

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.

Периодичность издания 4 номера в год

Գլխավոր խմբագիր Յու. Թ. Ալեքսանյան
Գլխավոր խմբագրի տեղակալ Գ.Ա. Գևորգյան
Պատասխանատու քարտուղար Գ.Ռ. Ստամբոլցյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Կ.Գ. Աղամյան, Ա.Վ. Ազնատրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Ի. Աղաջանով, Ս.Խ. Ավդալբեկյան, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր
(ՄՄՆ), Ա.Ա. Գալոյան, Հ.Մ. Գալստյան, Լ. Դինի (Իտալիա), Դ.Հ. Դումանյան,
Ի.Ի. Զինկովիչ (Ուկրաինա), Ռ. Մ. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան,
Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Մ.Ա. Մելիք-Փաշայան, Ռ.Ս. Միրզոյան (Ռուսաստան),
Լ.Մ. Մկրտչյան, Ա.Վ. Պրոխորով (Բելառուս), Հ.Վ. Սարուխանյան, Ս.Բ. Սերեդենին
(Ռուսաստան), **Ռ.Պ. Ստամբոլցյան**, Ջ.Ա. Տեր-Ավետիսյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան)

Главный редактор Ю.Т. Алексанян
Заместитель главного редактора Г.А. Геворкян
Ответственный секретарь Г.Р. Стамболцян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, С.Х. Авдалбекян, М.И. Агаджанов,
К. Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А. Брехер
(США), А.А. Галоян, А.М. Галстян, Л. Дини (Италия), Д.Г. Думанян,
И.И. Зинкович (Украина), М.А. Мелик-Пашаян, Р.С. Мирзоян (Россия), Л.М.
Мкртчян, Н.М. Оганесян, Р. Г. Оганов (Россия), А. В. Прохоров (Беларусь),
О. В. Саруханян, С. Б. Середенин (Россия), **Р.П. Стамболцян**,
З. А. Тер-Аветикян, Р. М. Ханамирян

Editor-in-Chief Yu.T.Aleksanyan
Assistant Editor G.A. Kevorkian
Secretary-in-Chief G.R. Stamboltsian

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyanyan, M.I. Agajanov, S.Kh. Avdalbekyan,
V.P. Ayvazyan, A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy),
D.H. Dumanyan, A.A. Galoyan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian,
R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan., R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrtschian, R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), **R.P. Stamboltsian**, Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста

Г.Дж.Варданян, Р.А.Акопян

*Кафедра клинической диагностики ЕГМУ им. М.Гераци
МО “Диагностика”
0078, Ереван, ул. Маркаряна, 6/1*

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, щитовидная железа, женщины, репродуктивный возраст

За последние годы в связи с растущим экологическим неблагополучием в большинстве стран мира наблюдается увеличение частоты заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), в том числе и приводящих к фатальным изменениям ее структуры: отмечается тенденция к увеличению числа узловых коллоидных зобов, к росту заболеваемости раком ЩЖ [20]. На фоне общего роста частоты заболеваний ЩЖ определилась тенденция к более частому выявлению их на ранних стадиях, когда клинические симптомы слабо выражены и неспецифичны. Узловые образования выявляются у 7% населения, тогда как при аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в ЩЖ находят более чем у 50% больных [6, 15]. У женщин они встречаются в 10–17 раз чаще, чем у мужчин [5].

Причины широкой распространенности заболеваний ЩЖ многочисленны: дефицит йода и (в меньшей степени) его избыток [18], воздействие радиации [10], генетический фактор [37], аутоиммунные процессы, действие антител к ткани ЩЖ [47], дисфункция гипоталамо-гипофизарной области [9], курение [45], беременность [12] и др. При беременности хорионический гонадотропин стимулирует рост и активность ЩЖ, что приводит к увеличению объема и повышению уровней гормонов ЩЖ [12].

Одной из важных причин возникновения поражений ЩЖ являются аутоиммунные процессы. В патогенезе аутоиммунных поражений играет роль специфический дефект иммунологической

защиты организма, при котором образуются аутоантитела к собственно ЩЖ. Общеизвестно, что аутоиммунный тиреоидит как самое распространенное заболевание ЩЖ и болезнь Грейвса (БГ) как наиболее тяжелое заболевание ЩЖ – это типичные аутоиммунные заболевания. Однако уровень наших знаний об аутоиммунных процессах, протекающих в ЩЖ, явно недостаточен [3].

У одних больных ЩЖ при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) может увеличиваться с образованием диффузного, узлового или смешанного зоба, у других – уменьшаться, атрофироваться до почти полного исчезновения ткани ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев (80–90%) АИТ обнаруживается случайно при исследовании крови на антитела. Данные об эпидемиологии собственно АИТ в мировой литературе фактически отсутствуют. Необходимо отметить, что АИТ и наличие повышенного уровня анти тиреоидных антител в крови не являются синонимами. Распространенность носительства антител достигает 26% у женщин и 9% у мужчин [1, 4, 8, 31, 32, 59].

Очевидно, что аутоиммунные заболевания ЩЖ (АЗЩЖ) являются результатом сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. Первые преобладают и, вероятно, на 80% определяют развитие АЗЩЖ [29, 52, 62]. Однако остальные 20% приходится на средовые факторы. По мнению L. Bartalena et al. [26], к ним относятся: курение сигарет; события, вызывающие стресс; потребление йода и селена; некоторые лекарственные препараты (амиодарон, литий, интерлейкин-2, интерферон- α , агрессивное лечение ретровирусной инфекции, фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов – макрофагов); внешнее и внутреннее (за счет радиоактивного йода) облучение; вирусные и бактериальные инфекции; аллергия; беременность и послеродовой период. При этом механизмы воздействия средовых факторов на начало или на течение АЗЩЖ во многих случаях неясны или, по крайней мере, понятны не полностью. Однако взаимодействие генов с окружающей средой, видимо, является фундаментальным процессом в развитии АЗЩЖ.

Особый интерес представляют поражения ЩЖ у женщин репродуктивного возраста и во время беременности [30, 56, 60, 65]. Впервые небольшое сообщение о развитии симптомов гипотиреоза у женщины после родов и их купировании на фоне назначения экстракта ЩЖ было сделано врачом общей практики из Новой Зеландии Н. Robertson в 1948 г. [61]. Первые случаи тиреотоксикоза после родов были описаны С.Н. Parry в 1786 г. у 6 пациенток. При этом наблюдались учащенное сердцебиение, припухлость в области шеи и протрузия

глазных яблок. Таким образом, первые случаи БГ, описанные в медицинской литературе, были случаи послеродовой манифестации заболевания [25]. Состояние репродуктивной системы женщин при гипертиреозе остается малоизученным [53]. Самой частой причиной тиреотоксикоза у молодых женщин репродуктивного возраста является диффузный токсический зоб – болезнь Грейвса. Распространенность этого заболевания в популяции составляет 0,1%, у женщин репродуктивного возраста не менее 0,5% [21].

Вопрос о клиническом значении выявления антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) до настоящего времени остается дискуссионным. По данным J. Feldkamp et al. [35], величина распространенности АТ-ТПО составляет 12,3% у белого населения США, не относящегося к латиноамериканской этнической группе и не страдающего болезнями ЩЖ. Аналогичной (10,1%) она является у американцев мексиканского происхождения, а у афроамериканцев нелатиноамериканской этнической группы – значительно ниже (4,5%). Распространенность АТ-ТПО выше у женщин. Проспективные данные за 20-летний период наблюдения в Викгемском исследовании показали, что положительная реакция на ТПО-антитела – ранний показатель гипотиреоза в тех случаях, когда уровень ТТГ выше 2,0 мЕд/л. Кроме того, у эутиреоидного субъекта с достоверно повышенным уровнем АТ-ТПО гипотиреоз появляется раньше, чем при умеренно повышенных уровнях АТ-ТПО. Риск развития дисфункции ЩЖ повышен у родственников больных АЗЩЖ с циркулирующими АТ-ТПО. При этом степень риска пропорциональна уровню антител. Повышенные уровни АТ-ТПО примерно у 10% беременных женщин сопровождаются повышенным риском выкидыша, гестационной дисфункции ЩЖ и послеродового тиреоидита. При этом риск развития последнего составляет примерно 50%, но при наличии во время беременности АТ-ТПО он возрастает до 80%. Было показано, что лечение тироксином женщин – носительниц АТ-ТПО, снижает частоту выкидышей до уровня, характерного для беременных женщин без АТ-ТПО. Это представляется важным аргументом в пользу скринингового определения уровня АТ-ТПО на ранних сроках беременности, с чем многие ранее не соглашались, заявляя, что такой скрининг не имеет терапевтического значения. Однако такой скрининг показан для пациентов (особенно молодых женщин) с диффузным зобом и ТТГ на уровне верхней границы нормы; для женщин с нарушениями репродуктивной функции и гиперпролактинемией; для всех женщин, подвергающихся искусственному оплодотворению, а также для родственников больных

аутоиммунными болезнями ЩЖ. Автор также полагает, что измерение уровней ТТГ и АТ-ТПО может быть полезным для всех женщин, планирующих беременность. Кроме этого, скрининг состояния ЩЖ в период беременности необходим, т.к. нарушения со стороны ЩЖ приводят к определенным патологическим сдвигам со стороны центральной нервной системы плода [27].

Premawardhana L.D. et al. опубликовали данные скринингового исследования, в котором АТ-ТПО определялись на ранних сроках беременности. Уровень антитиреоидных антител в группе с послеродовым тиреоидитом был намного выше, чем у женщин без нарушения функции ЩЖ [58].

Распространенность послеродового тиреоидита у женщин с сахарным диабетом 1-го типа (СД-1) в 3 раза выше, чем в общей популяции. Скрининг (определение уровня ТТГ) рекомендуется пациенткам с СД-1 через 3 и 6 месяцев после родов. У женщин с послеродовым тиреоидитом в анамнезе риск развития стойкого гипотиреоза в ближайшие 5–10 лет значительно повышен. У них целесообразно ежегодное определение уровня ТТГ [7, 36, 43, 48, 63].

Послеродовой тиреоидит является классическим примером деструктивного тиреоидита, к которому, кроме того, относятся подострый тиреоидит де Кервена, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа и цитокин-индуцированный тиреоидит, развивающийся на фоне интерферонотерапии. Аналогом послеродового тиреоидита, который развивается вне беременности, является так называемый молчащий (безболевого) тиреоидит [19, 34].

Кроме послеродового тиреоидита послеродовые аутоиммунные тиреопатии включают в себя послеродовую болезнь Грейвса [28] и значительно реже – вторичный гипотиреоз вследствие послеродового некроза гипофиза или лимфоцитарного гипофизита. Так как иммунологические изменения после аборта аналогичны таковым в послеродовом периоде, то в некоторых случаях может иметь место и постабортная тиреоидная дисфункция [25].

Отдаленный катамнез послеродового тиреоидита остается недостаточно изученным. При оценке отдаленного прогноза у женщин с послеродовыми нарушениями функции ЩЖ было показано, что в большинстве случаев через год после родов функция ЩЖ нормализуется, но в дальнейшем повышается риск развития стойкого гипотиреоза. По мнению Nikolai T. et al., до 12% женщин в послеродовом периоде имеют те или иные отклонения в состоянии ЩЖ и лишь у половины из них функция ЩЖ нормализуется спустя 3 года

после родов [51]. По данным других исследований [25, 49], гипотиреоидная фаза послеродового тиреоидита может быть стойкой в 25–30% случаев в течение 3 лет после родов. Jansson R. et al. в своем исследовании показали, что частота развития гипотиреоза в отдаленном будущем после перенесенного послеродового тиреоидита составляет 30% [41]. У женщин, перенесших послеродовой тиреоидит, риск его развития при следующей беременности составляет 70% [49]. При высоком уровне АТ-ТПО, большом числе родов, значительной тяжести гипотиреоидной фазы послеродового тиреоидита вероятность развития стойкого гипотиреоза в отдаленные сроки увеличивается. Очевидно, причиной развития функциональных нарушений ЩЖ в отдаленном периоде являются продолжающиеся деструктивные процессы в ЩЖ аутоиммунного генеза [33]. Кроме того, гипоэхогенность ЩЖ при УЗИ как возможный признак аутоиммунной патологии определялась как на ранних стадиях послеродового тиреоидита, так и спустя отдаленный период времени [58]. Таким образом, у женщин, перенесших послеродовой тиреоидит, необходимы периодическая оценка функции ЩЖ и при необходимости – ее коррекция.

