А 74.00.01
А - 164

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ
ЦЕНТР ПЕРИНАТОЛОГИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ МЗ РА

На правах рукописи

АБРААМЯН НАЗАРЕТ АБРАМОВИЧ

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ИОНТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ ЛИМФОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

ДЖ.00.01 - Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ереван - 1997

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ
ՀՀ ԱՆ ՊԵՐԻՆԱՏՈԼՈԳԻԱՅԻ, ՄԱՆԿԱԲԱՐՁՈՒԹՅԱՆ
ԵՎ ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ԿԵՆՏՐՈՆ

Բնագրի իրավունքով

ԱԲՐԱՀԱՄՅԱՆ ՆԱԶԱՐԵԹ ԱԲՐԱՀԱՄԻ

ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ԵՎ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ, ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԻ ԵՎ ԻՈՆՏՐԱՆՍՊՈՐՏԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄՆԵՐԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀՂԻՆԵՐԻ ՊՐԵԷԿԼԱՄՊՍԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԺԴ.00.01 - մանկաբարձություն եւ գինեկոլոգիա

բժշկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

Երեւան - 1997

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии N2 Ереванского государственного медицинского Университета им. М. Гераци

Научные руководители: доктор медицинских наук проф. Р. А. Абрамян
доктор медицинских наук проф. С. С. Гамбаров

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук проф. М. М. Варданян
доктор медицинских наук академик Ю.Т. Алексанян

Ведущая организация: Научно-исследовательский центр по охране материнства и детства МЗ РА

Защита диссертации состоится "-----" ---------- 1997 г. в ----------часов на заседании специализированного совета 025 при Ереванском государственном медицинском Университете им М. Гераци (375025, г. Ереван, ул Корюна 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского Университета

Автореферат разослан "-------" ---------- 1997 г.

Ученый секретарь специализированного Совета, кандидат медицинских наук Оганесян Н. С.

Աշխատանքը կատարվել է Մ. հերացու անվ. Երևանի պետական բժշկական համալսարանի մանկաբարձության եւ գինեկոլոգիայի N2 ամբիոնում:

Գիտական ղեկավարներ. բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ռ. Ա. Աբրահամյան
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ս. Ս. Գամբարով

Պաշտոնական ընդիմախոսներ. բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Մ. Մ. Վարդանյան
բժշկական գիտությունների դոկտոր, ակադեմիկոս Յու. Թ. Ալեքսանյան

Առաջատար կազմակերպություն. ՀՀ ԱՆ մոր եւ մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոն

Պաշտպանությունը կայանալու է «-------» ----------1997 թ. ժամը ------- Երեւանի պետական բժշկական համալսարանի 025 մասնագիտական խորհրդի նիստում (375025,ք. Երեւան, Կորյունի փող. 2)

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ. հերացու անվ. Երեւանի պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում

Սեղմագիրն ուղարկված է «----------» ---------- 1997 թ.

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար Ն. Ս. Հովհաննիսյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Охрана здоровья матери и ребенка имеет огромное социальное значение и является одной из важнейших задач здравоохранения.

Течение послеродового периода во многом определяется состоянием иммунной системы роженицы. В свою очередь состояние иммунной системы беременных во многом определяет течение беременности, развитие плода и, несомненно, состояние иммунной системы новорожденных. Нарушения в иммунной системе, ее регуляторных механизмах у беременных могут привести к развитию неадекватной реакции на фетальный аллотрансплантат. Неадекватная реакция иммунной системы на фетальный аллотрансплантат играет ведущую роль в развитии преэклампсии беременных (Orvieto et al., 1993).

Вероятно, на начальных этапах развития преэклампсии наблюдается активация иммунной системы, а по мере развития патологического процесса вследствие интоксикации должно развиваться угнетение иммунной системы.

Функциональная активность лимфоцитов - важнейшего элемента иммунной системы - во многом определяется состоянием ионтранспортных систем (I.D. Stobo, 1988; S. Grinstein. S. Dixon, 1989). Нарушения этих систем являются ранними, предопределяющими изменение функциональной активности. Состояние ионтранспортных систем при преэклампсии беременных не изучено.

Эритроциты способны разными путями воздействовать на многие процессы, происходящие в организме, и сами реагировать на отклонения этих процессов от нормы. Одними из проявлений патологических процессов, протекающих в организме, являются изменения состояния мембран, систем транспорта ионов в эритроцитах. Нарушения этих характеристик эритроцитов могут быть следствием изменения перекисного окисления липидов (Ю. А. Владимиров, 1989). Ионтранспортные системы обеспечивают регуляцию ионного гомеостаза и, тем самым, многих метаболических процессов в клетке.

Функциональное состояние эритроцитов имеет значение не только для беременных, но и, что также очень важно, для плода.

Многие физиологически активные соединения и лекарственные препараты, вероятно, влияют на мембранный и ионный гомеостаз клеток, что очень важно учитывать.

Выявление мембранного механизма действия лекарственных препаратов имеет не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку позволяет выявить важные критерии показаний и противопоказаний к их применению.

© National Library of Armenia

Таким актуальным проблемам, как изучение иммунной ситемы, а также ион-транспортных систем лимфоцитов и эритроцитов при преэклампсии, посвящено настоящее исследование.

Цель и задачи исследования Целью настоящего исследования являлось изучение изменения количественных, функциональных характеристик и ионтранспортных систем лимфоцитов и эритроцитов при преэклампсии беременных.

Для достижения целей исследования нами были поставлены следующие задачи:

1) изучить влияние преэклампсии на количественные изменения Т- и В- клеток,
2) спонтанную и индуцированную активность лимфоцитов,
3) спонтанный и индуцированный поквидмитогеном синтез IgM В-клетками,
4) транспорт ионов Ca^{2+} в лимфоциты,
5) состояние Ca^{2+}-независимого и Ca^{2+}-зависимого K^+/ H^+-обмен в лимфоцитах,
6) сопряженные потоки Ca^{2+}, K^+ и H^+ в лимфоцитах,
7) перекисное окисление липидов в эритроцитах,
8) транспорт ионов K^+, H^+, Na^+ в эритроцитах.
9) влияние фуросемида на ионтранспортные системы эритроцитов

Научная новизна Впервые показано, что больные с преэклампсией делятся по состоянию иммунной системы на две группы: первую составляют беременные с повышением количественных и функциональных характеристик иммунной системы, а вторую - с угнетенным иммунной системы.

Выявлено, что при преэклампсии средней и тяжелой степени наблюдается нарушение ионтранспортирующих систем лимфоцитов, в частности транспорта ионов Ca^{2+}, Ca^{2+}-зависимого и Ca^{2+}-независимого K^+/H^+-обмена. При преэклампсии средней и тяжелой степени выявлено нарушение перекисного окисления липидов в эритроцитах, увеличение в них ионов Na^+ и уменьшение K^+.

