

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ГОНЧАРИК
Иван Иосифович

**ОБМЕН ФЕНИЛАЛАНИНА
И ТИРОЗИНА ПРИ РЕВМАТИЗМЕ
И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

(Клинико-биохимическое исследование)

14.00.05 — внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
*диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук*

ВИЛЬНЮС — 1974

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ГОНЧАРИК
Иван Иосифович

ОБМЕН ФЕНИЛАЛАНИНА
И ТИРОЗИНА ПРИ РЕВМАТИЗМЕ
И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

(Клинико-биохимическое исследование)

14.00.05 — внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

*диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук*

ВИЛЬНИУС — 1974

Проблема ревматизма и ревматоидного артрита до настоящего времени остается одной из наиболее актуальных в современной медицине. Широкое распространение этих заболеваний, длительное течение, значительная инвалидизация больных ставят ревматизм и ревматоидный артрит в ряд серьезных социально-экономических проблем и оправдывают большое внимание, которое им уделяется.

В последние два десятилетия прочно утвердилось представление о ревматизме, как о хроническом рецидивирующей инфекции и аутоиммунной агрессии с характерными специфическими поражениями соединительной ткани (А. И. Нестеров, 1967). Однако до сих пор не вскрыты конкретные механизмы развития ревматизма у некоторых лиц, перенесших стрептококковую инфекцию, при полном иммунологическом благополучии абсолютного большинства других людей, также инфицированных стрептококками.

Попытка объяснить ревматизм сводится к поискам неизвестного добавочного фактора, который на фоне стрептококковой инфекции обуславливает своеобразие клинической картины заболевания. Полагают, что ведущую роль в развитии ревматизма имеет индивидуально приобретенная или унаследованная генетическая предрасположенность, которая создает индивидуальную слабость иммунитета и неполноценность резервов адаптации организма к стрептококковой инфекции (А. И. Нестеров, 1961, 1971; П. Н. Юренев, 1964; И. В. Воробьев, 1966; В. А. Евсеев, 1969). Вопросы же этиологии и патогенеза ревматоидного артрита еще далеки от полной ясности (Е. М. Тареев, 1970).

Прогрессивным шагом в изучении ревматизма и ревматоидного артрита явилось всестороннее исследование обменных и иммунобиохимических процессов, протекающих в организме больного. Особое внимание уделено изучению белкового и аминокислотного обмена (А. А. Титаев, 1960; А. С. Кайнова, 1962, 1965; В. П. Казначеев, 1964; А. Б. Зборовский, 1969), так как известно, что эти виды обмена имеют важное значение в генезе ряда сложнейших биохимических и физиологических процессов. Доказано, что аминокислоты и их производные используются не только для

синтеза белка, но часто выполняют и особые функции в обменных реакциях (С. Р. Мардашев, 1967, 1970; В. В. Меньшиков, 1969; Т. Т. Берёзов, 1969; Н. Н. Лаптева, 1970), поэтому вторичные нарушения обмена отдельных аминокислот, очевидно, могут иметь значение и оказывать влияние на ход основного заболевания.

В последние годы при ревматизме и ревматоидном артрите все большее значение придается изучению обмена аминокислот и их метаболитов. Так, некоторые авторы пытались объяснить патогенез ряда коллагенозов (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия) нарушением обмена тирозина (Nishimura, 1959, 1961; Grupper, 1962, 1963). Диета с низким содержанием тирозина и фенилаланина приводила к улучшению клинических и лабораторных показателей и позволяла вдвое снизить дозу гормональных препаратов. Нарушения в обмене тирозина установлены также А. А. Титаевым (1962), А. С. Кайновой (1962, 1965), Н. Г. Концевой (1965). Однако, при этом коферменты, участвующие в обмене тирозина, не определялись, а вопросы межуточного обмена фенилаланина, тесно связанные с обменом тирозина, в клинике остались и вовсе не изученными.

Учитывая важность исследования межуточного обмена фенилаланина и тирозина для более углубленного понимания патогенеза ревматизма и ревматоидного артрита, своевременности их диагностики и выработки рациональных и эффективных мер лечения и профилактики, в настоящей работе поставлены следующие основные задачи.

1. Изучить содержание фенилаланина и тирозина в крови и моче и их межуточных метаболитов в моче — фенил-ацетилглутамина, фенилпировиноградной, п-оксифенилпировиноградной, 2,5-диоксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот — у больных ревматизмом и ревматоидным артритом и выявить их зависимость от степени активности, характера течения заболеваний и их изменения в динамике проводимого лечения. Для выяснения процессов биосинтеза катехоламинов исследовалась экскреция ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина.

2. С целью более глубокого изучения причин нарушений обмена фенилаланина и тирозина исследовать содержание некоторых коферментов (содержание железа, меди, глутатиона, сульфгидрильных и дисульфидных групп в сыворотке крови и активность каталазы крови), а также уровень общего аминного азота крови и мочи и выяснить их корреляционные взаимоотношения с показателями обмена фенилаланина, тирозина и клиникой заболевания.

Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования

В работе представлены данные клинического обследования и изучения 455 больных ревматизмом (368 в активной и 87 в неактивной фазе) и 104 — ревматоидным артритом, наблюдения за которыми проведены в течение 1966—1971 гг. на базе 1-й кафедры госпитальной терапии Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института, руководимой Заслуженным деятелем науки БССР, доктором медицинских наук, профессором Г. Х. Довгялло. Их исследование проводилось с использованием комплекса общеклинических, лабораторных и инструментальных данных, включая показатели электрофореза сывороточных белков, величину дифениламиновой пробы, С-реактивный белок, антистрептолизин-О и антистрептогигалуронидазу, электрокардиографию, баллистокардиографию и др.

Среди больных ревматизмом в активной фазе было 106 (28,8%) мужчин и 262 (71,2%) женщины в возрасте от 15 до 54 лет, из них первичным ревмокардитом страдали 97 человек (26,3%), возвратный ревмокардит установлен у 271 (73,7%) пациента. 318 больных (86,4%) были в возрасте от 15 до 40 лет. Для клинической группировки больных была положена в основу классификация ревматизма А. И. Нестерова (1965). В соответствии с классификацией III степень активности была установлена у 73 человек, II — у 172 и I — у 123; острое течение процесса наблюдалось у 80 пациентов, подострое — у 166, латентное — у 73 и непрерывно рецидивирующее — у 49. У всех 368 больных активным ревматизмом диагностирован ревматический кардит. Другие проявления процесса встретились с гораздо меньшей частотой: полиартрит — у 138, узловая эритема — у 23, кольцевая эритема — у 16, пневмония — у 14, плеврит — у 3, нефрит — у 8. Наличие ревматического порока сердца отмечено у 268 (73%) человек: недостаточность митрального клапана — 89, митральный сочетанный порок — 153 (в том числе с преобладанием стеноза — 79), комбинированный митрально-аортальный — 24, митрально-трикуспидальный — 2. Из них 149 больных имели признаки недостаточности кровообращения: I стадии — 76, II А — 51, II Б — 17, III стадии — 5. Мерцательная аритмия наблюдалась у 72 пациентов.

Лица с неактивной фазой ревматизма (33 мужчины и 54 женщины) были в возрасте от 17 до 48 лет. Все они имели клапанные поражения сердца, из них у 19 человек установ-

лена недостаточность кровообращения I и у 6 — II А стадии.

Лечение больных ревматизмом в активной фазе проводилось дифференцированно, при этом учитывалась не только первичность или возвратность, но и степень активности ревматического процесса, наличие или отсутствие недостаточности кровообращения, а также время начала терапии от момента заболевания (рецидива). При любых вариантах течения первичного ревмокардита в основном проводилась комплексная гормонально-медикаментозная терапия. Гормонально-медикаментозное лечение проводилось также у больных возвратным ревмокардитом со II—III степенью активности, при частых рецидивах ревматизма. При минимальной степени активности и при редко рецидивирующих возвратных ревмокардитах, не сопровождающихся явлениями недостаточности кровообращения, проводилось лечение салицилатами и аминоксинолиновыми препаратами (обычно далагилем). При сопутствующей недостаточности кровообращения больные получали сердечные гликозиды, нередко мочегонные средства, витамины комплекса В, фолиевую кислоту, унитиол, анаболические стероиды (нерабол, ретаболил) и препараты калия.

Меры борьбы со стрептококковой инфекцией включали в себя применение пенициллина в течение 10 дней подряд с последующим переходом на бициллин. При непереносимости пенициллина назначался тетрациклин или пролонгированные сульфаниламидные препараты.

Среди обследованных больных ревматоидным артритом было 28 мужчин и 76 женщин в возрасте от 16 до 72 лет. Распределение больных по клиническим формам согласно классификации А. И. Нестерова и М. Г. Астапенко (1965) выглядит следующим образом: в 75 (72,1%) случаях была диагностирована преимущественно суставная форма и в 29 (27,9%) — суставно-висцеральная. Максимальное число заболеваний (84,6%) приходится на возрастную группу 25—50 лет. Быстро прогрессирующее течение болезни наблюдалось у 27 (26%) больных, медленно прогрессирующее — у 77 (74%). Минимальная активность процесса была выявлена у 17 больных, умеренная — у 51 и максимальная — у 36. При вовлечении в процесс внутренних органов, как правило, встречалась высокая и умеренная активность. Изучение анамнеза больных и клинического течения болезни показало, что у 23 (22%) заболевание расценено как острое, у 53 (51%) — подострое и у 28 (27%) — хроническое. Разнообразные хронические или повторные инфекционные воздействия выявлены в 47,1% случаев.

