Баяджян А.С., Осипян Л.Л., Карагезян К.Г. Молекулярный механизм токсического действия микотоксина зеараленона на метаболизм фосфолипидов, процессы перекисообразования в мембранах митохондрий головного мозга и эритроцитов, резистентность последних к перекисному гемолизу у белых крыс и эффекты тиосульфата на этом фоне. ДАН СССР, 1995, т.41, 3, с.408-411.
20. Карагезян М.К. Изучение молекулярных механизмов токсических эффектов микотоксина зеараленона. Дис... канд. биол. наук. Ереван, 1997.
21. Крепс Е.М. Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира. В кн.: XXII Баховские чтения. Л., 1967.
22. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
23. Скулачев В.П. Трансформация энергии в биомембранах. М., 1972.
24. Folch J., Lees M., Sloane-Stenley G.H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem., 1957, v. 226, p. 497-509.
25. Limber G.R., Davie R.F., Haker A.M.S. Acrylamide gel electrophoresis studies of human erythrocyte membrane. Blood, 1970, v. 36, 2, p.111-118.
26. Lowry O.H., Rosebrough N.G., Farr A.L., Randall R.G. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, v.193, p.265-275.

Հակաբիոտիկների ընտրությունը գլխուղեղի թարախաօջախային ախտահարումների բուժման ժամանակ

Կ.Մ. Նահապետյան, Դ.Ա. Պատրիկյան, Ռ.Վ. Ֆանարջյան

ԵՊԲՀ նյարդավիրաբուժության կուրս, «Արմենիա» ՀԲԿ, նյարդավիրաբուժական բաժանմունք 0073, Երևան, Մարգարյան 6

Բանալի բառեր. գլխուղեղի թարախաօջախային ախտահարում, գլխուղեղի թարախակույտ, գլխուղեղի էմպիեմա, կոնսերվատիվ բուժում, հակաբիոտիկային թերապիա, հակաբիոտիկոգրամմա, բակտերիաբանական հետազոտություն

Գլխուղեղի թարախաօջախային ախտահարումները (ԳԹՕՍ), որոնք տվյալ հետազոտության մեջ դիտարկվում են երկու խմբերով՝ գլխուղեղի թարախակույտեր (ԳԹ) և գլխուղեղի էմպիեմաներ (ԳԷ), համարվում են համեմատաբար հազվադեպ հանդիպող ներգանգային հիվանդություններ, ըստ տարբեր հեղինակների, ալգամելով ներգանգային գոյացությունների 1-3%-ը (այլ տվյալներով՝ 2-5%)՝ կախված տվյալ բնակչության տնտեսական զարգացվածությունից, որտեղ իրագործվել է այդ հետազոտությունը [2,4]: Միայն ԱՄՆ-ում, օրինակ, տարեկան գրանցվում են 1500-2500 դեպքեր [2]:

Գլխուղեղի էմպիեմաներն համեմատաբար ավելի քիչ են հանդիպում (0,1-0,3%) (5): Հիվանդանում են ցանկացած տարիքում (հիվանդների միջին տարիքը 35-45 տարեկան) [4,5]: Հիվանդության անմիջական պատճառ են հանդիսանում օրգանիզմում առկա տարբեր սուր կամ քրոնիկ բորբոքային պրոցեսները: ԳԹՕՍ խիստ հաճախ հանդիսանում է բորբոքային հիվանդությունները, սրտի բնածին հիվանդությունները, մասնավորապես, սրտի պրայուտ արատները, գլխուղեղի թափանցող ճեղքավածքներն ու ՉԻԱՀ-ը, երբ կա իմունային պաշտպանության անբավարարություն, թթվածնով առաջին ցածր հագեցվածություն ու հիպոքսիա դրան ուղղակիորեն դեպի գանգի խոռոչ վարակի առաջացման նպաստավոր պայմաններ [1,3,6]:

Չնայած հակաբիոտիկների կիրառմանը՝ ԳԹՕՍ հանդիպման հաճախությունը չի փոխվել դեռևս անցած հարյուրամյակի կեսերից [8]: Հակառակ դրան, շնորհիվ անտիբիոտիկների

ներմուծման, ԳԹՕՍ մահացությունը 75-100%-ից նվազել է, կազմելով 15-25% ԳԹ-ի և 25-40% գլխուղեղի սուրբորայի էմպիեմայի դեպքում: Մահացությունը համեմատաբար ցածր է գլխուղեղի էպիդուրալ էմպիեմայի դեպքում [5]: Վերապրած հիվանդների կեսի մոտ մեկում են մնացորդային նյարդաբանական ախտանիշներ (հեմիպարեզ, աֆազիա, ատաքսիա), հաշմանդամություն՝ 45-50%, էպիլեպտոմի զարգացում բուժումից հետո՝ մինչև 27% :

ԳԹՕՍ զուտ կոնսերվատիվ բուժումն, որի կարևորագույն բաղադրիչն է հակամանրէայինը, ցուցվում է ԳԹ-ի վաղ պատիճավորման կամ ցերեքրիտի փուլում, բազմակի փոքր (2,5սմ) թարախակույտերի դեպքում, եթե չկա գլխուղեղի ներքին վտանգ՝ հակաբիոտիկների 7 օրվա կիրառության լավ արդյունքի դեպքում, երբ ներգանգային հիպերտենզիան մեծ չէ [4]: Միայն կոնսերվատիվ բուժում ցանկացած դեպքում սխալ է կազմակերպել ԳԷ-ների ժամանակ: Ընդհանրապես ինտենսիվ հակամանրէային բուժում պետք է սկսել ԳԹՕՍ ախտորոշման հաստատումից անմիջապես հետո: Վաղ ցերեքրիտի փուլում հակաբիոտիկային թերապիան կարող է լավացում ապահովել առանց վիրահատական միջամտության [7]: Հակաբիոտիկային թերապիան բուժման անհրաժեշտ բաղադրիչ է հանդիսանում նաև ԳԹՕՍ ցանկացած վիրահատական միջամտության ժամանակ: Օրգանիզմում հակամանրէային դեղամիջոցներ կարելի է ներմուծել միջնկանային, ներերակային ներարկումների ձևով, պերորալ կամ էնդոյուրալ: Չուտ կոնսերվատիվ բուժումը համարվում

է ոչ արդյունավետ, երբ երկու շաբաթվա ընթացքում ԳԹ-ը չափերով մեծանում է, տարածվում է փորորքի ուղղությամբ, բացասական տեղաշարժ է նկատվում նյարդաբանական ստատուսում, չափերը չեն փոխվում չորս շաբաթների ընթացքում [4,5]:

Հետազոտության նպատակն էր «Արմենիա» ՀԲԿ 1993-2007թթ. բուժված ԳԹՕԱ-ով 56 հիվանդների կլինիկական դիտարկումների վերլուծության հիման վրա մշակել հակաբիոտիկային թերապիայի առավել արդյունավետ մարտավարություն: Այդ իմաստով կարևորվում է հակաբիոտիկային թերապիայի սկսվելու ժամկետների, օրգանիզմ հակամանրէային դեղամիջոցի ներմուծման ձևի, տարբեր հակաբիոտիկների համակցումների ու կիրառության տևողության օպտիմալ ցուցանիշների ընտրությունը:

Նյութը և մեթոդները

Աշխատանքը հիմնված է «Արմենիա» ՀԲԿ նյարդավիրաբուժական, ԼՕՌ, նյարդային հիվանդությունների ու վերականգնման բաժանմունքներում 1993-2007թթ. բուժված ԳԹՕԱ-ով 56 անձանց կլինիկական դիտարկումների և հիվանդության պատմությունների հիման վրա: Հիվանդներից 39-ը ունեցել են ԳԹ, 17-ը՝ ԳԷ: Հիվանդների միջին տարիքը ԳԹ-ի դեպքում կազմել է 40,4, իսկ ԳԷ-ի դեպքում՝ 22,3 տարեկան: Արական և իգական սեռերի հարաբերակցությունը եղել է 41:15: Նյարդավիրաբուժական տեսանկյունից միայն կոնսերվատիվ բուժում ստացել են 7 հիվանդներ, որոնցից հինգի նկատմամբ՝ ԼՕՌ արմատական վիրահատություններ էախմեզոտիմպանիտների, հեմիսինուսիտների և պանսինուսիտների կապակցությամբ՝ ուղղված վարակի առաջնային օջախի վերացմանը: Հիվանդներից մեկը հակաբիոտիկ ընդհանրապես չի ստացել սխալ ախտորոշման պատճառով: Նյարդավիրաբուժական միջամտության չենթարկված ու կոնսերվատիվ բուժում ստացած 7 հիվանդներից 3-ը մահացել են, մեկը՝ դուրս է գրվել առանց վիճակի բարելավման, 3-ը՝ լավացմամբ: Բոլոր դեպքերում հակաբիոտիկային թերապիան սկսվել է հիվանդության ախտորոշման հաստատման կամ, նույնիսկ, կասկածի պահից ու, սովորաբար, շարունակվել ինչպես վաղ հետվիրահատական շրջանում, այնպես էլ վիրահատությունից հետո 3-6 շաբաթների ընթացքում՝ կախված բակտերիա-

բանական հետազոտության տվյալներից, հիվանդության կլինիկական ընթացքից, նյարդաբանական ստատուսից: Առաջնային օջախից կամ զանգի խոռոչից վերցված նյութի բակտերիաբանական հետազոտություն կատարվել է դեպքերի մեծ մասում (42 դեպք 56-ից): Ընդհանուր առմամբ 42 հիվանդների կատարվել են 64 բակտերիաբանական հետազոտություններ: Առաջնային ձևով կատարված բակտերիաբանական հետազոտության ժամանակ մանրէների աճ նկատվել է ընդամենը 17 դեպքերում: Հետևաբար անտիբիոտիկոգրամայի տվյալներ կան ընդամենը 17 հիվանդների վերաբերյալ: Բակտերիաբանական հետազոտությամբ մանրէ չհայտնաբերած ու ընդհանրապես բակտերիաբանական հետազոտություն չանցկացված դեպքերում հակաբիոտիկների ընտրությունը կատարվել է՝ ելնելով նրանց ազդեցության սպեկտրի բնութագրերից:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Բակտերիաբանական հետազոտության են ենթարկվել 56 հիվանդներից 42-ը: Ընդհանուր առմամբ այդ հիվանդների նկատմամբ կատարվել են 64 բակտերիաբանական հետազոտություններ (ներառյալ նաև առաջնային օջախից վերցված նյութի ու դրենավորման տևողության որոշման նպատակով կատարվող հետազոտությունները): Չհետազոտված 14 հիվանդներից 3-ը մահացել են՝ առանց վիրահատական միջամտության ենթարկվելու, 2-ը՝ մահացել են վիրահատությունից մի քանի օրանց, 2-ը ընդհանրապես նյարդավիրաբուժական միջամտության չենթարկվելով, դուրս են գրվել լավացմամբ, 7 հիվանդների նկատմամբ բակտերիաբանական հետազոտություն հնարավոր չի եղել կազմակերպել տարբեր տեխնիկական պատճառներով: Հետազոտված 42 հիվանդներից 25-ի դեպքում բակտերիաբանական հետազոտությամբ որևէ հարուցիչ չի հայտնաբերվել: Նշված բոլոր հիվանդներն էլ մինչ բակտերիաբանական հետազոտության կազմակերպումը տարբեր տևողության հակաբիոտիկային թերապիայի կուրս են ստացել և այսփաստը հնարավոր է բացատրել միայն մանրէների վրա հակաբիոտիկների թողած բակտերիոստատիկ ազդեցությամբ: Իհարկե, չի բացառվում և բակտերիաբանական հետազոտության կազմակերպման որոշ նրբությունների

անտեսման համգամանքն ախտորոշիչ ծառայության կողմից: Արտասահմանյան աղբյուրներում այդ ցուցանիշը մոտավորապես 25-30% է, իսկ այլ տվյալներով՝ մինչև 45-50%: Մեր աշխատանքում «ստերիլ» թարախի տոկոսային մասնաբաժինը կազմել է 59.8%, ինչը գերազանցում է վերը նշված տվյալները: 17 հիվանդներից 9-ի մոտ (53%) հայտնաբերվել է խառը միկրոֆլորա, որից երկու դեպքերում միաժամանակ հայտնաբերվել են ախտահարույց սունկ և բակտերիա: 8 դեպքերում (47%) հայտնաբերվել են մեկական հարուցիչներ: Ավելի հաճախ գաղութ են առաջացրել *Staphylococcus epidermidis*, *Protea mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus milleri*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* հարուցիչները: Մեկական դեպքում հայտնաբերվել է *Streptococcus pneumoniae*, *Protea morgani*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Cryptococcus species*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*:

Հետվնասվածքային թարախակույտերին առավելապես բնորոշ են ստաֆիլոկոկային ինֆեկցիաները, խրոնիկական կամ սուր օտիտները՝

ընդ՝ սնկերը, էնտերոկոկը և անաերոբ ստրեպտոկոկերը:

Խառը միկրոֆլորայով 9 հիվանդներից 3-ը մահացել են, մեկը՝ դուրս գրվել վատացմամբ՝ հարազատների պնդմամբ, մյուսը՝ անփութիւս, 4-ն էլ՝ լավացմամբ: Մեկ հարուցիչ ունեցող հիվանդներից մեկը մահացել է, 2-ը դուրս են գրվել անփութիւս, 5-ը՝ լավացմամբ: Այսպիսով, նույնիսկ առանց վիճակագրական վերլուծության, ակնհայտ է, որ խառը միկրոֆլորայի դեպքում հիվանդության ելքը համեմատաբար ավելի անբարենպաստ է: Հակաբիոտիկոգրամայում հիմնականում դիտարկվել են այն հակաբիոտիկների ազդեցությունները, որոնք եղել են հիվանդանոցի դեղատանը: Հիվանդների մեծ մասը ստացել են երկու և ավելի տեսակի հակաբիոտիկներ ու հակասնկային դեղամիջոցներ (միջին հաշվով յուրաքանչյուր հիվանդ ստացել է մոտ 3 տեսակի հակամանրէային ու հակասնկային դեղամիջոցներ): Դեպքերի մեծ մասում բարձր զգայնություն է գրանցվել ամիկացինի, ռիֆամպինի, ցիպրոֆլոքսացինի ու առաջին և երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների նկատմամբ (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Երկու և ավել դեպքերում հայտնաբերված հարուցիչների հակաբիոտիկային զգայնությունը