Впервые продемонстрировано, что фуросемид ингибируя систему транспорта анионов, угнетает, тем самым, выход K^+ из эритроцитов.

Практическая значимость: В работе показано, что характеристики иммунной системы, в частности ионтранспортных систем лимфоцитов, могут быть адекватными критериями степени тяжести преэклампсии. Полученные данные о нарушении ионтранспортных систем лимфоцитов и эритроцитов при преэклампсии открывают новые подходы в разработке лечения этих состояний.

Выявлен мембранный механизм действия фуросемида. Показано, что содержание ионов K^+ и Na^+ в эритроцитах может быть критерием показания и противопоказания к использованию фуросемида.

Апрабация работы: материалы дисертации даложены , обсуждены и отражены на совместном заседании центра перинаталогии, МЗ РА и кафедры Акушерства и гинекалогии N2 Ереванского государственного медицинского университета им. М Гераци.

Публикации: по материалам дисертации опубликовано 5 печатных работ.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 99 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы,описания методов исследования, результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и содержания источников. Работа илюстрирована таблицамы и рисункамы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика обследованных женщин

В соответствии с поставленными в работе задачами, за период с 1993г по 1995г. включительно, в отделении патологии беременных ЦПАГ МЗ РА совместно с клинической лабораторией института хирургии им. Микаеляна, было обследовано 78 беременных в третьем триместре беременности. Течение беременности в основных группах осложнилось преэклампсиями беременности. В основной группе все обследованные женщины были разделены на 3 группы в зависимости от степени заболевания. Первую группу составили те 19 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией легкой степени. У 21 женщины беременность осложнилась преэклампсией средней степени, они составили вторую группу. А в третью группу вошли 18 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией тяжелой степени.

Исследуемые параметры определялись у нелеченными беременных женщин в третьем триместре беременности. Диагноз преэклампсии беременных был утвержден на основании анамнестических, объективных и клинико-лабораторных данных в отделении патологии беременных ЦПАГ. Лишь после этого они составили объект исследования.

Группу здоровых беременных (контрольная группа) составили 20 женщин с неосложненным течением беременности, находихщихся в третьем триместре беременности. Эти женщины ничем не болели во время беременности.

Кровь бралась утром натощак. Объектом исследований служили лимфоциты и эритроциты периферической крови.

Метод выделения лимфоцитов

Лимфоциты из периферической крови выделяли по методу Воуит (1968).

Определение иммунологических параметров

При определении функциональной активности лимфоцитов изучались следующие параметры :

1) Спонтанная и митоген-индуцированная пролиферативная активность лимфоцитов,
2) Спонтанный и индуцированный поквидмитогеном синтез IgM.

Культивация клеток в концентрации 3 млн/мл производилась в 3 мл среды RPMI 1640 (Cibeo) с добавлением 10% эмбриональной

© National Library of Armenia

телячьей сыворотки (Flow), 10 мМ Hepes, 2 мМ глутамина, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина. В I флакон добавляли Кон-А (Sevra) в дозе 10 мкг/мл, во II - митоген не добавляли (контроль спонтанной пролиферации). Через 48 часов клетки из I и II флаконов отмывали и распределяли в 3 флакона. Радиоактивность культур измеряли на β-счетчике. Учет реакции проводился по уровню включения H^3-тимидина с радиоактивностью 2 мкК.

Спонтанная пролиферативная активность определялась по количеству импульсов в культуре лимфоцитов, инкубированных в течение 72 часов без митогена. Индекс митоген-индуцированной стимуляции определяли по формуле :

$$И_{ст} = \frac{I(Кон\text{-}A) - I(C)}{I(C)} \times 100$$

где I(C) - количество импульсов в культуре без добавления митогена (контроль спонтанной пролиферации).

Определялось также абсолютное количество импульсов в культуре лимфоцитов, стимулированных Кон-А.

Для определения синтеза IgM В-клетки инкубировали в круглодонных пробирках размером 17-100 мм в концентрации 1-10 клеток/мл. Поквидмитоген (Sigma) добавляли в конечной концентрации 10 мг/мл. Ответ определялся через 6-7 дней. Наряду с функциональными параметрами производилось определение уровня В- и Т-клеток. Количество В-клеток определяли по Bianko et al., (1970), а количество Т-клеток определяли по West et al., (1986).

Определение транспорта ионов в лимфоцитах

Транспорт ионов Ca^{2+}в лимфоцитах изучали с помощью изотопа ^{45}Ca.

Выделение эритроцитов и процедура замены внутриклеточных анионов

Эритроциты выделяли из гепаринизированной крови доноров и беременных женщин, с преэклампсией различных степеней. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин, супернатант отбрасывался, а эритроциты, находящиеся в осадке, дважды промывали в безбуферной среде со 150 мМ NaCl. В экспериментах, клетки предварительно дважды промывали раствором 150 мМ $NaNO_3$, инкубировали при комнатной температуре до 30 минут, опять дважды промывали в той же среде.

Транспорт ионов K^+ и H^+ через мембраны лимфоцитов и эритроцитов проводили с помощью ионселективных электродов потенциометрическим методом. ЭДС элемента, измеряли, используя высокоомный усилитель (pH-метр pH-673), подключенный к самописцу. H^+-селективный, K^+-селективный и вспомогательный электроды были совмещены в одной ячейке. Транспорт ионов H^+ изучали электродом фирмы "Radiometr" (Дания), транспорт ионов K^+ - Na^+- селективным электродом. Градуировку электродов производили с помощью добавок стандартных растворов HCl и KCl.

Количество ионов K^+ и Na^+ внутри эритроцитов определяли на приборе фирмы "Radelkis" (Венгрия).

При изучении Ca^{2+}-зависимой K^+-проводимости лимфоцитов клетки, выделенные из периферической крови человека, дважды промывали в среде, содержащей 150 мМ холинхлорида, 0,1 мМ KCl и 1мМ трис-HCl. pH среды 7,1-7,4. После центрифугирования плотный осадок клеток суспендировали в той же среде. Затем 0,1 мл лимфоцитов добавляли в инкубационную ячейку с аналогичной средой до 1 мл. Количество лимфоцитов составляло около $40x10^6$ клеток. Для выявления Ca^{2+}-зависимой K^+-проводимости добавляли Ca^{2+}-ионофор A23187 (Calbiochem).

