

Роль лимфокинов в патогенезе микоплазменного инфекционного процесса: возможные механизмы метаболических, эндокринных и гемостатических нарушений

Р.С. Овсепян

НИЦ ЕРГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: микоплазмы, гемокоагуляция, фибринолиз, ДВС-синдром, лимфокины, патогенез

За сравнительно короткий период существования микоплазмологии накоплен достаточный фактический материал относительно биологических особенностей и патогенности различных видов микоплазм, определяющий возрастающий интерес специалистов разного профиля к этим мельчайшим прокариотическим организмам [3, 14]. Установлено более ста видов микоплазм, многие из которых патогенны для растений, животных и человека, играя негативную роль как в качестве самостоятельного этиологического фактора, так и в многокомпонентной проблеме смешанных инфекций. Для многих заболеваний с ранее неизвестной этиологией и патогенезом обнаруживается связь с теми или иными микоплазмами. Особый интерес вызывают сообщения о цитопатогенности *M. fermentans*, считавшейся сапрофитом урогенитального тракта человека [9, 38]. Артритогенные потенции микоплазм *arthritis* и *fermentans* и их возможная роль в развитии ревматоидного артрита человека убедительно доказаны исследованиями А.В. Зильфяна [10]. В настоящее время имеется немало данных и о возможной роли микоплазм, в том числе и *M. fermentans*, в патогенезе СПИДа и других иммунодефицитных состояний [32, 34, 36]. Однако имеющихся данных пока недостаточно, чтобы говорить об определенной связи микоплазм с вирусом иммунодефицита. Считается, что иммуносупрессия у ВИЧ-инфицированных людей способствует развитию микоплазменной инфекции [40]. Для детального представления механизмов взаимосвязи и взаимодействия микоплазм с другими инфекционными факторами необходимо прежде всего более глубокое изучение метаболизма данных видов микоплазм, а также основных патогенетических звеньев развития индуцированных ими микоплазмозов. Несомненно, что, несмотря на определенную тропность различных видов микоплазм к тем или иным органам и тканям,

индуцированный ими инфекционный процесс носит генерализованный характер. Об этом свидетельствуют и литературные данные [7, 25, 31 и др.], и наши собственные исследования в НИЦ ЕРГМУ на протяжении многих лет [4, 6, 10, 17, 21 и др.]. Гематогенное распространение микоплазм в организме инфицированных животных и длительная персистенция их в различных органах и тканях [6, 7, 21 и др.] приводят к существенным изменениям на всех уровнях интеграции организма.

Анализ собственных и литературных данных позволил нам предположить, что в основе висцеральных нарушений при микоплазмозе лежат более тонкие функциональные и органические сдвиги в структурной организации клетки, а также метаболические и связанные с ними эндокринные расстройства. Проведенное нами ранее полярографическое изучение функциональной активности митохондрий печени и электронномикроскопическое исследование их у крыс, зараженных микоплазмами *arthritis* и *fermentans*, показали, что с первых же дней после внутрибрюшинного введения культуры микоплазм имеет место подавление дыхательной и фосфорилирующей активности "энергетических станций" клетки и четко коррелирующее с функциональными сдвигами нарушение их ультраструктуры [4, 6]. Присутствие микоплазм как экстра-, так и интрацеллюлярно показано методом иммунофлюоресценции в клетках печени [6] и электронномикроскопически во всех исследованных фракциях митохондрий [4]. Методом иммунофлюоресценции уже через день после заражения удалось обнаружить в печени микоплазменный антиген в виде специфического мелкогранулярного свечения в сосудистой стенке артериол и венул, в цитоплазме купферовских клеток и на поверхности отдельных гепатоцитов. Спустя 7 и 14 дней после инокуляции

микоплазменный антиген выявлялся исключительно в паренхиме как экстра-, так и интрацеллюлярно [6]. О внутриклеточной локализации микоплазм свидетельствуют и литературные данные [40].

С другой стороны, нами выявлено также резкое увеличение интенсивности протеолитических реакций, продолжающееся в течение всего периода выявления микоплазменных антигенов в печени [19]. На наш взгляд, цитотоксическое действие [9, 38] длительно персистирующих в организме микоплазм вызывает, во-первых, нарушение структуры лизосомальных мембран, являющихся главным фактором, определяющим латентность и высвобождение литических ферментов в активной форме. Во-вторых, по данным наших исследований [5], под воздействием микоплазм или продуктов их жизнедеятельности и распада происходят, по-видимому, конформационные изменения самих субстратных белков, делая их более доступными для действия протеолитических ферментов.

Развивающийся энергетический дефицит клетки и последующие обменные сдвиги, а также длительное нарушение реакций протеолиза, поддерживаемые персистенцией микоплазм в органах и тканях, являются, на наш взгляд, основным патогенетическим звеном развития дистрофического процесса и висцеральных поражений при микоплазмозе. Нами установлена четкая корреляционная зависимость между локализацией, длительностью персистенции микоплазм и глубиной дистрофических изменений в органах [6, 11, 19].