Крайне интересными как с теоретической, так и с практической точки зрения являются исследования К. Porpe et al. [55]. Связь между тиреоидными расстройствами с/без дисфункции ЩЖ и исходом беременности (выкидыш, акушерские осложнения и послеродовой тиреоидит) женщин со спонтанной беременностью описана более пятнадцати лет назад. Однако доказательства прямых взаимоотношений между дисфункцией ЩЖ и бесплодием весьма ограничены и окончательное подтверждение связи между этими видами патологии отсутствует. Авторы выполнили значительное количество исследований для изучения связи расстройства ЩЖ с бесплодием у женщин и влияния способов лечения репродуктивной функции (технология искусственного оплодотворения) на функцию ЩЖ и/или на исход беременности у этих женщин. Наблюдается достоверно более высокая распространенность АИТ у женщин, состоящих в бесплодном браке, когда бесплодие обусловлено именно женским организмом (эндометриоз, дисфункция овуляции и непроходимость труб), по сравнению с рожавшими женщинами контрольной группы, уравненными по возрасту. Особенно велико это различие для женщин, страдающих эндометриозом, когда имеется наиболее высокая частота обнаружения антител к ЩЖ (29%) [54]. Последнее наблюдение подтверждает концепцию взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и развитием эндометриоза, а также поддерживает теорию аутоиммунной

дисфункции в генезе эндометриоза. Татарчук Т.Ф. и соавт. обследовали женщин, не имеющих клинически выраженных заболеваний ЩЖ, по поводу бесплодия. Было проведено скрининговое исследование для выявления изменения уровня ТТГ. Исследуемых разделили на 3 группы: с эутиреозом, латентным гипотиреозом и латентным гипертиреозом. Шанс наступления беременности оказался выше у женщин с эутиреозом и ниже у женщин как с латентным гипотиреозом, так и с латентным гипертиреозом [17]. По данным большинства исследователей, в противоположность значительному влиянию гипотиреоза на репродуктивную функцию, тиреотоксикоз умеренной тяжести реально мало отражается на фертильности [39].

Частота беременности после искусственного оплодотворения у женщин с и без АИТ была сопоставима. Однако наличие АИТ оказалось фактором, пагубно влияющим на исход беременности, по сравнению с женщинами без АИТ. Влияние контролируемой гиперстимуляции яичников на функцию ЩЖ показало достоверное увеличение в сыворотке уровней ТТГ и Т4 по сравнению с исходными величинами. Кроме того, наблюдение за функцией ЩЖ в течение первых 10 недель беременности выявило достоверно повышенные уровни ТТГ в сыворотке и пониженные уровни FT4 при сравнении женщин с и без АИТ. На основании этих наблюдений авторы предлагают систематический скрининг функции ЩЖ, включающий определение аутоантител к ЩЖ у женщин, состоящих в бесплодном браке, особенно если выявлена причина бесплодия со стороны женщины.

М. Пруммель и соавт. [13] показали, что у женщин – носительниц АТ-ТПО, риск самопроизвольного прерывания беременности составляет 27%, тогда как у женщин без АТ-ТПО – 11%. Риск спонтанных выкидышей у женщин с АТ-ТПО в среднем в 2,73 раза выше, чем у женщин без антител (в 95% случаев степень достоверности риска прерывания беременности варьирует с 2,2 до 3,4).

Из очаговых поражений ЩЖ у женщин репродуктивного возраста встречаются узловой зоб и рак щитовидной железы [7]. Если узел, обнаруженный в первом или в начале второго триместра, оказался раком, беременность не должна прерываться, но во втором триместре, до того как плод станет жизнеспособным, целесообразно оперативное лечение. В той ситуации, когда у женщины обнаружен папиллярный рак или фолликулярная неоплазия и при этом отсутствуют данные о прогрессировании процесса (большинство высокодифференцированных раков ЩЖ характеризуется весьма медленным ростом), возможен перенос операции на послеродовой период.

Инструментальная диагностика поражений ШЖ предполагает радиоизотопные методы, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и морфологическую верификацию. Однако вышеперечисленные методы имеют определенные противопоказания у женщин репродуктивного возраста, особенно в период беременности и кормления. Сочетание эхографии с тонкоигольной аспирационной биопсией (УЗИ+ТАБ) признано "золотым стандартом" в диагностике заболеваний ШЖ [16]. ТАБ с последующим цитологическим исследованием показана беременным женщинам при узлах ШЖ более 1 см в диаметре. ТАБ под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) имеет преимущества в том плане, что позволяет минимизировать вероятность получения неадекватного материала. По чувствительности и специфичности ТАБ превосходит другие методы инструментальной диагностики, достигая 80–90%. По данным литературы, показатели информативности цитологического исследования колеблются в широких пределах – 55-70%, ошибки отмечаются в 10-60%, подозрительные или неопределенные изменения обнаруживаются у 10-30% [38]. По данным Н.В.Северской [14], ложноотрицательные результаты составляют 5,7%, ложноположительные – 6,7%. Stephen S. et al. [64] при обследовании 1543 пациентов получили ошибочные результаты биопсии у 364 пациентов, у 91 (25%) – ложноотрицательные результаты и у 36 (9.9%) – ложноположительные.

В настоящее время лучевая диагностика располагает широким набором методов визуализации. Однако эхография, благодаря своей высокой информативности, неинвазивности, скорости выполнения, возможности многократного повторения без вреда для здоровья пациента, занимает одно из ведущих мест среди других методов исследования. Преимуществами ультразвукового метода диагностики является относительная простота исследования, небольшие затраты времени на одно исследование; неинвазивность и безболезненность, отсутствие подготовки больного к исследованию; отсутствие противопоказаний; относительная экономичность; безвредность и безопасность для пациента [40, 46], возможность использования у беременных [24, 42], кормящих матерей, больных с тяжелой сопутствующей патологией, а также проведение многократных исследований (возможность фиксации изображений на видео, термопленку, цифровые носители); возможность архивирования, передачи по современным каналам связи (виртуальные консультации); возможность выполнения диагностических и других манипуляций под контролем УЗИ [22].

Кроме В-режима серой шкалы (2D-режим), который является основным методом в диагностике заболеваний ЩЖ, применяются также другие методики УЗИ: тканевые гармоники, адаптивный колорайзинг, спектральная импульсная доплерография (СИД), цветное доплеровское картирование, энергетическое доплеровское картирование, 3D в режиме серой шкалы и в сосудистом режиме, 4D и другие методики (контрастное УЗИ, УЗ-эластография, Multi-Slice View, Volume CT View и т.д.). При СИД возможно определять скоростные и спектральные параметры кровотока и вычислять ряд индексов. При цветном доплеровском картировании (ЦДК) (Color Doppler Imaging – CDI, CD; Color Flow Imaging – CFI; Color Flow Mapping – CFM) определяются скорость и направление движения эритроцитов (эффект Доплера), которые кодируются разными цветами и накладываются на двухмерное черно-белое изображение исследуемого объекта. Методикой, способствующей повышению информативности исследования, является энергетическая доплерография, которая лишена ряда недостатков ЦДК. По мнению Митькова В.В. и др. [11] и Adler R.S. et al. [23], чувствительность энергетической доплерографии в диагностике тиреоидной патологии превышает чувствительность ЦДК.

В настоящее время в клинической практике применяется комбинация энергетической доплерографии с трехмерной реконструкцией сосудов. Указанная методика ультразвуковой диагностики по информативности сопоставима с трехмерными реконструкциями сосудов при компьютерной и магнитно-резонансной томографии [44, 50].

Несмотря на общепризнанную диагностическую ценность трехмерной реконструкции изображения сосудов в верификации узловой патологии ЩЖ, в литературе отсутствуют ссылки на исследования, касающиеся применения указанного метода при диффузных заболеваниях органа, в частности при АИТ. Медленно прогрессирующее течение, минимальная клиническая симптоматика и низкая чувствительность имеющихся в настоящее время лабораторно-инструментальных методов исследования создают определенные трудности в диагностике АИТ, нередко диктующие необходимость цитоморфологической верификации диагноза [2]. Однако до проведения пункционной биопсии с последующим цитологическим исследованием целесообразно использование более доступных неинвазивных методов диагностики.

Ультразвуковое исследование, позволяющее проведение серошкальной эхографии, цветового доплеровского картирования, энергетической и импульсноволновой доплерографии, а также энергетической доплерографии с трехмерной реконструкцией, является перспективным комплексным методом в диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ.

Поступила 15.05.12

Վահանագեղձի հիվանդությունների գերձայնային ախտորոշումը վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ

Գ.Ջ. Վարդանյան, Ռ.Ա. Հակոբյան

Հոդվածում գրականությունից մեջբերված մեկնաբանումները վերաբերվում են վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ վահանագեղձի (ՎԳ) փոփոխությունների խնդիրներին:

Աշխարհում, բնակչության մեջ դիտվում է ՎԳ-ի հիվանդությունների ավելացում, որոնց մեջ մեծ տեղ են գրավում ՎԳ-ի աուտոիմուն բորբոքային հիվանդությունները: Վերջիններս հանդիսանում են արտաքին միջավայրի և ժառանգական գործոնների բարդ փոխհարաբերությունների հետևանք:

Հատուկ ուշադրության են ենթակա ՎԳ-ի փոփոխությունները հատկապես վերարտադրողական տարիքի և հղիության շրջանում գտնվող կանանց մոտ:

ՎԳ-ի հիվանդությունների տարբեր ախտահարումների ժամանակ գործիքային հետազոտություններով ախտորոշումը ենթադրում է մի շարք մեթոդներ՝ ռադիոիզոտոպային, համակարգչային տոմոգրաֆիա, մագնիսա-ռեզոնանսային տոմոգրաֆիա, մորֆոլոգիական ախտորոշում: Սակայն վերը թվարկված մեթոդները ունեն որոշակի հակացուցումներ, հատկապես հղի կանանց և հետծննդաբերական շրջանում կերակրող մայրերի համար:

Սոնոգրաֆիան մի շարք հիվանդությունների ախտորոշման համար, որպես բարձր տեղեկատվությամբ օժտված, արագ կատարվող և ոչ ինվազիվ մեթոդ, չունենալով հատուկ հակացուցումներ, որը կարելի է կատարել հաճախակի ու բազմաթիվ անգամներ, վերը նշված մեթոդներից համարվում է առաջատարը:

Ultrasound diagnostics of thyroid diseases

in women of reproductive age

G.J. Vardanyan, R.A. Hakobyan

This article provides an overview of the literature on the thyroid gland (TG) changes in women of reproductive age.

In most countries, an increase in the incidence of thyroid gland diseases is being observed. One of the important causes of thyroid lesions are autoimmune processes that are a result of a complex interaction of genetic and environmental factors. Thyroid lesions in women of reproductive age and during pregnancy present a particular interest.

Instrumental diagnosis of thyroid lesions suggests radioisotope techniques, computed tomography, magnetic resonance imaging and morphological verification. However, the methods mentioned above have some contraindications for women of reproductive age, especially during pregnancy and lactation.

Sonography, due to the high [informative](#) value, non-invasiveness, rapidity and possibility of repeated use without harming the patient's health, is one of the leading methods among the others.