Հարուցիչ	Հակաբիոտիկ		
	բարձր զգայնություն	ցածր զգայնություն	կայունություն
<i>Staph. aureus</i>	ամիկացին վանկոմիցին ռիֆամպին	ցեֆազոլին պենիցիլին	ամպիցիլին օքսացիլին սպրեպտոմիցին
<i>E. coli</i>	ցեֆազոլին ցեֆտրիաքսոն	գենտամիցին ամպիցիլին	ռիֆամպին պենիցիլին
<i>Enterococcus</i>	ուևազին ցեֆտրիաքսոն	օլեանդոմիցին գենտամիցին	օքսացիլին պենիցիլին դոքսիցիլին
<i>Strept. milleri</i>	ֆորտում ամիկացին	պենիցիլին ցիպրոֆլոքսացին ռիֆամպին	կանամիցին կլաֆորան ուևազին
<i>Staph. epidermidis</i>	ցեֆտրիաքսոն դարդում	ֆորտում կլաֆորան լնոմիցետին	տոբրամիցին կեֆզոլ երիթրոմիցին
<i>Protea mirabilis</i>	ստրեպտոմիցին ցիպրոֆլոքսացին	նեոմիցին դարդում գենտամիցին	ցեֆազոլին պենիցիլին ռիֆամպին
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ամիկացին ցիպրոֆլոքսացին ռիֆամպին	լինկոմիցին տետրացիկլին լնոմիցետին	ուևազին գենտամիցին ցեֆազոլին

Այդ է վկայում նաև ընդհանրապես ԳԹՕՄ-ի ժամանակ կիրառված հակաբիո-

տիկների արդյունավետության վերլուծությունը (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Հակաբիոտիկների արդյունավետության ընդհանուր գնահատումը
ԳԹՕՄ-ների ժամանակ ($X^2 = 18,8$ ($p < 0,0001$))

Հակաբիոտիկ	Հիվանդներ (n)	Հիվանդության ելքը, բաց. թիվ, %		
		լավացում կամ առողջացում	անփոփոխ կամ վատացում	մահ
Պենիցիլին	15	9 60,0 ± 13,0	3 20,0 ± 10,0	3 20,0 ± 10,0
Գենտամիցին	8	4 50,0 ± 18,0	2 25,0 ± 15,0	2 25,0 ± 15,0
Ունազին	5	3 60,0 ± 22,0	1 20,0 ± 17,0	1 20,0 ± 18,0
Բխեսպտոլ	12	6 50,0 ± 14,0	3 25,0 ± 13,0	3 25,0 ± 13,0
Ռիֆամպիցին	8	5 62,5 ± 17,0	2 25,0 ± 15,0	1 12,5 ± 12,0
Ցիպրոֆլոքսացին	8	5 62,5 ± 17,0	2 25,0 ± 15,0	1 12,5 ± 12,0
Ցեֆազոլին	11	8 72,7 ± 13,0	2 18,2 ± 12,0	1 9,1 ± 8,7
Կլաֆորան	10	7 70,0 ± 14,0	2 20,0 ± 13,0	1 10,0 ± 9,5
Ֆորտում	14	12 85,7 ± 9,4	1 7,1 ± 6,9	1 7,1 ± 6,9
Դարդում	11	10 90,9 ± 8,7	0	1 9,1 ± 8,7
Ցեֆտրիաքսոն	9	8 88,9 ± 10,0	1 11,1 ± 10,0	0
Ամիկացին	6	5 83,3 ± 15,0	0	1 16,7 ± 15,0
Մետրոնիդազոլ	35	28 80,0 ± 6,8	2 5,7 ± 3,9	5 14,3 ± 5,9
Նիստատին	27	19 70,4 ± 8,8	3 11,1 ± 6,0	5 18,5 ± 7,5
Նիգոքալ	13	11 84,6 ± 10,0	1 7,7 ± 7,4	1 7,7 ± 7,4

Հակաբիոտիկային քերապիան սկսվել է հիվանդության ախտորոշումից ամփոփապես հետո ու շարունակվել կլինիկական նշանների մեղմացումից հետո ևս 2-4 շաբաթների ընթացքում՝ կախված մանրէաբանական հետազոտության տվյալներից և արյան ընդհանուր անալիզում ԷՆԱ-ի ու լեյկոցիտների քանակական ցուցանիշների կանոնավորումից: Օրգանիզմ հակաբիոտիկները ներմուծվել են ինչպես միջնկանային ու ներերակային ներարկումների

ձևով, այնպես էլ՝ պերիտոնալ և էնդոլյումբալ:

Տվյալներից երևում է, որ առավել արդյունավետ է մետրոնիդազոլի և ցեֆալոսպորինների համակցված կիրառումը:

Եզրակացություն.

1. Բակտերիաբանական հետազոտությամբ մեծ տոկոս դիպքերում որևէ հարուցիչ չի հայտնաբերվում (մոտ 60%) և հակաբիոտիկոգրամ-

մայի բացակայության պայմաններում մման դեպքերում ցուցվում է մետրոնիդազոլի և երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների համակցված կիրառումը:

2. Խառը միկրոֆլորայի դեպքերը գերակշռում են մեկ հարուցիչ պայմանավորված հիվանդու-

թյան դեպքերին և առավել վատ ելք են կանխատեսում:

3. ԳԹՕԱ-ի դեպքում քարախի «ստերիլ» լինելն էականորեն չի անդադարեցնում բուժման արդյունավետության վրա:

Поступила 1.06.07

Выбор антибиотиков при лечении гнойно-очаговых поражений головного мозга

К.М.Напетян, Д.А. Патрикан, Р.В.Фанарджян

Материалом для настоящего исследования послужили 56 больных с гнойно-очаговыми поражениями головного мозга, находящихся на лечении в РМЦ «Армения» с 1993 по 2007 гг. 42 больным было произведено бактериологическое исследование гнойного содержимого. В большинстве

случаев микрофлора не была обнаружена. Неблагоприятный исход болезни наблюдался в основном при смешанной микрофлоре. В случаях отсутствия роста микробов наиболее результативным оказалось сочетание метронидазола с цефалоспорином третьего поколения.

Choice of antibiotics in treatment of purulent-focal lesions of brain

K.M.Nahapetyan, D.A. Patrikian, R.V.Fanardjyan

56 patients with purulent-focal lesions of brain, who underwent treatment in "Armenia" RMC from 1993 to 2007, have formed the material of the present study. In 42 patients the bacteriological study of the pus was performed. In most of the cases microflora was not

detected. Unfavorable outcomes were observed basically in cases with mixed microflora. In case of absence of growth of microbes most successful appeared to be the combination of metronidazole with cephalosporinum of the third generation.

Գրականություն

1. Белобородов В.Б. Этиотропная терапия грибковых менингитов, Consilium Medicum, 2002, т. 4, 1, с. 38-42.
2. Воронкин В.Ф., Сергеев М.М. Актуальные вопросы научно-практической оториноларингологии. В сб.: Мат. конференции. Ставрополь, 1997, с.24-28.
3. Лысенко А.Я., Турьянов М.Х., Павловская М.В., Подольский В.М. Криптококкоз. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания. М., 1996, с. 401-416.
4. Протас Р.Н. Клиника, диагностика и лечение абсцессов головного мозга. Мед. новости, 2000, 1, с. 34-37.
5. Эхтибарли С.А. Клиника, диагностика и лечение нестрематических абсцессов головного мозга у больных различных возрастных групп. Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев, 1992.
6. Cabre P., Smadja D., Cabie A., Newton C.R. HTLV-I and HIV infections of the central nervous system in tropical areas, Ibid, 2000, 68, p. 550-557.
7. Patel K.S., Marks P.V. Management of focal intracranial infections: Is medical treatment better than surgery? Discussion of the issue of nonsurgical management, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1990; 53: 472.
8. Takeshita M., Kagawa M., Izawa M., Takakura K. Current treatment strategies and factors influencing outcome in patients with bacterial brain abscess, Acta Neuropathologica, 1998; 12: 140.

Динамика изменений психоэмоционального статуса у пациентов подросткового возраста, подвергшихся ортодонтическому лечению

М.Д. Худавердян, И.Э. Секоян, В.Г. Татинцян, Г.Ю. Тер-Погосян

*Кафедры терапевтической стоматологии и ортодонтии ЕрГМУ им. М. Герац
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, тревога, депрессия, агрессия

Характерными тенденциями современной клинической медицины являются прогрессирующий процесс дифференциации и формирования все более узких направлений и дисциплин, а также стремительный рост числа междисциплинарных исследований, обеспечивающих реализацию интегративного подхода, особенно при разработке актуальных проблем психосоматической патологии [1, 4, 5, 7]. Изучение особенностей психоэмоциональных расстройств у лиц с различными аномалиями лицевой области и, в частности, пациентов, подвергшихся ортодонтическим вмешательствам, их оценки с помощью современных стандартизированных методов приобретает важное значение в плане повышения эффективности лечения больных, уровня их качества жизни.

Цель работы – изучение особенностей изменений психоэмоциональной сферы у пациентов, подвергшихся ортодонтическому лечению.

Материал и методы

Исследования проводились на 30 пациентах подросткового возраста (12–16 лет) с различными аномалиями со стороны зубочелюстной системы, подвергшихся ортодонтическому лечению. В качестве контроля служили данные психологического тестирования, проведенного у 20 подростков-школьников. Исследования проведены в 3 репрезентативных группах:

I – пациенты с нарушениями в зубочелюстной системе, которые подверглись психотестированию до начала лечения;

II – пациенты, находящиеся в процессе ортодонтического лечения;

III – пациенты, завершившие курс ортодонтического лечения.

Для выполнения основных требований, определяющих адекватно проведенное исследование обеспечения корректности используемых психодиагностических методов, их валидности, максимальной объективизации степени сопоставимости показателей конечных результатов исследований у обследуемого контингента больных были использованы стандартизированные тесты, характеризующиеся своей адекватностью поставленным задачам, доступностью и приемлемостью, соответствием современным требованиям, предъявляемым к объективно-психологическим методам психодиагностических исследований.

Использованные психодиагностические методы в совокупности характеризуются следующими преимуществами: создают условия для сбора информации за относительно короткий промежуток времени; несут информационную нагрузку об индивидууме не в общих чертах, а о тех или иных его особенностях, информация поступает в форме позволяющей производить сравнительный качественный и количественный анализ. Достоверность результатов психодиагностических исследований была обеспечена также путем применения объективных психологических тестов, обладающих наименьшей вовлеченностью врача в процедуру психодиагностики и минимальным влиянием личности врача на результаты обследования пациента. Комплекс психодиагностических исследований включал в себя:

Spielberger Anxiety Questionnaire – шкала самооценки тревожности Спилберга, используемая для выявления уровня реактивной тревоги, характеризующей устойчивую склонность воспринимать широкий круг ситуаций как угрожающие. Шкала состоит из 40 утверждений, предъявляемых пациенту для оценки в качестве ответов. Уровень реактивной тревоги выражается в баллах [10].

Beck Depression Inventory – шкала депрессии Бека, используемая для оценки наличия и тяжести депрессии. Тест, пересмотренный в 1996г. [BDI-II] и приведенный в соответствие с критериями DSM-IV, состоит из 21 группы утверждений. Наличие депрессии устанавливается по количеству баллов [8,9].

Опросник враждебности и агрессии A. Buss & A. Durkee – шкала для определения уровня агрессии и враждебности, состоящая из 75 утверждений. Результаты тестирования выражаются в баллах, с одновременным выведением индексов враждебных и агрессивных реакций [3, 6]. Статистическая обработка проведена с помощью программ SPSS-13. "MINITAB 14 Demo" и STATISTICA 6.0. Использовали непарамет-

рический корреляционный анализ по Spearman и линейную регрессию по Pearson [2].

Результаты и обсуждение

Результаты исследований психоэмоционального статуса у лиц подросткового возраста, обратившихся за медицинской помощью по поводу проблем, связанных с нарушениями в зубочелюстной системе, проведенных с помощью стандартизированных опросников, позволили выявить следующие особенности. Психодиагностическое тестирование с помощью шкалы Спилберга позволило выявить, что у обследуемого контингента пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении, уровень реактивной тревоги, превышая значения, определяемые в контрольной группе (практически здоровые лица того же возраста), может быть охарактеризован как умеренно повышенный. Как свидетельствуют представленные данные, уровень реактивной тревоги продолжает оставаться несколько повышенным в процессе ортодонтического лечения и по его завершению (табл.1).

Таблица 1

Уровень реактивной тревоги у пациентов (по *Spielberger Anxiety Questionnaire*), подвергшихся ортодонтическому лечению

Группа	Исследуемые показатели					
	M	SD	N	Std.Err.	P	P ₁
Контрольная	23.9	2.82	20	0.632		
I	37.1	7.82	10	2.474	<0.05	
II	34.0	6.73	10	2.129	<0.05	P>0.05
III	32.5	7.51	10	2.372	<0.05	P>0.05

Примечание. M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; N – количество пациентов; Std.Err. – m; P – степень различий между контрольной группой и группой пациентов; P₁ – между показателями, полученными до (I), в динамике (II) и после лечения (III)

Принимая во внимание результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о высокой степени ассоциирования при психосоматической патологии повышенного уровня тревоги с депрессивной симптоматикой, а также учитывая, что аномалии со стороны зубочелюстной системы рассматриваются в качестве хро-

нического психотравмирующего стрессогенного фактора, пациентов обследовали с помощью шкалы депрессии Бека. Результаты количественной психометрии свидетельствуют, что среди обследованных пациентов случаев симптоматической (мягкой) депрессии или истинной депрессии не выявлено (табл.2).

Таблица 2

Депрессия у пациентов (по Beck Depression Inventory), подвергшихся ортодонтическому лечению

Группа	Исследуемые показатели					
	M	SD	N	Std.Err.	P	P ₁
Контрольная	2.6	2.52	20	0.563		
I	2.7	1.76	10	0.558	>0.05	
II	2.8	1.47	10	0.446	>0.05	P>0.05
III	3.7	2.71	10	0.856	>0.05	P>0.05

Примечание. Обозначения те же, что в табл.1

Как известно, психосоматическая патология характеризуется полиморфизмом клинических проявлений в виде лично-поведенческих изменений и манифестации патопсихологической симптоматики, среди которых существенная роль придается агрессивным и враждебным тенденциям. При анализе полученных данных заслуживает внимания тот факт, что при сравнении с контрольной группой у обследованных пациентов с зубочелюстной патологией из 8 шкал опросника агрессии и враждебности до начала ортодонтического лечения более высокий уровень выявлен лишь по шкале

косвенной агрессии ($M \pm SD$; 6.1 ± 1.66 против 4.7 ± 1.33 в контроле, $P < 0.05$). Как следует из представленных данных, указанный показатель снижается в процессе проведенного лечения (табл.3).

По данным корреляционного анализа, проведенного с целью изучения взаимосвязи между показателями реактивной тревоги и шкал, характеризующих уровень агрессии и враждебности, выявлена достаточно своеобразная картина как в случае использования непараметрического корреляционного анализа, так и линейной регрессии.