Немаловажное значение в обменных нарушениях клеток макроорганизма имеет своеобразие метаболизма самих микоплазм, разные виды которых по-разному получают необходимую для жизнедеятельности энергию. Для так называемых ферментирующих микоплазм, к числу которых относится и *M. fermentans*, главным источником энергии считается процесс гликолиза [3]. Разлагая различные моносахара и даже полисахариды, такого типа микоплазмы вызывают резкий сдвиг pH в кислую сторону, что само по себе при длительной персистенции может стать причиной местных деструктивных изменений (нарушение проницаемости мембран, конформационное изменение белков). В процессе жизнедеятельности микоплазмы выделяют в среду высокоактивные протеазы и нуклеазы [35, 39].

Патогенные потенции микоплазм могут быть обусловлены и конкурентным потреблением этими микроорганизмами некоторых веществ, необходимых для метаболизма организма-хозяина (аргинин и другие аминокислоты, сахара, нуклеиновые кислоты и предшественники их синтеза), а также выделением большого количества токсичных для клетки аммиака и перекиси водорода [33, 35, 39]. В опытах *in vitro* показано [28, 37], что *M. arthritidis* способна избирательно сорбировать из среды культивирования аргинин, разлагать его и накапливать орнитин. Наши исследова-

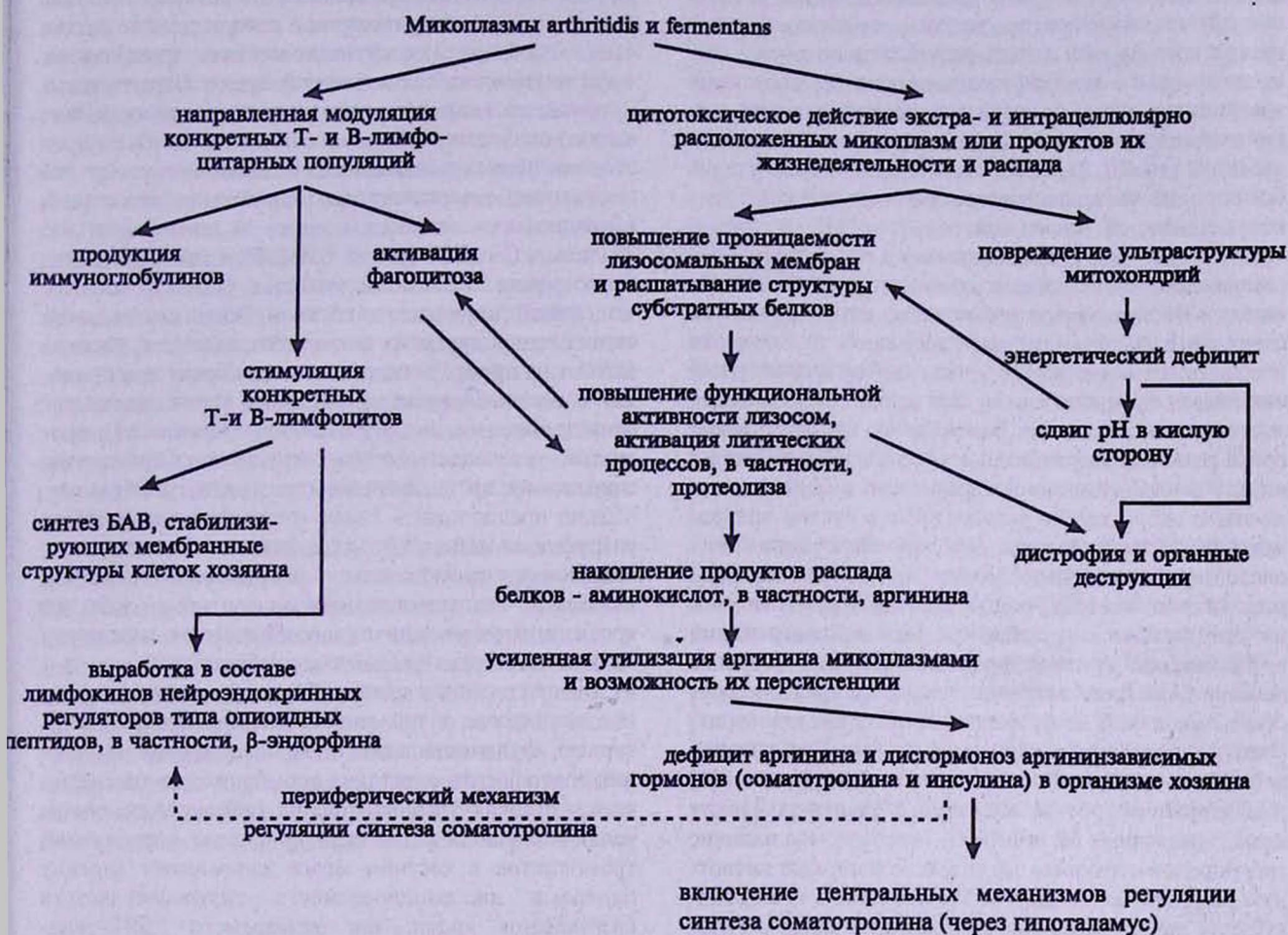
ния на зараженных *M. arthritidis* крысах выявили постепенно развивающийся дефицит аргинина в крови и печени подопытных животных (21–45 сутки после инокуляции), сопровождающийся состоянием дисгормоноза аргининзависимых гормонов (соматотропин и инсулин) [17]. Выявленное нами повышенное содержание гормона роста в ранние сроки развития микоплазменного инфекционного процесса четко коррелировало с избытком аргинина в этот период, но в более поздние сроки наблюдения уровень соматотропина нормализовался, несмотря на явный дефицит аргинина в организме. Это несоответствие легко объяснимо, если учесть, что регуляция секреции соматотропина аргинином осуществляется не прямым действием этого метаболита на гипофиз, а опосредуется через гипоталамус. Возможно, что при бурном размножении микоплазм в организме хозяина в условиях конкуренции за аргинин как защитно-приспособительный механизм срабатывает усиленное освобождение гипоталамусом биологически активных веществ, стимулирующих секрецию соматотропина, например, β -эндорфина. По нашему мнению, не исключается и периферический механизм регуляции синтеза гормона роста, т.к. установлено, что опиоиды могут образовываться и за пределами мозга, в частности, стимулированные различными агентами лимфоциты и макрофаги продуцируют β -эндорфин [30]. В данном случае таким стимулятором являются микоплазмы, которые, с одной стороны, утилизируя аргинин, создают его дефицит в организме хозяина, а с другой, – через активацию лимфоцитов и макрофагов “помогают” ему справиться с этим дефицитом. Основанием для такого предположения являются литературные данные о способности микоплазм индуцировать у лейкоцитов продукцию α -интерферона [29], синтез интерлейкинов [24] и других цитокинов [27].