Литература

1. *Андреева А.В., Сучкова Е.Н., Гаджиева С.И., Мкртумян А.М., Гришина Т.И., Сучков С.В., Ноткинс А.Л.* Популяция антитиреоидных аутоантител как источник антител различных уровней специфичности и функциональности: клиническая значимость феномена комбинаторики при мониторинге пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2011, 2, с.19.
2. *Вагапова Г.Р., Михайлов И.М., Хамзина Ф.Т.* Допплерография в диагностике аутоиммунного тиреоидита (обзор литературы). Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2006, 3, с. 77-84.
3. *Волкова Н.И.* По материалам Европейского конгресса “Щитовидная железа и аутоиммунитет”. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006, т.2, 4, с.2-9.
4. *Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Мифы отечественной тиреоидологии и аутоиммунный тиреоидит. Consilium medicum. 2001, т.3, 11. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/01_11/525.shtml
5. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. М., 2000, с. 172–188.
6. *Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.Ю., Александрова Г.Ф., Бухман А.И., Игнатков В.Я.* Диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2001.
7. Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокрино-

- гической ассоциации США. Пер. Фадеева В.В. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006, т.2, 4, с.15-20.
8. *Зубков А.В., Свиридов В.В., Кириллова Г.А., Гаврилова Н.Ф., Кузнецова Г.И., Яковлева И.В., Шамкина Е.В., Кузьмина Н.С.* Изучение эпитопной специфичности аутоантител к тиреоидной пероксидазе при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2011,2, с. 43.
 9. *Кагали Д., Смит П.* // Thyroid International. 2008. N1. Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической ассоциации. Режим доступа:// http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyronet-1-08-2.html, свободный. Загл. с экрана. 20.12.2009.
 10. *Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Федотов В.П., Белослудцева Т.М.* Уровень тиреотропного гормона у новорожденных в условиях зубной эндемии и радиационного загрязнения среды. Проблемы эндокринологии, 1997, т.43, 5, с.8–12.
 11. *Митьков В.В., Зыкин Б.И., Буланов М.Н.* Ультразвуковая ангиография. Медицинская визуализация, 1996, 2, с. 4–13.
 12. *Петунина Н.А.* Заболевания щитовидной железы и беременность. Трудный пациент, 2006, 9, с.17-21.
 13. *Пруммель М., Вирсинга В.* Невынашивание беременности: могут ли быть виноваты антитела к ТПО? Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006, т. 2, 4, с. 52-54.
 14. *Северская Н.В.* Оценка значимости лучевых и нелучевых методов в диагностике рака щитовидной желез. Автореф. дис.... канд.мед.наук. Обнинск, 2002.
 15. *Сенча А.Н.* Методы лучевой визуализации в диагностике и лечении заболеваний щитовидной железы. Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2008.
 16. *Тарангина О.Н., Семенова Л.И., Зуева Н.С.* Значение импульсноволновой доплерографии для морфологической верификации узловых образований щитовидной железы. Тез. 2-го Съезда врачей ультразвуковой диагностики Центрального федерального округа. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2010, 4, с. 111.
 17. *Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О.* Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины. В кн.: Эндокринная гинекология. Клинические очерки, ч. 1. Киев, 2003.
 18. *Глиашинова А.М., Рустамбекова С.А.* Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндо-экзогенные факторы). Русский мед. журнал, 2005, т.13, 28, с.1924-1926.
 19. *Топалян С.П., Лесникова С.В., Фадеев В.В.* Послеродовые аутоиммунные тиреопатии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2006, т. 2, 4, с.31-37.
 20. *Точильников Г.В.* Особенности клинического течения заболеваний щитовидной железы у мужчин и их хирургическое лечение. Автореф. дис... канд.мед.наук. СПб., 2004.
 21. *Фадеев В.В.* Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
 22. *Харченко В.П., Котляров П.М., Сенча А.Н., Могутов М.С., Буйлов В.М.* Методы лучевой визуализации в диагностике диффузной патологии щитовидной железы (диффузная гиперплазия, диффузный токсический зоб). Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2007, 6, с. 37-50.

23. *Adler R.S., Rubin J.M., Fowlkes J.B. et al.* Ultrasonic estimation of tissue perfusion: a stochastic approach. *Ultrasound Med. Biol.*, 1995, vol. 21, 4, p. 493–500.
24. *Alzahrani A.S., Ceresini G., Aldasouqi S.A.* The Role of Ultrasonography in the Differential Diagnosis of Thyrotoxicosis: A non-invasive, cost-effective, and widely available but under-utilized diagnostic tool. *Endocr. Pract.*, 2012, Feb 20:1-35. [Epub ahead of print].
25. *Amino N., Tada H., Hidaka Y.* Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid*, 1999, vol. 9, 7, p. 705–713.
26. *Bartalena L., Tanda M.L., Piantanida E.* Environment Thyroid Autoimmunity. Merck European Thyroid Symposium “The Thyroid and Autoimmunity”, Noordwijk, 2006, p.60-74.
27. *Bath S.C., Rayman M.P.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.*, 2012;366(17):1640-1.
28. *Benhaim Rochester D., Davies T.F.* Increased risk of Graves’ disease after pregnancy. *Thyroid*, 2005, vol. 15, 11, p. 1287–1290.
29. *Brand O.J., Gough S.C.* Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, Jun 30;322(1-2):135-43. Epub 2010 Jan 18. Review.
30. *Brent G.A.* The debate over thyroid-function screening in pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 2012, Feb 9;366(6):562-3.
31. *Bulow P.I., Laurberg P., Knudsen N. et al.* A population study of the association between thyroid autoantibodies in serum and abnormalities in thyroid function and structure. *Clin. Endocrinol.*, 2005, vol. 62 (6), p. 713–720.
32. *Concha L.B., Chang C.C., Szema A.M. et al.* IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto’s disease and chronic urticarial. *Allergy Asthma Proc.*, 2004, vol. 25 (5). p. 293–296.
33. *Creagh F.M., Parkes A.B., Lee A. et al.* The iodide perchlorate test in women with previous postpartum thyroiditis: relationship to sonographic appearances and thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1994, vol. 40, p. 765–768
34. *Emerson H.E., Farwell A.P.* Sporadic silent thyroiditis, postpartum thyroiditis, and subacute thyroiditis. J. B. Lippincott Company, 2000, vol. 8, p. 578–589.
35. *Feldkamp J., Szabolcs I., Czarnocka B., Pastuszko D.* In old age the majority of [thyroid](#) peroxidase autoantibodies are directed to a single TPO domain irrespective of thyroid function in iodine intake. *Clinical Endocrinology*, 1998, vol. 48, 6, p.803
36. *Gallas P.R.J., Stolk R.P., Bakker K. et al.* Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, vol.147, p. 443–451.
37. *Hansen P.S, van der Deure W.M, Peeters RP, et al.* The impact of a TSH receptor gene polymorphism on thyroid related phenotypes in a healthy Danish Twin Population. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2007, 66, p. 827-32.
38. *Holm H.H., Skjoldbye B.* Interventional ultrasound. *Med. Biol.* 1996. V.22. N 7, P. 773-789
39. *Inzucchi S.E., Burrow G.N.* The thyroid gland and reproduction. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders: 1999, p. 413–435
40. *Jaeger K. A., Imfeld S.* The Damaging Effect of Ultrasound - to the Examiner. *Ultraschall in Med.*, 2006; 27: 131-133.
41. *Jansson R., Karlsson F.A., Linde A., Sjoberg O.* Postpartum activation of autoimmunity: transient increase of total IgG levels in normal women and in women with autoimmune thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987, vol. 70, p. 68–73.

42. *Jiskra J, Bartáková J, Holinka Š, Límanová Z, Springer D, Fait T, Antošová M, Telička Z, Potluková E.* Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women. *Endocr J.*, 2011 Oct 29;58(10):849-59.
43. *Karges B, Muche R, Knerr I. et al.* Levothyroxine in euthyroid autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 92, p. 1647–1652.
44. *Kitaoka M.* Clinical application of ultrasonography to the autoimmune thyroid disease. *Nippon Rinsho.*, 1999, vol. 57, 8, p. 1834–1840.
45. *Knudsen N, Laurberg P, Perrild H., et al.* Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*, 2002. vol. 12, p. 879 - 888.
46. *Koch C.* Thermal Effects of Ultrasound. *Ultraschall in Med.*, 2001, vol.22, p. 146-152
47. *Laurberg P, Bulow P, I, Knudsen N, et al.* Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid*, 2001, vol. 11, p. 457-469.
48. *Lazarus J.H., Ammari F., Oretti R. et al.* Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br. J. Gen. Pract.*, 1997, vol. 47, p.305–308.
49. *Lazarus J.H., Parkes A.B., Premawardhana L.D.K.E., Harris B.* Screening for postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, vol. 84, p. 4295–4296
50. *Naruo K., Miyamoto Y., Tada S.* Diagnosis of thyroid nodules by Doppler ultrasonography: a comparison between color Doppler and power Doppler ultrasonography. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.*, 1999, vol. 59, 1, p. 3–11
51. *Nikolai T.F., Turney S.L., Roberts R.C.* Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course and long-term follow-up. *Archives Int. Med.*, 1987, vol. 147, 2, p. 221–224.
52. *Ploski R., Brand O.J., Jurecka-Lubieniecka B., Franaszczyk M., Kula D., Krajewski P. et al.* Thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) intron 1 variants are major risk factors for Graves' disease in three European Caucasian cohorts. *PLoS One*, 2010 Nov 25;5(11):e15512;
53. *Poppe K., Velkneirs B.* Thyroid disorders in infertile women. *Ann. Endocrinol.*, 2003, vol. 64, 1, p. 45–50.
54. *Poppe K., Velkeniers B.* Female infertility and the thyroid. *Best Practice & Research Clin. Endocrinol. & Metab.*, 2004, vol. 18, 2, p. 153–165.
55. *Poppe K., Velkeniers B., Glinoer D.* Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*, 2007, Vol. 66, 3, p. 309–321.
56. *Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, Springer D.* Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. *J. Clin Endocrinol. Metab.*, 2012 Mar. 21 [Epub ahead of print].
57. *Premawardhana L.D.K.E., Parkes A.B., Ammari F. et al.* Postpartum thyroiditis and long term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 85, p. 71–75.
58. *Premawardhana L.D.K.E., Parkes A.B., John R. et al.* Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid*, 2004, vol. 14, p. 610–615.
59. *Rebuffat S.A., Nguyen B., Robert B. et al.* Antithyroperoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocr. Met.*, 2008, vol. 93, 3, p. 929–934.
60. *Raverot V., Bournaud C., Sassolas G., Orgiazzi J., Claustrat F., Gaucherand P., Mellier G., Claustrat B., Borson-Chazot F., Zimmermann M.* Pregnant French Women Living in

the Lyon Area Are Iodine Deficient and Have Elevated Serum Thyroglobulin Concentrations. [Thyroid](#), 2012, Apr 2. [Epub ahead of print].

61. *Roberton HEW*. Lassitude, coldness and hair changes following pregnancy and their response to treatment with thyroid extract. *Br. Med. J.*, 1948, vol. 93, p. 2275–2276.
62. *Simmonds M.J., Gough S.C.* The search for the genetic contribution to autoimmune thyroid disease: the never ending story? *Brief Funct. Genomics.*, 2011 Mar;10(2):77-90.
63. *Stagnaro-Green A.* Postpartum thyroiditis. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, vol. 18, p. 303–316.
64. *Stephen S.R., Colleen M.V., Czybicki D.M. et al.* Errors in thyroid gland fine-needle aspiration. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2006, vol. 125, 6, p. 873-882.
65. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* Confusion and thought of the diagnosis and treatment for thyroid diseases in pregnancy. *Chinese journal of Internal Medicine*, 2012, Jan;51(1):1-4.

**Патогенетическое значение ИЛ-6 в лихорадочной
реакции при периодической болезни
З.Т. Джндоян, Н.Г. Мартиросян**

*Кафедры терапии №2, №3 ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-1, лихорадочная реакция, терморегуляторный центр

Периодическая болезнь (ПБ), или семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever OMIM 249100), – заболевание sui-generis, которое, согласно современным представлениям, является наследственным аутовоспалительным системным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования и определенной этнической предрасположенностью [3,13,23,34]. Периодическая болезнь характеризуется приступами лихорадки, серозитов, воспаления суставов и кожи [28]. Болезнь известна с давних времен и в основном распространена среди малочисленных народов, имеющих древнейшее происхождение (армян, евреев), и народов, проживающих на Средиземноморском побережье (арабов, турков, греков). В 1997г. был обнаружен ген ПБ (MEFV), локализованный в коротком плече 16-й хромосомы (16p 13.3). Обратила на себя внимание высокая частота гетерозиготного носительства MEFV среди этнических групп риска [12].

Доказано, что возникновению болезней аутовоспалительной, аутоиммунной природы способствует дисбаланс между про- и противовоспалительными интерлейкинами [7-9,20,32]. Реализация генетического дефекта ПБ (мутация пирина) опосредована путем секреции ИЛ-1 и активации Т-хелперов, что в свою очередь приводит к дисбалансу синтеза провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4, рецепторный антагонист интерлейкина-1–РАИЛ-1) интерлейкинов [8,26, 35,36]. При этом важную роль в развитии амилоидоза при ПБ играет неконтролируемая секреция макрофагами (моноцитами крови) значительных количеств ИЛ-6 и ИЛ-1, которые являются медиаторами синтеза сывороточного предшественника белка амилоидных фибрилл SAA гепатоцитами, нейтрофилами и

фибробластами [1,22,26,36]. Неоспорима роль ИЛ-6 и в развитии стрессовой реакции [31], лежащей в основе патогенеза ПБ.

На современном этапе система цитокинов характеризует один из самых важных механизмов развития лихорадки. Некоторые цитокины, в основном ИЛ-6, оказывают пирогенное действие как у человека, так и у животных.

Лихорадочная реакция является ведущим и обязательным симптомом пароксизмов ПБ. Она в большинстве случаев проявляется в первые месяцы заболевания, в редких случаях высокие цифры лихорадки развиваются в течение года. Лихорадочная реакция имеет приступообразный характер, возникает внезапно, часто с ознобом. Температура быстро повышается, в течение 2-4 часов достигает своего максимума (39-40°) и держится в среднем до 8 часов, затем наступает быстрое (реже медленное) ее снижение до нормальных величин.