При изучении K^+/H^+-обмена в лимфоцитах клетки дважды промывали в безбуферной среде, содержащей 150мМ холинхлорида и 0,1 мМ KCl. pH среды 5,8-6,3. Остальная процедура была аналогична описанной выше. После внесения лимфоцитов в среду инкубации (pH 6,3-6,8), добавляли протонофор ClCCP (Serva). При выявлении активности Ca^{2+}-зависимого K^+-канала в среде также присутствовал 1мМ $CaCl_2$.

Определение перекисного окисления липидов эритроцитов

Определялся один из конечных продуктов перекисного окисления - малоновый диальдегид (МДА). В основе метода лежит реакция между МДА и тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при высокой температуре и кислом pH протекает с образованием комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы ТБК. Молярный коэффициент экстинкции этого комплекса e=1,56x10 М см (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972).

ПОЛ эритроцитов определяли по модифицированному методу Стокса и Дорманди (Stocks J., Dormandi T.L., 1971). Количество МДА выражали в мкмоль/л эритроцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе мы изучили ряд иммунологических параметров при преэклампсии. Как видно из таблицы 1 при преэклампсии легкой степени наблюдается увеличение количества Т-клеток по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. У беременных с преэклампсий легкой степени количество В-клеток, было сходно с таковым в контроле (женщины с нормально протекающей беременностью).

Беременных с преэклампсией средней степени по количеству Т-клеток в периферической крови, можно разделить на две подгруппы. Первую составляют женщины с повышенным количеством Т- клеток по сравнению с контролем, а вторую - те, у которых количество Т-клеток ниже контроля. Количество В- клеток в обеих подгруппах

© National Library of Armenia

было исходным и не отличалось от такового контрольной группы и беременных с преэклампсий легкой степени.

При преэклампсии тяжелой степени количество Т- клеток было ниже, чем у беременных с преэклампсией легкой степени и контрольной группы.

Нами был изучен также уровень спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов при преэклампсиях различной степени. При преэклампсиях легкой степени наблюдалось достоверное увеличение спонтанного включения тимидина, т. е. имел место высокий уровень спонтанной пролиферации лимфоцитов.

Таблица 1

ИЗМЕНЕНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Группа	Число обследованных	Количество Т - клеток, тысяч/мкл	Количество В - клеток, тысяч/мкл	Уровень спонтанной пролиферации имп/мин	Индекс стимуляции Кон - А	Абсолютное количество импульсов при стимуляции Кон -А имп/мин
Контроль	20	1.24± 0.08	0.32± 0.03	1582 ± 358	28.9 ± 6.4	47424 ± 9984
Преэклампсия легкой степени	19	1.55± 0.11	0.33± 0.02	10480 ± 3284	11.2 ± 2.8	126980 ± 27854
Преэклампсия средней степени (Ср.а)	12	1.47 ± 0.1	0.32± 0.04	9125 ± 2874	11.9 ± 2.9	117712 ± 29356
Преэклампсия средней степени (Ср.б)	9	0.96± 0.12	0.35± 0.03	1954 ± 504	12.4 ± 3.1	35563 ± 9954
Преэклампсия тяжелой степени	18	0.92± 0.03	0.32± 0.03	1984 ± 396	11.8 ± 2.6	25395 ± 5218

В таблице приводятся средние значения и величины их доверительных интервалов (I p) при $p \leq 0.01$

Изучение пролиферативного ответа на стимуляцию митогеном Конканавалином-А (Con A) выявило ряд особенностей. Оказалось, что если уровень пролиферативного ответа определять по индексу стимуляции, при преэклампсии легкой степени наблюдается его снижение по сравнению с контролем.

Индекс стимуляции Con-A у больных преэклампсией легкой степени составлял 11,2 ± 2,8, а в контроле 28,2 ± 6,4.

В то же время абсолютное количество импульсов в минуту в культуре лимфоцитов, стимулированных Con-A, при преэклампсии легкой степени было выше, чем в контрольной группе. При

преэклампсии средней степени для всех беременных было характерно значительное уменьшение индекса стимуляции.

По уровню абсолютного числа импульсов в минуту лиц с преэклампсией средней степени можно было подразделить на две подгруппы: первую составляли беременные с повышением данного показателя (Ср.а), вторую - с понижением (Ср.б). Степень повышения абсолютного числа импульсов в первой подгруппе (Ср.а) практически была такой же, как и при преэклампсии легкой степени. Во второй подгруппе (Ср.б) уровень абсолютного включения тимидина, индуцированного Con-A был ниже, чем в контроле и при преэклампсии легкой степени.

Спонтанное включение тимидина в культуре лимфоцитов в подгруппе Ср.а было выше, чем в контроле, и было сходным с таковым при преэклампсии легкой степени.

В подгруппе Ср.б, в культуре лимфоцитов, спонтанное включение тимидина было практически таким же, как в контроле.

Из полученных данных можно придти к заключению, что при преэклампсии по состоянию Т-системы иммунитета больных можно подразделить на две группы. Первую составляют беременные с преэклампсией, у которых имеет место повышение количественных и функциональных характеристик Т-системы. В эту группу вошли лица с преэклампсией легкой степени и большая часть беременных с преэклампсией средной степени. Для этой группы характерно повышение количества Т-клеток и пролиферативного ответа лимфоцитов на стимуляцию Кон-А. Повышение пролиферативного ответа на Кон-А регистрировалось, если в качестве его критерия определялось абсолютное число импульсов, т.е. абсолютное включение H^3-тимидина.

Нами был также изучен спонтанный и индуцированный поквид-митогеном (PWM) синтез IgM В-клетками при преэклампсии (таб 2) В связи с техническими трудностями эти исследования проводились не у всех больных, у которых определялось количество Т- и В-клеток и пролиферативный ответ лимфоцитов на стимуляцию Con-A.

Как показали наши исследования, при преэклампсии легкой степени уровень спонтанного синтеза IgM был выше, чем в контроле, причем это усиление было не столь резко выражено, хотя и статистически достоверно.

Уровень спонтанного синтеза IgM был повышен и при преэклампсии средной степени.

При преэклампсии тяжелой степени уровень спонтанного синтеза IgM был несколько ниже, чем в контрольной группе.

© National Library of Armenia

Таблица 2

СПОНТАННЫЙ И ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПОКВИДМИТОГЕНОМ СИНТЕЗ IgM ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Группа	Число обследованных	Синтез IgM, нг/мл	
		Спонтанный	Индуцированный поквидмитогеном
Контрольная группа	10	208 ± 68	1486 ± 512
Преэклампсия легкой степени	9	307 ± 77	2986 ± 857
Преэклампсия средней степени	7	298 ± 76	3175 ± 773
Преэклампсия тяжелой степени	10	188 ± 56	874 ± 189

Уровень же индуцированного поквидмитогеном синтеза IgM при преэклампсии легкой степени, был в 2 раза выше, чем в контроле.