Как известно, изменения в опорно-двигательном аппарате, в частности в суставах, — наиболее ранний и постоянный клинический симптом ревматоидного артрита. Наши исследования показали, что патологический процесс охватывал суставы конечностей в большинстве случаев симметрично, чаще мелкие суставы кистей и стоп с последующим переходом на голеностопные, коленные, лучезапястные, локтевые суставы с болями и деформацией, ограничением подвижности в них. Экссудативные проявления в суставах отмечались у 29 больных, экссудативно-пролиферативные — у 56 и пролиферативно-анкилозирующие — у 19. Нарушение функции опорно-двигательного аппарата I степени наблюдалось у 23 (22,1%) больных, II степени — у 55 (53%), III степени — у 19 (18,2%) и только у 7 (6,7%) больных не было признаков функциональной недостаточности суставов.

Лечение в начальной стадии ревматоидного артрита или при его заметном обострении проводилось гормональными препаратами (преднизолоном, дексаметазоном, триамсинолоном) в дозах 25—30 мг в перерасчете на преднизолон с последующим медленным снижением дозы. Одновременно применялись салицилаты. При некотором стихании воспалительных явлений в суставах местно назначался ультразвук с гидрокортизоном, облучение ультрафиолетовыми лучами, озокерит, массаж, ЛФК. В качестве профилактики дальнейших обострений в последующем назначались аминокислотные препараты (чаще всего далагил 0,25 2 раза в день, 20 дней, в последующем 1 раз в день) в течение года. Для лечения 24 больных ревматоидным артритом мы применяли унитиол 5% 5 мл внутримышечно от 18 до 30 инъекций на курс. 10 человек получали Д-пеницилламин по 300 мг 3—4 раза в день в течение 20—64 дней. Показана относительно хорошая эффективность лечения ими в начальных стадиях заболевания. У 65 больных ревматоидным артритом мы применяли циклофосфамид по 200 мг в день внутримышечно или внутривенно. Курсовая доза составила от 2 до 14 г. Выявлена эффективность длительного применения циклофосфамида для лечения больных ревматоидным артритом. К аналогичным выводам пришли и другие исследователи (В. А. Насонова, 1971; М. Г. Астапенко, 1972; А. А. Матулис, 1972).

Контрольную группу составили 44 практически здоровых человека. В ее состав вошло 19 мужчин и 25 женщин в возрасте от 16 до 42 лет (учащиеся школ, студенты, медицинские работники, допризывники):

Общий аминный азот в сыворотке крови и моче опреде-

лялся колориметрическим методом Г. А. Узбекова (1958). Содержание фенилаланина в сыворотке крови и моче исследовалось методом Berry (1968). Экскреция фенилпировиноградной кислоты с мочой изучалась методом Christensen (1961), фенилацетилглутамина — методом Woolf (1951).

Количественное определение тирозина в сыворотке крови и моче производилось методом Udenfriend и Cooper (1952). Выведение п-оксифенилпировиноградной кислоты исследовалось методом Миллона в модификации Феликса и Теске (А. Гиттер, 1966). Наличие 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты в моче определялось хроматографическим методом А. А. Титаева (1960) в модификации А. С. Кайновой (1966). Идентификация ее производилась хроматографией лактона 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты, любезно предоставленного нам заведующей биохимической лабораторией Института ревматизма АМН СССР доктором биологических наук А. С. Кайновой, за что мы выражаем ей глубокую благодарность. Экскреция гомогентизиновой кислоты изучалась методом Briggs (1922) в модификации Н. Г. Концевой (1968). Выделение катехоламинов и их предшественников с мочой исследовалось флуорометрическим методом Э. Ш. Матлиной (1965).

Концентрация железа в сыворотке крови определялась фенантролиновым методом Мацубара (1962) в собственной модификации (Л. А. Гончарик и др., 1969). Содержание меди в сыворотке крови изучалось дифенилкарбазоновым методом (Б. А. Машков, Л. В. Дмитриева, 1967). Свободные и связанные сульфгидрильные группы, а также дисульфидные группы белков и низкомолекулярных соединений в сыворотке крови исследовались методом амперометрического титрования (С. Я. Капланский, А. В. Азявчик, 1965). Глутатион в крови (общий, восстановленный и окисленный) изучался методом йодометрического титрования (С. Д. Балаховский, 1953). Дополнительно рассчитывался показатель восстановления глутатиона, представляющий собой отношение восстановленного глутатиона к окисленному. Каталазная активность крови определялась манганометрическим методом А. Н. Баха и С. Р. Зубковой (1950).

Основная часть лабораторных исследований проводилась в лаборатории регуляции обмена веществ ЦНИЛа.

Статистический анализ полученного цифрового материала произведен с определением $M \pm \sigma \pm m$, нахождением уровня достоверности различий (P) и вычислением корреляционной зависимости (r).

Общий аминный азот сыворотки крови и мочи при ревматизме и ревматоидном артрите

Содержание общего аминного азота (т. е. суммарного аминного азота, содержащегося в белках и аминокислотах) в сыворотке крови и моче изучено у 125 больных ревматизмом и у 31 больного ревматоидным артритом. Результаты исследования представлены в таблице 1, из которой видно, что у больных ревматизмом в активной фазе наблюдается заметное повышение содержания общего аминного азота в сыворотке крови и моче, которое особенно выражено при II—III степени активности процесса. При I степени активности уровень общего аминного азота хотя и в меньшей мере, но также был повышен; количество его у пациентов с неактивной фазой ревматизма практически не отличалось от контрольной группы. Поэтому, определение содержания общего аминного азота в крови и моче имеет значение при оценке активности ревматического процесса. Существенное повышение концентрации общего аминного азота обнаружено у больных ревматоидным артритом.

Таблица 1

Содержание общего аминного азота в сыворотке крови и моче
больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	Общий аминный азот	
				в сыворотке крови в мг %	в моче в мг/сутки
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	28	105,6±4,9	363±19,6
2-я		II	45	91 ±3,3	337±18,3
3-я		I	29	82,5±3,6	281±15,8
4-я	Всего		102	94,8±3,3	331±17,7
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		23	66 ±3,3	213±16,5
6-я	Ревматоидный артрит		31	104,4±4,4	297±24,9
7-я	Здоровые		22	64,6±3,5	196±13,8
	Достоверность между группами (P)	1-й и 2, 3-й		0,01; 0,001	0,2; 0,02
		2-й и 3-й		0,1	0,02
		4-й и 5, 7-й		0,001; 0,001	0,001; 0,001
		5-й и 7-й		0,5	0,5
		6-й и 7-й		0,001	0,001

Изучение взаимосвязи между количеством общего аминного азота и особенностями течения активного ревматизма показало, что наиболее высокое содержание его в сыворотке крови и моче наблюдалось у лиц с острым ($112 \pm 5,4$ мг%; $365 \pm 21,5$ мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением болезни ($106,2 \pm 4,4$ мг%; $373 \pm 22,2$ мг/сутки) и менее выраженное — у лиц с подострым ($91,4 \pm 3,2$ мг%; $312 \pm 16,8$ мг/сутки) и латентным течением ее ($83,6 \pm 3,8$ мг%; $274 \pm 15,4$ мг/сутки). Присоединение сопутствующей недостаточности кровообращения приводило к более высокому содержанию общего аминного азота в сыворотке крови и моче.

В процессе комплексного лечения больных ревматизмом и ревматоидным артритом в течение месяца наблюдалось снижение содержания общего аминного азота в сыворотке крови и моче до уровня контрольной группы. Нормализация его наступала более быстро при дополнительном назначении анаболических гормонов и пиридоксина.

Обмен фенилаланина при ревматизме и ревматоидном артрите

Основной путь превращений фенилаланина у здоровых людей заключается в гидроксилировании бензольного кольца с образованием тирозина. Реакция происходит в печени в присутствии ионов железа и катализируется ферментом фенилаланин-гидроксилазой. Кофакторами реакции являются тетрагидрофолиевая кислота и никотинамидадениндинуклеотидфосфат в восстановленной форме. Наряду с основным путем превращения фенилаланина существует еще и второй — «запасной» путь метаболизма, по которому в норме происходит преобразование лишь небольшой части (около 10%) этой аминокислоты. Запасной путь заключается в следующем: в мозгу, печени и почках фенилаланин с участием трансаминазы вступает в реакцию переаминирования с альфа-кетоглутаровой кислотой и превращается в фенилпировиноградную кислоту. Последняя преобразуется в фенилуксусную кислоту. Фенилуксусная кислота не накапливается в тканях организма, а по мере образования, как вещество токсичное, переходит в форму парного соединения с глутамином при участии АТФ и выделяется с мочой в виде фенилацетилглутамина (С. Р. Мардашев, С. С. Дебов, А. П. Хохлов, 1968).