Таблица 3

Уровень агрессии и враждебности у пациентов (по A.Buss & A.Durkee), подвергшихся ортодонтическому лечению

Показатели	Исследуемые группы			
	контрольная	I	II	III
Физическая агрессия	4.3 ± 0.98	4.7 ± 1.63	5.3 ± 1.33	4.8 ± 1.75
Вербальная агрессия	6.5 ± 1.41	6.9 ± 1.37	7.0 ± 2.00	6.3 ± 0.94
Косвенная агрессия	4.7 ± 1.33	$6.1 \pm 1.66^*$	$3.8 \pm 1.98^{**}$	$4.4 \pm 0.51^{**}$
Раздражение	5.2 ± 1.12	5.7 ± 2.11	4.5 ± 1.71	5.8 ± 1.31
Обида	2.7 ± 1.08	3.0 ± 1.15	2.2 ± 1.31	3.4 ± 1.77
Подозрительность	5.2 ± 1.34	5.0 ± 1.49	4.6 ± 1.51	5.9 ± 1.85
Негативизм	2.7 ± 0.89	2.8 ± 0.91	2.7 ± 1.05	3.0 ± 1.05
Аутоагрессия	5.7 ± 1.51	6.0 ± 1.49	5.6 ± 1.64	6.5 ± 1.58
Индекс агрессивных реакций	21.2 ± 2.63	23.1 ± 3.56	23.0 ± 6.48	19.5 ± 1.21
Индекс враждебных реакций	7.9 ± 2.42	8.1 ± 2.38	6.0 ± 2.40	9.0 ± 2.58

* степень достоверности различий ($P < 0.05$) по сравнению с контрольной группой;

** степень достоверности различий ($P < 0.05$) между показателями, полученными до, в динамике и после лечения

Как следует из представленных данных, до начала лечения коэффициент ранговой корреляции Спирмана, отражающий взаимосвязь качественных признаков, средняя положительная связь (значения R от 0.3 до 0.7) выявлена между реактивной тревогой и негативизмом – 0.66, обидой – 0.45, подозрительностью – 0.42 и аутоагрессией (0.34). Средняя отрицательная корреляция обнаружена между реактивной тревогой и индексом агрессивных реакций (-0.57), косвенной агрессией (-0.43), вербальной агрессией (-0.41).

Примечательно, что в течение ортодонтиче-

ского лечения пациентов и по его завершению отмечается количественная и качественная трансформация выявленных корреляционных связей. В частности, в течение лечения подвергаются инверсии отрицательные корреляционные связи, ослабевают корреляционные связи реактивной тревоги с негативизмом и обидой, исчезает положительная корреляция с подозрительностью. После проведенного лечения наблюдается примерно аналогичная картина, за исключением шкалы аутоагрессии, где положительная связь сменяется отрицательной (табл.4).

Таблица 4

Корреляция реактивной тревоги с агрессией и враждебностью у пациентов, подвергшихся ортодонтическому лечению. Коэффициент ранговой корреляции по Spearman (r)

Показатели	До начала лечения	В течение лечения	После лечения
Физическая агрессия	- 0.37	0.24	0.27
Вербальная агрессия	- 0.41	0.29	0.29
Косвенная агрессия	- 0.43	0.21	0.22
Раздражение	- 0.10	0.28	0.34
Обида	0.45	0.38	0.24
Подозрительность	0.42	0.03	0.02
Негативизм	0.67	0.29	0.23
Чувство вины (аутоагрессия)	0.34	0.39	- 0.21
Индекс агрессивных реакций	-0.57	0.45	0.40
Индекс враждебных реакций	0.19	0.11	0.26

Таблица 5

Корреляция реактивной тревоги с агрессией и враждебностью у пациентов, подвергшихся ортодонтическому лечению. Коэффициент линейной корреляции по Pearson (r)

Показатели	До начала лечения	В течение лечения	После лечения
Физическая агрессия	0.19	0.05	0.18
Вербальная агрессия	0.06	0.26	0.35
Косвенная агрессия	0.30	0.29	0.48
Раздражение	-0.68	0.51	0.57
Обида	0.49	0.12	0.24
Подозрительность	0.85	-0.05	-0.04
Негативизм	0.91	0.45	0.15
Чувство вины (аутоагрессия)	0.11	0.38	0.17
Индекс агрессивных реакций	0.25	0.45	0.36
Индекс враждебных реакций	0.13	0.34	0.28

Согласно данным, полученным методом линейной регрессии, наиболее сильная корреляционная связь до лечения пациентов обнаружена между реактивной тревогой и негативизмом ($r=0.91$), подозрительностью ($r=0.85$), обидой ($r=0.49$) и косвенной агрессией ($r=0.3$), отрицательна корреляция реактивной тревоги с раздражением ($r=-0.6$). Примечательно, что в процессе ортодонтического лечения, как и после его завершения, у пациентов исчезает корреляция реактивной тревоги с подозрительностью ($r=-0.04-0.05$), уменьшается степень взаимосвязи с негативизмом и обидой (табл. 5).

Таким образом, согласно результатам психодиагностических исследований, проведенных с

помощью стандартизированных шкал, у пациентов с патологией зубочелюстной системы отмечается умеренно повышенный уровень реактивной тревоги, который практически не изменяется в процессе и в конце ортодонтического лечения. На фоне отсутствия клинических проявлений депрессивных расстройств перед началом лечения выявлен повышенный уровень косвенной агрессии, который снижается после лечения. Обращают на себя особое внимание результаты корреляционного анализа данных психометрии, которые позволили обнаружить достаточно мозаичную картину взаимосвязи реактивной тревоги с агрессией и враждебностью, как их трансформацию в динамике ортодонтического лечения.

Поступила 23.07.0

Օրթոդոնտիկ բուժման ենթարկված դեռահաս հիվանդների հոգեհուզական վիճակի փոփոխությունների դինամիկան

Մ.Դ. Խուդավերդյան, Ի.Է. Սեկոյան, Վ.Գ. Տատինցյան, Հ.Յու. Տեր-Պողոսյան

Հետազոտվել են օրթոդոնտիկ բուժման ենթարկված դեռահաս հիվանդների հոգեհուզական փոփոխությունների առանձնահատկությունները: Հոգեախտորոշիչ թեստավորումը կատարվել է ատամնաժնոտային համակարգի ախտահարումով 30 հիվանդների մոտ: Ռեակտիվ տագնապը հետազոտվել է ըստ *Spielberger Anxiety Questionnaire* սանդղակի, դեպրեսիան՝ ըստ *Beck Depression Inventory*, ագրեսիան և թշնամանքը՝ ըստ *A. Buss & A. Durkee* թեստավորման միջոցով: Համահարաբերակցական կապերը հետազոտվել են ըստ *Spearman* և *Pearson*-ի:

Հաստատվել է, որ հետազոտված հիվանդ-

ների մոտ մինչ բուժումը նկատվում է ռեակտիվ տագնապի չափավոր բարձրացած մակարդակ որը պահպանվում է բուժման ընթացքում և վերջում: Դեպրեսիայի բացակայության ֆոն վրա, բուժումը սկսելուց առաջ հայտնաբերված է անուղղակի ագրեսիայի բարձր մակարդակ որը իջնում է բուժումից հետո: Փսիխոմետրիայի տվյալների համահարաբերակցական վերլուծության դեպքում բացահայտվել է ռեակտիվ տագնապի և ագրեսիայի ու թշնամանքի փոխկապակցվածության մոզաիկ պատկեր, ինչպես նաև նրանց փոխակերպում օրթոդոնտիկ բուժման դինամիկայում:

Dynamics of the psycho- emotional status changes in teenagers after orthodontic treatment

M.D. Khudaverdyan, I.E. Sekoyan, V.G. Tatintsyanyan, H.Yu. Ter-Poghosyan

Some peculiarities of psycho-emotional changes have been examined in the teenagers who had undergone orthodontic treatment. Psychodiagnostic testing has been done in 30 patients with maxillo-dental pathologies. Reactive alarm was evaluated by the Spielberger Anxiety Questionnaire, depression – by the

Beck Depression Inventory, aggressiveness and enmity – by A. Buss & A. Durkee. Correlative interconnections were studied according to Spearman and Pearson. It has been confirmed that in these patients a moderately increased level of alarm is noted which is kept during and by the end of the treatment. Prior to

the treatment in the absence of any depression an increased level of mediated aggressiveness has been also revealed with its following reduction after the treatment. By means of correlative analysis of the psycho-

metric data a mosaic pattern of interconnection between reactive alarm, aggressiveness and enmity, as well as their transformation in the process of orthodontic treatment, have been revealed.

Литература

1. Бройтшам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина. М., 1999.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб., 2006.
3. Карелин А.А. Психологические тесты. М., 2001.
4. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. (Под ред. Денисова И.Н., Кулакова В.И., Хаитова Р.М. (пер. с англ.). М., 2001.
5. Пере М., Бауманн У. Клиническая психология. СПб., 2003.
6. Реан А.А. Психология изучения личности. СПб., 1999.
7. Смулевич А.Б., Рапопорт С.И., Сыркин А.Л. и соавт. Органые невроты: клинический подход к анализу проблемы. Журн. неврол. и психиатр. им.С.С.Корсакова, 2002, 1, с.15-21.
8. Тодд Дэс., Богарт А.К. Основы клинической и консультативной психологии (пер. с англ.). М., 2001.
9. Beck A. T. Depression: causes and treatment. Philadelphia University of Pennsylvania Press, 1972.
10. Spielberger Ch.D. The effects and methodological issues in anxiety research. In: Anxiety, current trends in therapy and research. (ed. Ch.D.Spielberger), New York-London, 1972, v.21, p.482.

Աշխատանքի հիգիենայի խնդիրները մաքուր երկաթի գործարանի նոր նյութերի արտադրություններում

Է.Ա.Բաբայան, Ռ.Դ.Հովհաննիսյան, Ֆ.Գ.Աղեկյան, Վ.Բ.Կաֆյան

*Ընդհանուր հիգիենայի և մասնագիտական հիվանդությունների ԳՀԻ
0040 Երևան, Աճառյան 2*

Բանալի բառեր. աշխատանքի հիգիենա, մոլիբդենի, ֆերոմոլիբդենի, կալիումի պերտենատի արտադրություններ

Ժամանակակից տեխնիկական առաջընթացը անշեղորեն կապված է մետալուրգիական արդյունաբերության զարգացման, մասնավորապես բարձրորակ պողպատների, մետաղների բարդ համաձուլվածքների արտադրության, նոր նյութերի օգտագործման ընդլայնման հետ:

Սև մետալուրգիայի բնագավառում մոլիբդենի, ռենիումի, մյուս հազվագյուտ և ցրված մետաղների հարաճուն օգտագործումը նոր խնդիրներ է դնում արդյունաբերական հիգիենայի առջև, քանի որ գլանված մետաղների, հատկապես որակյալ պողպատների ամրությունը, հրակայունությունը, դժվարամաշելիությունը, բարձր էլեկտրահաղորդականությունը, արտադրանքի բարձր որակը բնորոշող մյուս ցուցանիշները ձեռք են բերվում համաձուլվածքներում հենց այդ, կենսաբանորեն խիստ ակտիվ, մետաղների ընդգրկման շնորհիվ:

Աշխատանքային գոտու օդում երկաթի միացությունների հետ համատեղ կենսաբանորեն ակտիվ այդ մետաղների միացությունների հայտնվելը ստեղծում է վնասակար նոր նյութերի, ինչպես մեկուսի, այնպես էլ օդը աղտոտող մյուս վնասակար նյութերի կոմբինացված ազդեցության իրադրություն, որը հղի է տվյալ արտադրություններում զբաղված բանվոր-ծառայողների օրգանիզմի վրա նոր որակի և արտահայտվածության ազդեցության զարգացմամբ:

Դրա օրինակը կարող է հանդիսանալ Երևանի մաքուր երկաթի գործարանը, որտեղ մինչև 1990 թվականը արտադրության առաջատար վնասակար գործոնը, անբարենպաստ միկրոկլիմայական պայմանների հետ մեկտեղ, մետա-

ղական երկաթի փոշին էր: 1989-1990 թ.թ նշված գործարանի հիմնական աշխատատեղերի օդում մետաղական երկաթի փոշու խտությունները տատանվում էին 20-45մգ/մ³ սահմաններում (2.0-4.5 ՍԾԽ): Ընդ որում գործարանում արտադրվող ТУ-14-1-331782 և 102-(Ф-СП) սերիայի մետաղական երկաթի փոշին կենսաբանական ակտիվության տեսակետից համեմատաբար քիչ վտանգավոր էր, քանի որ նրա կազմում ռեսպիրատոր ֆրակցիան, այսինքն մինչև 5μ տրամագիծ ունեցող փոշեհատիկները, որոնք կարող են թափանցել թոքերի ավելումները և վնասել դրանց, կազմել է փոշու միայն 66%-ը է, իսկ փոշու ավելի մեծ չափեր(6-10μ և ավելի) և ավելի մեծ քաշ ունեցող մասնիկները, կազմում են փոշու 34%-ը, բայց դրանք բռնվում են վերին շնչուղիներում և չեն թափանցում թոքերը [1]:

Լաբորատոր կենդանիների վրա դրված սուր և խրոնիկ փորձերում այդ փոշու կենսաբանական ակտիվության հետազոտությունը, որը կատարվեց Ընդհանուր հիգիենայի և մասնագիտական հիվանդությունների ԳՀԻ-ի արդյունաբերական թունաբանության լաբորատորիայում (1), ցույց տվեց, որ մետաղական երկաթի փոշին, ըստ թունաչափական տվյալների, քիչ թունավոր ($DL_{50} > 6000$ մգ/կգ, $Cl_{50} > 1620$ մգ/մ³, $Lim_{ac} = 121$ մգ/մ³, $Lim_{ob} = 68,9$ մգ/մ³, $I_{cum} > 5$) և քիչ վտանգավոր է (IV դաս), չունի ընտրողական էմբրիոտոքիկ, գոնադոտրոպ և մուտագեն ազդեցություն, սակայն ընդունակ է թոքային հյուսվածքում առաջացնել թույլ արտահայտված, իմունեստիցիալ բնույթի կոնիոֆիբրոտիկ փոփոխություններ, որոնք հաստատվել են

ինչպես հիստոմորֆոլոգիական, այնպես էլ ինտեգրալ (թաց և չորացրած թոքերի կշռային գործակիցների կտրուկ ավելացում) և կենսաքիմիական ցուցանիշների (թոքերում օքսիպրոլինի, լիպիդների քանակի ավելացում և այլն) հավաստի փոփոխություններով [1]:

Ինչ վերաբերվում է օրգանիզմի ընդհանուր պատասխան ռեակցիան արտահայտող ֆիզիոլոգիական և կենսաքիմիական ցուցանիշների փոփոխություններին (մարմնի քաշի անկում, թթվածնի ծախսի ավելացում, արյան պլազմայում էլեկտրոլիտների փոփոխություններ, սրտամկանի էներգետիկայի, էլեկտրասրտագրական և զարկերակային ռեոգրաֆիայի որոշ ցուցանիշներ և այլն), ապա երկաթի փոշու ազդեցությանը ենթարկված բոլոր 4 տեսակի կենդանիների մոտ դրանք կայուն բնույթ չեն կրել, դրանց մեծ մասը շտկվել է փորձերի ընթացքում կամ լրիվ վերականգնվել է 4 ամիս տևած բուժմանը: Համաձայնեցնելով ավարտելուց 1 ամիս հետո: Համեմատաբար կայուն են եղել արական վերարտադրողական ֆունկցիայի խանգարումները բնորոշող փոփոխությունները, սակայն դրանք ընտրողական բնույթի չեն եղել, այլ համդիսացել են ընդհանուր բուժավորման դրսևորումներից մեկը:

Հաշվի առնելով երկաթի փոշու քիչ բուժավոր և վտանգավոր լինելու վերաբերյալ փորձարարական հետազոտությունների տվյալները, մեր կողմից հիմնավորվել է աշխատանքային գոտու օդում երկաթի փոշու ՄԹՖ-ի մեծությունը 10 մգ/մ³ մակարդակի վրա սահմանելու առաջարկությունը, որն ընդունվել է և հաստատվել ԽՍՀՄ Առողջապահության նախարարության կողմից և գործում է նաև Հայաստանի Հանրապետությունում:

Մաքուր երկաթի արտադրությունում, բարձր ջերմաստիճանների ազդեցության պայմաններում առաջանում է նաև երկաթի օքսիդ (Fe_2O_3), որը բուժարական հատկություններով չի տարբերվում մաքուր երկաթի փոշուց, միայն փոքր ինչ ավելի ակտիվ է, ինչը հաստատվել է Դոնեցկում արտադրված ГОСТ 4173-77-ին համապատասխանող 98% մաքրության այդ միացության, կենդանիների վրա դրված սուր և խրոնիկ փորձերում: Ստացված արդյունքների հիման վրա երկաթի այդ օքսիդի ՄԹՖ-ն սահմանվել է 6 մգ/մ³ մակարդակի վրա [10]:

Ֆերոմոլիբդենի, մաքուր մոլիբդենի և ռենիու-

մի միացության՝ կալիումի պերոքսիդի արտադրության կազմակերպումը որոշակիորեն փոխում է Մաքուր երկաթի գործարանի հիգիենիկ իրադրությունը: Հնարավորություն է ստեղծվում արտադրական միջավայրի օդային ավազանը վտանգավորության II-III դասերին պատկանող մոլիբդենի սուլֆիդի, օքսիդների, մետաղական մոլիբդենի, և նրա միացությունների աերոզոլներով, ինչպես նաև օգտագործվող հումքի ջերմային մշակման հետևանքով առաջացող վնասակար գազերով աղտոտվելու համար: Ընդ որում ի տարբերություն մաքուր երկաթի և նրա օքսիդների, արտադրվող մոլիբդենը, ինչպես նաև ծծմբի, ազոտի օքսիդները, կենսաբանորեն ակտիվ ակտիվ են, հետևաբար չի բացառվում դրանց ազդեցության հետևանքով արտադրությունում զբաղված անձանց մոտ մասնագիտական բնույթի առողջական խնդիրների առաջացումը:

Ստեղծված իրադրության գնահատման, մարդկանց առողջության վրա արտադրության վնասակար գործոնների բացասական ազդեցության կանխարգելման համար անհրաժեշտ է որոշել արտադրամասերի աշխատանքային գոտու օդում ֆերոմոլիբդենի, մոլիբդենի և նրա սուլֆիդի և եռօքսիդի, կալիումի պերոքսիդի, ծծմբային անհիդրիդի, ազոտի օքսիդների, ամիակի պարունակությունը, ինչպես նաև ուսումնասիրել արտադրական շենքերում միկրոկլիմայական պայմանները (օդի ջերմաստիճանը, խոնավությունը, շարժման արագությունը, տաք մարմիններից ջերմային ճառագայթումը), արտադրական աղմուկի մակարդակն ու սպեկտրալ կազմը, վերլուծել արտադրությունում զբաղված բանվորների ժամանակավոր անաշխատունակությամբ ուղեկցվող ընդհանուր հիվանդացության վերջին տարիների և պարբերական բժշկական քննությունների արդյունքները և ստացված տվյալների հիման վրա հիմնավորել աշխատանքի պայմանները բարելավելու և բանվորների առողջությունը վնասակար գործոնների անբարենպաստ ազդեցությունից պաշտպանելու ուղղված իրատեսական միջոցառումների առաջարկություններ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարվել են հիմնական 3՝ ֆերոմոլիբդենի, քիմիայի և մետաղական մաքուր մոլիբդենի ստացման ար-

տադրամասերում: Մոլիբդենի խտանյութի վառարան բարձելու, չորացնելու, այնուհետև վառարանում թրծելու, հեռացող գազերից բռնված մասնիկների լրացուցիչ այրման, ինչպես նաև ֆերոմոլիբդենի ձուլածոների ջարդման, մոլիբդենի օքսիդների ջրածնով վերականգնման և մաքուր մոլիբդենի մամլման պրոցեսների ընթացքում անջատվող և աշխատատեղերի օդը աղտոտող աերոզոլների և գազերի քանակությունները որոշելու նպատակով վերցվել են և անալիզի են ենթարկվել օդի 74 փորձանմուշներ: Քիմիական արտադրամասում վերցվել է փոշու և ամիակի պարունակությունը որոշելու 13 փորձանմուշ:

Տաք աշխատատեղերում միկրոկլիմայական պայմանները գնահատելու նպատակով օրվա ընթացքում կատարվել են օդի ջերմության, խոնավության, շարժման արագության 100-ից ավելի չափումներ, իսկ ջերմային ճառագայթման ինտենսիվության գնահատման նպատակով կատարված չափումների թիվը կազմել է 24: Աղմկոտ 6 տեղամասերի՝ ֆերոմոլիբդենի մեքենայական և ձեռքով ջարդելու, ինչպես նաև մետաղական մոլիբդենի փոշու մամլման պրոցեսների աշխատատեղերում չափվել է աղմուկի մակարդակը և սպեկտրալ կազմը:

Աշխատանքի ծանրաբեռնվածության և միկրոկլիմայական գործոնների անբարենպաստ ազդեցությունը գնահատելու նպատակով ֆերոմոլիբդենի, քիմիական և ջրածնով մոլիբդենի օքսիդների վերականգնման արտադրամասերի մի խումբ բանվորների (20 և 16 հոգի համապատասխանաբար) մոտ կատարվել են ֆիզիոլոգիական հետազոտություններ (պուլսի, արյան սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշման, սուստիկ աշխատանքի դեպքում մկանների դիմացկունության, հոգնածության և ջերմազգայունության հետազոտություններ):

Սանիտարաքիմիական հետազոտությունների ժամանակ օգտագործվել են հետևյալ մեթոդները.

Օդում մոլիբդենի և նրա միացությունների պարունակության որոշման հիմքում ընկած է ամոնիումի ռոդանիտի և մոլիբդենի իոնի կոմպլեքս միացության առաջացումը վերականգնիչի ներկայությամբ: Մեթոդի զգայունության սահմանն է 1 մկգ՝ փորձանմուշի լուծույթի ծավալում: Մոլիբդենի բոլոր միացությունների

քանակները գնահատվել են ըստ մոլիբդենի պարունակության [4]:

Երկաթի փոշու և նրա օքսիդների որոշման համար օգտագործվել է ամիակի միջավայրում երկաթի և սուլֆիդոսալիցիլաթթվի փոխազդեցությունից առաջացած կոմպլեքսի գոմաչափում [5]: Մեթոդի զգայունության սահմանն է փորձանմուշի լուծույթի ծավալում 1 մկգ:

Ամիակի պարունակությունը օդում որոշվել է Նեսսլերի ռեակտիվի օգտագործմամբ [6]: Մեթոդի զգայունությունն է 1 մկգ տարալուծվող լուծույթում:

Ծծմբային անհիդրիդը որոշվել է յոդմետրիկ եղանակով [7]:

Ազոտի օքսիդները որոշվել են Գրիսս-Իլյուվայի ռեակտիվի օգնությամբ: Մեթոդի զգայունությունը՝ 0,3 մկգ տարալուծվող լուծույթում [8]:

Օդում ֆերոմոլիբդենի պարունակությունը որոշվել է նույն տեղից նույն ժամանակահատվածում զուգահեռաբար վերցված 2 փորձանմուշներից մեկում մոլիբդենի, մյուսում երկաթի քանակությունների չափումներով, որոնց արդյունքների գումարումով որոշվել է ֆերոմոլիբդենի ընդհանուր քանակությունը: Mo և Fe որոշվել են վերը բերված մեթոդներով:

Աղմուկի մակարդակն ու սպեկտրալ կազմը որոշվել է Դանիական Բրյուլլ և Կյեր ֆիրմայի արտադրության սարքով, ջերմաճառագայթումը՝ ակտիմետրի, օդի խոնավությունը և ջերմությունը՝ Ասմանի պսիխրոմետրով, օդի շարժման արագությունը՝ բևալոր անեմոմետրի միջոցով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Երևանի մաքուր երկաթի գործարանում մոլիբդենի և ֆերոմոլիբդենի արտադրությունը սկսվում է հիմնական հումքի՝ մոլիբդենի խտանյութի մեխանիկական և ջերմային մշակման պրոցեսներից: Մոլիբդենի խտանյութը հիմնականում (85-88%) պարունակում է մոլիբդենի սուլֆիդ (MoS_2), ինչպես նաև ջուր (4-5%): Ֆլուտացիայի պրոցեսում օգտագործված յուղերի մնացորդային քանակություններ (1-ից մինչև 4%), պղինձ և սիլիցիումի երկօքսիդ (1-2%), կապար (մինչև 0,4%), ալյումին, ցինկ և այլ գունավոր մետաղներ հետքային քանակություններով, ինչպես նաև ռենիում (0,1-0,2%), էլ ավելի քիչ քանակություններով սելեն, թելուր, բիսմութ

[11]: Խտանյութի մեխանիկական մշակման, ինչպես նաև ջերմային ազդեցության բոլոր օպերացիաների ժամանակ արտադրական պրոցեսը ուղեկցվում է աշխատանքային գոտու օդը մանր դիսպերսականության (մինչև 5 միկրոն չափի փոշեատիկների քանակը $\geq 90\%$) փոշով աղտոտվելով: Հումքի տերմիկ մշակումը հանգեցնում է աշխատատեղերում օդի ջերմաստիճանի բարձրացման, վնասակար նոր նյութերի՝ ծծմբի և բնական գազի այրման արգասիքների (SO_2 , NO_x , CO_2 և CO) առաջացման և դրանցով աշխատանքային գոտու օդի աղտոտման, ինչը հաստատվում է բանվորական աշխատատեղերի օդի սանիտարաքիմիական հետազոտությունների արդյունքներով, որոնք վկայում են, որ մոլիբդենի խտանյութի բունկեր լցնելու, չորացնելու, մաղելու և վառարան բարձելու ընթացքում առաջացող փոշու միջին խտությունն աշխատեղերի օդում մոտ է մոլիբդենի սուլֆիդի ՄԹԽ-ի մակարդակին, չնայած արձանագրվել է նաև այդ մակարդակը 1,5 անգամ գերազանցելու դեպք: Քանի որ մետաղների միացություններով օդի աղտոտումը զնահատելու համար ավելի էական է աղտոտման միջին հերթափոխային մակարդակը, քիչ բունավոր և թույլ ֆիբրոգեն մոլիբդենի սուլֆիդի փոշով նշված տեղամասում կատարվող աշխատանքները կարելի է դասել վնասակար և քիչ վտանգավոր աշխատանքների 3.1 խմբին [3]:

Համեմատաբար ավելի անբարենպաստ են թրծման վառարանների սպասարկումով զբաղված աշխատողների աշխատանքի պայմանները: Նրանց աշխատատեղերի օդում մոլիբդենի եօքսիդի խտությունները տատանվում են 1 ՄԹԽ-ից մինչև 3 ՄԹԽ սահմաններում (միջին հաշվով ՄԹԽ-ից 1,73 անգամ բարձր): Մոտավորապես նույն պայմաններն են ստեղծված մոլիբդենի եօքսիդի մանրացման գոտու աշխատատեղերում, որտեղ օդի միջին աղտոտվածությունը 2,43 անգամ ավելի է գերազանցում ՄԹԽ-ի մակարդակը: Այս տեղամասերից առաջինում և երկրորդում աշխատանքի վտանգավորությունը՝ ըստ օդում վնասակար նյութերի պարունակության (մինչև 3 ՄԹԽ պետք է դասվի համեմատաբար քիչ վնասակար 3.1 դասի աշխատանքների կարգին:

Անհամեմատ բարվոր է վիճակը մոլիբդենի օքսիդների վերականգնման և մաքուր մոլիբդենի փոշին մակույկներից դատարկելու աշխատա-

տեղերում: Այստեղ օդի աղտոտվածությունը մոլիբդենի միացությունների փոշով չի գերազանցում ՄԹԽ-ի մակարդակը, իսկ մետաղական մոլիբդենի քիմիկատների մամլիչների մոտ գերազանցումը չի անցնում 0,16-ի սահմանը, որը էական չէ: Սակայն այդ նույն արտադրամասերում անբավարար են միկրոկլիմայական պայմանները: Կան նաև խնդիրներ աղմուկի առումով: Գործարանի արտադրամասերի մեծ մասի աշխատատեղերում արտադրական միկրոկլիմայի ցուցանիշների վերաբերյալ տվյալները (օրվա ընթացքում օդի ջերմաստիճանը տատանվում է 13,7-30,8 $^{\circ}\text{C}$, հարաբերական խոնավությունը՝ 55-69%, շարժման արագությունը՝ 0,4-0,7 մ/վրկ սահմաններում) խոսում են դրանք միջին ծանրության կարգին դասելու օգտին: Համեմատաբար ավելի բարենպաստ են քիմիական արտադրամասի աշխատանքային պայմանները: Շլամի խառը կազմ (Mo , Re , Fe , SiO_2) ունեցող փոշու ($\text{U}\text{M}\text{X}-6$ մգ/մ³) և ամիակի ($\text{U}\text{M}\text{X}-20$ մգ/մ³) պարունակությունը աշխատանքային գոտու օդում չի գերազանցում հաստատված հիգիենիկ նորմերի սահմանը: Այդ արտադրամասում ենթադրվում էր ռենիումի միացությունների առկայությունը օդում, սակայն 2005թ. հոկտեմբեր-նոյեմբեր ամիսներին կատարված հետազոտությունների ժամանակ հետքային քանակություններից բացի, փորձանմուշներում ռենիում չհայտնաբերվեց:

Ստացված տվյալները վկայում են, որ տարվա անցումային շրջանում (հեկտեմբեր 2005 և ապրիլ 2006 թթ) ֆերոմոլիբդենի արտադրության բոլոր արտադրամասերում, բացառությամբ մոլիբդենի օքսիդների վերականգնման արտադրամասի, միկրոկլիմայական պայմանները՝ օդի ջերմաստիճանը, խոնավությունը և շարժման արագությունը գտնվում են միջին ծանրության աշխատանք կատարողների համար սանիտարական նորմերով թույլատրելիի ստորին սահմաններում:

Հակառակ դրան մոլիբդենի օքսիդների վերականգնման և մաքուր մոլիբդենի փոշի ստանալու տեղամասերի ինդուկցիոն վառարանների և ջրածնային վառարանների սպասարկման աշխատատեղերում արտադրական միկրոկլիմայի, հատկապես ջերմային ճառագայթման ցուցանիշները չեն համապատասխանում սանիտարական նորմերի պահանջներին: Օդի խոնավությունը թույլատրելի ցուցանիշների սահ-

մաններում է, սակայն շարժման սրագոյությունը ցածր է միջին ծանրության և տաքացնող միկրոկլիմայի պայմաններում կատարվող աշխատանքների համար: Հատկապես անբավարար են ջերմաճառագայթման ցուցանիշները աշխատատեղերում (150-375 կկալ/ժամ, 174-434

վատտ/մ²/ժամ, աղ. 1), ինչը իրավունք է տալիս վառարանների սպասարկման աշխատատեղերում կատարվող աշխատանքները դասելու երկրորդ դասի վնասակար աշխատանքների շարքին:

Աղյուսակ 1

Ջերմային ճառագայթման ինտենսիվությունը երկաթի գործարանի աշխատատեղերում

Չափումների տեղը	կկալ/մ ² ժամ	վտ/մ ² ժամ
Ֆերոմոլիբդենի արտադրամաս, խտանյութի թրծման վառարան		
– փակ փակապատնեշի դեպքում	150	174
– բաց փակապատնեշի դեպքում	375	436
Մաքուր մոլիբդենի արտադրամաս		
– ինդուկց. վառարանի մոտ	225	261
– ջրածնային վառարանի մոտ	375	436

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ աշխատանքի ընթացքում գործարանի տաք արտադրամասերի բանվորների մոտ դիտվում

է սրտի զարկերի հաճախականության, արյան ճնշման, ջերմազգայունության և հոգնածության ցուցանիշների փոփոխություններ (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Մասնագիտությունը	Պուլսի հաճախականությունը, զարկ/րոպե	Արյան ճնշումը, մմ սնդիկի սյան	Հոգնածությունը, բալեր	Ջերմազգայունությունը, բալեր
Մամլող	90.6±1,85	107.5±5,65/70±2,05	1,2±0,1	6,2±0,2
Թրծող	86,7±0,97	122.5±5,65/76,6±3.23	1,16±0,16	6,16±0,16
Այլ մասնագետներ	85,6±2,03	111,0±9,6 / 71±2,9	1,4±0,2	6,1±0,2

Բերված տվյալներից հետևում է որ աղ. 2-ում քվարկված բոլոր 3 խմբերի բանվորների մոտ բարձր է սրտի զարկերի հաճախականությունը: Աշխատանքի սկզբում պուլսի հաճախականու-

թյունը բոլոր խմբերի բանվորների մոտ տատանվում էր 64-74 զարկ/ր, իսկ աշխատանքի ընթացքում այն հասնում է մամլողների մոտ՝ 90.6±1,85, թրծողների մոտ՝ 86,7±0,97, մյուս

մասնագիտությունների բանվորների մոտ՝ 86,7±0,97: Սրտի զարկերի հաճախականության տվյալների օգտագործմամբ կատարված հաշվարկների հիման վրա էներգածախսերը բանվորների այդ խմբերի մոտ կազմել են 158–219 կկալ/ժամ, որը համապատասխանում է միջին ծանրաբեռնվածության 2 Ա և 2Բ կատեգորիաների աշխատանքներին:

Աղյուսակ 1 և 2-ում բերված տվյալները վկայում են, որ տաք արտադրամասերի բանվորների մոտ աշխատանքի ընթացքում ստեղծվում է ռիսկոս կոմպլեքսային ջերմազգայունության և էնդոգենության վիճակ:

Աշխատատեղերում աղմուկի մակարդակի և սպեկտրալ կազմի վերաբերյալ տվյալները վկայում են, որ աղմուկի միջին երկրաչափական մակարդակը այտային ջարդիչով և մուրճի օգնությամբ ֆերմոլիթների համաձուլվածքի կտորները մանրացնելու աշխատատեղերում օգտագործող գերակշռում է սանիտարական նորմերով լայնաշերտ արտադրական աղմուկի բուլլաուրելի մակարդակը (80 դբ): Միջին երկրաչափական ցուցանիշով կարծես թե նորմալ իրավիճակ է մամուլ մեքենաների սպասարկման աշխատատեղերում: Սակայն այդ աղմուկը ունի մեծ կարճատև իմպուլսային կոմպոնենտներ, որոնց համար սահմանված է ավելի խիստ նորմալ 75դբ: Ընդհանուր առմամբ Երկաթի գործարանի վերը նշված արտադրամասերում արձանագրված մակարդակի և սպեկտրալ կազմի աղմուկը, հիգիենիկ տեսակետից գնահատվում է որպես վտանգավոր գործոն (3.2 դաս):

Ընդհանրացնելով հիգիենիկ հետազոտությունների արդյունքները և ղեկավարվելով վնասակար և վտանգավոր ազդակների, աշխատանքային պրոցեսի ծանրաբեռնվածության և լարվածության ցուցանիշներով, Մաքուր երկաթի գործարանի ուսումնասիրված այն արտադրամասերում, որոնցում արձանագրվել են արտադրության վնասակար գործոնների հիգիենիկ նորմերը գերազանցող մակարդակներ, կատարվող աշխատանքները, ընդհանուր առմամբ, կարող են դասվել համեմատաբար քիչ վտանգավոր աշխատանքների 3.1 դասին [3]:

Ֆերմոլիթների արտադրության համարյա բոլոր աշխատատեղերում աշխատողների օրգանիզմը ենթարկվում է վնասակար ազդեցություն ունեցող հանքային (խտանյութի խառը

կազմի փոշի) և քիմիական (մոլիբդենի և երկաթի միացություններ, ծծմբի և ազոտի օքսիդներ) ծագման նյութերի, իսկ շատ դեպքերում մեծ ֆիզիկական գործոնների՝ անբարենպաստ միկրոկլիմայական պայմանների և աղմուկի կոմպլեքսացված ազդեցության: Վնասակար այդ գործոնների մի մասը մույն ուղղությամբ է ազդում, որը կարող է հանգեցնել վնասակար էֆեկտների գումարման:

Հումքի մեխանիկական և ջերմային մշակման պրոցեսների ընթացքում արտազատվող մոլիբդենի սուլֆիդի և եռօքսիդի աերոզոլները, այրման արգասիքները՝ ծծմբային անհիդրիդը և ազոտի օքսիդները անմիջականորեն ազդում են շնչառական համակարգի օրգանների վրա: Դրանք բոլորը այս կամ այն չափով գրգռում են շնչառիչների լորձաթաղանթները, որի հետևանքով կարող են առաջանալ սուր և խրոնիկ ռիսիտներ, տրախեիտներ և բրոնխիտներ, իսկ թոքային հյուսվածքում ֆիբրոկոնիոտիկ և բորբոքային բնույթի փոփոխություններ: Մոլիբդեն պարունակող աերոզոլները բացի դրանից ունեն մեծ ալոպատոպ թունավոր ազդեցություն, որի կլինիկական դրսևորումները կարող են բազմաբնույթ լինել, սկսած նյութափոխանակության (մասնավորապես պուրինային փոխանակության) և ռեպրոդուկտիվ խանգարումների երևույթներից մինչև սիրտ-անոթային, նյարդային, մարսողական, ոսկրամկանային համակարգերի կողմից ախտաբանական փոփոխությունների զարգացումը: Խտանյութի օքսիդական թրծման պրոցեսների ժամանակ անջատվող ջերմությունը որոշակիորեն կարող է նպաստել շնչառական ճանապարհով թափանցող վնասակար նյութերի օրգանիզմի կողմից կլանմանը: Արդյունքում կարելի է սպասել օրգանիզմի վրա վնասակար ազդեցությունների ուժեղացմանը:

Դրա օգտին են խոսում երկաթի գործարանի բանվորների պարբերական բժշկական 2005 թ. քննությունների արդյունքները, մոլիբդենի փոշու ազդեցությանը ենթարկված 13 բանվորների արյան մեջ արական վերարտադրողական հորմոնների պարունակության փոփոխությունների վերաբերյալ տվյալները, ինչպես մեծ ժամանակավոր անաշխատունակությամբ ուղեկցվող ընդհանուր հիվանդություններով գործարանի աշխատողների 2002-2005թ.թ. հիվանդացության տվյալների վերլուծության արդյունքները:

Այլ կերպ ասած՝ մեծ պայմաններում

աշխատողների մոտ երբեմն կարող են արձանագրվել նաև տվյալ վնասակար գործոնին հատուկ (կամ դրան մասն) առողջության այս կամ այն արտահայտվածության շեղումներ: Աշխատանքի պայմանների հիգիենիկ գնահատման համար կարևոր նշանակություն ունի աշխատողների ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության վերաբերյալ տվյալների, արտադրական պրոցեսների մեքենայացման մակարդակի մասին տեղեկատվության ձեռք բերումը և մշակումը: Մաքուր երկաթի գործարանում, ֆիզիկական լարում պահանջող մի շարք աշխատանքներ ցավոք մեքենայացված չեն և կատարվում են ձեռքով: Այսպես ֆերմոնիթրենի ձուլածոի մուրճերով ջարդումը, ջարդված 30-35 կգ և ավելի մեծ քաշ ունեցող ձուլակտորները սայլակ բարձելը և մինչև 50-60 մետր տեղափոխելը կատարվում է բանվորների ֆիզիկական ջանքերի օգտագործմամբ: Այդ ծանր (ճիշտ է կարճատև, հերթափոխի ընթացքում 1,5-ժամ տևողությամբ) աշխատանքը կատարելը կապված է զգալի էներգածախսերի հետ, ինչը համարժեքորեն չի վերականգնվում աշխատանքի ընթացքում, իսկ ֆիզիկական լարման բարձրացմանը զուգընթաց թոքերի վնասվածության ռիսկերը հանգեցնում է շնչառական ճանապարհով վնասակար նյութերի քափանցման ավելացմանը: Ըստ ՄՆ-Ն 2.2 -002-05 սանիտարական կանոնների և նորմերի վերը նշված քաշի բեռի բարձրացնելը և տեղափոխումը 5 մետրից ավելի հեռավորության վրա գտնվող այլ տեղամաս համարվում է առաջին աստիճանի վնասակար (ծանր) աշխատանք: Այս կամ այն չափով վնասակար տեղամասերի 95 բանվորների բժշկական քննությունների ժամանակ դրանցից 28-ի մոտ հայտնաբերվել են տարբեր հիվանդություններ, որոնցից արտադրական փոշու, գրգռիչ գազերի և անբարենպաստ միկրոկլիմայի ազդեցությանը ենթարկվող 15 բանվորի մոտ՝ խրոնիկ բրոնխիտներ (8-ը ֆերմոնիթրենի արտադրամասից, 5-ը օդափոխանակության վրա աշխատողներ, մեկական՝ վերականգնման և էլեկտրոապահովման արտադրամասերից), 8 հոգու մոտ՝ (մոլիբդենի եռօքսիդի ազդեցությանը ենթարկվող օդափոխանակության համակարգի աշխատողներ, էլեկտրիկներ, թրծող, փականագործ) սրտի պսակային արյան շրջանառության էլեկտրոսրտագրությամբ հաստատված խանգարումներ, 6 հոգու մոտ (ֆերմոնիթրենի արտադրա-

մասից) վերին շնչուղիների և քթի խոռոչների հիվանդություններ, մեկական դեպքերում՝ (մոլիբդեն պարունակող փոշու ազդեցությանը ենթարկվողներ) պնևմոկոկոզ, զարկերակային հիպերտոնիա և արթրիտ: Աղմուկի ազդեցությանը ենթարկվող 4 բանվորների մոտ արձանագրվել է լսողության իջեցում:

Չնայած վերը նշված հիվանդություններից և ոչ մեկը չի գնահատվել որպես մասնագիտական հիվանդություն, սակայն արձանագրված շեղումների բնույթն ու ուղղվածությունը իրավունք են տալիս խոսելու դրանց առաջացման գործում մասնագիտական անբարենպաստ գործոնների որոշակի դերի մասին:

Ալմնայտ է նաև բանվորների ժամանակավոր անաշխատունակությամբ ուղեկցվող ընդհանուր հիվանդություններով հիվանդացության պատկերում մասնագիտական ակցենտի առկայությունը: 2002-2005 թ.թ. 100 բանվորին ընկնող հիվանդացության կառուցվածքում առաջատար են համդիսանում վերին շնչուղիների հիվանդությունները (դեպքերի թիվը՝ 37,27-40,25; անաշխատունակ օրերի թիվը՝ 17,04-24,03), բրոնխիտները (դեպքերի թիվը՝ 13,17-15,15, անաշխատունակության օրերի թիվը՝ 10,91-13,15), սիրտ-անոթային հիվանդությունները (դեպքերի թիվը՝ 6,56-21,2, անաշխատունակության օրերի թիվը՝ 8,5-37,6, նյարդային հիվանդությունները (դեպքերի թիվը՝ 7,73-11,9, անաշխատունակության օրերի թիվը՝ 4,82-11,9): Անհանգստացնող է նաև թոքաբորբերի և հիպերտոնիկ հիվանդության դեպքերի զգալի տեսակարար կշիռը, քանի որ դրանց ծագումնաբանության մեջ որոշակի նպաստող դեր կարող էին խաղալ նաև արտադրության վնասակար գործոնները: Առավել ևս երբ այդ հիվանդությունների 1 դեպքի տևողությունը զգալիորեն բարձր է մի շարք այլ հիվանդությունների դեպքերի տևողությունից: Օրինակ, թոքաբորբի հիվանդության 1 դեպքի տևողությունը տատանվում է 12,14 – 31,4 օր, այն դեպքում երբ հիվանդացության կառուցվածքում առաջատար տեղ զբաղեցնող շնչական օրգանների սուր հիվանդությունների 1 դեպքի տևողությունը տատանվում է 6,4-9,2 օրերի միջև: Ավելի ծանր ընթացք ունեն սիրտ-անոթանային հիվանդությունները, որոնց մեկ դեպքի միջին տևողությունը կազմում է 21,4 – 24,6 օր:

Поступила 14.05.07

Гигиена труда на новых производствах завода чистого железа

Э.А.Бабаян, Р.Д.Ованесян, Ф.Г.Агекян, В.Б.Кафян

Для оценки условий труда проведены гигиенические исследования на производственных участках окислительного обжига молибденового концентрата, восстановления водородом окислов молибдена и получения чистого металлического молибдена, а также ферромolibдена и соединений рения.