Данная реакция настолько характерна для ПБ, что ряд авторов считали целесообразным выделить ее как отдельную клиническую форму ПБ.

Лихорадка наблюдалась почти у всех наших обследованных больных (98,8 %), редкие случаи ее отсутствия связаны с прекращением или с abortивным течением приступов в связи с развитием амилоидоза. При сопоставлении интенсивности лихорадочной реакции и уровня ИЛ-6 нами выявлена прямая положительная корреляционная связь.

Природа лихорадки при ПБ является сложной проблемой, неразрешенной до настоящего времени. Противоречивые мнения о природе лихорадки, предложенные на начальном этапе изучения ПБ различными авторами, послужили поводом для формирования представлений об этиохоланолоновой концепции ПБ. Неслучайно, что на роль этиохоланолона в генезе лихорадки при ПБ указывали различные зарубежные авторы и армянские ученые уже в первых публикациях [2,10,21,27]. Однако в связи с противоречивостью данных вышеуказанных авторов этиохоланолоновая теория как бы отошла на задний план и несколько потеряла свою актуальность.

Известно, что возникновение неинфекционной лихорадки теснейшим образом связана с определенными источниками и условиями образования эндогенных пирогенов в самом организме. Есть мнение, что причиной возникновения неинфекционной лихорадки являются пирогенные вещества, образующиеся при повышении концентрации некоторых стероидных гормонов (этиохоланолон, 11-кетопрогнанолон) и при повреждении клеточно-тканевых структур самого организма [4,16,33]. Авторы считают, что источником образования эндогенных

пирогенов клеточно-тканевого происхождения являются полиморфноядерные лейкоциты, иммунологические реакции при неинфекционных, аллергических, воспалительных состояниях.

В связи с этим надо отметить, что ряд авторов [4] считают ПБ болезнью лейкоцитарных гранул с тенденцией к дегрануляции лейкоцитов и выделению пирогенных факторов. Другие считают, что ПБ – это иммунодефицитное состояние с нарушением клеточного иммунитета и гиперактивностью гуморального иммунитета, результатом которой является образование комплекса антиген–антитело, фагоцитоз иммунных комплексов, являющихся индуктором синтеза пирогенов мононуклеарными фагоцитами [2,10,21, 27].

Однако, исходя из современной общепризнанной концепции ПБ, большинство авторов считают, что ПБ – интерлейкинзависимое заболевание с нарушением межклеточной сигнализации лимфоцитов и с явным дисбалансом противо- и/или провоспалительных интерлейкинов, имеющих пирогенный эффект. Наряду с этим установлено, что источником образования и выделения пирогенов являются нейтрофильные гранулоциты, моноциты, фиксированные макрофаги (перитонеальные, альвеолярные, печеночные или Купферовские клетки) и макрофаги селезенки и лимфатических узлов [16,17,33].

Учитывая вышеизложенное и исходя из того, что ИЛ-6 является продуктом тканевых макрофагов, необходимо выяснить механизм лихорадочной реакции, иммунорегуляции и воспаления. Становится ясным выявление важного патогенетического значения ИЛ-6 в лихорадочной реакции при ПБ. Проявление указанной реакции, на наш взгляд, связано также с влиянием ИЛ-6 на терморегуляторный центр гипоталамуса путем воздействия на метаболизм простагландина E₁, который является блокатором фермента фосфодиэстеразы, разрушающей универсальный регулятор энергетики и функциональной активности клетки–цАМФ и лимитирующей аккумуляцию его в нервных клетках. Аккумуляция цАМФ в нервных клетках является конечным звеном медиации лихорадочной реакции [16,33], что возможно и при ПБ. Наряду с этим ИЛ-6 модулирует лихорадочную реакцию посредством усиленного выделения лизосомальных ферментов и пирогенных веществ из полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов.

Исходя из этого, несомненный интерес представляет механизм регуляции ИЛ-6. Считается, что естественными неспецифическими регуляторами (блокаторами) продукции ИЛ-6 являются глюкокортикоиды

(кортизол) и стероидные половые гормоны. Следовательно, характерный для ПБ гипокортизолизм и снижение уровня эстрогенов и андрогенов приводят к нарушению регуляции образования ИЛ-6 и имеют патогенетическое значение при ПБ и лихорадочной реакции при ней.

Нарушение секреции ИЛ-6 при ПБ еще больше усугубляется вследствие гиперсекреции катехоламинов [18], что по принципу прямой корреляционной связи приводит к усиленной секреции ИЛ-6.

В связи с этим необходимо подчеркнуть, что, возможно, наряду с ИЛ-6 и ИЛ-1 существенную роль в развитии лихорадочной реакции при ПБ могут играть и другие цитокины, включая γ -интерферон и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Однако предполагают, что γ -интерферон принимает участие в повышении температуры тела при инфекционной лихорадке – вирусных инфекциях, при которых, как правило, редко наблюдаются другие проявления острофазового ответа, а ФНО- α имеет существенное значение в развитии лихорадки у больных с паразитарными заболеваниями и, возможно, злокачественными новообразованиями [14,17,30]. Получены также данные, что ФНО- α вызывает гипертермию как за счет непосредственного влияния на выработку простагландина E_2 гипоталамусом, так и за счет стимуляции ИЛ-6 и ИЛ-1. Принципиально важно подчеркнуть синергическое действие ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . Установлено стимулирующее влияние ИЛ-1 на секрецию ИЛ-6, а последний в силу своей двойственной роли (про- и/или противовоспалительной) подавляет выработку ИЛ-1 и ФНО- α . Итак, ИЛ-6, являясь по своему действию типичным провоспалительным цитокином, оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО- α). Таким образом, ИЛ-6 как бы завершает формирование воспалительного процесса и, в частности, на наш взгляд, лихорадочной реакции при ПБ. Из сказанного логично предположить, что при длительном хроническом воспалении ПБ проявляются взаиморегулирующие синергические и антагонистические связи между ИЛ-6 и ИЛ-1, ФНО- α .

Итак, вышеизложенные данные свидетельствуют об участии как ИЛ-6, так и ИЛ-1 в генезе лихорадочной реакции ПБ. Однако убеждающие факты о гиперпродукции этиохоланолон, полученные армянскими исследователями на начальном этапе изучения проблемы ПБ [2,10, 27], позволили нам в патогенетическое звено лихорадки включить и проявление гиперэтиохоланолонемии. Этиохоланолон, ИЛ-6 и ИЛ-1 обладают способностью как непосредственно действовать на

терморегуляторные центры гипоталамуса, так и посредством повышения проницаемости клеточных мембран приводить к выбросу пирогенных веществ, что на фоне лабильности терморегуляторных центров и генетически детерминированной программы воспаления ПБ может привести к запуску лихорадочной реакции.

Феномен ремиссии пароксизмов на фоне беременности подтверждает участие ИЛ-6 и ИЛ-1 в генезе лихорадочной реакции ПБ. Следует отметить, что во время беременности у больных ПБ женщины происходит перестройка иммуногормональной системы организма вследствие выработки фето-плацентарным комплексом большого количества естественных неспецифических ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1 (эстрогены, кортизол) [14,17,31]. Наряду с этим описаны и частично охарактеризованы специфические ингибиторы активности ИЛ-6 и ИЛ-1 во время беременности (*уромедулин*). Следует отметить, что в надпочечниках плода уже в первом триместре беременности и к концу фетальной жизни секреция гормонов возрастает в три раза [14], вилочковая железа плода становится структурно и функционально зрелым органом, повышается в крови концентрация Т-супрессоров [11,19], играющих важную роль в патогенезе ряда аутовоспалительных заболеваний, в частности ПБ [2,10]. В связи с этим можно предположить, что появление специфических и увеличение неспецифических ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1 при беременности у больных ПБ приводят к подавлению лихорадочной реакции и воспалительного действия указанных интерлейкинов и что вышеуказанные ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 выступают в качестве иммунорегуляторов воспалительных процессов при ПБ и, в частности, лихорадочной реакции при ней.

Косвенным подтверждением нашего предположения о важном значении вышеуказанных факторов в генезе лихорадки при ПБ служит описанная в литературе эффективность применения эстрогенов при ПБ, особенно у женщин [2,19]. Авторы считают, что эффективность лечения эстрогенами (ингибиторами ИЛ-6) обусловлена не только их противовоспалительным, но и антипирогенным действием, так как они ослабляют лихорадочную реакцию, вызванную этиохоланолоном, и, на наш взгляд, ИЛ-6. В пользу мнения о важной роли ИЛ-6 в генезе лихорадки при ПБ говорит факт применения в настоящее время для лечения ряда аутовоспалительных заболеваний (имеющих общие с ПБ клинико-патогенетические признаки) препаратов, блокирующих рецепторы ИЛ-6 [25,29,37]. Ряд авторов считают, что информативность показателей ИЛ-6 при системной воспалительной реакции выше, чем показателей других провоспалительных интерлейкинов [5,6,15]. Более

того, ряд авторов, занимающихся проблемой ПБ, считают ИЛ-6 главным маркером в патогенезе ПБ и лихорадочной реакции при ней [23,24].

Таким образом, анализ литературных данных и выявленная нами прямая положительная корреляционная связь между интенсивностью лихорадочной реакции и показателями ИЛ-6 у больных ПБ, свидетельствуют о патогенетической значимости ИЛ-6 при ПБ и лихорадочной реакции при ней.

Поступила 20.04.12

ԻԼ-6-ի ախտածագումնային դերը պարբերական հիվանդության ժամանակ տենդային ռեակցիայի ձևավորման մեջ

Զ.Տ. Զնդոյան, Ն.Հ. Մարտիրոսյան

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) ինքնաբերորքային ժառանգական հիվանդություն է, որը փոխանցվում է աուտոսոմ-ռեցիսիվ ճանապարհով և ախտահարում է որոշ էթնիկական խմբերի ներկայացուցիչներին: ՊՀ նոպաների ժամանակ պարտադիր դիտվում է ջերմային ռեակցիա: Որոշ ցիտոկիններ, հիմնականում ԻԼ-6-ը, ունեն պիրոգեն ազդեցություն ինչպես մարդու, այնպես էլ կենդանիների մոտ: Գրականության տվյալները և մեր կողմից հայտնաբերված ուղիղ դրական համահարաբերակցությունը ջերմային ռեակցիայի ինտենսիվության և ԻԼ-6-ի ցուցանիշների միջև ՊՀ-ով հիվանդների մոտ վկայում են ԻԼ-6-ի կարևոր նշանակության մասին ՊՀ-ի և ջերմային ռեակցիայի ախտածագման մեջ:

The pathogenetic role of IL-6 in fever reaction in familial Mediterranean fever

Z.T. Jndoyan, N.H. Martirosyan

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory autosomal recessive disease with definite ethnic predisposition. Fever is the main symptom during attacks of FMF. Some cytokines, particularly IL-6, have pyrogenic effect both in human and animals. According to several authors and the results of our research, which revealed positive correlations between fever and levels of IL-6, suggest the important pathogenetic role of IL-6 in FMF and fever in FMF.

Литература

1. *Եզանյան Գ.Ա.* Պարբերական հիվանդության նոպաների ախտածագման և ամփոփողի զարգացման նոր վարկած: «Արյուն» հանդես 2005; 1 (1): 80-85. էջ
2. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. *Айвазян А.А.* Разработка эффекторных методов диагностики и лечения ПБ. Автореф. дис.... докт.мед.наук, Ереван, 2004.
4. *Арутюнян В.М., Акопян Г.С.* Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М., 2000.