Анализ литературных и собственных исследований позволил нам впервые представить возможные пути обменных и эндокринных нарушений при инфекционном микоплазменном процессе и роль лимфокинов в их коррекции, которые приведены в обобщенной схеме 1.

Существенным патогенетическим звеном развития инфекционного микоплазменного процесса являются также расстройства системы гемостаза, который в организме осуществляется взаимодействием стенок кровеносных сосудов, клеток крови и ферментных систем плазмы и поддерживается сложной нейрогуморальной регуляцией. Поскольку в организме инфицированных животных происходит гематогенное распространение микоплазм с последующей длительной персистенцией их в различных органах и системах, в том числе и кровотока [7, 23], система гемостаза очень рано вовлекается в патологический процесс, причем изменениям подвергаются все три основные структурно-функциональные компоненты. Исследова-

Схема 1

Возможные пути обменных и эндокринных нарушений при инфекционном микоплазменном процессе и роль лимфокинов в их коррекции



ниями А.В. Зильфяна [10] показано, что у зараженных *M. arthritis* и *M. fermentans* крыс и кроликов имеет место генерализованное поражение путей микрогемодинамики, проявляющееся в виде васкулитов с нарушением структуры и проницаемости сосудистой стенки, особенности течения которых обусловлены альтерирующим действием как самих микоплазм и продуктов их жизнедеятельности, так и циркулирующими в крови иммунными комплексами и нарушением деятельности тучноклеточно-эозинофильной ассоциации с выбросом в периваскулярное пространство гистамина и серотонина. Вместе с тем микоплазмы, являясь митогеном, на ранних этапах экспериментального инфекционного процесса вызывают угнетение

реакций гуморального иммунного ответа и активацию клон лимфоцитов-супрессоров [13, 23, 31], что во временном плане коррелирует с тяжестью течения микоплазменных васкулитов [13]. Проведенное нами изучение влияния ПЖ лимфоцитов (ПЖЛ) тимуса интактных и инфицированных *M. arthritis* крыс на структурные компоненты стенок микрососудов показало [12], что в патогенезе генерализованного поражения путей микрогемодинамики наряду с другими факторами важную роль играют продукты жизнедеятельности стимулированных микоплазмами лимфоцитов, в составе которых идентифицированы простагландины группы Е и простаглицлин [12, 22]. Согласно литературным данным [8], именно простагландины

указанной группы вызывают нарушения сосудистой проницаемости, причем точкой приложения являются тканевые базофилы.