Проведенными исследованиями установлено (таблица 2), что у больных ревматизмом в активной фазе наблюдаются выраженные нарушения обмена фенилаланина. При

Таблица 2

Содержание фенилаланина в сыворотке крови и экскреция фенилаланина, фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина с мочой у больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	Фенилаланин сыворотки крови в мг%	Фенилаланин мочи в мг/сутки	Число обследованных	Фенилпировиноградная кислота мочи в мг/сутки	Фенилацетилглутамин в мг/сутки
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	37	$3,8 \pm 0,1$	$21,9 \pm 0,51$	48	$192 \pm 9,4$	$1106 \pm 58,4$
2-я		II	56	$3,2 \pm 0,09$	$17,6 \pm 0,54$	89	$121 \pm 5,5$	$973 \pm 49,5$
3-я		I	36	$2,7 \pm 0,08$	$13,8 \pm 0,49$	72	$93 \pm 4,5$	$664 \pm 26,5$
4-я	Всего		129	$3,2 \pm 0,09$	$17,9 \pm 0,52$	209	$135 \pm 6,4$	$914 \pm 44,8$
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		18	$1,8 \pm 0,08$	$8,9 \pm 0,48$	24	$61,9 \pm 3,4$	386 ± 18
6-я	Ревматоидный артрит		35	$2,7 \pm 0,12$	$13,7 \pm 0,54$	38	$105 \pm 6,2$	630 ± 46
7-я	Здоровые		18	$1,6 \pm 0,07$	$8,38 \pm 0,49$	22	$60,4 \pm 3,1$	370 ± 23
Достоверность между группами (P)		1-й и 2, 3-й		$0,001; 0,001$	$0,001; 0,001$		$0,001; 0,001$	$0,05; 0,001$
		2-й и 3-й		$0,001$	$0,001$		$0,001$	$0,001$
		4-й и 5, 7-й		$0,001; 0,001$	$0,001; 0,001$		$0,001; 0,001$	$0,001; 0,001$
		5-й и 7-й		$0,1$	$0,5$		$0,5$	$0,5$
		6-й и 7-й		$0,001$	$0,001$		$0,001$	$0,001$

всех вариантах течения болезни повышается содержание фенилаланина в сыворотке крови и моче. Наиболее высокий уровень их выявлен у больных с III степенью активности. У пациентов с процессом II степени активности содержание фенилаланина было увеличено в умеренной степени. У лиц с активностью I степени это увеличение было менее выраженным. Заметное повышение содержания фенилаланина в сыворотке крови и моче установлено у больных ревматоидным артритом.

На содержание фенилаланина в сыворотке крови и моче оказывает влияние характер течения ревматического процесса. Так, самое высокое содержание фенилаланина в крови и моче наблюдается у больных ревматизмом с острым ($3,8 \pm 0,1$ мг%; $21,3 \pm 1,06$ мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением болезни ($3,7 \pm 0,08$ мг%; $20,4 \pm 0,88$ мг/сутки), умеренное — при подостром ($2,9 \pm 0,09$ мг%; $16,2 \pm 0,72$ мг/сутки) и менее выраженное — у лиц с латентным течением ее ($2,5 \pm 0,1$ мг%; $14,6 \pm 0,37$ мг/сутки). Присоединение нарушений гемодинамики II—III стадии приводило к более значительному увеличению количества фенилаланина в сыворотке крови и моче.

Под влиянием проводимого противоревматического лечения в течение месяца количество фенилаланина в сыворотке крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом снизилось в среднем до $2,4 \pm 0,14$ мг% ($P < 0,001$) и $2,2 \pm 0,11$ мг% ($P < 0,01$), а в моче — до $11,2 \pm 0,81$ ($P < 0,001$) и $9,78 \pm 0,51$ мг/сутки ($P < 0,001$). Содержание его более заметно уменьшилось при остром, подостром и латентном течении и в меньшей степени снизилось при непрерывно рецидивирующем течении. Тем не менее нормализации в содержании фенилаланина в сыворотке крови и моче в процессе лечения не наступило.

Из таблицы 2 также следует, что у больных ревматизмом в активной фазе экскреция фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина с мочой заметно увеличена, причем в большей мере у лиц с более высокой степенью активности процесса. Так, при максимальной активности ревматизма экскреция фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина более чем в три раза превышала норму. Среди больных с умеренной активностью выделение их было увеличено более чем в два раза, при минимальной активности — более чем в полтора раза. Присоединение нарушений гемодинамики приводило к усилению выделения фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина. Существенное увеличение экскреции фенилпирувата и фе-

нилацетилглутамин^а выявлено у больных ревматоидным артритом.

Обнаружена зависимость величины выведения изучаемых метаболитов от характера течения процесса. Так, наиболее высокое выделение фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамин^а обнаружено у больных ревматизмом с острым (159 ± 14 и 1110 ± 65 мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением ($134 \pm 6,2$ и 1161 ± 80 мг/сутки) и менее выраженное — у лиц с подострым ($118 \pm 3,8$ и 889 ± 60 мг/сутки) и латентным течением его ($123 \pm 8,3$ и 814 ± 55 мг/сутки).

При исследовании экскреции фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамин^а в динамике лечения у одних и тех же больных выявлено значительное снижение их количества при остром и латентном течении ревматизма и при ревматоидном артрите. При подостром и непрерывно рецидивирующем течении выделение фенилпировиноградной кислоты снизилось в меньшей степени и перед выпиской превышало норму в 1,5 раза, выведение фенилацетилглутамин^а у этих больных после лечения почти не изменилось. В целом, более благоприятное течение болезни, более быстрое стихание активности сопровождалось более выраженным снижением экскреции фенилпировата и фенилацетилглутамин^а. Однако нормализация изучаемых показателей, в особенности фенилацетилглутамин^а, происходила намного позже исчезновения клинических и нормализации некоторых лабораторных (РОЭ, СРБ, ДФА и др.) признаков активности ревматизма.

У больных ревматизмом в неактивной фазе уровень фенилаланина в сыворотке крови и моче, а также выведение фенилпировата и фенилацетилглутамин^а не отличались от таковых у здоровых людей.

Обмен тирозина при ревматизме и ревматоидном артрите

Пути обмена фенилаланина и тирозина в животном организме тесно взаимосвязаны. Известно, что значительная часть тирозина поступает в организм с пищей в неизменном виде. Однако заметное количество его образуется в организме эндогенно из фенилаланина. Межуточный обмен тирозина, как поступающего с белками пищи, так и образующегося из фенилаланина, идет по нескольким направлениям, каждое из которых имеет большое физиологическое значение.

Основное в количественном отношении направление в обмене тирозина состоит в окислении его тирозинамино-

трансферазой печени в п-оксифенилпировиноградную кислоту. Кофакторами этой системы являются фосфопиродоксаль и ионы железа. Значительная часть п-оксифенилпировиноградной кислоты превращается в гомогентизиновую кислоту. Эта реакция катализируется оксидазой п-оксифенилпировиноградной кислоты. При окислении п-оксифенилпировиноградной кислоты известную роль играет аскорбиновая кислота, глутатион, сульфгидрильные группы, ионы железа, каталаза и фолиевая кислота (С. Я. Капланский, 1966). В определенных условиях промежуточным продуктом окисления п-оксифенилпировиноградной кислоты может быть 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота. Гомогентизиновая кислота под действием гомогентизиноксидазы окисляется в печени и почках до малеилацетоуксусной кислоты. В качестве кофакторов в реакции участвует глутатион, аскорбиновая кислота и ионы железа. Находящаяся в печени изомераза катализирует превращение этой кислоты в фумарилацетоуксусную кислоту. Последняя легко распадается под влиянием фумарилацетотазы на фумаровую и ацетоуксусную кислоты.

Кроме основного пути обмена тирозина, в организме человека и животных имеется другой путь обмена, который ведет к образованию адреналина и норадреналина, имеющих большое биологическое значение (В. В. Меньшиков, 1967).

При исследовании содержания тирозина в сыворотке крови и моче у больных ревматизмом в активной фазе установлено (таблица 3) увеличение его количества. Наиболее высокий уровень тирозина отмечен у больных ревматизмом с III степенью активности, при второй и первой степенях активности содержание его было менее высоким. Количество тирозина в крови и моче зависело от характера течения процесса. Более высокое содержание его наблюдалось у больных с острым ($2,7 \pm 0,06$ мг%; $146 \pm 8,4$ мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением ревматизма ($2,68 \pm 0,08$ мг%; $150 \pm 6,3$ мг/сутки) и менее выраженное — у лиц с подострым ($2,4 \pm 0,05$ мг%; $114 \pm 5,5$ мг/сутки) и латентным течением его ($2,3 \pm 0,08$ мг%; $113 \pm 4,8$ мг/сутки). Присоединение сопутствующей недостаточности кровообращения приводило к более значительному увеличению содержания тирозина в крови и моче.

При исследовании уровня тирозина в крови и моче в динамике проводимого лечения установлено, что в группе больных с острым, подострым и латентным течением содержание тирозина заметно снизилось (в крови в среднем до 2,1; 2,0; 1,9 мг% и в моче до 100; 86; 79,5 мг/сутки соответ-

Таблица 3

Содержание тирозина в сыворотке крови и экскреция тирозина, п-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот с мочой у больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	Тирозин сыворотки крови в мг/%	Тирозин мочи в мг/сутки	Число обследованных	п-Оксифенилпировиноградная кислота в мг/сутки	Число обследованных	Гомогентизиновая кислота в мг/сутки
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	62	2,8 ± 0,06	158 ± 1,7	46	943 ± 70	73	145 ± 7,1
2-я		II	123	2,5 ± 0,06	130 ± 3,6	123	845 ± 58	172	120 ± 4,5
3-я		I	101	2,2 ± 0,06	113 ± 4,4	52	759 ± 40	123	99 ± 4,7
4-я	Всего		286	2,5 ± 0,06	133 ± 3,2	221	849 ± 56	368	121 ± 5,7
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		38	1,3 ± 0,06	67,7 ± 0,99	34	142 ± 6,2	87	60,6 ± 2,3
6-я	Ревматоидный артрит		62	2,1 ± 0,09	109 ± 6,5	42	697 ± 43	104	112 ± 6,4
7-я	Здоровые		22	1,1 ± 0,06	62 ± 3,3	22	134 ± 1,5	44	54,7 ± 2,8
Достоверность между группами (P)			1-й и 2-, 3-й	0,01; 0,001	0,01; 0,001		0,5; 0,05		0,01; 0,001
			2-й и 3-й	0,01	0,01		0,5		0,01
			4-й и 5-, 7-й	0,001; 0,001	0,001; 0,001		0,001; 0,001		0,001; 0,001
			5-й и 7-й	0,1	0,1		0,5		0,2
			6-й и 7-й	0,001	0,001		0,001		0,001

ственно), тогда как при непрерывно рецидивирующем течении количество его оставалось более высоким (2,3 мг% и 108 мг/сутки). Следовательно, различие в динамике уровня тирозина в крови и моче объясняется особенностями течения ревматического процесса.