При преэклампсии средней степени практически наблюдалось такое же усиление синтеза IgM, индуцированного поквидмитогеном, как и при преэклампсии легкой степени.

При преэклампсии тяжелой степени уровень синтеза IgM был значительно ниже, чем в контрольной группе.

Снижение у данного контингента индекса стимуляции, определяемого по отношению количества импульсов в культуре лимфоцитов, стимулируемых Кон-А (минус спонтанное включение тимидина), к спонтанному включению H^3-тимидина, вероятно связано с тем, что митоген добавляется к уже активированным лимфоцитам.

Более адекватной характеристикой функциональной активности в данном случае, и вероятно вообще, является абсолютное число импульсов, т.е. абсолютное включение H^3-тимидина в культуре клеток.

Вероятно, эти данные можно объяснить тем обстоятельством, что индуцированный поквидмитогеном синтез антител зависит не только от В-клеток, но и от Т-хелперов (Reightley R.G. et al., 1976; Miedema F. et al., 1985; Abbas A.K. et al., 1987), а также регуляторных факторов, продуцируемых макрофагами (Kishimoto T. et al., 1985). При преэклампсии легкой степени и у большей части лиц (но не у всех) с преэклампсией средней степени наблюдается как увеличение количества, так и функциональной активности Т-клеток. Тот факт, что при преэклампсии средней степени нами наблюдалось усиление PWM индуцированного синтеза IgM во всех случаях (а не у части лиц), вероятно, объясняется тем, что этот параметр определяется у небольшого числа лиц данного контингента беременных. Ретроспективный анализ показал, что этот показатель в основном

определяли у тех, у которых наблюдалась активация иммунной системы.

Нами были изучены следующие ионтранспортные процессы в лимфоцитах периферической крови : спонтанное поглощение изотопа Ca^{2+}лимфоцитами, индуцированный Ca^{2+}-ионофором A23187 Ca^{2+}-зависимый выход K^+ и K^+/H^+-обмен,опосредованные протонофором ClCCP.

Мы выявили, что по показателю транспорта Ca^{2+}беременные с преэклампсией средней и тяжелой степени отличаются от соответствующего показателя в контроле и при преэклампсии легкой степени. При этом часть больных с преэклампсией средней степени приближается по своим данным к соответствующим характеристикам при преэклампсии тяжелой степени. Таким образом, по показателю транспорта Ca^{2+}при преэклампсии средней степени можно выделить две подгруппы : с более и менее выраженным нарушением транспорта Ca^{2+}.

Можно предположить, что понижение связывания и транспорта Ca^{2+}в лимфоциты периферической крови больных преэклампсией средней и тяжелой степеней происходит по нескольким причинам : 1) уменьшение входа Ca^{2+}внутрь опосредованно угнетением системы транспорта Ca^{2+}в плазматической мембране и 2) повышением концентрации Ca^{2+}в цитоплазме лимфоцитов. Известно, что в цитоплазме лимфоцитов, как и почти в любой клетке, присутствуют внутриклеточные органеллы, аккумулирующие Ca^{2+}: эндоплазматический ретикулум и митохондрии. Возможно, что при преэклампсиях средней и тяжелой степеней происходит некоторое повреждение этих органелл, которые не могут поглощать Ca^{2+} из цитоплазмы в необходимой степени. Другим возможным механизмом увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+}при патологии может быть снижение эффективности Ca^{2+}-насоса, откачивающего ионы Ca^{2+}против градиента концентраций из цитоплазмы наружу за счет энергии АТФ.

Изучение состояния Ca^{2+}-зависимого K^+-канала в лимфоцитах человека выявило ряд особенностей. Для индукции Ca^{2+}-зависимого K^+-канала был применен Са-ионофор A23187. Оказалось, что у больных при преэклампсиях легкой и средней степени активность Ca^{2+}-зависимого калиевого канала не угнетена.

При преэклампсии тяжелой степени имеет место нарушение Ca^{2+}-зависимого K^+-канала, т. е. получается иная картина.

Отметим работу Witkowski (1993), в которой показано, что скорость индуцированного ионофором A23187 и иономицином Ca^{2+}-зависимого выхода K^+ в Т-лимфоцитах, выделенных из молодых мышей, более чем в 2 раза превосходит скорость выхода K^+ из Т-лимфоцитов, полученых от старых особей. Можно предположить, что и в данном случае повреждение Ca^{2+}-зависимого K^+-канала в "старых" Т-клетках может быть связано с увеличением Ca^{2+}в лимфоцитах, поскольку

© National Library of Armenia

известно, что при "старении" клеток внутриклеточное содержание Ca^{2+}увеличивается.

Мы изучали также состояние Ca^{2+}-независимого и Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+ обмена при преэклампсии беременных.

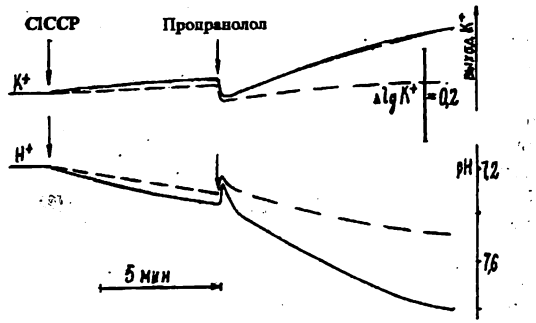

Рис. 1. **Состояние Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+-обмена индуцированного пропранололом при преэклампсии тяжелой степени (группа Тяж. b).**

Известно, что ClCCP при pH суспензии лимфоцитов в пределах 6,3-6,7 индуцирует K^+/H^+обмен (Гамбаров С.С. с соавт., 1995). При этих условиях K^+/H^+ обмен не зависит от Ca $^{2+}$(Gyulkhandanyan et al., 1996).

Оказалось, что при преэклампсиях легкой и средней степеней Ca^{2+}-независимый K^+/H^+ обмен не страдал. При преэклампсии тяжелой степени у части лиц (4-х из 6-и) K^+/H^+ обмен угнетался на 39%. При pH 7,0 - 7,3 в присутствии $CaCl_2$ ClCCP вызывал слабый K^+/H^+ обмен. При этих же условиях бета-блокатор пропранолол приводил к незначительному выходу K^+. При последовательном (или наоборот) имел место резкий вход H^+ и выход K^+.

Усиление K^+/H^+ обмена обусловлено увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+}, вызванным пропранололом (Gambarov et al., 1995, Gyulkhandanian et al., 1996).

Мы изучали активируемые пропранололом Ca^{2+}-зависимый K^+/H^+ обмен при преэклампсиях.