Исследования показали, что воздух рабочей зоны этих производств загрязняется аэрозолями и парами вредных веществ. Среднесменные концентрации аэрозолей сульфида, триоксида и металлического молибдена в воздухе рабочих мест превышают уровень ПДК от 1,6 до 3 раз. Несколько ниже уровень загрязнения воздуха аэрозолью менее токсичного и слабо фиброгенного ферромolibдена. Однако при производстве этого соединения высоки концентрации окислов серы и азота. Во всех цехах предприятия микроклиматические условия: температура, влажность и скорость движения воздуха превышают допустимые санитарными нормами уровни.

На участках получения окислов молибдена и чистого металлического молибдена, особенно в зонах обслуживания индукционных и водородных печей, уровень теплового излучения превышает пределы, допустимые санитарными нормами. Среднегеометрический уровень шума при дроблении кусков ферромolibдена с помощью щековых дробилок и кувалды превышает допустимый (80 дБ) уровень шума на 5-10 дБ. Наличие определенных изменений в показателях здоровья рабочих свидетельствует о вредном воздействии неблагоприятных условий труда. Результаты медосмотра и анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих показали, что в структуре заболеваемости ведущее место занимают заболевания дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы и печени, в этиологии которых определенную роль могли играть аэрозоли молибдена и его соединений, а также раздражающие дыхательные органы окислы серы, азота и аммиак.

Industrial hygiene problems on the new productions at the Factory of Pure Iron

E.A.Babayan, R.D.Hovhannisyan, F.G. Aghekyan, V.B.Kafyan

Hygienic investigations have been conducted on the manufacturing sites of the oxidizing roasting of the molybdenum concentrates and hydrogen reduction of the oxides of the molybdenum and receiving of pure metallic molybdenum, and also ferromolybdenum and compounds of rhenium.

The investigations have shown that the air of the working zones of these industries is contaminated with dusts and vapors of the hazardous substances. The average shift concentrations of the dusts of the MoO_3 , trioxide and metallic molybdenum in the air of the working zones exceed the permissible levels by 1.6-3 times. The level of air contamination by dusts of less toxic and light fibrogen ferromolybdenum is lower. However, during the production of this compound the concentrations of sulfur and nitrogen oxides are high. In all sections of the enterprise the microclimatic conditions – temperature, humidity, and air speed motion

exceed the permissible levels of sanitary norms. On the sites of reduction molybdenum oxides and pure metallic molybdenum, especially in serving zones of the induction and hydrogen furnaces, the level of the heating radiation exceeds the levels of sanitary norms. The geometric average level of noise in the process of crushing of ferromolybdenum pieces by crushers and sledge-hammers exceeds the permissible (80 dB) level on 5-10 dB. The presence of definite changes of health indices of workers demonstrates the harmful effect of not normal work conditions. In result of medical examination and morbidity analysis of workers it has been revealed that in the structure of morbidity are diseases of upper respiratory tracts system and liver in the etiology of which aerosols of molybdenum and its compounds as well as nitrogen and sulfur oxides of sulfur and ammonia irritating the upper respiratory tract have a definite role.

Գրականություն

1. Бабалян Э., Дарбинян Г. и др. Токсикологическая характеристика металлического железа и его неорганических соединений, обоснование их ПДК в воздухе рабочей зоны. Ереван, 1990, 139 с., N гос.рег. 01850082865
2. Бабалян Э., Дарбинян Г., Ованесян Р. и др. Изучение изолированного и комбинированного действия молибдена, меди и ксантогенатов на органы и системы в эксперименте на животных. Ереван, 1982, 248 с., N гос.рег. 79078858.
3. Մանիտարական կանոններ և նորմեր. Աշխատանքի հիգիենիկ դասակարգումը քիմ. արտադրական միջավայրի վնասակար և վնասզակոր գործոնների, աշխատանքային գործընթացի ծանրության և լարվածության ցուցանիշների (ՄՆ N 2.2-002-05):
4. Методические указания на фотометрическое определение молибдена и его соединений в воздухе. В кн.: Методические указания на определение вредных веществ в воздухе. М., ЦРИА, 1981, с. 20-22.
5. Определение железа в воздухе рабочей зоны. В кн.: Быховская М., Гинсбург С., Хализова О., Методы определения вредных веществ в воздухе. М., 1966, с.191-192.
6. Методические указания на фотометрическое определение амиака в воздухе. В кн.: Методические указания на определение вредных веществ в воздухе. М., ЦРИА, 1981, с.58-60.
7. Быстрый метод определения серного ангидрида в воздухе. В кн.: Быховская М., Гинсбург С., Хализова О. Методы определения вредных веществ в воздухе. М., 1966, с.98-99.
8. Методические указания на фотометрическое определение двуокиси азота в воздухе. В кн.: Методические указания на определение вредных веществ в воздухе. М., ЦРИА, 1981, с.60-61.
9. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1988.
10. Babayan E., Darbinyan G., Hovanesyan R., Kafyan V., Saryan L. Experimental data of establishing of metallic Fe and Fe₂O₃ aerosols MAC in the air of the working zone. AIHA conference, Abstracts book, Orlando, FL., 2000, p.20.
11. Гост 212-76. Концентрат молибденовый.

Клинико-морфологические параллели при диагностике пузырного заноса

Р.С. Амбарджанян, А.С. Хачатрян

Кафедра патологической анатомии ЕрГМУ им. М. Гераци

Центр общей патологии РМЦ "Армения"

0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Согласно классификации ВОЗ, пузырный занос подразделяется на два типа: полный и частичный [4]. Пузырный занос не является истинной опухолью, но может персистировать и малигнизироваться. Частота находок хорионкарциномы при полном пузырном заносе составляет 2 – 3% случаев, при частичном типе она крайне низка (описано лишь одно достоверное наблюдение). Морфологических критериев для оценки прогноза пузырного заноса не выявлено [2]. Инвазивная форма пузырного заноса встречается примерно в 5 – 6% случаев и характеризуется глубоким деструктивным ростом в миометрий, перфорацией стенки матки, вовлечением в процесс вен матки и таза, и/или образованием в отдаленных органах (влагалище, легкие) очагов вторичного роста, развитием тяжелого внутрибрюшного кровотечения. Одни исследователи считают его доброкачественной или предбластоматозной, другие – ограниченно злокачественной формой пузырного заноса (поражает только матку, имеет строму и не дает метастазов).

Хорионэпителиома встречается у молодых женщин сравнительно редко, как и пузырный занос. Опухоль возникает из хориального эпителия после пузырного заноса, нормального аборта и родов [1]. Особую трудность для дифференциальной диагностики представляет распознавание пролиферирующего (деструктирующего) пузырного заноса и хорионэпителиомы. Рядом авторов высказы-

вается мнение о том, что для хорионэпителиомы патогномонично отсутствие ворсин. Однако при осмотре случаев, где диагностика хорионэпителиомы была подтверждена на секционном материале, в отдельных из них в составе опухоли обнаруживались ворсины хориона [3].

Материал и методы

С целью анализа мы провели обобщение результатов собственных патогистологических исследований соскобов полости матки и экстирпированных оперативным путем маток с 2000 по 2007 гг. у 53 женщин в МЦ "Шенгавит" и РМЦ "Армения". Гистологический материал фиксировали нейтральным формалином, парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивались гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование осуществляли при помощи световой микроскопии в 100 – 400 раз. Все больные в зависимости от возраста были разделены на 6 групп.

Результаты и обсуждение

Результаты собственных исследований показали, что в отличие от данных, приведенных Н.А. Краевским, удельный вес пузырного заноса сравнительно выше в возрастной группе 20 – 24 года (таблица).

Таблица

*Распределение больных пузырным заносом
в зависимости от возраста
с 2000 по 2007 гг. (в % к итогу)*

Возрастные группы, лет	Число больных
16-19	7 (13,21% $\pm$ 12,79)
20 – 24	27 (50,94% $\pm$ 9,62)
25-29	10 (18,87% $\pm$ 12,37)
30 – 34	5 (9,44% $\pm$ 13,07)
45-49	2 (3,77% $\pm$ 13,47)
50 – 55	2 (3,77% $\pm$ 13,47)

Полный пузырный занос чаще наблюдался в I триместре беременности, причем гидропическому превращению подвергалась вся плацента и плод отсутствовал. Проллиферирующий трофобласт в ряде случаев имел признаки атипии клеток с увеличением и гиперхроматозом ядер, иногда с патологическими митозами. При частичном же пузырном заносе плод обычно имелся, но он рано погибал, плацента была сохранена и лишь на некотором протяжении содержала элементы пузырного заноса. Трофобласт, покрывающий отечные ворсины, имел очаговую умеренную гиперплазию.

Хорионэпителиома же встречалась у молодых женщин сравнительно редко. Диагноз хорионэпителиомы по соскобу вызывал значительные трудности. Массивные разрастания хориального эпителия, полиморфизм и гиперхроматоз клеток, резко выраженный фибриноидный некроз в области decidua basalis обуславливали значительные трудности в дифференциальной диагностике. Во всех таких случаях обязательно исследовалось большое число срезов и определялся титр хорионического гонадотропина в динамике. В случаях инвазивной формы пузырного заноса преобладал пролиферирующий синцитиотрофобласт, а при хорионэпителиоме – клетки Лангханса. Строма, сосуды и истинные ворсины хориона в хорионэпителиоме отсутствовали. Весьма характерны также обширные кровоизлияния и очаги некроза, инвазия опухолевых клеток в сосуды.

В более старшем возрасте женщин ошибочные заключения чаще имелись и в клинической диагностике пузырного заноса. При исследовании удаленной матки диагноз обычно не вызывал затруднений. Приведем одно из наблюдений.

Больная А., 45 лет, 21.02.07г. поступила в отделение гинекологии РМЦ "Армения" с клиническим диагнозом *миома матки, рак тела матки*. При патогистологическом исследовании была диагностирована инвазивная форма пузырного заноса.



Рисунок. Инвазивная форма пузырного заноса.
Нативный препарат

Инвазивная форма пузырного заноса была выявлена в 6 случаях (11,32%), в 5 случаях имелись участки перехода инвазивного пузырного заноса в хорионкарциному (9,43%), в 2 – сочетание с миомой матки (3,77%).

Таким образом, пузырный занос чаще встречается у молодых женщин. Во всех случаях пузырного заноса необходим контроль в динамике за уровнем хорионического гонадотропина, так как по соскобам судить об инвазивной форме пузырного заноса практически не возможно. Внедрение срочного интраоперационного гистологического исследования позволит улучшить, сделать более целенаправленным обследование больного с подозрением на инвазивную форму пузырного заноса и хорионэпителиому.

Поступила 26.06.07

Կլինիկամորֆոլոգիական գուգահեռները բշտախտի ախտորոշման ժամանակ

Ռ.Ս. Ամբարջանյան, Ա.Ս. Խաչատրյան

Աշխատանքը նվիրված է բժշկագիտության արդի խնդիրներից մեկին՝ բշտախտին: Բշտախտը ավելի հաճախ հանդիպում է երիտասարդ կանանց մոտ: Բշտախտի բոլոր դեպքերում պետք է իրականացնել խորիոնիկ գոնադոտրոպինի մակարդակի վերահսկում դինամիկայում, քանի որ քերուկների հիման վրա հնարա-

վոր չէ ախտորոշել բշտախտի ինվազիվ ձևը: Ինտրավիրահատական շտապ հիստոլոգիական հետազոտությունները թույլ կտան ավելի արդյունավետ դարձնել բշտախտի ինվազիվ ձևի և խորիոնկարցինոմայի տարբերակիչ ախտորոշումը:

The clinico-morphological parallels in the diagnosis of hydatid mole

R.S. Ambarjanyan, A.S. Khachatryan

The present work deals with one of the most topical problems of medicine – the problem of hydatid mole. The hydatid mole is met more often in young women. All cases of hydatid mole demand control of the chorionic gonadotropin hormone level, because it is hardly

possible to diagnose the invasive form of hydatid mole by biopsy. Intraoperative histological examination will allow to differentiate invasive form of hydatid mole from chorioncarcinoma more effectively.

Литература

1. Краевский Н.А. Руководство по диагностике опухолей человека. т. II, М., 1993.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М., 2005.
3. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб., 1994.
4. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Edited by Peter Devilee, Lyon, 2003.

On the speech restoration in polyglots with aphasia

Zh. A. Paylozyan

*"Hrachya Acharyan" University, chair of pedagogics and psychology
0001 Yerevan, 3, Moskovyan str.*

Key words: aphasia, polyglots, monolinguals, speech restoration, logopedic study

The theory and practice of speech restoration in patients with aphasia possess a great variety of methods, many of which have already become classical. However, all of them are orientated towards restoration of speech in monolinguals. Meanwhile, the number of polyglots all over the world has recently increased and the problem of aphasia and speech restoration in them have become rather urgent.

For the purpose of studying the aphasic disorders and the process of speech recovery in polyglots we conducted a special research [3], which involved 65 patients (20 women and 45 men) aged from 40 to 82 years, who suffered with various forms of aphasia (57 Armenians, 4 Russians, 1 Greek, 1 Kurd, 1 Georgian and 1 Assyrian). Among them 48 were bilinguals, 17 – polyglots; 33 people had higher education, 16 of which – in Armenian, 17 – in Russian (12 Armenians, 3 Russians, 1 Georgian). One Armenian had received secondary education in Rumanian and higher education in Russian language.

The results of our research have demonstrated that the character of aphasia in polyglots is determined by the interaction of two groups of factors. The first group involves general factors, determining the clinical picture of aphasia and the character of speech recovery: the extent and localization of the affection focus, the form and degree of the aphasic disorders, etc. The second group is formed by the specific factors stipulated by the linguistic experience of the patient: correlation of the languages in the premorbid period, peculiarities of the linguistic medium, etc. It has been established that in polyglots side by side with general aphasic symptoms there are observed also specific ones, such as:

- increased interfection (so called pseudoparaphasias and pseudoagrammatisms);
- non-adequate, spontaneous switchings from one language to the other, combined with inability to switch at will;
- alteration of the status of languages – activation of the subdominant language and/or dialect, using only one of the recovered languages;
- forgetting the language;
- manifestations of interfection in writing: confusing letters from different alphabets, writing letters and some words only in one of the known languages.

There have been distinguished three main types of spontaneous recovery of languages:

Parallel recovery. The languages recover simultaneously in accordance with the premorbid knowledge and use. The speech disorders in each of the language system are expressed equally, and on the whole, the aphasic manifestations do not differ from those observed in monolinguals. The status of the languages is not changed.