У больных ревматоидным артритом наблюдается заметное увеличение концентрации тирозина в сыворотке крови и моче (таблица 3). Под влиянием комплексного лечения в течение месяца содержание его снизилось (до $1,6 \pm 0,1$ мг% и $76 \pm 6,1$ мг/сутки). Однако нормализации содержания тирозина в конце лечения не происходило ($P < 0,001$; $0,05$).

Из таблицы 3 также видно, что у больных ревматизмом в активной фазе заболевания заметно увеличено выведение п-оксифенилпировиноградной кислоты с мочой. Наиболее значительное усиление экскреции ее установлено у пациентов с максимальной степенью активности, а также у лиц с острым (987 ± 31 мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением процесса (900 ± 32 мг/сутки). Присоединение сопутствующих нарушений гемодинамики привело к усилению выведения п-оксифенилпировиноградной кислоты. В процессе комплексного лечения в течение месяца отмечалось заметное снижение экскреции п-оксифенилпировиноградной кислоты (до 477 ± 40 мг/сутки), не достигающее, однако, до нормы ($P < 0,001$). Наиболее отчетливое снижение выделения ее наблюдалось у больных с острым и латентным течением и в меньшей мере — у лиц с подострым течением; у пациентов с непрерывно рецидивирующим течением экскреция п-оксифенилпировиноградной кислоты почти не изменилась.

Заметное повышение выведения п-оксифенилпировиноградной кислоты установлено у больных ревматоидным артритом. В процессе лечения в течение месяца содержание ее значительно снизилось (до 379 ± 32 мг/сутки), не достигая, однако, значений контрольной группы ($P < 0,001$).

Определение 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты в моче проводилось у 75 больных ревматизмом в активной фазе, 10 — в неактивной фазе, у 14 больных ревматоидным артритом, 10 — практически здоровых лиц и у 27 человек, больных различными заболеваниями, не относящимися к коллагенозам. Установлено, что у больных ревматизмом и ревматоидным артритом с максимальной и умеренной степенью активности процесса в моче обнаружен особый метаболит тирозина — 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота, которая исчезала под влиянием противоревматической терапии в течение месяца. У большинства пациентов с минимальной активностью, а также у лиц с неактивной фазой

ревматизма, у здоровых людей и у больных с другими заболеваниями, не относящимися к коллагенозам, 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота в моче не выявлена.

Экскреция гомогентизиновой кислоты с мочой изучалась у 455 больных ревматизмом и у 104 — ревматоидным артритом. Проведенными исследованиями установлено (таблица 3), что у больных ревматизмом в активной фазе выведение гомогентизиновой кислоты с мочой заметно увеличено. Более высокий уровень ее обнаружен у лиц с максимальной активностью, промежуточное положение занимают пациенты с умеренной активностью, при минимальной активности это увеличение было менее выраженным. На экскрецию гомогентизиновой кислоты с мочой оказывает влияние характер течения ревматизма. Так, максимальное выделение ее наблюдалось у больных с острым ($153 \pm 8,5$ мг/сутки) и непрерывно рецидивирующим течением (150 ± 6 мг/сутки), умеренное — при латентном ($97 \pm 5,9$ мг/сутки) и менее выраженное — у лиц с подострым течением ($84 \pm 3,3$ мг/сутки). Присоединение нарушений гемодинамики II—III стадии приводило к более заметному усилению выведения гомогентизиновой кислоты ($143 \pm 4,4$ мг/сутки).

Под влиянием проводимого лечения в течение месяца экскреция гомогентизиновой кислоты при остром, подостром и латентном течении ревматического процесса нормализовалась, тогда как у больных с непрерывно рецидивирующим течением уровень ее в 2,3 раза превышал норму.

Заметное повышение содержания гомогентизиновой кислоты в моче наблюдается у больных ревматоидным артритом. Уровень ее зависел от активности процесса и тяжести течения заболевания. В процессе комплексного лечения в течение месяца выведение гомогентизиновой кислоты с мочой снизилось до $88 \pm 5,9$ мг/сутки ($P < 0,01$). Однако полной нормализации не наблюдалось: содержание ее оставалось увеличенным по сравнению с контрольной группой на $33,5$ мг/сутки ($P < 0,001$).

У больных ревматизмом в неактивной фазе выведение п-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот с мочой мало отличалось от контрольной группы.

Выделение катехоламинов с мочой изучалось у 170 человек. Результаты исследования представлены в таблице 4 из которой следует, что в суточной моче больных ревматизмом в активной фазе значительно снижена экскреция норадреналина и дофамина, при умеренном уменьшении экскреции адреналина и небольшом уменьшении экскреции ДОФА. Снижение ее уровня в моче установлено при всех степенях

Экскреция катехоламинов с мочой у больных ревматизмом и ревматоидным артритом (в мкг/сутки)

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	ДОФА	Дофамин	Норадреналин	Адреналин
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	29	48,1 ± 5,4	182 ± 16,4	9,6 ± 1,4	3,82 ± 0,51
2-я		II	48	38,5 ± 2,9	196 ± 6,4	12,6 ± 1,3	4,24 ± 0,45
3-я		I	25	45,1 ± 3,7	183,5 ± 12,9	10,7 ± 0,97	3,65 ± 0,37
4-я	Всего		102	42,7 ± 4,0	188,8 ± 11,9	11,3 ± 1,1	3,96 ± 0,44
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		25	50,2 ± 3,0	239,9 ± 9,4	21,4 ± 1,05	5,5 ± 0,45
6-я	Ревматоидный артрит		28	35,7 ± 3,3	207,7 ± 8,7	9,2 ± 1,1	4,5 ± 1,9
7-я	Здоровые		15	54 ± 5,2	254 ± 20	20 ± 1,7	5,3 ± 0,4
	Достоверность между группами (P)	1-й и 2, 3-й 2-й и 3-й 4-й и 5, 7-й 5-й и 7-й 6-й и 7-й		0,2; 0,5 0,2 0,2; 0,1 0,5 0,01	0,5; 0,5 0,5 0,01; 0,001 0,5 0,05	0,1; 0,5 0,5 0,001; 0,001 0,5 0,001	0,5; 0,5 0,5 0,02; 0,05 0,5 0,5

активности процесса. Выведение катехоламинов зависело от характера течения ревматического процесса. Так, у больных ревматизмом с острым течением резко снижена экскреция норадреналина с мочой ($9,7 \pm 1,5$ мкг, $P < 0,001$), при незначительном уменьшении выделения дофамина и адреналина и некотором увеличении выведения ДОФА. При подостром и латентном течении наблюдалось заметное снижение экскреции дофамина (соответственно $199,3 \pm 12,1$, $P < 0,001$ и $196,1 \pm 15,4$ мкг, $P < 0,001$), норадреналина ($12,6 \pm 1,3$, $P < 0,001$ и $12,5 \pm 1,3$ мкг, $P < 0,001$) и небольшое уменьшение количества ДОФА. Выявлено резкое снижение количества ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина в моче у больных с непрерывно рецидивирующим течением. Присоединение значительных нарушений гемодинамики приводило к заметному уменьшению экскреции катехоламинов.

Под влиянием антиревматической терапии в течение месяца экскреция норадреналина и дофамина с мочой у больных ревматизмом увеличилась до $16,2 \pm 1,7$ ($P < 0,02$) и $230 \pm 16,2$ мкг ($P < 0,05$), выделение адреналина и ДОФА повысилось в меньшей степени ($P < 0,5$). Однако полной нормализации содержания катехоламинов в моче не происходило.

В суточной моче больных ревматоидным артритом снижена экскреция ДОФА, дофамина, норадреналина и в меньшей мере адреналина. В процессе проводимого лечения в течение месяца количество ДОФА и норадреналина в моче увеличилось ($P < 0,05$; $0,02$ соответственно), содержание дофамина и адреналина почти не изменилось.

Содержание железа, меди, сульфгидрильных групп, глутатиона и активность каталазы крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Известно, что ферментативное гидроксирование фенилаланина в тирозин и тирозина в ДОФА протекает в присутствии ионов железа. С участием железа происходит переаминирование тирозина в п-оксифенилпировиноградную кислоту и п-оксифенилпировиноградной в гомогентизиновую кислоту, а также окисление последней до малеилацетоксиной кислоты.