Изучение Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+ обмена выявило, что при преэклампсиях легкой и средней степеней не наблюдается его угнетения. При преэклампсии тяжелой степени у части лиц наблюдается его угнетение, а у некоторых Ca^{2+}-зависимый K^+/H^+ обмен практически не выявлялся (рис. 1).

Таким образом, Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+ обмен менее чувствителен к патологическим сдвигам при преэклампсиях, чем Ca^{2+}-независимого K^+/H^+. Угнетение Ca^{2+}-независимого K^+/H^+ обмена имело место

практически у всех исследованных больных с преэклампсией тяжелой степени.

Поскольку нами выявлено нарушение функциональных иммунных характеристик при преэклампсии тяжелой степени и известна важная роль Ca^{2+}, K^+ и H^+ в регуляции клеточной функции, то можно предположить, что дисфункция иммунной системы при преэклампсии тяжелой степени связана с нарушением ионотранспортных процессов в лимфоцитах.

В наших опытах выявлено, что при преэклампсиях средней и тяжелой степеней уровень ПОЛ увеличивается, что говорит о том, что интактное состояние мембран нарушено. Поскольку количество K^+ внутри клетки почти на порядок превышает количество K^+ во внеклеточном пространстве, то это может приводить к усилению пассивного выхода K^+ из эритроцитов по градиенту концентрации. (Для Na^+ наблюдается обратная картина: пассивный поток направлен внутрь клетки). Очевидно, что уменьшение количества K^+ в клетках (возможно, что и увеличение) в какой-то степени обусловлено именно активацией окислительных процессов.

Увеличение концентрации Na^+ внутри эритроцитов при преэклампсиях средней и тяжелой степеней может быть связано также с уменьшением мощности Na^+, K^+-ионтранспортной системы, которая выводит Na^+ и K^+ совместно с анионами Cl^- из клетки. Это предположение вполне оправдано, поскольку существуют данные об уменьшении скорости выведения системой Na^+, K^+-котранспорта при преэклампсии (Heilmann L. et al., 1993). Очевидно, это может приводит к увеличению концентрации Na^+ (а также K^+) в клетке. Кроме того, известно, что при первичной гипертензии Na^+-проницаемость эритроцитов увеличивается (Постнов Ю.В., Орлов С.Н., 1987). Преэклампсия же тяжелой степени в большинстве случаев сопровождается гипертензией. Можно предположить также, что одной из причин развития гипертензии при преэклампсии беременных является нарушение ионного баланса (увеличение Na^+ внутри эритроцитов).

В заключение обратим внимание на следующий факт. Хотя и скорость работы Na^+, K^+-котранспортной системы при преэклампсиях беременных снижена, что должно было бы приводить к повышению количества K^+ внутри эритроцитов, тем не менее количество K^+ внутри клеток понижается. Можно предположить, что скорость пассивного выхода K^+ из клетки является более сильным фактором изменения концентрации K^+ в эритроцитах, чем функционирование Na^+,K^+-котранспортной системы. Скорее всего, ингибированием Na^+, K^+-котранспортной системы при преэклампсии объясняется тот факт, что изменение концентрации Na^+ в эритроцитах выражено сильнее, чем изменение K^+.

© National Library of Armenia

Выявление мембранных механизмов действия препаратов, применяющихся при той или иной патологии представляется весьма необходимым и актуальным, поскольку позволяет давать более точные и целенаправленные рекомендации по его использованию. Было установлено, что фуросемид ингибирует Cl^--активируемый пассивный транспорт K^+ в эритроцитах (Dunham P.B. et al., 1980).

Фуросемид часто применяют при различных поражениях почек, в том числе и при токсикозах беременности. Считается, что он выводит K^+ из организма, во всяком случае, при использовании фуросемида больными количество K^+ в плазме уменьшается. Однако, до последнего времени было неясно, как действует фуросемид на уровень K^+ внутри форменных элементов крови, в частности эритроцитов человека. Согласно недавней работе Weiss D.I. et al. (1994) фуросемид индуцирует увеличение среднего клеточного объема и повышает концентрацию K^+ внутри эритроцитов лошади. Механизм увеличения K^+ в клетках был непонятен.

Пассивный выход K^+ из эритроцитов может происходить и при активировании Ca^{2+}-зависимого K^+-канала или при добавлении переносчика K^+ валиномицина. Однако, неизвестно, как влияет фуросемид на калиевую проницаемость мембран, индуцированную этими способами, в условиях, когда основными внутриклеточными анионами служат Cl^- или какой-либо другой проникающий анион. Между тем подобные исследования могут дать информацию о сопряжении с потоками K^+ как протонов (поскольку выход K^+ может происходить в обмен на H^+), так и различных анионов (может происходить симпорт K^+ и анионов), и тем самым помогут уточнить мембранный механизм действия фуросемида.

В связи с вышеизложенным, прежде чем изучить влияние фуросемида, нами было исследовано отношение величины вышедшего K^+ к вошедшему H^+ при индуцировании выхода K^+ в эритроцитах человека переносчиком K^+ валиномицином, также Са-ионофором А23187. Внутриклеточными анионами служили или анионы Cl^- (основные анионы цитоплазмы эритроцитов), или NO_3^-. Замену Cl^- на NO_3^- производили так, как описано в методах.

На рис. 2 представлена картина K^+/H^+-обмена, вызванная валиномицином в эритроцитах, в которых внутриклеточными анионами являются Cl^- (2А) или NO_3^- (2Б). Из рисунка видно, что при добавлении валиномицина происходит выход K^+ и выход H^+. Подсчеты показали , что в среде со 150мМ NaCl (рис.2А) величина K^+/H^+ стехиометрии, т.е. отношение K^+/H^+, составляла по результатам 5-и опытов в среднем 3,3 (интервал 2,5-4). Т.е., количество вышедшего K^+ намного превосходит количество вошедшего H^+. Большая часть K^+ выходит, очевидно, в результате симпорта с Cl^-.

При замене внутриклеточного Cl^- на NO_3^- в среде со 150мМ $NaNO_3$ (рис.2Б) индуцированный валиномицином K^+/H^+-обмен через мембраны клеток имел стехиометрию, равную по результатам 3-х

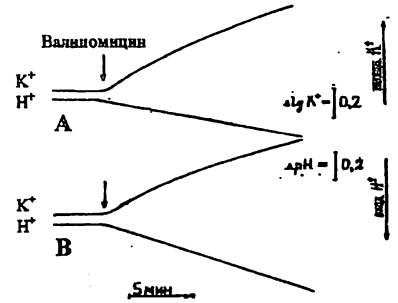

Рис.2

Примечание: Внутриклеточными анионами являются Cl^- (А) и NO_3^- (В).