Выявленные нами микрогемоциркуляторные нарушения и причастность к ним лимфоцитарных медиаторов послужили основой для исследования состояния других компонентов системы гемостаза. Весьма интересные, на наш взгляд, результаты получены при исследовании морфофункционального состояния эритроцитов и тромбоцитов в динамике развития микоплазменного процесса, индуцированного *M. arthritidis* [16, 20, 21]. Уже через 1 день после внутрибрюшинного введения микоплазм в крови у крыс резко уменьшается число эритроцитов [21], и только спустя месяц после инфицирования происходит восстановление их исходного количества. Количественные изменения эритроцитов четко коррелируют со сдвигами в содержании гемоглобина. В то же время необходимо подчеркнуть, что осмотическая резистентность эритроцитов во все сроки исследования достоверно не меняется. В мазках же крови в ранние сроки развития инфекционного процесса (до 2 недель) наряду с нормальными эритроцитами в большом количестве наблюдались разрушенные и пустые эритроциты (тени эритроцитов), особенно через один день после заражения. По-видимому, проникшие в кровь микоплазмы, обладая тропностью к эритроцитам, своим цитотоксическим действием вызывают агрегацию и разрушение красных кровяных телец и развитие анемии. Однако не исключено и опосредованное действие микоплазм на функциональное состояние эритроцитов через активацию лимфоцитов. Специальное исследование свойств эритроцитарных мембран методом осмотического и кислотного гемолиза [16] у крыс, зараженных *M. arthritidis*, показало, что наличие микоплазм в организме значительно понижает кислотно-резистентность эритроцитов. Вместе с тем преинкубация эритроцитов инфицированных крыс с ПЖЛ существенно повышала осмотическую и кислотную резистентность, причем стабилизирующий эффект лимфокинов выражен сильнее при воздействии на эритроциты, полученные от зараженных крыс, чем от интактных. То есть мы еще раз встречаемся с фактом "позитивной" роли микоплазм для организма-хозяина, когда микоплазмы в результате цитотоксического воздействия дестабилизируют структуру эритроцитарных мембран, одновременно индуцируя у лимфоцитов выработку корректирующих веществ. Такими корректорами в данном случае могут служить составные компоненты липидной фракции ПЖЛ (простагландин, простаглицлин, тромбоксан и др.) [22], ибо их дефицитированный пул не оказывал никакого влияния на состояние эритроцитарных мембран [15].

В картине периферической крови заслуживает внимания также резко выраженная и устойчивая тромбоцитопения, наблюдающаяся с первого же дня после

заражения *M. arthritidis* [21] и только к 45-му дню проявляющая тенденцию к нормализации. В мазках крови в первые дни развития инфекционного процесса количество тромбоцитов видимых изменений не претерпевает, но выявляются в больших количествах скопления агрегированных тромбоцитов, в которых контуры отдельных кровяных пластинок совершенно не различимы. На 14- и 21-е сутки количество тромбоцитов заметно уменьшается и в мазках крови. Параллельное изучение костного мозга до 14-го дня не выявило никаких количественных и качественных изменений со стороны мегакариоцитов. В последующие сроки исследования содержание мегакариоцитов в костном мозге резко увеличивается (через 14 дней – $0,8 \pm 0,03$; 21 день – $0,9 \pm 0,02$ против $0,4 \pm 0,06$ в контроле), особенно много появляется молодых форм. Возможно, что персистирующие в костном мозге микоплазмы сами или продукты их жизнедеятельности и распада влияют на процессы созревания тромбоцитов и приводят к уменьшению их количества в крови. Не исключено также, что под воздействием токсических продуктов жизнедеятельности микоплазм происходит сокращение продолжительности жизни тромбоцитов. Можно предположить также иммунный механизм их разрушения: или в результате фиксации микоплазм на поверхности тромбоцитов и разрушения клеток под влиянием антимикоплазменных антител, или же вследствие изменения под воздействием микоплазм антигенной структуры самих тромбоцитов.

Вышеописанные сдвиги, а именно: генерализованное поражение путей микрогемоциркуляции, структурные, функциональные и количественные изменения эритроцитов, агрегация тромбоцитов и развивающаяся стойкая тромбоцитопения при одновременном увеличении количества мегакариоцитов и продукции тромбоцитов в костном мозге напоминают картину синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, так называемого "ДВС-синдрома" [2]. Этот вывод основывается также на том, что часто при взятии крови у зараженных микоплазмами крыс нами наблюдалась гиперкоагуляция, когда кровь быстро сворачивалась, несмотря на соблюдение всех мер. В последние годы выяснилось, что наряду с основными постоянно существующими механизмами свертывания крови, в организме имеются и дополнительные (резервные) пути активации этого процесса, включающиеся "по требованию" в ответ на повреждение тканей, бактериально-паразитарную агрессию и т.д. [2, 25]. Важное значение в этом отношении придается макрофагально-моноцитарному механизму гемокоагуляции, когда при активации эндотоксинами и другими продуктами жизнедеятельности бактерий, иммунными комплексами, продуктами тканевого распада и т.д. тканевые макрофаги и циркулирующие моноциты начинают вырабатывать и секретировать в окружающую среду большое количество различных