Содержание железа в сыворотке крови изучалось нами у 144 больных ревматизмом и у 27 — ревматоидным артритом. Данные исследования приведены в таблице 5, из которой видно, что у больных ревматизмом в активной фазе содержание железа в сыворотке крови снижено, причем в

Таблица 5

Содержание железа и меди (в мкг %), сульфидрильных и дисульфидных групп (в микромолях на 100 мл сыворотки) в сыворотке крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	Содержание железа	Число обследованных	Содержание меди	Число обследованных	Сульфидрильные группы		Дисульфидные группы
								Свободные	Связанные	
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	33	63,3 ± 2,25	24	355 ± 9,5	20	25,2 ± 2,7	67,6 ± 2,7	484 ± 8,9
2-я		II	40	63,7 ± 1,98	46	307 ± 9	39	29,8 ± 0,62	74,7 ± 1,3	544 ± 9,4
3-я		I	46	73,7 ± 2,94	32	239 ± 7,9	47	34 ± 0,69	79 ± 1,9	572 ± 10,6
4-я	Всего		119	67,4 ± 1,88	102	300 ± 8,8	106	30,9 ± 0,65	75,2 ± 1,6	545 ± 9,6
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		25	94,4 ± 4,38	23	148 ± 1,5	25	43 ± 1,5	108 ± 3,5	761 ± 36,8
6-я	Ревматоидный артрит		27	76,4 ± 4,05	24	357 ± 20,9	21	31 ± 0,99	77 ± 2,8	574 ± 21
7-я	Здоровые		24	110,8 ± 4,4	21	136,3 ± 9,2	27	58,8 ± 1,4	138,4 ± 2,5	809 ± 25
Достоверность между группами (P)		1-й и 2, 3-й 2-й и 3-й 4-й и 5, 7-й 5-й и 7-й 6-й и 7-й		0,5; 0,01 0,01 0,001; 0,001 0,01 0,001		0,001; 0,001 0,001 0,001; 0,001 0,5 0,001		0,001; 0,001 0,001 0,001; 0,001 0,001 0,001	0,02; 0,01 0,1 0,001; 0,001 0,001 0,001	0,001; 0,001 0,1 0,001; 0,001 0,5 0,001

большей мере у лиц с непрерывно рецидивирующим ($59 \pm 2,5$ мкг%) и острым течением ($64,4 \pm 2,07$ мкг%) и в меньшей степени у пациентов с подострым ($71,5 \pm 2,48$ мкг%) и латентным течением ($72,5 \pm 2,5$ мкг%). Определенное значение на снижение уровня железа в сыворотке крови оказывала степень активности ревматического процесса, с увеличением которой закономерно уменьшалось содержание железа. Самая низкая концентрация железа в сыворотке крови оказалась у больных активным ревматизмом с сопутствующей недостаточностью кровообращения II—III стадии ($58,6 \pm 1,76$ мкг%). Существенное снижение содержания железа обнаружено в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. Под влиянием комплексного лечения в течение месяца содержание железа в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом заметно увеличилось (до $83,5 \pm 1,82$, $P < 0,001$ и $88,6 \pm 4,39$ мкг%, $P < 0,01$).

Необходимо указать, что активность фенилаланингидроксилазы в значительной степени тормозится ионами меди. Синтез 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты из п-оксифенилпировиноградной происходит под влиянием фермента, который содержит в своем составе медь (Д. М. Михлин, 1960).

Медь в сыворотке крови определялась у 170 человек. Проведенными исследованиями показано (таблица 5), что у больных ревматизмом в активной фазе заметно увеличен уровень меди в сыворотке крови. Указанное изменение находится в прямой зависимости от степени активности процесса и характера течения заболевания. Более выраженная гиперкупремия установлена у пациентов с максимальной степенью активности, а также у лиц с острым ($370 \pm 13,5$ мкг%) и непрерывно рецидивирующим течением ($329 \pm 11,4$ мкг%) и менее заметная — при минимальной активности процесса, при подостром ($296 \pm 8,4$ мкг%) и латентном ($243 \pm 9,6$ мкг%) течении заболевания. В процессе комплексного лечения в течение месяца наблюдалось заметное снижение количества меди в сыворотке крови (до $227,6 \pm 9,2$ мкг%). Значительное увеличение уровня меди в сыворотке крови установлено у больных ревматоидным артритом. В процессе лечения в течение месяца содержание ее заметно снизилось ($291 \pm 11,8$ мкг%).

Кофактором оксидазы п-оксифенилпировиноградной кислоты и гомогентизиноксидазы являются сульфгидрильные группы. Кроме того, они восстанавливают адреналин в норадреналин и способствуют сохранению тканевых ресурсов катехоламинов в организме.

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп в сыворотке крови исследовалось у 131 больного ревматизмом и у 21 — ревматоидным артритом. Проведенные исследования позволяют заключить (таблица 5), что у больных ревматизмом в активной фазе заболевания наблюдается резкое снижение содержания свободных и связанных сульфгидрильных и дисульфидных групп. Наиболее низкое содержание тиоловых групп выявлено у лиц с максимальной степенью активности, а также у пациентов с непрерывно рецидивирующим ($27 \pm 1,6$; $64,4 \pm 2,22$; $484 \pm 12,7$ мкмоль) и острым течением заболевания ($27,6 \pm 0,92$; $73,7 \pm 2,08$; $521 \pm 4,02$ мкмоль). Присоединение нарушений гемодинамики II—III стадии приводило к более заметному снижению содержания тиоловых групп ($27,8 \pm 1,08$; $68,4 \pm 2,12$; $506 \pm 11,19$ мкмоль). Выявлено умеренное снижение содержания свободных и связанных сульфгидрильных групп, при нормальном уровне дисульфидных групп, у больных ревматизмом в неактивной фазе.

Под влиянием проводимого лечения в течение месяца количество свободных сульфгидрильных групп в сыворотке крови у больных активным ревматизмом увеличилось в среднем до $35,7 \pm 0,55$ мкмоль. Содержание связанных сульфгидрильных групп возросло до $87,2 \pm 1,5$ мкмоль. Количество дисульфидных групп составило $642 \pm 8,8$ мкмоль. Тем не менее, нормализации в содержании тиоловых групп в сыворотке крови у больных ревматизмом в процессе лечения в течение месяца не наступило. Наиболее низкий уровень их сохранился у больных с непрерывно рецидивирующим течением.

Значительное снижение содержания как свободных, так и связанных сульфгидрильных и в меньшей степени дисульфидных групп установлено в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. Количество их отражало активность процесса и тяжесть течения заболевания. В процессе проводимого лечения содержание тиоловых групп достоверно увеличилось (до $35,2 \pm 0,72$; $87 \pm 3,6$; $673 \pm 20,5$ мкмоль), однако нормализации их в конце лечения не наблюдалось.

Окисление гомогентизиновой кислоты гомогентизиноксидазой происходит при участии восстановленного глутатиона. При этом происходит разрыв кольца с образованием малеилацетоуксусной кислоты. Последняя в присутствии глутатиона подвергается в печени реакции цис-транс-изомеризации.

Проведенными исследованиями показано (таблица 6), что у больных ревматизмом в активной фазе заболевания достоверно снижено содержание общего и восстановленно-

Таблица 6

Содержание глутатиона (в мг %) и активность каталазы (в мг) крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом

Группа	Фаза процесса	Степень активности	Число обследованных	Общий глутатион	Восстановленный глутатион	Окисленный глутатион	Показатель восстановления глутатиона	Число обследованных	Показатель каталазы	Индекс каталазы
1-я	Ревматизм, активная фаза	III	21	26,1 ± 0,91	19,7 ± 0,78	6,4 ± 0,51	3,2 ± 0,35	22	11,0 ± 0,74	2,8 ± 0,17
2-я		II	50	28,6 ± 0,99	22,1 ± 1	6,3 ± 0,31	3,6 ± 0,24	68	12,2 ± 0,41	3,0 ± 0,09
3-я		I	36	30,4 ± 0,89	24,0 ± 0,99	6,4 ± 0,78	4,0 ± 0,75	20	13,5 ± 0,52	3,2 ± 0,11
4-я	Всего		107	28,8 ± 0,83	22,4 ± 0,76	6,4 ± 0,41	3,7 ± 0,22	110	12,4 ± 0,46	3,0 ± 0,1
5-я	Ревматизм, неактивная фаза		19	34,9 ± 1,67	28,8 ± 1,73	6,0 ± 0,23	4,8 ± 0,12	18	16,0 ± 0,62	3,8 ± 0,18
6-я	Ревматоидный артрит		22	33,6 ± 1,56	27,1 ± 1,44	6,5 ± 0,26	4,1 ± 0,21	20	11,4 ± 0,57	2,8 ± 0,12
7-я	Здоровые		22	36,8 ± 0,8	31,4 ± 0,6	5,7 ± 0,2	5,4 ± 0,7	16	16,6 ± 0,58	4,4 ± 0,16
	Достоверность между группами (P)	1-й и 2, 3-й 2-й и 3-й 4-й и 5, 7-й 5-й и 7-й 6-й и 7-й		0,2; 0,1 0,2 0,001; 0,001 0,5 0,1	0,2; 0,1 0,2 0,001; 0,001 0,5 0,05	0,5; >0,5 0,5 0,5; 0,02 0,5 0,02	0,5; 0,1 0,2 0,001; 0,001 0,5 0,02		0,2; 0,01 0,05 0,001; 0,001 0,5 0,001	0,5; 0,05 0,2 0,001; 0,001 0,02 0,001

го глутатиона, а также показателя восстановления глутатиона, при увеличении окисленного. Сдвиги в показателях глутатиона отчетливее выражены при более высокой степени активности процесса и у лиц с непрерывно рецидивирующим течением болезни. Комплексная гормонально-медикаментозная терапия в течение месяца привела к заметному увеличению уровня общего ($32,3 \pm 0,5$ мг%) и восстановленного глутатиона ($26,6 \pm 0,42$ мг%) и показателя восстановления глутатиона ($4,7 \pm 0,15$), однако полной нормализации их не наступило. У больных ревматоидным артритом содержание восстановленного глутатиона снижено, а количество окисленного — увеличено. Проводимое лечение в течение месяца не оказало существенного влияния на показатели глутатиона в крови.