Successive recovery. One of the languages, not necessarily the dominant one in the premorbid period, begins to restore faster than the others. The aphasic manifestations in this case may be more expressed only in one of the language systems. Understanding of the other language(s) may be disturbed. According to one of the patients with aphasia, she seemed to have forgotten one of the languages. In due course the "forgotten" language recovers and is used in conformity with the premorbid status. However, there are observed cases when one or more languages acquire new status. Our observations have demonstrated that it happens due to the logopedic studies conducted in one

language only or in result of the impact of the language environment, when in the communicative process only one of the patient's languages is used, which is not always the dominant one in the premorbid period.

Mixed recovery. Some manifestations of language interference are characteristic of this type of recovery. They may be:

- phonetic – occurrence and intensification of the accent;
- lexical – contamination, words-layers from other languages;
- grammatical – transference of some grammatical constructions from one language into other one;
- writing – mixing up letters from different alphabets.

Differentiation of the mixed languages in audition is preserved in case of both motor and sensory aphasia. During the logopedic studies with the patients with acoustic-mnestic aphasia, for example, when the speaker changes the language from one to the other, they also start to use the latter.

At mixed recovery, one can observe activation of the subdominant language, occurrence of a dialect. Quite often patients begin to use actively the passive language (the one they have not actually spoken before).

At the initial stages of the language recovery, the cases of mixing of the languages, as well as changing from one language to the other are not realized by patients. At the same time, changing at will and translating from one to the other language is difficult, sometimes even impossible. Thus, the statuses of the languages, as well as the process of their choice and usage are disturbed. It has been noted that with restoration of speech and criticism, patients more seldom mix the languages. Both the conducted research and our own experience have shown that the parallel type of language recovery is observed more often than the others. For example, out of 65 patients involved in our study, in 28 – the parallel, in 14 – the mixed, and in 13 – the successive types were observed.

The specific manifestations of aphasia also have their impact on the process of speech recovery [3-4]. It is necessary, first of all, to differentiate the aphasic disorders from common manifestations of interaction of languages peculiar to the speech of polyglots [1, 2]. That is why in the process of the observation of the speech of a patient with aphasia one should find out in

what language he/she got education, the type of the language knowledge (passive, active), the sphere (home, work, study, intercourse) and forms of their use (spoken, written). Such language characteristics will allow to develop the strategy of logopedic work.

It is widely accepted that the final goal of rehabilitation of the patient with aphasia is his/her return into the normal, not simplified speech environment, which means restoration of the whole system of the patient's relationships [5]. For a polyglot, as our experience in practice has demonstrated, it means the restoration of all "his/her" languages; otherwise, the communicative significance of the languages ignored.

As far as in the premorbid period each language performed definite functions and had its spheres of application, the process of speech restoration of polyglots should be built with simultaneous use of all their languages (on the principle of basing on the knowledge and skills acquired in premorbid). This principle allows to use the whole arsenal of the language means, to operate with a larger glossary, to draw language parallels and differentiations, to restore the associative connections, that will increase the efficiency of logopedic work. The logopedic studies must become a specific language microenvironment, helping the patient to "get used" to the languages again. For this purpose, we have elaborated and used *bilingual methods*: dosaging of languages, switching from one to another language, comparison, translation.

In the process of speech recovery in polyglots, switching from one to the other language is especially efficient: at sensory forms of aphasia it activates and concentrates the patient's attention, resulting in better verbal contact, overcoming estrangement of word meaning, and positively influences the expressive speech efficiency.

At motor forms of aphasia, switchings facilitate disinhibition of speech, surmounting of preservations, embolophrasias, and speech inertness, as well as restoration of the verbal activity corresponding to the language situation. The simultaneous use of languages is strongly recommended at presence of language specialization, as in cases when the "everyday" and "professional" languages are different.

The process of logopedic work with polyglots greatly depends on the type of recovery of languages. At parallel type of recovery, it is expedient to alternate speaking and writing tasks in different languages. In the stage of speech inhibition there are used automatized speech

rows, songs, verses, proverbs and sayings, titles of newspapers, magazines and TV programs, the same tales and stories in different languages. In later stages of restoration, we suggest the patients to compare the words, which have similar pronunciation but different meanings in different languages, such as *love* in English and *լուի* – *good* in Armenian. Such words are actualized in expressions and sentences in different languages.

Translation we use when it is necessary to make the contextual and associative connections of words. The patient, for example, is suggested to give the translation of a definite word, choosing out from two or three words in the other language, which belong to the same (or different) semantic field(s); to translate a word (word combination, sentence); looking at the picture to choose the most suitable translation of the word or the sentence (two or three varieties of translation are suggested). The word *պայուսակ* – a bag in Armenian, for example, may be translated as *ранец, портфель, дамская сумочка* in Russian.

In case of the successive type of recovery, the language, which has recovered first in the initial stage of the logopedic therapy becomes the main language of the studies, and the logopedician dubs all the tasks into the other language.

For restoration of the “second” language the means of spontaneous teaching (radio, TV, newspapers, magazines, language of the speech environment) are effective. When the “forgotten” languages begin to restore, it is useful to draw various language analogies, to compare grammatical constructions, proverbs, metaphors. Comparison and translation are equally efficient in case. Quite often in the process of speech restoration, the use of one or the other language begins not to correspond to the degree or situation of its use before the disease. In such cases, one can observe definite reactions manifested by the patient, as well as by his/her

family members: surprise, discomfort, joking, constraint, bewilderment, etc. That is why the choice and adequate use of the language should be controlled from outside, especially in case of the mixed type of recovery. During the studies, the professional realizes the control. The logopedician, for example, ask the patient to define to which language a definite word belongs to, if there are words-layers from other languages in a definite sentence. Out of the studies, the speech environment under the logopedician's obligatory supervision realizes the control over the adequateness of the language used. Such methods as reminding, correction, advise, instruction, etc. are also used. Our experience has demonstrated that the degree of using one or their language greatly depends on the speech environment of the patient. By control from outside it becomes possible to inhibit or stimulate using of the languages and to restore their place and significance in the general system of a person.

Simultaneous use of more than one language in the process of speech recovery has also a psychotherapeutic effect. The catamnestic data and spontaneous statements of polyglot patients have convinced that the use of the languages by them in future is determined by the conducted logopedic therapy. Patients with recovered speech often state that they are able to use all their languages due to that they have used them all in the process of the studies. Our experience has shown that those patients, who used only one of the languages during the studies, subsequently have definite discomfort, tension and logophobia when trying to use the other languages [3]. Thus, the suggested approach to speech restoration with consideration of the language factor improves the efficiency of logopedic therapy and is effective in case of various combinations of languages.

Поступила 12.05.07

Աֆազիաների ժամանակ բազմալեզու անձանց խոսքի վերականգնման վերաբերյալ

Ժ.Հ. Փայլոզյան

Հիմնվելով անցկացված հետազոտության, ինչպես նաև երկարամյա գործնական աշխատանքի արդյունքների վրա, հեղինակը ներկայացնում է բազմալեզու հիվանդների մոտ աֆա-

զիաների բնույթը և առանձնահատկությունները: Քննարկվում են այս կոնտինգենտի մոտ լեզուների ինքնաբեր վերականգնման տիպերը:

Հատուկ ընդգծվում է լոգոպեդիկ աշխատանքի ընթացքում աֆազիայով տառապող բազմալեզու հիվանդի բոլոր լեզուների օգտագործման ան-

հրաժեշտությունը, ինչն ունի ոչ միայն կոմունիկատիվ, այլ նաև կարևոր հոգեթերապևտիկ նշանակություն:

О восстановлении речи при афазиях у многоязычных

Ж. А. Пайлозян

Основываясь на результатах проведенного исследования, а также многолетней практической работы, автором представлены характер и особенности афазии у многоязычных пациентов. Обсуждаются основные типы спонтанного восстановления языков у данного контингента больных.

Особо подчеркивается необходимость одновременного использования нескольких языков в процессе логопедической работы с многоязычными пациентами, что имеет не только важное коммуникативное, но и психотерапевтическое значение.

References

1. Белл Р. Т. Социоллингвистика: цели, методы и проблемы. (Пер. с англ.), М., 1980.
2. Вайнрайх У. Языковые контакты. (Пер. с англ.), Киев, 1979.
3. Пайлозян Ж. А. Восстановление речи при афазии у билингов. Канд. дис., Ереван, 1996.

4. Пайлозян Ж. А. Из опыта коррекционно-педагогической работы при афазии у многоязычных. Дефектология, М., 2002, с. 82-84.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ԿԵՆՍԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ԴՊՐՈՑԻ ՀԻՄՆԱԴԻՐԸ

ՀՀ ԳԱՍ ակադեմիկոս Հ. Խ. Բունիաթյանի ծննդյան 100-ամյակի առթիվ



Լրացավ Հայկական կենսաքիմիական դպրոցի հիմնադիր, ակադեմիկոս գիտնական ու մանկավարժ, ՀՀ ԳԱՍ ակադեմիկոս, գիտության վաստակավոր գործիչ, պրոֆեսոր Հրաչյա Խաչատուրի Բունիաթյանի ծննդյան 100 - ամյակը:

Հ. Բունիաթյանը ծնվել է 1907 թ. մայիսի 1-ին Նոր-Բայազետում (այժմ՝ ք. Գավառ): Սկզբնական կրթությունը ստացել է հայրենի քաղաքում: Այնուհետև տեղափոխվել է Երևան, ավարտել է Խ. Արշակունի անվան միջնակարգ դպրոցը, Երևանի պետական համալսարանի բժշկական ֆակուլտետը և սկսել է աշխատել որպես կենսաքիմիայի ամբիոնի ասիստենտ: Այնուհետև ղեկավարել է Երևանի Անասնաբուժական-անասնաբուժական և ավելի քան երկու տասնամյակ՝ բժշկական ինստիտուտի կենսաքիմիայի ամբիոնը: 1939-ից մինչև 1941 թ. Հ. Բունիաթյանը Երևանի բժշկական ինստիտուտի տնօրենի գիտության գծով տեղակալն էր: 1942-46-ին աշխատել է որպես Երևանի պետական համալսարանի ռեկտոր, օգտագործելով իր ողջ ունակությունները, գիտնականի ու մանկավար-

ժի կազմակերպական տաղանդը այդ ուսումնական հաստատության ամրապնդման և հետագա զարգացման համար: Հայաստանի Գիտությունների ակադեմիայի կազմավորման հենց սկզբից նա ընտրվում է ակադեմիայի իսկական անդամ և կենսաբանական գիտությունների բաժանմունքի ակադեմիկոս-քարտուղար: Այնուհետև ընտրվում է ակադեմիայի ակադեմիկոս-քարտուղարի և ապա փոխպրեզիդենտի պաշտոններում: 1943 թվականից ակադեմիկոս Հ. Բունիաթյանը միաժամանակ ղեկավարում էր ՀՀ ԳԱՍ Լ. Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի կենսաքիմիայի սեկտորը, իսկ 1961-ից մինչև իր կյանքի վերջը՝ հանդիսանում էր իր կողմից հիմնադրված ՀՀ ԳԱՍ կենսաքիմիայի ինստիտուտի (որը կրում է նրա անունը) տնօրենը: Կարճատև ժամանակամիջոցում ինստիտուտն աճելով վերածվեց նյարդաքիմիական խոշոր կենտրոնի և լայն ճանաչում ստացավ ոչ միայն Խորհրդային Միությունում, այլ նաև ամբողջ աշխարհում:

Մեր հանրապետությունում նա առաջինը, պրոֆեսոր Հ. Հովհաննիսյանի հետ միասին, ձեռնամուխ եղավ վիտամինների կենսաքիմիայի հետազոտությանը: Այդ աշխատանքներով բացահայտվեց ասկորբինաթթվի հակաօքսիդանտային հատկությունը: Պարզվեց, որ ֆոսֆոր պարունակող մի շարք ճարպանման նյութեր կարող են նպաստել հյուսվածքներում օքսիդացման պրոցեսին և, ընդհակառակը, կանխել այն: Հ. Բունիաթյանը մշակում է օրգանիզմում ասկորբինաթթվի փոխանակության նյարդաախուժող կարգավորման պրոբլեմը: Այդ պրոցեսի նյարդաախուժող և, հատկապես, ռեֆլեկտոր կարգավորման մեխանիզմի պարզաբանումը մեծապես նպաստեց օրգանիզմում ընդհանուր նյութափոխանակության և ուղեղի ֆունկցիոնալ կենսաբանության զարգացմանը:

Հ. Բունիաթյանը և նրա աշակերտները ուշագրավ հետազոտություններ են կատարել էներգետիկ և ազոտային փոխանակության կարևորագույն ռեակցիաներում գլխավոր դեր

ապաստան ակտիվ միացություններից մեկի՝ գամ-
-ամիմոկարագաթթվի և դրա ածանցյալների
կենսաքիմիական դերի, ինչպես նաև նյութերի
բյուրեղանկության նյարդափոխանակ կարգավոր-
ման պարզաբանման ուղղությամբ: Առաջին ան-
գամ ցույց տրվեց, որ այդ միացության ազդեցու-
թյամբ բարձրանում է բջջային թաղանթների
պերմանցելիությունը ոչ միայն առանձին իոն-
ների, այլև գլյուկոզայի, ամինաթթուների և մի-
արք այլ նյութերի նկատմամբ: Այսպես, որ
դրա միացությունը գլխուղեղից բացի գոյանում
մնալիս այլ օրգաններում, որը հետագայում իր
առատատուով ստացավ արտասահմանյան
բուժիչ նյութի աշխատանքներում: Կատարված
առատազոտությունների հիման վրա Հ. Բունիաթ-
յանը եկավ այն եզրակացության, որ գամմա-
-ամիմոկարագաթթուն լինելով թաղանթային
պերմանցելի միացություն, կարևոր ֆունկցիա է կա-
տարում գլխուղեղի, ինչպես նաև ամբողջ օրգա-
նիզմի հոմեոստազում:

Ակադեմիկոս Հ. Բունիաթյանի անմիջական
առնականությամբ ու ղեկավարությամբ ԳԱԱ
Կենսաքիմիայի ինստիտուտում ժամանակակից
բարձր մակարդակով կատարված աշխատանք-
ները լայն ճանաչում են գտել ինչպես մեր երկ-
րում, այնպես էլ արտասահմանում: Ձգալի հա-
ղողություններ են ձեռք բերվել ուղեղի հյուսված-
քի կենսաքիմիական մի շարք մուրթ մեխանիզմ-
ների բացահայտման և ստացված արդյունքները
բժշկության մեջ ներդնելու ուղղությամբ:

Ակադեմիկոս Հ. Բունիաթյանը կարևոր ներ-
դրում ունի մեր հանրապետությունում երիտա-
սարդ գիտական կադրերի պատրաստման
որոշում և հիմնական հանդիսանում է Հայկական
Կենսաքիմիական դպրոցի հիմնադիրն ու
ղեկավարը: Նրա ղեկավարությամբ ավելի քան
100 գիտական աշխատողներ պաշտպանել են
Կենսաբանական ու դոկտորական թեզեր: Նրա
աշխատանքն ու մեծագրությունը: Նա կենսաքի-
միայի ինստիտուտի կողմից լույս ընծայվող
«Ռեզուլտի կենսաքիմիայի հարցեր» գիտական
հոդվածների խմբագիրն էր: Ռուսաստանի
Կենսաբանական Գիտությունների ակադեմիայի և
ՀՀ ԳԱԱ «Ներքոքիմիա» հանդեսի ստեղծումը
և ակադեմիկոս Հ. Բունիաթյանի և նրա կողմից
ղեկավարած կենսաքիմիկոսների ծառայության
ակնհայտ գնահատումն էր, որոնք նշանակալի
ներդրում ունեն նյարդաքիմիայի մի շարք կա-

ռնոր ուղղությունների զարգացման ասպարե-
զում:

Բեղմնավոր էր նաև ակադեմիկոս Հ. Բու-
նիաթյանի հասարակական գործունեությունը:
Երկար տարիներ նա ղեկավարել է հանրապե-
տության ֆիզիոլոգների, կենսաքիմիկոսների և
դեղաբանների, այնուհետև կենսաքիմիկոսների
ընկերությունները: Նա ակտիվորեն մասնակցել
է միջազգային կենսաքիմիական մի շարք կոնգ-
րեսների ու գիտաժողովների աշխատանքներին:
Ակադեմիկոս Հ. Բունիաթյանը գիտության նշա-
նավոր կազմակերպիչ էր: Նա աչքի էր ընկնում
գիտության տարբեր բնագավառներին և մշա-
կույթին վերաբերող հանրագիտարանային գի-
տելիքներով, հսկայական աշխատասիրու-
թյամբ, որոնք ներդաշնակորեն զուգակցվում էին
սկզբունքայնությամբ և պահանջկոտությամբ իր
և իր աշակերտների նկատմամբ, զգալուն ու
հոգատար վերաբերմունքով դեպի գիտական
աշխատողները և, հատկապես, երիտասարդ-
ները:

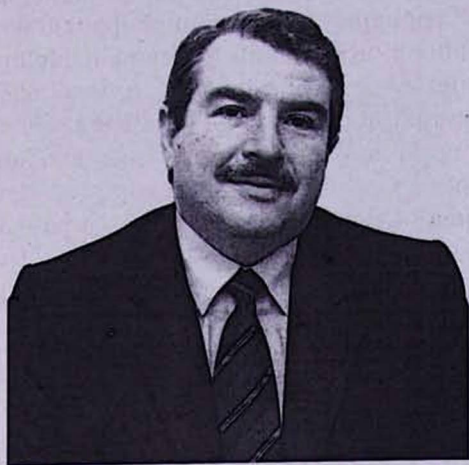
Հ. Բունիաթյանը ոչ միայն խոշոր գիտնական
էր, այլև հիմնալի մանկավարժ: Կենսաքիմիայի
վերաբերյալ նրա դասախոսությունները Երևա-
նի պետական համալսարանի, Բժշկական և
Անասնաբուժական-անասնաբուժական ինստի-
տուտների ուսանողների համար միշտ աչքի էին
ընկնում իրենց կոտ շարադրանքով, գիտական
տրամաբանությամբ, հետաքրքրությամբ և խո-
րությամբ: Մեր հանրապետությունում աշխա-
տող շատ պլուքստոներ, գիտության ղոկողներ
ու թեկնածուներ, տարբեր լաբորատորիաների
և գիտական հիմնարկությունների ղեկավարներ
հանդիսանում են Հ. Բունիաթյանի աշակերտ-
ները: Այդ կարևոր հանգամանքը նրան բնու-
թագրում է որպես բազմահմուտ մանկավարժի
և գիտնականի: Օժտված լինելով մեծ խորագի-
տությամբ ու ներքին կուլտուրայով, զուգակցված
բացառիկ համեստությամբ, Հ. Բունիաթյանը
հիմնական վայելում էր իր աշակերտների ու բարե-
կամների խոր հարգանքն ու սերը:

Ականավոր գիտնականի ու մանկավարժի,
մարդու և քաղաքացու՝ ակադեմիկոս Հրաչյա
Խաչատուրի Բունիաթյանի կերպարը վառ օրի-
նակ կարող է ծառայել երիտասարդ սերնդի գիտ-
նականների համար:

Ա. ՄԻՍՈՆՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ Հ. Բունիաթյանի անվան կենսաքիմիայի
ինստիտուտի լաբորատորիայի վարիչ, պրոֆեսոր

Արմեն Նարգիզյանի հիշատակին



Հայաստանի սրտաբանությունը կրեց ծանր կորուստ: Ստեղծագործական ծաղկունքի տարիքում կյանքից հեռացավ անվանի սրտաբան, բժշկական գիտությունների դոկտոր, Սրտաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի սրտային անբավարարության բաժանմունքի ղեկավար, Հայաստանի սրտաբանների ասոցիացիայի գլխավոր քարտուղար Արմեն Բյուզանդի Նարգիզյանը:

Արմեն Նարգիզյանը ծնվել է 1952թ. Երևանում: 1969թ. ոսկե մեդալով ավարտել է Մայակովսկու անվան միջնակարգ դպրոցը և ընդունվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանը, որն ավարտել է 1976թ.: Չարենցավանի քաղաքային հիվանդանոցում 2 տարի որպես թերապևտ աշխատելուց հետո, Արմեն Նարգիզյանը 1978–1980թթ. աշխատել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանում որպես կրտսեր գիտաշխատող: 1980–1983թթ. որպես ասպիրանտ ուսանել է Համամիութենական գիտական սրտաբանական կենտրոնում, որն ավարտելով 1983թ. փայտուն կերպով պաշտպանել է թեկնածուական թեզը «Միոկարդիալ մետաբոլիզմի որոշ սուբստրատների արտերիովինոզ տարբերությունը շոգացող առիթմիայով հիվանդների մոտ սինուսային ռիթմի վերականգնումից առաջ և հետո» թեմայով: 1984 թվականից Արմեն Նարգիզյանը աշխատել է Սրտա-

բանության ԳՀԻ-ում որպես գիտաշխատող, իսկ 2004 թ.-ից ի վեր՝ որպես սրտային անբավարարության բաժանմունքի գիտական ղեկավար: 2001թ. Արմեն Բյուզանդի Նարգիզյանը պաշտպանել է դոկտորական գիտական թեզը «Իշեմիկ ծագման քրոնիկ սրտային անբավարարության ֆարմակոթերապիայի օպտիմիզացումը» թեմայով:

Արմեն Նարգիզյանի հետազոտությունների արդյունքները ամփոփված են ավելի քան 150 գիտական աշխատություններում, 1 մենագրությունում, 40 զեկույցներում, որոնք ներկայացվել են սրտաբանների համաշխարհային և եվրոպական վեհաժողովներում: 1996 թվից մա Հայաստանի սրտաբանների ասոցիացիայի գլխավոր քարտուղարն էր, Եվրոպական սրտաբանների միության պատվավոր անդամ, սրտային անբավարարության Եվրոպական միության անդամ:

Հայաստանի բժշկական հանրությունը կորցրել է ֆունդամենտալ և գործնական սրտաբանության ասպարեզի մեծ մասնագետի, փայլուն կլինիցիստի, մեծ գիտնականի, որը միշտ եղել է արդի սրտաբանության զարգացման խաչմերուկներում՝ նպաստելով իր երկրում սրտային անբավարարության բուժման զարգացմանը:

Այս տաղանդավոր, ճշմարիտ և հմայիչ մարդուն բնորոշ էին անսահման բարությունը և պարզությունը, պրոֆեսիոնալիզմը, անմնացորդ նվիրումը գործին:

Իր ողջ գիտակցական և գիտական կյանքի ընթացքում մա շրջապատված էր իր ընտանիքի, գործընկերների և հիվանդների սիրով ու հարգանքով:

Գնահատելով Արմեն Նարգիզյանի 55-ամյա կյանքի ուղին, կարելի է ամենայն վստահությամբ ասել, որ այն արժանավոր Գիտնականի, Բժշկի, Մարդու ուղի է:

Սրտաբանության
գիտահետազոտական
ինստիտուտ
Հայաստանի սրտաբանների
ասոցիացիա

Содержание

<i>Александр Ю. Т.</i> Приобретенные иммунодефицитные состояния и инфекции	3
Теоретическая медицина	
<i>Безирганян К. Б.</i> Влияние гипоталамического пролином богатого полипептида на перераспределение моноцитов, гранулоцитов и лимфоцитов между костным мозгом и периферической кровью	7
<i>Львов М. В., Джанполадян Е. Г.</i> Антиаритмические свойства цикломексина	13
<i>Галоян Г. М.</i> Влияние соединения 2-циан-3,4,4-триметил-2-бутен-4-олида на эндогенный уровень металлопротеинов и малонового диальдегида в печени крыс на начальной стадии развития саркомы-45	18
<i>Вартазарян Н. Д., Голамирян К. Г.</i> Лизосомально-катионные белки нейтрофильных гранулоцитов поверхности небных миндалин и CD31 молекулы при хроническом тонзиллите	23
<i>Гаспарян М. Г., Аброян Л. О., Акопян Л. А., Каралян З. А., Аветисян А. С., Тер-Погосян З. Р.</i> Изучение изменения содержания раковоэмбрионального антигена на модели клеток СаСо-2 в норме и при полиовирусной инфекции	30
<i>Бдоян О. К.</i> Активирование свободнорадикального окисления липидов как тяжелое осложнение в клинике гипогликемического синдрома у детей малолетнего возраста и экспериментальных животных с моделированной инсулином гипогликемией	36
Клиническая медицина	
<i>Стамболцян Р. П., Майрапетян Р. А., Саакян Л. Г.</i> Выявление различных типов реакций на нагрузку с применением интегральных стресс-тестов при ишемической болезни сердца	43
<i>Майрапетян Р. А.</i> Оценка характера ишемических поражений миокарда на основании сопоставительного анализа результатов интегральных стресс-тестов и коронарографических исследований	48
<i>Улумыан А. К., Стамболцян Е. П., Сафарян И. А.</i> Статистический анализ динамики заболеваемости туберкулезным менингитом в Армении: возрастная и клиническая структура на современном этапе	53
<i>Атабекян Р. Х.</i> Синдром гиперлейкоцитоза как неотложное состояние в детской онкогематологии	58
<i>Мелкумян А. В.</i> Динамика качественно-количественных изменений фосфолипидов в крови новорожденных с гипоксическим синдромом и особенности терапевтической эффективности сверхнизких доз тиосульфата натрия на этом фоне	64
<i>Напетян К. М., Патрикян Д. А., Фанарджян Р. В.</i> Выбор антибиотиков при лечении гнойно-очаговых поражений головного мозга	69
<i>Худавердян М. Д., Секоян И. Э., Татлищян В. Г., Тер-Погосян Г. Ю.</i> Динамика изменений психоэмоционального статуса у пациентов подросткового возраста, подвергшихся ортодонтическому лечению	74
<i>Бабаян Э. А., Ованесян Р. Д., Агекян Ф. Г., Кафян В. Б.</i> Гигиена труда на новых производствах завода чистого железа	80
<i>Амбарджанян Р. С., Хачатрян А. С.</i> Клинико-морфологические параллели при диагностике пузырного заноса	89
<i>Пайлоян Ж. А.</i> О восстановлении речи при афазиях у многоязычных	92
К 100-летию академика НАН РА Г. Х. Бунятына	96
Памяти Армена Наргизяна	98

Contents

<i>Aleksanyan Yu. T.</i> Acquired immunodeficiencies and infections	3	on the basis of comparative analysis results of integral stress-tests and coronarographic studies	48
Theoretical Medicine		<i>Ulumyan A. K., Stamboltsyan Ye. P., Safaryan I. A.</i> Statistical analysis of the tuberculosis meningitis incidence dynamics in Armenia: age and clinical structure at contemporary stage	53
<i>Bezirganyan K. B.</i> Different patterns of redistribution of monocytes, granulocytes and lymphocytes between bone marrow and peripheral blood induced by hypothalamic proline-rich polypeptide	7	<i>Atabekyan R. Kh.</i> Syndrome of hyperleukocytosis as an emergency in pediatric oncohematology	58
<i>Lvov M. V., Djanpoladyan E. G.</i> Antiarrhythmic properties of cyclomecaine	13	<i>Melkumyan A. V.</i> Dynamics of phospholipids qualitative-quantitative changes in the blood of newborns with hypoxic syndrome and peculiarities of therapeutical effectiveness of sodium thiosulphate ultra low concentrations in these conditions	64
<i>Galoyan G. M.</i> The influence of 2-cian-3,4,4-trimethyl-2-buten-4-olid compound on the metalloproteins and malonic dialdehyde endogeneous levels in rat liver at initial stage of sarcoma - 45 growth	18	<i>Nahapetyan K. M., Patrikian D. A., Fanardjyan R. V.</i> Choice of antibiotics in treatment of purulent-focal lesions of brain	69
<i>Vartazarian N. D., Gulamirian K. H.</i> Lisosomal cationic proteins and CD31 molecules of neutrophil granulocytes of palatine tonsils surface in chronic tonsillitis	23	<i>Khudaverdyan M. D., Sekoyan I. E., Tutintyan V. G., Ter-Poghosyan H. Yu.</i> Dynamics of the psycho-emotional status changes in teenagers after orthodontic treatment	74
<i>Gasparyan M. H., Abroyan L. O., Hakobyan L. H., Karalyan Z. A., Avetisyan A. S., Ter-Pogossyan Z. R.</i> Carcinoembryonic antigene levels changes on CaCo-2 model in norm and at polyviral infection	30	<i>Babayan E. A., Hovhannisyan R. D., Aghekyan F. G., Kafyan V. B.</i> Industrial hygiene problems on the new productions at the Factory of Pure Iron	80
<i>Bdoyan H. K.</i> Activation of free radical lipid oxidation as a grave complication in the clinical picture of hypoglycemic syndrome in children of early age and in experimental animals with insulin-modulated hypoglycemia	36	<i>Ambarjanyan R. S., Khachatryan A. S.</i> The clinico-morphological parallels in the diagnosis of hydatid mole	89
Clinical Medicine		<i>Paylozyan Zh. A.</i> On the speech restoration in polyglots with aphasia	92
<i>Stamboltsian R. P., Mayrapetyan R. A., Sahakyan L. G.</i> Revealing different types of responses to load using integral stress-tests at ischemic heart disease	43	To the 100-th birthday anniversary of NAS RA academician H. Buniatyan	96
<i>Mayrapetyan R. A.</i> Assessment of myocardium ischemic injuries character		In the memory of Armen Nargizyan	98