активаторов как коагуляции, так и фибринолиза [2]. Возможно, что именно этот механизм ответствен за активацию свертывания при микоплазмозе, тем более, что в наших исследованиях отмечается выраженный моноцитоз у зараженных *M. arthritidis* крыс [21]. Вместе с тем, поскольку уже бесспорно, что лимфокины играют большую роль в регуляции не только иммунологических реакций, а также факт установленной нами причастности лимфоцитарных медиаторов к микроциркуляторным нарушениям побудили нас изучить влияние ПЖЛ интактных и зараженных микоплазмами крыс на процессы свертывания и фибринолиза. Для сравнения действия продуктов жизнедеятельности нормальных и стимулированных лимфоцитов I группе крыс вводились ПЖЛ тимуса интактных крыс, а II и III группам – соответственно ПЖЛ тимуса зараженных *M. arthritidis* и *M. fermentans* крыс. Контролем служили животные, которым внутривенно вводилась среда инкубации лимфоцитов. Действие ПЖЛ прослеживалось в динамике в течение 6 часов. О состоянии свертывания крови судили по тромбиновому времени, а изучение фибринолитической активности проводилось по методу, основанному на применении фибриновых пластин.

Результаты исследования, обобщенные в табл. 1 и 2, свидетельствуют, что введение в организм крыс ПЖЛ вызывает существенное изменение процессов свертывания и фибринолиза крови, причем характер действия ПЖЛ интактных и зараженных микоплазмами крыс неоднозначен. Продукты жизнедеятельности нормальных (интактных) лимфоцитов по своей биологической активности качественно отличаются от стимулированных инфекционным агентом. В экспериментальных группах с введением ПЖ лимфоцитов, стимулированных микоплазмами, уже через 15 мин

наблюдается выраженная гиперкоагуляция и подавление фибринолитической активности крови. Введение же ПЖ интактных лимфоцитов через 15 мин достоверных изменений свертывания и фибринолиза не вызывает, затем отмечается временная гипокоагуляция и подавление фибринолиза. К 6-му часу наблюдений в этой группе отклонений от контроля уже нет. В отличие от действия ПЖ интактных лимфоцитов эффект ПЖ стимулированных микоплазмами лимфоцитов прослеживается в течение 6 ч и носит фазовый характер: наблюдающиеся в первые сроки гиперкоагуляция и подавление фибринолиза сменяются через 2 ч стойкой гипокоагуляцией и активацией фибринолиза. Необходимо отметить, что стимуляция *M. arthritidis* или *M. fermentans* не дает качественной разницы в действии ПЖЛ, сдвиги имеют одинаковую направленность.

Итак, развивающиеся под влиянием ПЖЛ микоплазменных животных коагулопатия и изменение фибринолиза свидетельствуют о том, что лимфоцитарные медиаторы наряду с макрофагально-моноцитарным механизмом гемокоагуляции могут быть каким-то образом причастны к развитию ДВС-синдрома при инфекционном микоплазменном процессе.

Каков же механизм действия лимфокинов на гемокоагуляцию и фибринолиз? Ответить однозначно на данном этапе исследований не представляется возможным, можно лишь предположить некоторые вероятные пути воздействия. В первую очередь, мы проверили, как меняется функциональное состояние тромбоцитов и эритроцитов под воздействием ПЖЛ. Изучение агрегационной функции тромбоцитов показало [20], что общий пул лимфоцитарных медиаторов в условиях *in vivo* самостоятельно не индуцирует

Таблица 1

Влияние ПЖЛ на тромбиновое время (в сек) крови крыс в разные сроки после в/б введения

Группа	I ПЖЛ интактных крыс	II ПЖЛ зараженных <i>M.</i> <i>arthritidis</i> крыс	III ПЖЛ зараженных <i>M.</i> <i>fermentans</i> крыс
Сроки			
Контроль	29,75±1,12	27,5±1,03	28,3±0,78
15 мин	27,9±0,83	18,9±0,9*	21,8±0,79*
30 мин	34,9±1,4*	21,4±0,86*	26,0±1,22
2 часа	36,5±1,42*	38,4±1,53*	36,6±1,38*
6 часов	30,0±1,31	36,0±1,39*	33,1±1,33*