5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление, 2008, т. 1,7, с. 16-24.
6. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Варианты развития острого системного воспаления. Цитокины и воспаление, 2008, т. 2, 7, с. 9-17.
7. Жданов Г.Н. Иммунологические критерии в прогнозировании течения и исхода ишемического инсульта. Неврологический журнал, 2005, т. 10,1, с. 19-21.
8. Железников Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление, 2009, т. 8, 1, с. 10-17.
9. Кузьмина Н., Федоров Е. и др. Аутовоспалительные заболевания у детей. Педиатрическая ревматология, 2009, 1, с. 105-110.
10. Назаретян Э.Е., Овсепян Л.А. Роль некоторых факторов воспаления в патогенезе ПБ. Мед.наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 3, с. 28-43.
11. Приходько О.Б., Ландышев Ю.С., Романцова Е.Б. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы в различные периоды беременности. Пульмонология, 2005, 1, с. 73-76.
12. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. Клиницист, 2008, 2, с. 6-15.
13. Саркисян Т., Айрапетян А. и др. Перспективы ДНК-диагностики наследственной патологии на примере ПБ. Мед. наука Армении НАН РА, 2001, т. XLI, 2, с. 31-37.
14. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология, 2001, 4, с. 4-6.
15. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатологический феномен. Цитокины и воспаление, 2002, т. 2, 1, с. 17-22.
16. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология, М., 2001.
17. Шварц В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином-6. Цитокины и воспаление, 2009, т. 3, 8, с. 3-10.
18. Varakat M. et al. Plasma dopamine β -hydroxylase: rapid-test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet, 1988; 2(8623): 1280-1283.
19. Ben-Chetrit E., Levy M. Reproductive system in familial Mediterranean fever: an overview. Ann. Rheum. Dis., 2003; 62(10): 916-919.
20. Cacabelos R., Fernander I. Molecular genetics of Alzheimers disease and aging. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 2005; 27, suppl.A:1-573.
21. Fietta P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biol.Med., Ateneo Parmense, 2004; 75: 92-99.
22. Goldbach R.M., Kastner L. Autoinflammation. The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory disease and implications for common illnesses. J. of Allergy and Clinical Immunology, 2009; 124(6): 1141-1149.
23. Haddad J.J. The role of inflammatory cytokines and NF-KB/MAPK signaling pathways in the evolution of familial Mediterranean fever: Current clinical perspectives and potential therapeutic approaches. J. Cellular Immunology, 2009; 260(1): 6-13.
24. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin(IL)-6-type cytokine signaling and its regulation. Biochem. J., 2003; 374: 1-20.
25. Illei G.G., Shirota Y., Yarboro C.H. et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. Arthritis Rheum., 2010; 62: 542-552.
26. Karahan Z.C., Ozturk A., Akar E., Akar N. Interleukin-6 (IL-6) – 174 G/C polymorphism in familial Mediterranean fever patients with and without amyloidosis, J. Nephrol., 2005;18(5): 582-584.

27. *Korkmaz C.* Is there a hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in patients with Familial Mediterranean Fever? *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25(4): 606-607.
28. *Moser C., Pohl G., Haslinger I. et al.* Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 676-678.
29. *Ohsugi Y.* Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, Tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol. Pharm. Bull.*, 2007; 30(11): 2001-2006.
30. *Papanicolaou D.A., Tsigos C., Oldfield E.H., Chrousos G.P.* Acute glucocorticoid deficiency is associated with plasma elevations of interleukin-6: does the latter participate in the symptomatology of the steroid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency? *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1996; 81: 2303-2306.
31. *Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P.* The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann. Intern. Med.*, 1998; 128(2): 127-137.
32. *Rabinovitch E., Livneh A., Langevitz P. et al.* Familial Mediterranean fever gene (MEFV) mutations and rheumatoid arthritis: a severe combination. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20 (Suppl.26): A16.
33. *Rothwell N.J.* CNS regulation of thermogenesis. *Crit. Rev. Neurobiol.*, 1994; 8(1-2): 1-10.
34. *Sarkisian T., Ayrapetyan H.* Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med. News*, 2008; 156: 105-111.
35. *Sav T., Ozbakir O.* Adrenal axis functions in patients with FMF. *Clin. Rheumatol.*, 2006; 25(6): 937.
36. *Soylu A., Turkmen M. et al.* Amyloidosis of parathyroid glands in patients with familial Mediterranean fever (abs.D-28). *Famil.Mediterran.fever. II International conference*, 3-7 May, 2000, Antalya, Turkey, p.101.
37. *Yokota S., Imagawa T., Mori M. et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*, 2008; 371: 998-1006.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616-006.04, 599.323.4, 591.572

**Противоопухолевый и антистрессорный эффект
супрола, введенного белым крысам при саркоме-45**

**М.К.Алексян¹, Г.М.Симонян², Р.М. Симонян², Л.Н.Аракелян²,
С.С.Алексян¹, М.А. Симонян²**

¹ *Государственный педагогический институт им.М.Налбандяна, Гюмри*

² *Институт биохимии им. Г.Х.Бунятына НАН РА
0014, Ереван, ул.П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: супрол, саркома-45, противоопухолевый, антистрессорный эффект, металлопротеины

Молекулярно-биохимические механизмы канцерогенеза в эксперименте (при саркоме-45, саркоме-37 и др.), связанные с характерными комплексными изменениями уровня и активности супероксид-продуцирующих и утилизирующих металлопротеинов под действием различных противоопухолевых агентов, пока еще определены недостаточно. При саркоме-45 (С-45) у крыс введенный циклофосфамид регулирует уровень катехоламина в органах иммунной системы (тимус, селезенка), проявляя антистрессорный эффект [16]. Опухолевые клетки оказывают низкую толерантность против гипертермии. При лимфосаркоме Плисса и С-45 электромагнитное облучение (частота 40 МГц), сочетанное с гипертермией (38-40°), вызывает подавление роста опухолевых клеток у крыс [20]. В отдельности гипертермия (42-43°) также оказывает противоопухолевый эффект при С-45 [15]. Антиопухолевый эффект при С-45 оказывает и интерлейкин-2 при гипертермии (42,5° в течение часа) [21]. При С-45 у крыс комбинированное применение циклофосфамида и инфракрасного лазерного облучения низкой энергией оказывает противоопухолевое действие, снижая побочные повреждающие эффекты циклофосфамида [23]. Препараты хлофиден и украин [13,22], а также комбинированное применение X-облучения и гипоксии [17] оказывают противоопухолевый эффект при С-45.

Фактически антиопухолевые агенты в большинстве обладают антиоксидантным (утилизируют активные формы кислорода – АФК) или, наоборот, прооксидантным (продуцируют АФК) действием. АФК (O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$ и др.) в физиологических количествах являются крайне важными компонентами жизненно необходимых промежуточных аэробных метаболических процессов, участвуют в процессах регуляции, развития и пролиферации, а также окислительно-восстановительного статуса клеток. Однако при повышенных концентрациях эти высокоактивные АФК вызывают оксидативное повреждение различных компонентов клеток [19]. Широкоизвестные противоопухолевые препараты (винбластин, неокарциностафин, цисплатин, митомицин С, доксорубин, циклофосфамид, аностатин и многие другие) оказывают антираковый эффект за счет АФК-зависимой стимуляции гибели опухолевых клеток, что свидетельствует о потенциальном использовании АФК как противоопухолевого средства [14].

Ключевыми источниками образования АФК в нормальных и опухолевых клетках являются изоформы NADPH оксидазы (Nox), а активность продуцирования O_2^- NADPH оксидазой в опухолевых клетках выше по сравнению с нормальными клетками и эти O_2^- регулируют рост и транскрипцию генов и окислительно-восстановительного статуса опухолевых клеток [11,25]. При этом ингибитор Nox – дифенилгидрохинон снижает рост и транскрипцию генов опухолевых клеток. NADPH оксидазы играют ключевую роль в регуляции генома, митохондриального дыхания, иммунной активности и кислородного гомеостаза [1,2,27].

Доказано, что мембранные субъединицы NADPH оксидазы локализованы на поверхностных участках мембран нормальных и опухолевых клеток и ответственны за продуцирование O_2^- , выходящих в экстрацеллюлярную среду. NADPH оксидаза локализована также на поверхности дыхательных нейроэпителиальных клеток и в мембранах плазматических элементов, полиморфонуклеарных лейкоцитов, фагоцитов [12,18, 28].

Водорастворимые Nox (изоформы цитохрома b_{558}) выделены и очищены из эритроцитарных мембран, мембран, митохондрий и ядер клеток органов иммунной системы (селезенка, костный мозг) и сыворотки крови (экстрацеллюлярная Nox – eNox) млекопитающих (человека, быка, крыс, мышей) [7-9]. Эти ферменты обладают как NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей, так и ферригемоглобин(ферри-Hb)-восстанавливающей активностью [3,24]. При этом содержание eNox существенно увеличивается у опухоленосителей

(лимфобластическим и миелобластическим лейкозом у человека) [8] при хронической кадмиевой интоксикации крыс [10].

Из сыворотки крови млекопитающих (человек, бык, крыса, мышь) был выделен NADPH-содержащий O_2^- -продуцирующий липопротеин высокой плотности – супрол, который продуцирует O_2^- после активации следами ионов переходных металлов (Fe^{+3} , Cu^{+2}) *in vitro* [4-6]. При этом введенный крысам супрол, выделенный из сыворотки плацентарной крови женщин и активированный следами ионов Fe^{+3} увеличивает количество лейкоцитов, подавляет рост опухолевых клеток лимфосаркомы Плисса и саркомы М-1 в среднем на 52% и 31% соответственно. При этом под влиянием 15 мкг/мл супрола наблюдается повышение пролиферации куриных эмбриональных клеток. Однако, при концентрации 50 мкг/мл и выше, супрол, из-за повышенного продуцирования O_2^- , вызывает лизис этих клеток. В отличие от других O_2^- -продуцирующих систем, супрол является естественным, энергичным, стабильным и непрерывным продуцером O_2^- (сохраняет свою активность в течение 6-8 месяцев при замороженном состоянии) и не оказывает токсического эффекта [4].

Цель работы – определение возможной противоопухолевой активности супрола (как агента интенсивного продуцирования O_2^-) в лечебном режиме с регулированием уровня и активности металлопротеинов прооксидантной (изоформы Nox) и антиоксидантной активности (СОД1, СОД2, каталаза), эритроцитов, сыворотки и клеток селезенки при С-45 у крыс.

Материал и методы

Противоопухолевое действие активного супрола было испытано в лечебном режиме при С-45 у крыс. Ткань С-45 (10 г) размельчали, не повреждая клетки, в 20 мл физиологического раствора и инокулировали 1 раз (по 0,5 мл) [4].

Белые беспородные крысы-самцы массой 200-220г, были разделены на три группы (по 8 в каждой). Крысам первой опытной группы (ОГ-1) подкожно вводили по 1 мл этой смеси опухолевых клеток. Животным ОГ-2 вводили клетки С-45 и через 72 ч им в том же объеме вводили активный супрол (120 мкг/мл) также подкожно, 4 раза через 2 суток. Крысы контрольной группы (КГ) вместо супрола получали по 1 мл физиологического раствора в аналогичных условиях.

*Выделение фракции супрола из сыворотки крови крыс и его активирование *in vitro**

Фракции супрола из сыворотки крови животных выделяли по ранее описанной нами методике [3,6]. В частности, отдиализованную против воды сыворотку (по 40 мл) подвергали ионообменной хроматографии на ДЕ-52 целлюлозе, уравновешенной 0,005 М калий-фосфатным буфером (КФБ), рН 7,4. Неактивный супрол элюировали 0,02 М КФБ и пропускали через биогель Р-150, уравновешенный 0,01 М КФБ. Центральную слабоопалисцирующую фракцию супрола собирали, концентрировали и активировали (для автономного продуцирования O_2^-) присоединением ионов Fe^{+3} ($5 \cdot 10^{-7}$ М). Следы неприсоединившихся к белку ионов железа удаляли пропусканием белка через колонку с ДЕ-52 целлюлозой.

Супероксид-продуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым синим (НТС) методом. Расчеты показывали, что 150 мкг/мл активный супрол продуцирует до $5 \cdot 10^{-6}$ М O_2^- в 1 мин при 25°.

Выделение фракции изоформ NADPH оксидазы (Nox) из мембран и ядер клеток селезенки крыс

После промывания селезенки (по 2 г) физиологическим раствором и взвешивания гомогенизацию проводили в 0,25 М сахарозы (1г ткани в 10 мл сахарозы) стеклянным гомогенизатором с тефлоновым пестиком в течение 1 мин при 4°С. Ядра клеток селезенки (ЯКС) осаждали центрифугированием гомогената при 3000 об/мин в течение 10 мин. Митохондрий удаляли после центрифугирования надосадочного раствора при 12 000 об/мин, в течение 15 мин. Мембраны клеток селезенки (МКС) осаждали центрифугированием полученного надосадочного раствора при 6000 об/мин и рН 5,6 в течение 15 мин. Далее осадки ЯКС и МКС промывали водой (1:100 об/об) и повторно центрифугировали (10 000 об/мин, 10 мин). Очищенные от следов сахарозы и других сопутствующих водорастворимых солей ЯКС и МКС смешивали с водой (1:5 об/об) и повторно гомогенизировали в аналогичном режиме. После сольюбилизации фракции изоформы Nox из очищенных ЯКС и МКС, удаления нерастворимых осадков центрифугированием и диализа надосадочных растворов против воды, фракции изоформ Nox из ЯКС и МКС подвергали ионообменной хроматографии на колонках с целлюлозой КМ-52 (для удаления следов гемоглобина или других сопутствующих белков основного характера). Не задерживающиеся на колонке с КМ-52 белковые фракции далее подвергали ионообменной хроматографии отдельно на колонке с целлюлозой ДЕ-52 (уравновешенной 0,004 М КФБ). После промывания колонки сначала

водой, а затем 0,01 М КФБ, рН 7,4 изоформы Nox кислой природы из ЯКС или МКС элюировали 0,2 М КФБ [9].