В окислении п-оксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую определенное значение имеет каталаза. Она играет большую роль в процессах биологического окисления. При участии каталазы происходит образование АТФ (С. Е. Манойлов, 1966). Проведенными исследованиями установлено (таблица 6), что у больных ревматизмом в активной фазе заметно снижена каталазная активность крови, которая наиболее отчетливо выражена у лиц с сопутствующей недостаточностью кровообращения и более высокой степенью активности процесса. Существенное снижение активности каталазы крови обнаружено у больных ревматоидным артритом. В процессе комплексного лечения в течение месяца активность каталазы существенно увеличивалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретация полученных нами данных представляет значительные трудности из-за недостатка в литературе сведений об обмене аминокислот в организме человека. Причина повышенного содержания общего аминного азота в крови и моче у больных ревматизмом и ревматоидным артритом, по-видимому, связана с рядом факторов.

Первым возможным источником повышенного содержания общего аминного азота в сыворотке крови и усиленного выведения его с мочой может быть увеличенное поступление аминокислот в кровь из воспалительных очагов. Можно предполагать, что наблюдаемая при коллагеновых заболеваниях системная, прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани органов и тканей приводит к усиленному распаду тканевых белков с повышением концентрации общего аминного азота в сыворотке крови и моче.

Второй возможный источник повышения содержания общего аминного азота в крови и моче — нарушение способности клеток ряда органов и тканей поглощать свободные аминокислоты из крови в условиях воспалительной гипоксии. Это обстоятельство послужило основанием для дополнительного назначения анаболических стероидов, под влиянием которых происходит усиление инкорпорации аминокислот в клетки с уменьшением их уровня в плазме, что улучшает синтез белков ряда органов и тканей (Г. П. Шульцев, 1964; Ф. И. Комаров, 1970).

Одним из факторов нарушения обмена аминокислот с увеличением содержания общего аминного азота в крови и моче может быть недостаточная обеспеченность больных ревматизмом и ревматоидным артритом витамином В₆ (М. Н. Борисевич и В. В. Горбачев, 1969; П. Г. Подорожный, 1972), который участвует в переносе аминокислот внутрь клетки и стимулирует синтез белка (Т. Т. Берёзов, 1969). Возможно поэтому терапия с применением витамина В₆ оказывает благоприятное влияние на нарушенный аминокислотный обмен.

Известно, что гипераминоацидемия сопровождается нарушением соотношения в содержании отдельных аминокислот в крови, вследствие чего создаются неблагоприятные условия для синтеза белковых структур в организме, а также накапливание в организме промежуточных продуктов обмена отдельных аминокислот (Н. Н. Лаптева, 1970), в том числе, очевидно, фенилаланина и тирозина.

Проведенными нами исследованиями у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе выявлено повышение содержания фенилаланина в крови и моче, а также впервые установлено, что экскреция фенилпирувиноградной кислоты и фенилацетилглутамина с мочой заметно увеличена, что свидетельствует о нарушениях метаболизма фенилаланина. Можно предположить, что при ревматизме и ревматоидном артрите частично блокировано гидроксилирование фенилаланина в тирозин и вследствие усиленного использования запасного пути обмена увеличивается содержание фенилаланина, фенилпирувата и фенилацетилглутамина.

Превращение фенилаланина в тирозин происходит в печени и катализируется фенилаланингидроксилазой. Для проявления максимальной активности фермента необходимы ионы железа, уровень которого в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом заметно снижен. Вполне вероятно, что низкая концентрация железа в сыворотке крови играет определённую роль в снижении

интенсивности гидроксилирования фенилаланина при ревматизме и ревматоидном артрите. Об этом может говорить и выявленная нами достоверная обратная коррелятивная зависимость между содержанием железа в сыворотке крови и фенилпировиноградной кислоты в моче ($r = -0,68$).

Активность фенилаланингидроксилазы в значительной степени тормозится ионами меди. Не исключается, что высокое содержание меди в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом способствует снижению её активности. Математический анализ показал, что между величиной экскреции фенилпирувата с мочой и содержанием меди в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом имеется прямая коррелятивная взаимосвязь ($r = 0,71$).

Известно, что различные производные фолиевой кислоты, в особенности тетрагидрофолиевая кислота, действуют как кофакторы в гидроксилировании фенилаланина. Следует отметить, что имеются доказательства недостаточной обеспеченности фолиевой кислотой больных ревматизмом и ревматоидным артритом (Ormer, 1968, 1969). Возможно, что дефицит фолиевой кислоты способствует снижению активности фенилаланингидроксилазы печени у обследованных больных. При дополнительном назначении фолиевой кислоты в комплекс антиревматической терапии у 22 больных у нас сложилось впечатление о заметном улучшении их самочувствия.

Увеличение содержания фенилпирувата может приводить к торможению активности ряда ферментов — тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы, п-оксифенилпировиноградной оксидазы и гомогентизиноксидазы. Для проверки указаний литературы была рассчитана возможность взаимосвязи между экскрецией фенилпировиноградной кислоты и содержанием тирозина в сыворотке крови, а также п-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислотами в моче у обследованных нами больных. Расчёты показали, что между фенилпировиноградной кислотой и тирозином, а также между фенилпировиноградной и п-оксифенилпировиноградной кислотами имеется высокая степень прямой коррелятивной зависимости ($r = 0,81$ и $0,94$ соответственно); между фенилпировиноградной и гомогентизиновой кислотами выявлена умеренная степень прямой коррелятивной взаимосвязи ($r = 0,55$), между фенилпируватом и ДОФА установлена обратная коррелятивная зависимость ($r = -0,42$). Следовательно, выраженный избыток фенилаланина у больных ревматизмом и ревматоидным артритом, очевидно, может сопровождаться рядом токсических явлений. Не исключено,

что многие симптомы ревматизма и ревматоидного артрита являются результатом воздействия токсических межучасточных метаболитов фенилаланина на организм, так как известно, что фенилпировиноградная кислота превращается в фенилуксусную, которая весьма токсична для организма (А. И. Силакова, 1961). То обстоятельство, что при подостром и непрерывно рецидивирующем течении ревматизма экскреция фенилпировиноградной кислоты даже перед выпиской превышала норму в 1,5 раза, служит основанием для дополнительного назначения им АТФ и глутамин, принимающих участие в инактивировании её токсичных метаболитов и биосинтезе фенилацетилглутамин. Больные, получавшие АТФ, чаще отмечали появление чувства бодрости, уменьшение слабости, нормализацию сна. Возможно, что это связано не только с усилением сократимости миокарда (А. Матулис и соавт., 1969), но и с антитоксическим влиянием.

Высокое содержание тирозина в крови и моче, усиление экскреции продуктов его метаболизма — *p*-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот — позволяют сделать предположение, что в основе обнаруженных изменений лежит снижение активности ферментных систем и недостаточное содержание кофакторов, катализирующих окисление тирозина; появление же в моче необычного метаболита — 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты — об отклонении в нормальном ходе его превращений. Снижение активности ферментов может быть следствием как самого патологического процесса, так в равной степени и генотипических особенностей организма (А. С. Кайнова, 1969).

В связи с выявлением определённой зависимости активности тирозинаминотрансферазы от гормонов коры надпочечников можно предположить, что снижение активности ферментов, ведущих окисление тирозина у больных ревматизмом и ревматоидным артритом является в какой-то мере результатом пониженной выработки гормонов коры надпочечников или функциональной заторможенностью гипофизарно-адреналовой системы в целом (К. Х. Кырге, 1963; А. Б. Зборовский, 1966).

Повышение активности ферментов окисления тирозина может происходить путем усиления секреции гормонов коры надпочечников или их введения в организм (С. Я. Капланский, 1966); кофакторами являются витамин В₆, ионы железа, аскорбиновая кислота, глутатион и сульфгидрильные группы.

Снижение содержания железа в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом может быть

одной из причин снижения активности тирозинаминотрансферазы, оксидазы п-оксифенилпировиноградной кислоты и гомогентизиноксидазы. Произведенные расчёты свидетельствуют, что между содержанием тирозина и железа в сыворотке крови имеется умеренная степень обратной коррелятивной зависимости ($r = -0,65$); между выделением п-оксифенилпировиноградной кислоты с мочой и содержанием железа в сыворотке крови выявлена высокая отрицательная взаимосвязь ($r = -0,99$); между экскрецией гомогентизиновой кислоты с мочой и содержанием железа в крови выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,71$).

Не исключается, что низкое содержание глутатиона и сульфгидрильных групп у больных ревматизмом и ревматоидным артритом способствует угнетению оксидазы п-оксифенилпировиноградной кислоты и гомогентизиноксидазы. Очевидно, не случайно между экскрецией п-оксифенилпировиноградной кислоты с мочой и содержанием глутатиона и свободных сульфгидрильных групп в крови выявлена отрицательная корреляция ($r = -0,69$ и $-0,94$ соответственно); между экскрецией гомогентизиновой кислоты с мочой и содержанием глутатиона в крови выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,60$).