* достоверные сдвиги

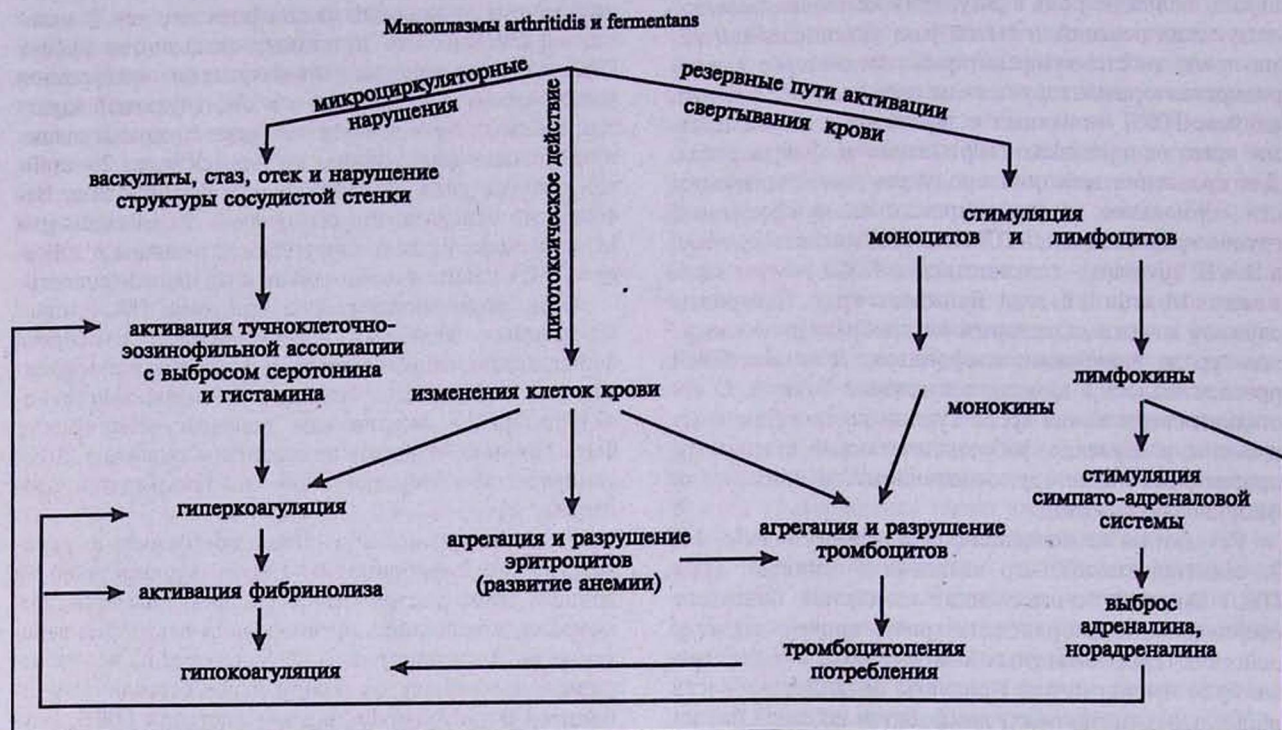
Таблица 2

Фибринолитическая активность крови крыс после в/б введения ПЖЛ (в мм²)

Группа	I ПЖЛ интактных крыс	II ПЖЛ зараженных <i>M. arthritidis</i> крыс	III ПЖЛ зараженных <i>M.</i> <i>fermentans</i> крыс
Сроки			
Контроль	172,0±8,3	175,9±8,0	170,0±9,81
15 мин	157,9±7,58	146,5±9,2*	154,0±7,6
30 мин	98,6±7,7*	76,3±6,5*	85,5±6,5 *
2 часа	83,4±8,1*	79,3±6,6*	81,9±6,3*
6 часов	198,3±11,9	286,1±11,3*	274,4±12,9*

* достоверные сдвиги

Расстройства системы гемостаза и возможные механизмы развития ДВС-синдрома при микоплазмозе



агрегацию тромбоцитов, а *in vitro* не оказывает никакого влияния на процессы агрегации, индуцированные АДФ. Возможно, что отсутствие сдвигов в агрегационной функции тромбоцитов под влиянием ПЖЛ обусловлено наличием в них простагландинов, являющихся бесспорными ингибиторами их агрегации [2]. Эти данные, а также изложенные выше результаты действия лимфокинов на состояние эритроцитарных мембран позволяют исключить как возможный механизм активации свертывания непосредственное повреждающее действие лимфоцитарных медиаторов на клетки крови, так как, наоборот, они оказывают стабилизирующее действие на мембранные структуры клеток. На наш взгляд, действие лимфокинов, скорее,

опосредовано сдвигами в содержании катехоламинов. Показано [26], что тромбоциты содержат адренергические и дофаминергические рецепторы, через которые на тромбоциты могут влиять различные катехоламины. В частности, через α_2 -адренорецепторы катехоламины потенцируют действие других агонистов, а в более высоких концентрациях они стимулируют агрегацию тромбоцитов. В наших же исследованиях четко установлено [1, 18] резкое увеличение содержания адреналина и норадреналина в крови крыс после введения им ПЖЛ, стимулированных микоплазмами. Патогенетические механизмы нарушений системы гемостаза обобщены в предлагаемой нами схеме 2.