Выделение фракции экстрацеллюлярной Nox из сыворотки крови животных

Фракция eNox из сыворотки крови крыс была получена методом ионообменной хроматографии на колонках с сефадексом ДЕАЕ А-50 и целлюлозой ДЕ-52 [8]. Следы эритроцитов и плазмменных клеток из сыворотки крови (по 3 мл) были удалены путем их центрифугирования при 14 000 об/мин, 15 мин. Супернатант (бледно-розового цвета) инкубировали в аэробных условиях в течение 4 суток при 4°. Далее после центрифугирования в приведенных условиях и разбавления водой, фракцию eNox выделяли ионообменной хроматографией надосадочного раствора на колонке с сефадексом ДЕАЕ А-50 с элюированием 0,04 М КФБ. После разбавления этого элюата водой (10 раз) и ионообменного хроматографирования на колонке с целлюлозой ДЕ-52, фракцию eNox элюировали 0,04 М КФБ.

Выделение фракции изоформы Nox из эритроцитарных мембран (ЭМ) крыс

Фракцию Nox из ЭМ выделяли после сольюбилизации ее из ЭМ (из 1,5 мл эритроцитов), диализа против воды, центрифугирования и ионообменной хроматографии супернатанта на колонке с целлюлозой КМ-52 и ДЕ-52, из последней колонки фракцию Nox элюировали 0,2 М КФБ [7].

Уровень Nox определяли путем измерения плотности оптического поглощения раствора Nox при 530 нм (β -полоса поглощения). Удельное содержание Nox из МКС, ЯКС, ЭМ и eNox определяли из расчета на 1 мл раствора Nox, полученного из 1 г селезенки, 1 мл сыворотки и 1 мл эритроцитов.

Выделение фракции СОД1 и каталазы из цитозоля эритроцитов крыс

Суммарную фракцию СОД1 (Cu,Zn-СОД) и каталазы из цитозоля эритроцитов выделяли после центрифугирования гемолизата эритроцитов при рН 5,6, диализа против воды, центрифугирования и ионообменного хроматографирования супернатанта на колонке с целлюлозой ДЕ-52, из которой суммарную фракцию СОД1 и каталазы элюировали 0,04 М КФБ [5].

Выделение суммарной фракции СОД1, СОД2 и каталазы из цитозоля клеток селезенки животных

Суммарную фракцию СОД1 и СОД2 (Mn-СОД) и каталазы из цитозоля селезенки выделяли после диализа последней против воды,

центрифугирования и ионообменного хроматографирования супернатанта на целлюлозе ДЕ-52 и элюацией этой фракции 0,1 М КФБ [5].

Определение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности изоформ Nox

NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность изоформ Nox определяли НТС методом, путем вычисления процента образующегося формазана при 560 нм в результате восстановления НТС супероксидными радикалами. За единицу NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности Nox принимали количество белка (плотность оптического поглощения β -полосы при 530 нм), которое стимулирует образование формазана на 50%. Удельная NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность Nox была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки, 1 г селезенки [25].

Определение ферриHb-восстанавливающей активности изоформ Nox

ФерриHb-восстанавливающую активность изоформ Nox определяли, используя свежеполученный ферриHb из цитоплазмы эритроцитов крыс и мышей с величиной плотности оптического поглощения (α -полоса поглощения) при $A_{565}=0,8$ оптических единиц. Непосредственно в кварцевых кюветах спектрофотометра к 3 мл раствора ферриHb добавляли 0,2 мл Nox с $A_{530} = 0,3$. После перемешивания реакционной смеси ее инкубировали в аэробных условиях в течение 15-16 ч при 30°. Далее, после повторного перемешивания реакционной смеси, определяли кинетику восстановления ферриHb до ферроHb, путем измерения снижения плотности α -полосы поглощения ферриHb при 565 нм (это прямо пропорционально количеству образующегося ферроHb при A_{555}). За единицу ферриHb-восстанавливающей активности NADPH оксидазы принимали количество белка, вызывающего снижение плотности максимального оптического поглощения α -полосы ферриHb величиной до 0,05 оптической единицы в течение часа при 20°C. Удельная ферриHb-восстанавливающая активность изоформ NADPH оксидаз была определена в расчете на 1 мл эритроцитов, 1 мл сыворотки и 1 г селезенки [24].

Оптические спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре "Specord UV/VIS" (Германия), с длиной оптического пути 1 см. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли общеизвестным методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера с определением критерия достоверности «р».

В процедуре получения белков использовали центрифуги К-70 и К-24 (“Veb MLW Zentrifugenbaum Engelsdorf”), Германия.

Результаты и обсуждение

Механизмы противоопухолевого действия супрола

Активированный супрол из сыворотки крови крыс (150 мкг/мл) продуцирует до $3 \cdot 10^{-6}$ М/мин O_2^- при 25°. Активный супрол является уникальным метаболитом продуцирования O_2^- , этот процесс непрерывный и идет как в гомогенной фазе (в растворе), так и в гетерогенной фазе (когда происходит самоагрегация супрола, что наблюдается при его длительном хранении). При хранении (при 1-2° в течение месяца) потеря активности супрола составляет всего 10-12%. Супрол является энергичным, естественным источником O_2^- и приемлемым для различных биосистем NADPH- содержащим липопротеином высокой плотности и не оказывает нежелательных побочных эффектов (аллергия, токсикоз и пирогенность после введения крысам даже в повышенных дозах). С другой стороны, под влиянием введенного супрола наблюдается приближение к норме числа лейкоцитов в периферической крови при лимфосаркоме Плисса, стимулирующее этим иммунную систему [4]. При этом при повышенных концентрациях, за счет продуцируемых O_2^- , супрол вызывает лизис опухолевых клеток. Действуя этими механизмами, супрол оказывает противоопухолевый эффект при С-45. Под влиянием внутривенно введенного супрола в приведенном лечебном режиме в течение 25 дней наблюдается снижение массы и числа (до 3-3,3 раза) подкожных очагов С-45 (табл.1).

Таблица 1

Масса опухоли и число очагов С-45 в ОГ-1 и ОГ-2 (p<0,05, n=6)

Группы	Масса (г)	Число очагов
ОГ-1	5,7 ± 0,4	4,3 ± 0,3
ОГ-2	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1

Комплексообразование гемоглобина с Nox на поверхности мембран эритроцитов в ОГ-1

После промывания ЭМ практически не теряют свой красноватый оттенок в ОГ-1, в отличие от ЭМ КГ и ОГ-2 (в последних случаях ЭМ нормально промываются 0,04 М КФБ, приобретая бледно-розовый цвет). Действительно, после солюбилизации из ЭМ ОГ-1 оптический спектр поглощения Nox имеет смешанную форму спектров гемоглобина и Nox. Удаление примеси гемоглобина (Hb) достигалось при пропускании суммарной фракции комплекса Hb с Nox (цитохрома b₅₅₈) через КМ-52, что приводило к возвращению спектра Nox в нативную форму. Интересен тот факт, что под влиянием супрола образование этого нестабильного комплекса предотвращается (в ОГ-2). Возможно, это связано с повышением стабильности ЭМ и подавлением липидной пероксидации, которая усиливается при злокачественных новообразованиях. Такое комплексообразование (его количественная характеристика) является новым и чувствительным маркером наличия злокачественного новообразования (лимфобластический и миелобластический лейкоз [8], саркома-37 [2], лимфосаркома [26], хроническая кадмиевая интоксикация [10] и т.д).

Увеличение уровня и активности Nox в ОГ-1 по сравнению с ОГ-2 и КГ

При С-45 наблюдается существенное повышение уровня и небольшое увеличение NADPH-зависимой O₂⁻-продуцирующей активности Nox из сыворотки крови (экстрацеллюлярная NADPH оксидаза или eNox), а также из ЭМ, МКС и ЯКС по сравнению с аналогичными показателями в ОГ-2 и КГ (табл.2,3). Механизм такого воздействия супрола скорее всего связан с эффектом продуцируемых супролом супероксидов на мембраны опухолевых клеток, со стимулированием липидной пероксидации ненасыщенных жирных кислот этих мембран, с изменением окислительно-восстановительного статуса этих клеток, вызывая их лизис.

Таблица 2

Уровень (плотность оптического поглощения при 530 нм) Nox в КГ, ОГ-1 и ОГ-2 (p<0,03, n=6)

Источники Nox	КГ	ОГ-1	ОГ-2
Сыворотка крови	0,15 ± 0,02	0,23 ± 0,05	0,18 ± 0,03
ЭМ	0,45 ± 0,04	0,51 ± 0,03	0,45 ± 0,05
МКС	1,2 ± 0,1	1,74 ± 0,5	1,32 ± 0,05

ЯКС	$0,70 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,06$
-----	-----------------	-----------------	-----------------

Таблица 3
NADPH-зависимая O_2^- - продуцирующая активность изоформ Nox в КГ, ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,01$, $n=6$)

Источники Nox	КГ	ОГ-1	ОГ-2
Сыворотка крови	25,1 ± 3,6	30,3 ± 4,7	27,1 ± 3,2
ЭМ	12,9 ± 1,4	16,1 ± 2,2	13,1 ± 1,0
МКС	14,1 ± 1,6	15,3 ± 2,4	14,8 ± 2,5
ЯКС	12,2 ± 1,1	12,8 ± 1,7	12,8 ± 1,4

Повышение числа лейкоцитов в ОГ-2

Введенный интактным животным активный супрол приводит к незначительному увеличению числа лейкоцитов в периферической крови (11-14%), в то же время после введения активного супрола животным, носителям С-45 (ОГ-2), наблюдается повышение уровня лейкоцитов почти до уровня здоровых животных (уровень лейкоцитов больных животных повышается на 38-42 %). По-видимому, при подавлении роста опухолей немаловажную роль играет стимуляция лейкопоэза, приводящая к повышению сопротивляемости организма.

Снижение ферриHb-восстанавливающей активности изоформ Nox в ОГ-1 и увеличение этой активности в ОГ-2

У крыс, носителей С-45, ферриHb-восстанавливающая активность изоформ Nox из ЭМ, МКС, ЯКС и сыворотки заметно снижается в ОГ-1 (табл.4), что свидетельствует о существенном нарушении кислородного гомеостаза при С-45. Возможно, что это ассоциировано с повышенным употреблением молекулярного кислорода в процессе продуцирования O_2^- вышеуказанными Nox. Под влиянием введенного активного супрола наблюдается приближение ферриHb-восстанавливающей активности изоформ Nox из ЭМ, МКС, ЯКС и сыворотки к норме (ОГ-2, табл. 4). Однако полученные данные не выявляют механизм эффекта регулирования кислородного гомеостаза супролом в ОГ-2.

Таблица 4
ФерриHb-восстанавливающая активность изоформ Nox в КГ, ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,01$, $n=6$)

Источники Nox	КГ	ОГ-1	ОГ-2
Сыворотка крови	14,6 ± 2,3	11,6 ± 1,2	13,1 ± 2,0
ЭМ	10,7 ± 1,1	7,1 ± 0,4	9,0 ± 0,3
МКС	8,6 ± 0,2	7,9 ± 0,3	8,1 ± 0,1
ЯКС	10,1 ± 0,5	9,3 ± 0,4	9,7 ± 0,3

Увеличение активности антиоксидантных ферментов в цитозоле селезенки и эритроцитов в ОГ-1 и их приближение к норме в ОГ-2 под влиянием супрола

При С-45 адаптационные механизмы крови вырабатывают соответственное повышение активности СОД и, особенно, каталазы в приведенных биосистемах (ОГ-1), против повышенного уровня O_2^- и перекиси водорода, которая является продуктом ферментативного дисмутирования O_2^- . Введенный супрол несколько снижает эту активность, приближая ее к норме при СОД, оставляя еще выше нормы активность каталазы (табл.5).