При окислении п-оксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую определённую роль играет каталаза, активность которой при ревматизме и ревматоидном артрите заметно снижена. Расчёты показали, что обнаружена умеренная отрицательная корреляционная зависимость между показателями каталазы крови и экскрецией п-оксифенилпировиноградной кислоты с мочой ($r = -0,68$).

Таким образом, можно предположить, что при ревматизме и ревматоидном артрите угнетено гидроксילирование тирозина на всех этапах его превращений. Однако, учитывая полученные нами данные, которые показывают, что содержание тирозина в крови и моче и гомогентизиновой кислоты в моче у больных ревматизмом и ревматоидным артритом было увеличено в 1,5—2 раза, а экскреция п-оксифенилпировиноградной кислоты повышалась в 5—6 раз и при этом появлялся необычный метаболит тирозина — 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота, можно заключить, что наиболее уязвимым участком обмена тирозина оказалось звено на этапе превращения п-оксифенилпировиноградной кислоты или 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую.

Из литературы известно, что тирозин и продукты его обмена в повышенных количествах обладают токсичностью (С. Я. Капланский, 1966). Не исключено, что повышение

содержания тирозина и его метаболитов у больных ревматизмом и ревматоидным артритом может оказать токсическое действие на печень, почки, нервную систему и другие ткани и тем самым усугубить нарушение обмена веществ при этих заболеваниях. Поэтому имеющийся в литературе опыт по испытанию диет, бедных фенилаланином и тирозином при коллагеновых заболеваниях, по нашему мнению, заслуживает большого внимания и требует дальнейшей серьёзной клинической проверки.

Тирозин является субстратом для синтеза катехоламинов. Проведенными исследованиями установлено, что у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе умеренно снижена экскреция адреналина, норадреналина, дофамина и в меньшей мере ДОФА. Известно, что симпатико-адреналовая система имеет большое значение для процессов адаптации организма (Л. А. Орбели, 1936). Следовательно, снижение экскреции катехоламинов и их предшественников с мочой указывает на угнетение активности симпато-адреналовой системы, на ухудшение адаптационных возможностей организма и на преобладание тонуса парасимпатического отдела нервной системы. Более низкое содержание норадреналина по отношению к адреналину при ревматизме и ревматоидном артрите может быть связано с уменьшением тироловых групп в крови и тканях, которые обладают способностью восстанавливать адреналин в норадреналин и тем самым способствуют сохранению их ресурсов в организме.

Таким образом, нарушения в обмене тирозина, возникающие у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в процессе болезни, могут оказывать существенное влияние на течение заболевания, так как они ведут к накоплению повышенных количеств тирозина и его метаболитов, обладающих заметной токсичностью; наблюдается снижение биосинтеза катехоламинов. В связи с этим необходимо пристальное внимание к вопросам диеты и применению терапевтических средств, направленных на нормализацию нарушенных звеньев обмена.

Как показывают наши исследования, проведенные в динамике, к таким средствам относится комплексная гормонально-медикаментозная терапия, способствующая, в известной мере, повышению активности ферментов, окисляющих тирозин, а также ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов. Кроме того, угнетение ферментных систем, ведущих к окислению тирозина и фенилаланина при ревматизме и ревматоидном артрите, может возникать вследствие дистрофических изменений в печени (Г. К. Грибаускас, 1970;

А. Я. Губергриц, 1970). В таких случаях нарушение ферментативного катализа может быть обусловлено дефицитом или дефектом апофермента. С целью стимуляции процессов белкового обмена, особенно у больных с непрерывно рецидивирующим течением, необходимо применение анаболических стероидных гормонов.

Одновременно с глюкокортикоидами и анаболическими стероидами мы считаем целесообразным введение ряда витаминов, в частности пиридоксина, функционально связанного с тирозинаминотрансферазой и ДОФА-декарбоксилазой и аскорбиновой кислоты, являющейся кофактором оксидазы п-оксифенилпировиноградной кислоты, гомогентизиноксидазы и дофамин- β -оксидазы. Для лечения больных ревматизмом и ревматоидным артритом перспективным нам представляется совместное применение аскорбиновой кислоты и препаратов железа, которое функционально связано с активностью фенилаланингидроксилазы, оксидазы п-оксифенилпировиноградной кислоты, гомогентизиноксидазы, тирозин-гидроксилазы и тирозинаминотрансферазы. Обосновано применение пенициллина и унитиола, под влиянием которых происходит связывание и выведение меди из организма и увеличивается количество сульфгидрильных групп и содержание восстановленного глутатиона. Показаны диеты, богатые метионином и цистеином, а также включение рибофлавина и пиридоксина в комплексную терапию.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. У больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе наблюдается заметное повышение содержания общего аминного азота в сыворотке крови и моче, которое особенно выражено при II—III степени активности процесса, остром и непрерывно рецидивирующем течении заболевания и у лиц с сопутствующей недостаточностью кровообращения. В процессе гормонально-медикаментозного лечения в течение месяца наблюдалось снижение содержания общего аминного азота до уровня контрольной группы. Нормализация его наступала более быстро при дополнительном назначении анаболических гормонов и пиридоксина.

2. Впервые установлено, что у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе имеет место глубокое нарушение обмена фенилаланина, в результате чего повышается концентрация фенилаланина в сыворотке крови, и увеличивается суточная экскреция фенилаланина и его метаболитов (фенилпировиноградной кислоты и фенилаце-

тилглутамин) с мочой. Последнее в большей мере выражено у лиц с более высокой степенью активности процесса, а также у пациентов с острым и непрерывно рецидивирующим течением болезни и при наличии недостаточности кровообращения.

3. В основе нарушения обмена фенилаланина при ревматизме и ревматоидном артрите лежит частичное блокирование гидроксилирования фенилаланина в тирозин в результате дефицита ионов железа, фолиевой кислоты и избытка ионов меди, а также недостатка АТФ и, очевидно, глутамин, необходимых для синтеза парного соединения — фенилацетилглутамин.

4. Под влиянием противоревматического лечения в течение месяца выделение фенилаланина, фенилпирувата и фенилацетилглутамин существенно уменьшается при остром и латентном течении ревматизма и в меньшей степени — при подостром и непрерывно рецидивирующем течении его. Нормализация их наступает более быстро при дополнительном назначении в комплекс лечебных средств фолиевой кислоты.

5. У больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе болезни нарушен процесс окисления тирозина, о чем свидетельствует повышение уровня тирозина в крови и моче и продуктов его обмена в моче — п-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот с появлением на высоте активности процесса особого метаболита — 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты. Наиболее значительное усиление экскреции тирозина и его метаболитов наблюдается у пациентов с более высокой степенью активности и у лиц с острым и непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Присоединение нарушений гемодинамики приводит к увеличению их выведения.

6. При ревматизме и ревматоидном артрите в активной фазе угнетается гидроксилирование тирозина на всех этапах его превращений. Содержание тирозина в крови и моче и гомогентизиновой кислоты в моче у них увеличивается в 1,5—2 раза, а экскреция п-оксифенилпировиноградной кислоты повышается в 5—6 раз, при этом появляется необычный метаболит — 2,5-диоксифенилпировиноградная кислота — все это указывает, что наиболее уязвимым участком обмена тирозина является звено на этапе превращения п-оксифенилпировиноградной или 2,5-диоксифенилпировиноградной кислот в гомогентизиновую кислоту.

7. Задержка окисления тирозина преимущественно на стадии п-оксифенилпировиноградной кислоты и появление в моче 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты при высо-

кой степени активности ревматического и ревматоидного процесса, очевидно, связана с нарушением синтеза белковой части фермента, катализирующего окисление п-оксифенилпировиноградной кислоты, а также с дефицитом кофакторов, роль которых в обмене тирозина выполняют ионы железа, глутатион, пиридоксин и аскорбиновая кислота.

8. У больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе снижена экскреция адреналина, норадреналина, дофамина и в меньшей мере ДОФА, что указывает на угнетение активности симпато-адреналовой системы и на ухудшение адаптационных возможностей организма.

9. В процессе гормонально-медикаментозного лечения у больных с острым, подострым и латентным течением ревматизма и при ревматоидном артрите наблюдается уменьшение содержания тирозина, п-оксифенилпировиноградной кислоты, нормализация уровня гомогентизиновой кислоты и катехоламинов и исчезновение 2,5-диоксифенилпировиноградной кислоты; при непрерывно рецидивирующем течении такое лечение в меньшей степени влияло на обмен тирозина.

10. Выявлено значительное снижение содержания железа и повышение уровня меди в сыворотке крови у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе. Последнее находится в коррелятивной взаимосвязи со степенью активности процесса и характером течения заболевания. Под влиянием противоревматического лечения в течение месяца концентрация железа заметно увеличивается, а меди — снижается, не доходя, однако, до нормального уровня.

11. У больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе снижено содержание восстановленного глутатиона, свободных и связанных сульфгидрильных и в меньшей мере дисульфидных групп. Степень их снижения находится в соответствии с активностью патологического процесса и тяжестью течения заболевания. В процессе лечения происходит существенное повышение рассматриваемых показателей, особенно при остром, подостром и латентном течении. При непрерывно рецидивирующем течении содержание тиоловых групп после лечения в течение месяца остается ниже нормы на 30%.

12. Высокое содержание фенилаланина, тирозина и их метаболитов у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе, токсичность этих субстратов для организма, благоприятное влияние диеты, бедной фенилаланином и тирозином на течение патологического процесса по данным литературы — все это может служить основанием для ограничения введения фенилаланина и тирозина.