Поступила 23.10.03

**Լիմֆոկինների դերը միկոպլազմային ինֆեկցիոն պրոցեսի պաթոգենեզում.
նյութափոխանակության, էնդոկրին և հեմոստատիկ
խանգարումների հավանական մեխանիզմները**

Ռ.Ս. Հովսեփյան

Հոդվածում իմի են բերված զրականության և սեփական բազմամյա ուսումնասիրությունների արդյունքները: Ենթադրվում է հաստատվում է, որ միկոպլազմոզների ժամանակ ընդերային խանգարումների հիմքում ընկած են միկոպլազմաների ցիտոտոքսիկ ազդեցության հետևանքով առաջացած բջջային կառուցվածքի նուրբ օրգանական և ֆունկցիոնալ փոփոխությունները, որոնք իրենց հերթին ծնում են նյութափոխանակության խախտումներ ու նրանց հետ կապված էնդոկրին տեղաշարժեր: Ցույց է տրված, որ ախտահարված օրգանիզմում հստակ համահարաբերական կախվածություն գոյություն ունի միկոպլազմաների տեղակայման ու պերսիստենցիայի տևողության և բջջային կառուցվածքի կազմալուծման միջև:

Միկրոօրգանիզմի բջիջներում տեղի ունեցող նյութափոխանակության խանգարումների պատճառ կարող են հանդիսանալ մաև միկոպլազմաների մետաբոլիզմի յուրահատկությունները, որոնց հետևանքով մի կողմից փոխվում է միջավայրի ռեակցիան, արտազատվում են տարբեր բուժավոր նյութեր, իսկ մյուս

կողմից ստեղծվում է մրցակցային հարաբերություններ և միկոպլազմաների, և տիրոջ օրգանիզմի կենսագործունեությանը անհրաժեշտ նյութի համար: Մասնավորապես, արգինին օգտագործող միկոպլազմաներով վարակված կենդանիների մոտ առաջանում է արգինինի դեֆիցիտ, որն ուղեկցվում է արգինինա-կախյալ հորմոնների (սոմատոտրոպին, ինսուլին) դիսհորմոնոզով: Ենթադրվում է, որ տվյալ խախտումների շտկման պրոցեսում որոշակի դեր են խաղում միկոպլազմաներով խթանված լիմֆոցիտները և մակ-րոֆագները:

Ինֆեկցիոն միկոպլազմային պրոցեսի զարգացման էական ախտածնական օղակ են հանդիսանում մաև հեմոստատիկ համակարգի խանգարումները՝ միկրոհեմոցիրկուլյատոր ուղիների համընդհանուր ախտահարումը և արյան տարածված ներանոթային մակարդան համախտանիշը, որոնց պաթոգենեզում այլ գործոնների հետ մեկտեղ կարևոր դեր է հատկացվում լիմֆոկիններին և մոնոկիններին:

The role of lymphokines in pathogenesis of mycoplasma infectious process: possible mechanisms of metabolic, endocrine and hemostatic disturbances

R.S. Hovsepian

The results of literature and our own long-lasting studies are summarized, which allow to conclude that in the basis of visceral disorders in mycoplasma there lay thin functional and organic shifts in the structural organization of cell, as well as the metabolic and associated with them endocrinous disturbances.

The basic pathogenetic link of development of the dystrophic process in the infected by mycoplasma organism is the developed due to the failure of the structure and function of mitochondria energetic deficiency of cells, as well as the long-lasting disorder of proteolysis reactions supported by the cytotoxic effect of mycoplasmas persisting in the organs and tissues. It has been established a distinct correlation between the localization, duration of mycoplasmas' persistence and deep destructive dystrophic changes.

A significant role in metabolic disturbances of micro-organism's cells belongs to the specificity of the metabolism of mycoplasmas themselves, different kinds of which

in different ways obtain necessary for the vital activity energy. In particular, the pathogenic potencies of arginin destructing mycoplasmas may be contributed to concurrent consumption of this aminoacid necessary for the host-organism. In our studies in rats infected with *M. arthridis* gradually arginin deficiency develops, accompanied by the state of dyshormonosis of arginin-dependent hormones (somatotropin, insulin).

A significant pathogenetic link of the development of mycoplasmic infectious process are also the disorders of hemostasis: generalized affection of the ways of microcirculation, structural, functional and quantitative changes of erythrocytes and thrombocytes, development of the syndrome of disseminated intravascular blood coagulation in pathogenesis of which side by side with other factors an important role belongs to the vital activity products stimulated by mycoplasmas of lymphocytes and monocytes.

Our notion about the pathogenetic mechanisms of metabolic, endocrine and hemostatic disorders in experi-

mental mycoplasma infectious process and the possible role of lymphokines in their development are demon-

strated in two generalized schemes.