Таблица 5
Активность СОД и каталазы в КГ, ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,05$, $n=6$)

Источники ферментов	КГ		ОГ-1		ОГ-2	
	СОД	каталаза	СОД	каталаза	СОД	каталаза
Цитозоль эритроцитов	304,8 ± 45,4	2100 ± 201,7	355,7 ± 51,0	8480 ± 324,7	325,8 ± 21,8	3410 ± 334,8
Цитозоль селезенки	210,5 ± 32,0	430,0 ± 42,8	273,3 ± 50,3	736,6 ± 61,8	223,2 ± 32,9	584,5 ± 63,7

Состояние супрола в ОГ-1 и ОГ-2

При чрезмерном воздействии продуцируемых супролом O_2^- , последние могут инициировать липидную пероксидацию фосфолипидных остатков самого супрола (они ответственны за растворимость этого липопротеина), вызывать его самоагрегацию и снижение уровня выделенного супрола (ОГ-1). Однако и в этом состоянии потери O_2^- -продуцирующей активности супрола не происходит, более того, наблюдается некоторое увеличение этой активности в ОГ-1. В ОГ-2 экзогенно введенный супрол, полученный из сыворотки крови крыс, вероятно, компенсирует потерю уровня эндогенного супрола, тем самым вызывая приближение его к норме (табл. 6).

Таблица 6
Уровень и O_2^- -продуцирующая активность супрола в КГ, ОГ-1 и ОГ-2 ($p < 0,02$, $n=6$)

Показатели супрола	КГ	ОГ-1	ОГ-2
Уровень (A_{430})	0,33 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,35 ± 0,05

О ₂ ⁻ -продуцирующая активность	38,3 ± 6,0	45,1 ± 5,0	41,3 ± 3,7
---	------------	------------	------------

Супероксиды губительно действуют на опухолевые клетки, в которых заметно понижен уровень антирадикальных защитных систем. Их действие на нормальные клетки менее ощутимо, так как в них имеется достаточное количество антиоксидантных защитных систем. Можно предположить, что и увеличение (в нашем случае с введением активного супрола), и уменьшение (подачей антиоксидантов) уровня, необходимого для обеспечения жизнедеятельности клеток (опухолевых или нормальных), в равной мере приводят к их гибели, особенно в тех случаях, когда величина амплитуды этих изменений велика.

Мы использовали активный супрол, полученный из сыворотки крови здоровых крыс. Однако использование активированного супрола из сыворотки крови крысы, носителя С-45, в постоперационном периоде было бы более приемлемым, так как исключает перенос инфекции из других организмов, а также других нежелательных явлений (антигенность, аллергия и др.). С другой стороны, использование супрола, носителя опухоли, в постоперационном периоде увеличивает шансы его применения в клинической практике, как эффективное, естественное и энергичное противоопухолевое средство.

Можно заключить, что механизмы противоопухолевого эффекта активированного супрола ассоциированы с непрерывным продуцированием достаточного количества О₂⁻, увеличением числа лейкоцитов, регулированием уровня антиоксидантных и прооксидантных металлопротеинов – регуляторов метаболизма активных форм кислорода, а также иммунной системы (для которой изоформы Nox являются ключевыми ферментами продуцирования О₂⁻ для нейтрализации антигенов). Активный супрол фактически увеличивает и стабильность эритроцитов, одновременно регулируя кислородный гомеостаз.

Полученные результаты дают научное обоснование для предклинического испытания и применения супрола, полученного из сыворотки крови человека-опухоленосителя в постоперационном периоде для нейтрализации метастаз.

Поступила 02.11.11

**Սպիտակ առնետներին ներարկված սուպրոլի
հակաուռուցքային և հակասթրեսային ազդեցությունը
սարկոմա - 45-ի ժամանակ**

**Մ.Կ.Ալեքսանյան, Գ.Մ. Միմոնյան, Ռ.Մ. Միմոնյան, Լ.Ն. Առաքելյան,
Ս.Ս. Ալեքսանյան, Մ.Ա. Միմոնյան**

Որոշվել է առողջ առնետների արյան շիճուկից ստացված և *in vitro* պայմաններում Fe^{+3} -ի իոնների հետքերով ակտիվացված սուպերօքսիդ-գոյացնող լիպոպրոտեինի (սուպրոլ) հակաուռուցքային և հակասթրեսային ազդեցությունը սարկոմա- 45 -ի (Ս-45) ժամանակ:

Սպիտակ առնետներին Ս-45-ի բջիջների պատվաստումից 72 ժամ հետո ներարկվում է (ներորովայնային ուղիով) սուպրոլ 120 մկգ/մլ՝ երկու օրը մեկ, չորս անգամ: 25 օրվա ընթացքում գոյացած սուպերօքսիդների ազդեցության ներքո դիտվել է ուռուցքի զանգվածի, ինչպես նաև ներմաշկային ուռուցքային օջախների թվի պակաս (3,3 և 3,1 անգամ համապատասխանաբար): Միաժամանակ դիտվել է էրիթրոցիտների թաղանթներից, փայծաղի բջջաթաղանթներից, բջջակորիզներից և արյան շիճուկից ստացված NADPH օքսիդազների (Nox) մակարդակների և NADPH-կախյալ սուպերօքսիդի գոյացման ու ֆերրի-հեմոգլոբինի վերականգնման ակտիվությունների, ինչպես նաև էրիթրոցիտների և փայծաղի ցիտոզոլներից ստացված ՍՕԴ-ի և կատալազի ակտիվությունների մոտեցում ստուգիչ չափանիշներին:

Ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ ակտիվացված սուպրոլը օժտված է հակաուռուցքային և հակասթրեսային ակտիվությանը և այն կարելի է առաջարկել որպես թերապևտիկ միջոց նախակլինիկական փորձարկումների համար մոդելավորված չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ:

**Antitumor and antistressor effects of suprol injected to
white rats at sarcoma-45**

**M.K. Alexanyan, G.M. Simonyan, R.M. Simonyan, L.N. Arakelyan,
S.S. Alexanyan, M.A. Simonyan**

The antitumor and antistressor effects of activated *in vitro* conditions by the traces of Fe^{+3} ions superoxide producing lipoprotein (suprol) from healthy rats blood serum at sarcoma-45 (S-45) were determined.

After 72h of the inoculation of S-45 cells to the white rats, 120 mkg/ml suprol was injected intraperitoneally four times in each 2 days. After 25 days a reduction of the mass (up to 3,3 times) by the produced O_2^- and of the intracutaneous tumors number (to 3,1 time) was observed. Simultaneously, the levels and NADPH-depending superoxide producing and ferrihemoglobin-reducing activities of the NADPH oxidase (Nox) from erythrocyte membranes, membranes and nucleus of the spleen cells, and from blood serum, as well as the activities of antioxidative ferments (SOD, catalase) from spleen and erythrocyte citosoles under the influence of suprol tended to the norm.

The obtained results indicate, that activated suprol possesses antitumor and antistressor properties and can be offered for the pre-clinical testing at modeled malignant tumors.

Литература

1. *Алексян М.К.* Оптические спектральные характеристики и активности фракции цитохрома b_{558} из клеток ткани аденокарциномы тонкой кишки человека. Вопросы теорет.клин.мед., 2010, т.13, 4, с. 68-70.
2. *Алексян М.К., Галоян К.А., Симонян Г.М. и др.* Повышение NADPH зависимой супероксид-продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активностей изоформы цитохрома b_{558} кислого характера из клеток опухолевой ткани саркомы-37 мышей под влиянием богатого пролином полипептида (БПП-1) *in vitro*. Вопросы теорет.клин.мед., 2010, т.13, 2, с. 54-57.
3. *Симонян М.А., Карапетян А.В., Бабаян М.А., Симонян Р.М.* NADPH содержащая, супероксид-продуцирующая липопротеиновая фракция из сыворотки крови. Выделение, очистка, краткая характеристика и механизм действия. Биохимия, 1996, т.61, 5, с.932-938.
4. *Симонян М.А., Карапетян А.В., Галстян Д.А., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Супероксид-продуцирующий липопротеин как фактор подавления роста опухолей, повышения числа лейкоцитов, ускорения деления клеток в культуре. Биохимия, 1996, т.61, 9, с.1578-1583.
5. *Симонян М.А., Симонян Г.М.* Способ получения металлопротеинов крови. Лицензия изобрет.Армпатента, 341, Ереван, 1997.
6. *Симонян Г.М., Бабаян М.А., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Активация супероксид-продуцирующего липопротеина ионами некоторых переходных металлов *in vitro* и *in vivo*. Биол.ж.Армении, 1999, т.1, 52, с. 18-21.
7. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Способ получения цитохрома b_{558} из эритроцитарных мембран. Лицензия изобрет. Армпатента, N 908. Ереван, 2001.
8. *Симонян Г.М.* Цитохром b_{558} из венозной крови человека при лимфобластическом и миелобластическом лейкозах и изменение баланса между эндогенными уровнями металлопротеинов крови. Мед.наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 2, с. 101-103.
9. *Симонян Г.М., Симонян Р.М., Симонян М.А.* Способ получения цитохрома b_{558} из клеточных компонентов.Лицензия изобретения Армпатента, N 2233А, Ереван, 2008.

10. *Сиракян М.С., Аветисян А.А., Галоян А.А., Симонян М.А.* Антистрессорный эффект пролином богатого полипептида и соединения ВАС-167 при хронической интоксикации крыс ионами кадмия. Мед.наука Армении НАН РА, 2006, т.XLVI, 4, с. 3-6.
11. *Brar S.S., Kennedy T.P., Sturrock A.P. et al.* An NAD(P)H oxidase regulates growth and transcription in melanoma cells. *Am.J.Physiol.Cell Physiol.*, 2002, p. 1212.1224.
12. *Berridge M.V., Tan A.S.* High-capacity redox control at the plasma membrane of mammalian cells: trans-membrane, cell surface and serum NADPH-oxidases. *Antiox.Redox Signal*, 2000, 2(2):231-242.
13. *Deneka E.R.* Morphometric and kinetic analysis of the growth of experimental sarcoma-45 in the presence of Ukrain. *Drugs Exp.Clin.Res.*, 1998, v.24(5-6), p. 281-285.
14. *Ilonen J.K., Räsänen J.V., Sihvo E.I., Knuutila A. et al.* Oxidative stress in non-small lung cancer: role of NADPH oxidase and glutathione. *Acta Oncol.*, 2009, v.48 (7), p.1054-1061.
15. *Ismail-Zade R.S.* Whole body hyperthermia supplemented with urotropin in the treatment of malignant tumors. *Exp.Oncol.*, 2005, v.27(1), p. 61-64.
16. *Karelina I.V.* The impact of standard and autochemotherapy for catecholamine levels in the spleen and thymus of rats with sarcoma -45. *Bull.Exp.Biol.Med.*, 2010, v.150(1),p. 68-70.
17. *Likholat E.A., Reva A.D., Sokolov I.I., Chernaia V.I.* The effect of X-ray radiation and hypoxia on the proteolytic activity of the normal rat spleen and during tumor growth. *Radiobiologiya*, 1991, v.31(1), p. 38-42.
18. *Mzukami Y., Matsubara F., Matsukawa S.* Cytochemical localization of peroxidase and hydrogen-peroxide-producing NADPH-oxidase in thyroid follicular cells of propylthiouracil-treated rats. *Histochemistry*, 1985, v.82(3), p. 263-268.
19. *Oberley L.W.* Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression (Review). *Biomed. Pharmacother.*, 2005, v.59, p.142-148.
20. *Orel V.E., Dzatkovskaya N.N., Romanov A.V., Kozarenko T.M.* The effect of electromagnetic field and local inductive hyperthermia on nonlynear dynamics of the growth of transplanted animal tumors. *Exp.Oncol.*, 2007, v. 29(2), p. 156-158.
21. *Potapnev M.P., Istomin Y.P., Ismail-Zade R.S., Zhavrid E.A.* Enhancement of antitumor response to sarcoma-45 in the rats by combination of whole-body hyperthermia and interleukin-2. *Exp.Oncol.*, 2004, v. 26(1), p. 67-70.
22. *Sharykina N.I., Kudriavtseva I.G., Pavlovskaya G.P.* Mechanism of action of a novel antitumor preparation of chloliden. Effect of RNA synthesis. *Ukr.Biokhim.Zh.*, 2003, v. 75(1), p. 90-97.
23. *Sheiko E.A., Shikhliarova A.I., Kurkina T.A.* Experimental use of low-energy infrared laser radiation to stimulate antitumor effect of cyclophosphamide. *Vopr.Oncol.*, 2004, v. 50(5), p.576-579.
24. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A.* The reduction of ferrihemoglobin by erythrocytes membranes cytochrome b558III at various pathological states in vitro. *Electronic J. of Natural Sci.NAS RA*, 2006, v. 2(7), p.3-19.
25. *Simonyan G.M., Simonyan R.M., Simonyan M.A., Galoyan A.A.* Stimulation of the NADPH depending superoxide-producing and methemoglobin-reducing activities of new isoforms of cytochromes b558 by PRP-1 and GxNH2. *Neurochem.Res.*, 2008, v. 33, p. 1155-1156.
26. *Simonyan G.M., Galoyan K.G., Simonyan R.M., Simonyan M.A., Galoyan A.A.* Proline rich polypeptide (PRP-1) increases the superoxide-producing and ferrihemoglobin-

reducing activities of cytochrome b558 isoforms from human lymphosarcoma tissue cells. *Neurochem.Res.*, 2011, v. 36(5), p. 739-745.