А - в среде	150 мМ NaCl	и	0,1 мМ KCl
В - в среде	150 мМ $NaNO_3$	и	0,1 мМ KCl

опытов в среднем 1,25 (интервал 1-1,5). Действительно, из рис. 2В видно, что количество вошедшего H^+ по сравнению со случаем 2А увеличивается.

Мы провели изучение влияния фуросемида и, для сравнения, известного ингибитора транспорта анионов SITS на индуцированный валиномицином K^+/H^+-обмен в эритроцитах с различным составом внутриклеточных анионов (табл.3).

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА И SITS НА ИНДУЦИРОВАННЫЙ ВАЛИНОМИЦИНОМ K^+ / H^+ - ОБМЕН В ЭРИТРОЦИТАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ АНИОНАМИ

Ингибитор	Внутриклеточные анионы			
	Cl^-		NO_3^-	
	K^+	H^+	K^+	H^+
Фуросемид (0.33 %)	36.5 ± 2	35.5 ± 0.5	9 ± 3	11 ± 4
SITS (50 мкМ)	65.5 ± 1	58 ± 6	2 ± 1	5 ± 1

Примечание : Показано ингибирование выхода K^+ и входа H^+ в процентах по сравнению с контролем. Даны средние результаты 3 измерений.

© National Library of Armenia

Из таблицы видно, что SITS более, чем наполовину подавляет выход K^+ и вход H^+ в эритроциты, в которых основным внутриклеточным анионом является Cl^-. Фуросемид также производит ингибирование K^+/H^+-обмена в "хлорных" эритроцитах, хотя и в меньшей степени. Очевидно, что изменение pH в обработанных валиномицином эритроцитах происходит как из-за выхода совместно с ионами K^+ анионов (OH^-, HCO_3^-), движение которых подавляется, так и вследствие противотранспорта H^+. Однако поскольку основной вклад в электронейтральность выходящего потока K^+ вносят анионы Cl^-, то из данных таблицы вытекает, что движение Cl^- подавляется неполностью. Если же внутриклеточным анионом служит NO_3^-, то эффект ингибирования слабо выражен. Можно предположить, что в "нитратных" эритроцитах выход K^+ происходит за счет антипорта (противодвижения) H^+.

Опыты по изучению Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+-обмена, индуцированного ионофором A23187, привели к результатам, аналогичным представленным на рис.3. Мы взяли в данных экспериментах концентрацию Ca^{2+} в среде, равной 0,1 мМ, т.к. при больших концентрациях Ca^{2+} существенную роль может играть эффект обмена входящего Ca^{2+}на H^+ при увеличении потока Ca^{2+} в клетки. И в этом случае в "хлорных" эритроцитах вход H^+ был сравнительно невелик. Стехиометрия K^+/H^+ в среднем была равна 3,2 (интервал 2,8-4). При замене внутриклеточного Cl^- на NO_3^- количество вошедшего H^+ существенно увеличивается и отношение K^+/H^+ составляет в среднем 1,5 (интервал 1-2). При этом возрастает и количество вошедшего H^+ (в обоих случаях даны средние результаты результаты 3-х экспериментов).

В таблице 4 показано влияние фуросемида и SITS на A23187 - индуцированный выход K^+ и вход H^+ в эритроцитах.

Из таблицы видно, что и фуросемид и SITS ингибируют выход K^+ из "хлорных" эритроцитов почти в той же степени, что и в случае с валиномицином. Однако вход H^+ почти полностью подавляется. Можно предположить, что изменение pH, сопутствующее выходу K^+ при обработке эритроцитов A23187 связано в "хлорных" эритроцитах, в основном, с движением анионов (OH^-, HCO_3^-). Транспорт этих анионов, вносящих вклад в изменение pH, ингибируется SITS и фуросемидом. Ионы K^+ выходят, очевидно, совместно с анионами Cl^-, движение которых подавляется частично. Таким образом, можно предположить, что индуцированный A23187 выход K^+ в "хлорных" эритроцитах человека происходит в симпорте с анионами Cl^-, а также HCO_3^- или/и OH^-. Антипорт K^+/H^+ играет незначительную роль. В эритроцитах же, в которых Cl^- заменен на NO_3^- происходит, в основном, антипорт K^+ и H^+.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ ФУРОСЕМИДА И SITS НА ИНДУЦИРОВАННЫЙ ВАЛИНОМИЦИНОМ A23187 K^+ / H^+ - ОБМЕН В ЭРИТРОЦИТАХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ АНИОНАМИ

Ингибитор	Внутриклеточные анионы			
	Cl^-		NO_3^-	
	K^+	H^+	K^+	H^+
Фуросемид (0.33 %)	41 ± 13	91 ± 3	18.5 ± 1	39.5 ± 0.5
SITS (50 мкМ)	60.5 ± 0.5	94 ± 3	4 ± 2	2 ± 1

Примечание: Показано ингибирование выхода K^+ и входа H^+ в процентах по сравнению с контролем. Даны средние результаты 3 измерений.

Таким образом, можно придти к заключению, что фуросемид ингибирует выход не только Cl^-, но и OH^- и HCO_3^-. Очевидно, это действие фуросемида на антиионтранспортные системы должно иметь физиологическое значение, поскольку, ингибируя системы транспорта анионов, фуросемид подавляет также и выход K^+ из эритроцитов, способствуя тем самым сохранению уровня K^+ внутри клеток, т. е. обладает К-сберегающим эффектом на внутриклеточном уровне.

Нами было проведено также изучение влияния фуросемида на индуцированный валиномицином выход K^+ и вход H^+ в эритроциты беременных, страдающих преэклампсией тяжелой степени. Действие фуросемида на K^+/H^+-обмен при преэклампсии тяжелой степени отличалось от контроля. Если в контроле фуросемид ингибировал выход K^+ и вход H^+ ионов на 36,5+2% и 35,5+0,5% соответственно, то при преэклампсии тяжелой степени выход K^+ подавлялся на 50,5+3%, а вход H^+ на 18+2% (n = 7). Т.е. при преэклампсии тяжелой степени выход K^+ подавлялся в 2 раза, а вход H^+ ингибировался незначительно. Это означает, что при преэклампсии тяжелой степени K^+ выходит в основном с анионами Cl^-, а не OH^- или HCO_3^-.