Литература

1. Бакунц Г.Г., Овсепян Р.С. В кн.: Роль лимф. медиат. в становлении общадаптац. синдрома. Ереван, 1993, с. 47.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1988.
3. Борхсениус С.Н., Чернова О.А. Микоплазмы. Л., 1989.
4. Вартамян А.В., Авакян Л.А. В кн.: Актуальные вопросы микоплазматологии. Ереван, 1983, с. 53.
5. Вартамян А.В., Адикбекян В.В. В кн.: Микоплазмы в патологии человека и животных. Ереван, 1989, с. 32.
6. Вартамян А.В., Овсепян Р.С., Зильфян А.В. Биол. ж. Армении, 1982, 35, 1, с. 63.
7. Вульфвич Ю.В., Гамова Н.А. В кн.: Актуальные вопросы микоплазматологии. Ереван, 1983, с. 30.
8. Горизонтова М.П. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1986, 3, с. 79.
9. Горина Л.Г., Зильфян А.В., Саядян Х.С. и соавт. ЖМЭИ, 1988, 2, с. 83.
10. Зильфян А.В. Автореф. дисс... д.м.н. М., 1986.
11. Зильфян А.В., Вартамян А.В., Овсепян Р.С. В кн.: III Закавказская конф. морфологов. Тезисы докл. Ереван, 1982, с. 78.
12. Зильфян А.В., Овсепян Р.С., Саядян Х.С., Петросян М.С. В кн.: Микоплазмы в патологии человека и животных. Ереван, 1989, с. 5.
13. Зильфян А.В., Саядян Х.С. Журн. exper. клин. мед. АН Арм. Ереван, 1985, 3, с. 86.
14. Каган Г.Я. Микробиол. жур., 1981, 43, 3, с. 393.
15. Мхехян Э.Э. В кн.: Роль лимф. медиат. в становлении общадаптац. синдрома. Ереван, 1993, с. 43.
16. Мхехян Э.Э., Манукян Р.А., Авакян Л.А. В кн.: Микоплазмы в патологии человека и животных. Ереван, 1989, с. 19.
17. Овсепян Р.С., Авакян С.А. Мед. наука Армении, 1996, 1-2, с. 70.
18. Овсепян Р.С., Вардамян М.Ю. Журн. exper. клин. мед., 1989, 29, 6, с. 589.
19. Овсепян Р.С., Вартамян А.В. В кн.: Актуальные вопросы микоплазматологии. Ереван, 1983, с. 59.
20. Овсепян Р.С., Вартамян А.В., Мхехян Э.Э., Акопов С.Э. В кн.: Роль лимф. медиат. в становлении общадаптац. синдрома. Ереван, 1993, с. 40.
21. Овсепян Р.С., Назарян Л.Р. В кн.: Микоплазмы в патологии человека и животных. Ереван, 1989, с. 43.
22. Паносян А.Г., Далалян М.Г. и соавт. В кн.: Роль лимф. медиат. в становлении общадаптац. синдрома. Ереван, 1993, с. 13.
23. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Горина Л.Г. и соавт. Журн. микробиологии, 1997, 4, с. 47.
24. Пронин А.В., Монгаз Т., Хитц Х.Ю. и соавт. В кн.: Микоплазмы в патологии человека и животных. Ереван, 1989, с. 48.
25. Цыбиков Н.Н. Успехи физиол. наук, 1983, 14, 4, с. 114.
26. Anfossi G., Trovati M. Eur. J. Clin. Invest., 1996, 26, 5, p. 353.
27. Avron A., Gallily R. J. Leukoc. Biol., 1995 Feb., 57(2), p. 264.
28. Barile M.F. Mycoplasma - tissue cell interactions In: The mycoplasmas. New York, 1979, 2, p. 425.
29. Birke C., Peter H., Langengerg U. et al. J. Immunol., 1984, 127, p. 94.
30. Carr D.J., Bleelook J.E. Int. Rev. Immunol., 1989, 4, 3, p. 213.
31. Cole B.C. J. Immunol., 1986, 136, p. 2364.
32. Dimitrov D.S., Franzoso G., Salman M. et al. Clin. Infect. Dis., 1993, 17, Suppl. 1, p. 305.
33. Ibrahim A.A., Yamamoto R. Infect. Immunol., 1977, 18, p. 226.
34. Jones M.A., Williams Marshall V. Clin. Infect. Dis., 1993, 17, Suppl. 1, p. 267.
35. McGarrity G.J., Carson D.A. Exp. Cell Res., 1982, 139, p. 199.
36. Montagnier L., Blanchard A. Clin. Infect. Dis., 1993, 17, Suppl. 1, p. 309.
37. Smith P.F. The Biology of Mycoplasmas. New York, 1971.
38. Stadlander C.T., Watson H.L., Simeoka J.W., Cassell G.H. Clin. Infect. Dis., 1993, 17, Suppl. 1, p. 289.
39. Stevens C., Cody R.M., Gudauskas R.T., Patterson A. Isr. J. Med. Sci., 1984, 20, p. 1022.
40. Taylor-Robinson D., Sacathchandra P., Furr P. Mycoplasma fermentas-Hela cell interactions. Clin. Infect. Dis., 1993, X, 17, Suppl. 1.