с пищевыми белками до физиологических потребностей организма в этих аминокислотах.

13. С целью стимуляции ферментативной активности в межуточном обмене фенилаланина и тирозина, наряду с глюкокортикоидами и аскорбиновой кислотой, необходимо применение в комплексном лечении больных с непрерывно рецидивирующим течением ревматизма и при сопутствующей недостаточности кровообращения анаболических стероидных гормонов, пиридоксина, рибофлавина, фолиевой кислоты, АТФ, препаратов железа и донаторов сульфгидрильных групп (унитиол, пеницилламин).

14. Определение содержания фенилаланина, тирозина и общего аминного азота в сыворотке крови и моче, железа, меди, тиоловых групп и глутатиона в крови, а также фенилпировиноградной кислоты, фенилацетилглутамина, п-оксифенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот в моче у больных ревматизмом и ревматоидным артритом является ценным тестом для диагностики активности процесса и контроля за эффективностью проводимого лечения.

Предложения для практики

Высокое содержание фенилаланина, тирозина и их межуточных метаболитов у больных ревматизмом и ревматоидным артритом в активной фазе, токсичность этих субстратов для организма — всё это служит основанием для испытания эффективности у них диет, бедных фенилаланином и тирозином.

Необходимо применение в комплексном лечении больных с затяжным и непрерывно рецидивирующим течением ревматизма, при сопутствующей недостаточности кровообращения и в далеко зашедших случаях ревматоидного артрита анаболических стероидных гормонов, пиридоксина, рибофлавина, фолиевой кислоты, АТФ, препаратов железа с аскорбиновой кислотой.

Рекомендуется применение в клинике унитиола, пеницилламина в комплексном лечении больных ревматизмом и ревматоидным артритом. Выявлена эффективность длительного применения циклофосфида для лечения больных ревматоидным артритом.

Определение содержания фенилаланина, тирозина, общего аминного азота в сыворотке крови и моче, железа, меди, тиоловых групп и глутатиона в крови, а также фенилпировиноградной кислоты, фенилацетилглутамина, п-окси-

фенилпировиноградной и гомогентизиновой кислот в моче у больных ревматизмом и ревматоидным артритом является ценным тестом для диагностики активности процесса и контроля за эффективностью проводимого лечения и рекомендуется в комплекс диагностических лабораторных методов исследования.

* * *

Диссертация изложена на 261 странице машинописи. Состоит из введения, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов и выводов. Иллюстрирована 102 таблицами. В указателе литературы приведено 1260 источников, из них 818 отечественных авторов и 442 зарубежных авторов.

* * *

Кандидатская диссертация на тему «Функциональное состояние печени и некоторых других показателей у больных ревматизмом в динамике лечения преднизолоном и АКТГ» защищена на Ученом Совете Каунасского государственного медицинского института 6 апреля 1963 г. Утверждена ВАК-ом 2 октября 1963 г.

СПИСОК

работ, опубликованных по теме диссертации

1. Глютатион и каталаза крови при ревматизме и инфектартрите (совместно с Л. А. Гончарик). В сб.: Отчетная научная конференция Минского медицинского института. Минск, 1969, с. 108.
2. К обмену тирозина при ревматизме и инфектартрите (совместно с Г. Х. Довгялло и Л. А. Гончарик). В сб.: Отчетная научная конференция Минского медицинского института. Минск, 1969, с. 113—114.
3. Экскреция фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина при ревматизме и инфектартрите (совместно с Л. А. Гончарик). В кн.: Актуальные вопросы ревматологии. Вильнюс, 1969, с. 57—58.
4. Содержание тирозина и гомогентизиновой кислоты при ревматизме и инфектартрите (совместно с Г. Х. Довгялло и Л. А. Гончарик). В кн.: Актуальные вопросы ревматологии. Вильнюс, 1969, с. 62—63.
5. Диагностическое значение нарушений обмена тирозина при коллагенозах (совместно с Г. Х. Довгялло и Л. А. Гончарик). В кн.: Материалы 4 республиканского съезда терапевтов БССР. Минск, 1969, с. 150—152.
6. Диагностическое значение определения сульфгидрильных групп в плазме крови при ревматизме (совместно с Г. Х. Довгялло, А. И. Курневич, Г. В. Шпунтовой). В кн.: Материалы 4 республиканского съезда терапевтов БССР. Минск, 1969, с. 164—165.
7. Простой и удобный метод определения железа в крови (совместно с Л. А. Гончарик и Г. В. Шпунтовой). В кн.: Материалы 4 республиканского съезда терапевтов БССР. Минск, 1969, с. 243—245.
8. Функциональное состояние миокарда при инфектартрите. В сб.: Инструментальная диагностика и интенсивная терапия в кардиологии. Минск, 1970, с. 34—35.
9. Некоторые вопросы патохимии ревматизма (совместно с Г. Х. Довгялло). Здравоохранение Белоруссии, 1970, № 11, с. 3—8.
10. Модификация метода определения железа в сыворотке крови. Рац. предложение. Удост. № 6 от 22.02.1971 г.
11. Лечение больных коллагеновыми заболеваниями циклофосфамидом. Рац. предложение. Удост. № 14 от 6.12.1971 г.
12. К обмену фенилаланина и тирозина при ревматизме и инфектартрите (совместно с Г. Х. Довгялло и Л. А. Гончарик). В кн.: Биохимия и патохимия обмена веществ и механизмы его регуляции. Минск, 1971, с. 184—187.
13. Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп в крови больных ревматизмом и инфектартитом. В кн.: Биохимия и патохимия обмена веществ и механизмы его регуляции. Минск, 1971, с. 187—189.
14. Нарушения обмена тирозина у больных ревматизмом (совместно с Л. А. Гончарик). В сб.: Сердечно-сосудистая патология и неотложная помощь в практической медицине. Минск, 1971, с. 20—21.
15. Определение продуктов обмена фенилаланина при ревматизме (совместно с Л. А. Гончарик). В сб.: Сердечно-сосудистая патология и неотложная помощь в практической медицине. Минск, 1971, с. 21—23.
16. Сульфгидрильные и дисульфидные группы в плазме крови больных ревматизмом и инфектартитом (совместно с Г. Х. Довгялло). Вопросы ревматизма, 1972, № 2, с. 14—19.

17. Экскреция продуктов межклеточного обмена фенилаланина при ревматизме (совместно с Л. А. Гончариком). Доклады АН БССР, 1972, № 2, с. 169—171.

18. Экскреция катехоламинов и их предшественников с мочой у больных коллагеновыми заболеваниями (совместно с Г. Х. Довгялло и В. М. Мережинским). Терапевтический архив, 1972, в. 4, с. 72—76.

19. Обмен тирозина при ревматизме (совместно с Л. А. Гончарик). Доклады АН БССР, 1972, № 4, с. 374—377.

20. Лечение циклофосфамидом больных ревматоидным артритом. Здравоохранение Белоруссии, 1972, № 7, с. 74—75.

21. Экскреция фенилацетилглутамина и фенилпировиноградной кислоты у больных ревматизмом (совместно с Л. А. Гончарик). Вопросы ревматизма, 1972, № 4, с. 31—35.

22. Содержание меди в сыворотке крови больных ревматизмом и инфектарtritом (совместно с Л. А. Гончарик и Л. Б. Станишевской). В кн.: Актуальные вопросы ревматизма. Минск, 1972, с. 15—17.

23. Содержание железа в сыворотке крови больных ревматизмом и инфектарtritом (совместно с Л. А. Гончарик и Г. В. Шпунтовой). В кн.: Актуальные вопросы ревматизма. Минск, 1972, с. 18—19.

24. Выведение катехоламинов с мочой при ревматизме и ревматоидном артрите (совместно с В. М. Мережинским). Здравоохранение Белоруссии, 1973, № 1, с. 34—35.

25. Динамика глутатиона и каталазы крови при ревматизме и ревматоидном артрите в процессе лечения. В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины (Сборник науч. работ Минского мед. ин-та). Минск, 1973, с. 227—228.

26. Содержание общего аминного азота в крови и моче и его динамика у больных ревматизмом и ревматоидным артритом (совместно с Л. А. Гончарик). Там же, с. 229—231.

27. Уровень меди в сыворотке крови больных ревматизмом и ревматоидным артритом. Здравоохранение Белоруссии, 1973, № 11, с. 25—27.

28. Нарушение обмена ароматических аминокислот у больных ревматоидным артритом (совместно с Г. Х. Довгялло). Терапевтический архив, 1973, в. II, с. 87—91.

Материалы диссертации доложены на:

1. Симпозиуме «Белки и ферменты в норме и при заболеваниях человека». Минск, 1966.

2. Научной конференции Минского медицинского института. Минск, 1969.

3. Четвертом республиканском съезде терапевтов БССР. Минск, 1969.

4. Первой Белорусской конференции геронтологов и гериатров. Минск, 1971.

5. Юбилейной конференции врачей, посвященной 100-летию Белорусской железной дороги. Минск, 1971.

6. Пятом расширенном пленуме терапевтов БССР по проблеме: «Ревматизм и болезни суставов». Брест, 1972.

7. Научной конференции Минского медицинского института, посвященной пятидесятилетию образования СССР. Минск, 1972.

8. Пятом республиканском съезде терапевтов БССР. Минск, 1973.

Ответственный редактор —
доктор медицинских наук, профессор И. С. ГУЛЬКО