С целью проверить это предположение мы решили сравнить отношение K^+/H^+ при преэклампсии тяжелой степени и в контроле. Отметим, что хотя количество K^+ в эритроцитах беременных женщин при нормальном течении беременности и при преэклампсии тяжелой степени разное, однако достоверной разницы в величине

© National Library of Armenia

индуцированного валиномицином выхода K^+ (количество вышедшего в течение 15 минут K^+) из эритроцитов в контроле и преэклампсии тяжелой степени не выявлено. Вход H^+ же, в обмен на выход K^+ при преэклампсии тяжелой степени был заметно меньше. Если, как мы отметили раньше, отношение K^+/H^+ в контроле составляло в среднем 3,3, то при преэклампсии тяжелой степени по результатам 8-и опытов величина K^+/H^+ была равна в среднем 4,1 (интервал 3,9-4,5). Это означает, что при преэклампсии тяжелой степени доля ионов K^+, выходящего совместно с анионами Cl^-, OH^- и HCO_3^-, в обеих случаях почти одинакова.

Можно предположить, что выявленный в опытах с валиномицином и фуросемидом, преимущественный выход K^+ совместно с анионами Cl^- при преэклампсии тяжелой степени обусловлен большим количеством Cl^- внутри клеток при патологии по сравнению с контролем. Такое предположение вполне оправдано, поскольку известно, что внутриклеточная концентрация Cl^- в эритроцитах больных гипертонией на 20% больше , чем у нормотензивных пациентов (Zidek W. et al., 1983), а беременные, страдающие преэклампсией тяжелой степени, как правило, имеют повышенное давление.

Механизм его действия заключается в том, что он влияет на различные анионтранспортные системы. Ингибируя пути выхода анионов, фуросемид тем самым ингибирует и выход K^+ из эритроцитов, поскольку K^+ может выходить совместно с анионами и K^+-проницаемость мембраны в большей степени лимитируется анионной проницаемостью.

Подобное заключение о механизме действия фуросемида нам кажется очень важным, поскольку нами выявлено, что при преэклампсиях средней и тяжелой степени уменьшается количество K^+ в эритроцитах.

Таким образом, хотя фуросемид и может уменьшать количество K^+ в плазме, он, задерживает его в эритроцитах, нормализуя, тем самым, работу клетки.

Возникает очень интересный вопрос о применении фуросемида. Ведь сберегая K^+ в эритроцитах, он одновременно может увеличивать и количество Na^+ в клетке, ингибируя Na^+, K^+-котранспортную систему. Между тем, при преэклампсии эта система и так имеет низкую мощность по сравнению с контролем (Heilmann L. er al., 1993). Очевидно, что дополнительное ингибирование этой системы может иметь вредные последствия для организма. Нам кажется, что фуросемид нужно применять строго индивидуально, контролируя ионный состав клетки. В тех случаях, когда количество Na^+ в клетке меньше или в пределах нормы, применение диуретика позволительно, а при повышении же концентрации Na^+ в эритроцитах, от фуросемида следует отказаться.

ВЫВОДЫ

1.При изучении иммунологических параметров беременных в последнем триместре беременности с преэклампсией разной степени по состоянию Т-системы иммунитета их можно подразделить на две группы.

Первую группу составляют беременные, у которых имеет место повышение количественных и функциональных характеристик Т-системы. Эту группу составляют женщины с преэклампсией легкой степени и большая часть женщин с преэклампсией средней степени.

Во второй группе характерным является угнетение количественных и функциональных характеристик Т-системы. Эту группу составляют беременные с преэклампсией тяжелой степени и часть - с преэклампсией средней степени.

2.При преэклампсиях разных степеней не наблюдается изменений в количестве В-клеток.

3.При преэклампсиях легкой и средней степеней по сравнению с контролем повышается уровень спонтанного и индуцированного поквид-митогеном синтеза иммуноглобулина М. При преэклампсии тяжелой степени уровень индуцированного поквид-митогеном синтеза иммуноглобулина М резко понижается, в то время, как уровень спонтанного синтеза IgM падает незначительно.

4.При преэклампсиях средней и тяжелой степеней, но не легкой степени наблюдается угнетение транспорта ионов Ca^{2+} в лимфоциты. По показателям транспорта ионов Ca^{2+} больных с преэклампсиях средней степени можно подразделить на две подгруппы: первую составили беременные с менее выраженным угнетением транспорта Ca^{2+} , а во второй степень угнетения транспорта ионов Ca^{2+} была практически такой же как при преэклампсии тяжелой степени.

5.При преэклампсии тяжелой степени наблюдается угнетение Ca^{2+}-зависимого K^+-канала. У лиц с преэклампсией тяжелой степени, но не легкой и средней степени, наблюдается угнетение Ca^{2+}-независимого K^+/H^+ обмена. При преэклампсии тяжелой степени наблюдается угнетение Ca^{2+}-зависимого K^+/H^+ обмена, причем у части лиц он угнетен, а у части - он практически не выявляется.

6.Изучение мембранных процессов в эритроцитах выявило, что при преэклампсиях средней и тяжелой степеней происходит повышение уровня перекисного окисления липидов, уменьшение количества K^+ и увеличение количества Na^+ внутри эритроцитов.

7.Фуросемид ингибирует индуцированный переносчиком K^+, валиномицином, и Са-ионофором А23187 выход K^+ и вход H^+ в эритроцитах, где основным внутриклеточным анионом является Cl^-. При замене Cl^- на NO_3^- фуросемид слабо влияет на выход K^+ и вход H^+. Отношение K^+/H^+ в "нитратных" эритроцитах значительно

© National Library of Armenia

превышает эту величину в "хлорных" эритроцитах. Мембранный механизм действия фуросемида на ионные потоки заключается в ингибировании анионтранспортных систем. Фуросемид, уменьшая количество K^+ в плазме, задерживает его в эритроцитах, нормализуя тем самым работу клетки.

8. При преэклампсии беременных тяжелой степени, по сравнению с контролем, фуросемид в большей степени ингибирует индуцированный валиномицином выход K^+ и в меньшей - вход H^+, что указывает на то, что при преэклампсии тяжелой степени эритроциты более обогащены ионами Cl^- по сравнению с контролем.

9. При назначении фуросемида нужно учитывать содержание ионов Na^+ в эритроцитах. Фуросемид можно использовать в тех случаях, когда содержание Na^+ в эритроцитах меньше или в пределах нормы. При повышении концентрации ионов Na^+ в эритроцитах применение фуросемида противопоказано, в частности при преэклампсии.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Абрамян Н. А., Гамбаров С. С., Абрамян Р.А., Погосян А. П., Саргисян Р. Г., Абрамян Л. Р. Изучение ионтранспортных характеристик лимфоцитов периферической крови при нефропатии беременных. Материалы международной юбилейной конференции, посвященной 20-летию основания центра перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА, 1995 стр. 39

2. Абрамян Н. А., Абрамян Р. А., Гамбаров С. С., Погосян А. П., Арутюнян Н. В. Влияние нефропатии на состояние иммунной системы беременных. Материалы международной юбилейной конференции, посвященной 20-летию основания центра перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА, 1995 стр. 38

3. Абрамян Н. А., Абрамян Р. А., Гамбаров С. С., Погосян А. П., Абрамян Л. Р., Чобанян Г. А. Влияние нефропатии на мембранные процессы в эритроцитах. Материалы международной юбилейной конференции, посвященной 20-летию основания центра перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА, 1995 стр. 42.

4. Ռ. Ա. Աբրահամյան, Ա.Պ. Պողոսյան, Ն. Ա. Աբրահամյան, Ս. Ս. Գամբարով, Գ. Ա. Չոբանյան Հիստերէկտոմիայի ազդեցությունը T եւ B լիմֆոցիտների քանա-կական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի վրա: "Հայաստանի վիրաբուժության լրաբեր" 2 (11) Երեւան 1996, էջ 73:

5. Ռ. Ա. Աբրահամյան, Ն. Ա. Աբրահամյան, Ս. Ս. Գամբարով, Ա.Պ. Պողոսյան, Գ. Ա. Չոբանյան, Ա. Լ. Մխեյան, Դ. Լ. Աբովյան. Իմուն սիստեմի որոշ առանձնահատկությունները պրեէկլամպսիաների ժամանակ: Երեւանի պետական համալսարանի գիտական հոդվածների ժողովածու

6. Гюлханданян А.В., Гамбаров С. С., Абрамян Р.А., Абрамян Н.А., Погосян А.П., Геокчакян Г.М., Середа М.Н., Гюлбазян Т.А. Влияние нефропатии на мембранные процессы в эритроцитах. "Медицинская наука Армении", 1997, N 1-2, стр.31-37.

© National Library of Armenia

Ն. Ա. ԱԲՐԱՀԱՄՅԱՆ

ԼԻՄՖՈՑԻՏՆԵՐԻ ԵՎ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ, ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԲՆՈՒԹԱԳՐԵՐԻ ԵՎ ԻՈՆՏՐԱՆՍՊՈՐՏԱՅԻՆ ՍԻՍՏԵՄՆԵՐԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՀՂԻՆԵՐԻ ՊՐԵԷԿԼԱՄՊՍԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ամփոփում

Տվյալ աշխատության նպատակը հանդիսանում է հղիության պրեէկլամպսիաների ժամանակ լիմֆոցիտների և էրիտրոցիտների քանակական, ֆունկցիոնալ բնութագրերի, ինչպես նաև իոնտրանսպորտային սիստեմների հետազոտումը:

Աշխատանքի հիմնական գիտական նորույթը այն է, որ առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ պրեէկլամպսիայով տառապող հղիները, ըստ իմուն համակարգի վիճակի բաժանվում են երկու խմբի. առաջին խումբը կազմում է իմուն համակարգի բարձր քանակական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրեր ունեցող հղիները, իսկ երկրորդ խումբը՝ ցածր: Հայտնաբերվել է, որ միջին եւ ծանր պրեէկլամպսիաների դեպքում խանգարված է լիմֆոցիտների իոն տեղափոխող համակարգերը, մասնավորապես Ca^{2+} իոնների տրանսպորտը, ինչպես նաեւ Ca^{2+} - կախյալ եւ Ca^{2+} - ոչ կախյալ K^+/H^+ փոխանակությունը:

Ծանր եւ միջին աստիճանի պրեէկլամպսիաների դեպքում հայտնաբերվել

է էրիթրոցիտներում լիպիդների պերօքսիդային օքսիդացման խանգարումներ, ներբջջային Na^+ բարձրացում եւ K^+ նվազում: Պրեէկլամպսիաների ժամանակ խանգարվում է H^+ մուտքը դեպի բջիջ ի պատասխան K^+:

Առաջին անգամ ցույց է տրված, որ ֆուրոսեմիդը ճնշում է անիոնների տրանսպորտային համակարգը, դրանով իսկ ճնշելով էրիթրոցիտներից K^+-ի ելքը:

Որպես գործնական նշանակություն, աշխատությունում ցույց է տրված, որ իմուն համակարգի բնութագրերը, մասնավորապես լիմֆոցիտների իոնտրանսպորտային համակարգերը, պրեէկլամպսիայի ծանրության գնահատման ժամանակ կարող են հանդես գալ որպես համապատասխան չափանիշ: Լիմֆոցիտների եւ էրիթրոցիտների իոնտրանսպորտային համակարգերի խանգարման մասին տվյալները հնարավորություն են տալիս նոր մոտեցում ցուցաբերել այդ վիճակների ժամանակ:

Հայտնաբերված է ֆուրոսեմիդի ազդեցության մեմբրանային մեխանիզմը:

Ցույց է տրված, որ էրիթրոցիտներում K^+ եւ Na^+ իոնների քանակը կարող է ֆուրոսեմիդի կիրառման ցուցումների եւ հակացուցումների չափանիշ հանդիսանալ:

15.05.2014

NAZARET A. ABRAHAMIAN

PECULIARITIES OF QUALITATIVE, FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND IONTRANSPORTATION SYSTEMS OF LYMPHOCYTES AND ERYTHROCYTES IN PREGNANTS WITH PREECLAMPSIA

Summary

The aim of present research work is to study the quantitative, functional characteristics and iontransportation systems of lymphocytes and erythrocytes in blood of pregnants with preeclampsia.

The basic scientific innovation was first notted that the patients with preeclampsia were devided into two groups on the basis of their immunological conditions.The first group consists of pregnants with increased quantitative and functional characteristics of immun system, and the second with decreased one.

The disturbance was observed in ion transportation system of lymphocytes, specially in the transportation of Ca^{2+} ions, Ca^{2+} - dependent and Ca^{2+}- independent K^+/H^+ metabolism in preeclampsia of moderate and severe stages, also the disturbance in peroxidation of lipids in erythrocytes, and increased of Na^+ ions with decrease of K^+ ions in them. Even the disturbance of admission of H^+ ions with respect to K^+ ions.

For the first time it was demonstrated that furosemide inhibits anion transportation system, with the same suppresses the exit of K^+ ions from the erythrocytes.

The scietific and practical value of this work. In the research it is shown that the characteristics of immune system, specially the ion transportation system of lymphocytes would be an adequate criterea for severe stages of preeclampsia.

The received data of the disturbances of ion transportation systems of lymphocytes and erythrocytes in preeclampsia would give new approaches in the treatment of such conditions.

The mechanism of membranal action of furosemide is proved. It is also proved, that Na^+ and K^+ ion consentrations in the erythrocytes would be a criterea for the indication and contraindication in the use of furosemide.

© National Library of Armenia

Заказ 310 Тираж 60

Отпечатано в Типографии Государственного Инженерного Университета Армении

© National Library of Armenia