27. *Vignais P.V.* The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2002, v. 59 (9), p.1428-1459.
28. *Younagson C., Nurse C., Yeager H., Curnutte J.T., Vollimer C., Wong V., Cutz E.* Immunocytochemical localization on O_2^- -sensing protein (NADPH oxidase) in chemoreceptor cells. *Microsc.Res.Tech.*, 1997, v. 37(1), p. 101-106.

**Сравнительная оценка влияния растительного препарата
Стевия и омагниченной воды на физиологическое
состояние крыс в процессе формирования
эмоционально-звукового стресса**

**В.Р.Саркисян, Х.О.Нагапетян, Р.А.Арутюнян, В.Т.Варданян,
А.Г.Никогосян, А.М.Бабахянян, Р.Ш.Саркисян**

*Институт физиологии им. акад. Л.А.Орбели НАН РА
Институт проблем гидропоники им. Г.С. Давтяна НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр.Орбели, 22*

Ключевые слова: стевия, омагниченная вода, стресс, дистанционная оценка, физиологическое состояние организма

За последние десятилетия появились многочисленные научные данные об уникальных свойствах стевии (*Stevia rebaudiana Bertoni*). Стевия – многолетний кустарник семейства астровых, родиной которого является Бразилия, Уругвай, Парагвай и Гондурас [1]. Являясь низкокалорийным заменителем сахара, стевия обладает уникальными лечебно-профилактическими и оздоровительными свойствами. Она особенно полезна для людей, страдающих нарушением углеводного обмена, ожирением, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Главные вещества, которые сделали стевию признанной, – это наличие в ее составе стевиозида и рабаудиозида. Стевия обладает диуретическим эффектом, повышает иммунитет, способствует детоксикации организма, нормализует работу желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря и, кроме того, повышает уровень биоэнергетических возможностей организма [2,3].

Вместе с тем сегодня хорошо известно о терапевтическом действии омагниченной воды. После прохождения между магнитными полюсами обычная вода становится биологически активной и обретает замечательные свойства [6]. Эксперименты показали, что при использовании омагниченной воды повышается проницаемость биологических мембран тканевых клеток, снижается количество холестерина в крови и печени, повышается обмен веществ в организме.

Она способствует выделению мелких камней из почек и регулирует артериальное давление [6].

В связи с этим особый интерес представляет вопрос о возможности использования аппаратного комплекса «Биоскоп» [7,8] для сравнительной оценки влияния настоя стевии и омагниченной воды на функциональное состояние организма.

“Биоскоп” разработан в Институте физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА. Как показали многочисленные эксперименты, «Биоскоп» нечувствителен к обычным физическим воздействиям. Однако, если в непосредственной близости от него расположить биологический объект, в его показаниях формируются характерные осцилляции. Сигналы «Биоскопа» дистанционно отражают уровень физиологической активности организма и все параметры, характеризующие состояние его различных иерархических уровней, изначально интегрированы в его показаниях [8].

В данной работе с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» предпринята попытка провести сравнительную оценку влияния настоя стевии и омагниченной воды на физиологическое состояние бодрствующих крыс в норме, во время и после формирования у животных эмоционально-звукового стресса (ЭЗС) [4].

Материал и методы

Проведены 2 серии экспериментов на 8 бодрствующих белых крысах-самцах, массой около 180-220 г. В первой серии экспериментов животным в течение 14 дней для питья давался настой лекарственного растения стевия (*Stevia rebaudiana Bertoni*), изготовленный на основе обычной воды. Во второй серии экспериментов животным в течение 14 дней для питья давалась омагниченная вода. Омагничивание питьевой воды осуществлялось каждый день в течение 3 минут на специальной подставке со встроенным магнитным индуктором [6].

В начале каждого эксперимента проводилась 2-часовая контрольная регистрация функционального состояния животных. После чего в течение 30 минут крысы подвергались ЭЗС. Для формирования ЭЗС озвучивалась одна и та же магнитофонная запись тревожных писков, которая была предварительно сделана при болевом сдавливании задней конечности крысы [4]. После ЭЗС в течение 2 часов продолжалась регистрация постстрессорного состояния животных.

В проведенных экспериментах физиологическое состояние крыс оценивалось с использованием аппаратного комплекса “Биоскоп” на 1 (интактные животные), 7 и 14-й дни исследований.

Конструктивно “Биоскоп” состоит из источника светового излучения, фотоприемника и датчика – стеклянной пластины, покрытой непрозрачным материалом (плотная черная бумага или тонкая непрозрачная пластмасса). Источник излучения (полупроводниковый лазер), стеклянная пластина и фотоприемник полностью изолированы от внешнего света покрывающим материалом и металлическим корпусом [7,8]. Регистрируется суммарная интенсивность внутренней освещенности стеклянной пластины и покрывающего ее материала. После усиления (до 500 раз) сигнал фотоприемника поступает в аналого-цифровой преобразователь и далее в ЭВМ для регистрации. Расчеты показали, что отклонение регистрируемого сигнала от контрольного уровня на 0.05% уже является статистически достоверным при уровне значимости $p < 0.01$. Согласно разработанному пакету программ показания аппаратуры визуализируются на экране дисплея и запоминаются в ЭВМ для последующего анализа.

Чтобы обеспечить неизменность расстояния от животного до датчика “Биоскопа” (10-15 мм), крысы помещались в специально сконструированную камеру, ограничивающую возможность их перемещения [5,8]

(рис. 1).

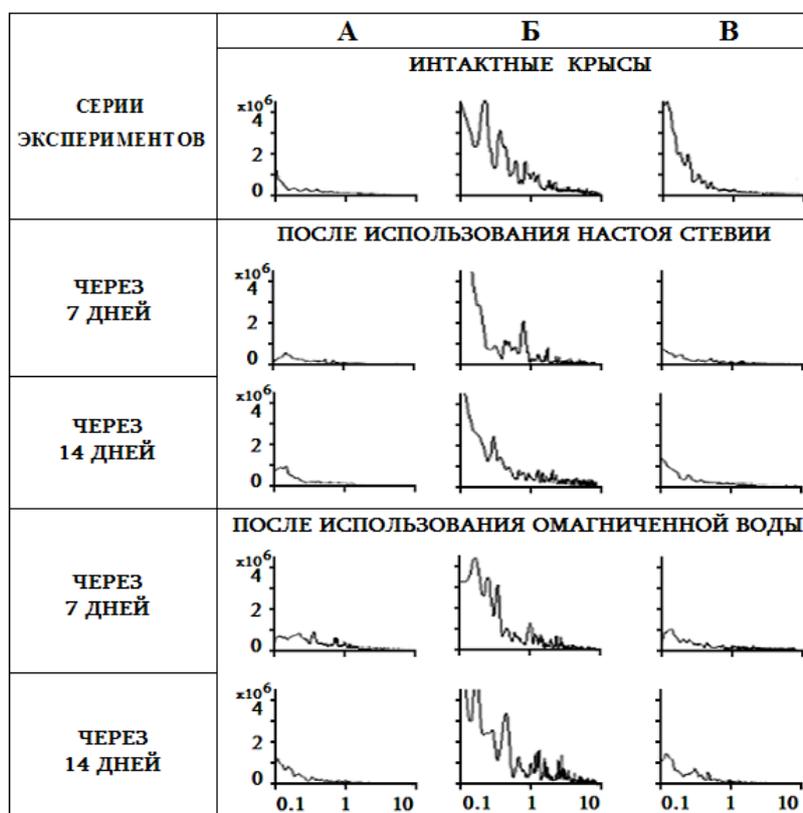


Рис.1. Спектральные распределения сигналов “Биоскопа” в различных сериях экспериментов: А, Б, В – до, во время и после эмоционального звукового стресса соответственно. По оси абсцисс – частота колебаний в логарифмической шкале, по оси ординат – относительная плотность мощности спектрального распределения

Анализ зарегистрированных сигналов осуществлялся с использованием пакета программ «Origin-8». Методом быстрого преобразования Фурье оценивалась плотность спектральной мощности (ПСМ) сигналов “Биоскопа”. Спектральные распределения усреднялись по всем крысам в группах с однотипными экспериментами, сглаживались по 5 точкам и нормировались по значению полной мощности зарегистрированных сигналов. Рассчитывались также усредненные по различным частотным интервалам значения ПСМ сигналов “Биоскопа”.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены распределения ПСМ, усредненные по всем интактным крысам в двух сериях экспериментов, а также усредненные распределения ПСМ для крыс первой и второй серии через 7 и 14 дней после использования настоя стевии и омагниченной воды соответственно. Как видно из рисунка, при формировании ЭЗС для интактных крыс характерно резкое увеличение ПСМ в области частот 0.1-10 кол./мин. После стресса высокий уровень мощности сигналов “Биоскопа” сохраняется в области частот 0.1-0.5 кол./мин, однако в целом наблюдается тенденция возврата сигнала к норме.

На 7-й и 14-й дни после использования как настоя стевии, так и омагниченной воды до формирования ЭЗС в спектральных распределениях “Биоскопа” по сравнению с ПСМ интактных животных существенных изменений не наблюдается. Во время ЭЗС во всех случаях ПСМ резко возрастает. После завершения ЭЗС наблюдается нормализация спектральных распределений и по своему характеру они приближаются к ПСМ интактных крыс до формирования ЭЗС.

Для количественной оценки изменений в спектральных распределениях сигналов “Биоскопа” в различных экспериментальных группах проведенного исследования рассчитывались значения спектральной мощности сигналов “Биоскопа” в области частот 0.1-100 кол./мин (рис. 2).

У интактных животных во время ЭЗС мощность ПСМ по сравнению с нормой возрастает в 8 раз, после ЭЗС она превышает норму в 3 раза. Для крыс, которым в течение 7 или 14 дней в качестве питья давался настой стевии, изготовленный на основе обычной воды, мощность ПСМ во время ЭЗС возрастает в 5,7 и 7,5 раза соответственно. Однако после ЭЗС мощность сигналов практически не отличается от таковой у интактных крыс в норме. В случае использования в качестве питья только омагниченной воды картина другая. Через 7 дней использования омагниченной воды по сравнению с интактными животными в 2 раза возрастает мощность ПСМ до ЭЗС, во время ЭЗС она возрастает в 6 раз, а после ЭЗС возвращается к исходному уровню. Через 14 дней использования омагниченной воды до ЭЗС мощность сигналов практически сохраняется на контрольном уровне, во время ЭЗС она возрастает в 12 раз, а после ЭЗС устанавливается на уровне, в 1.6 раза превышающем контрольный.

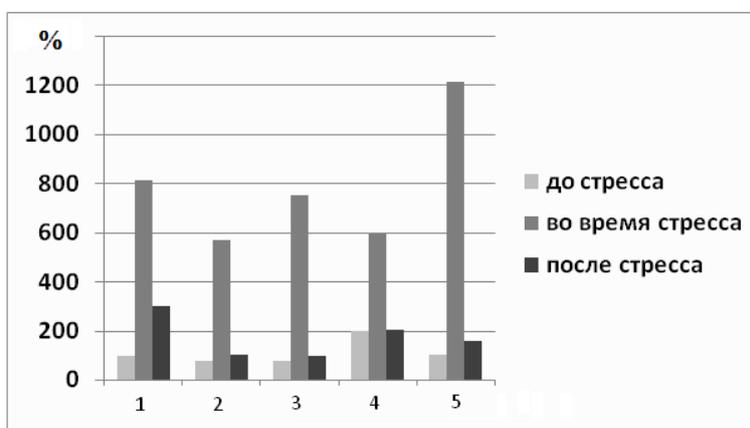


Рис. 2. Процентные значения мощности спектральных распределений сигналов “Биоскопа” в интервале частот от 0,1 до 100 кол./мин: 1 – интактные крысы; 2 и 3 – после 7 и 14 дней использования настоя стевии соответственно; 4 и 5 – после 7 и 14 дней использования омагниченной воды соответственно. За 100% принята мощность спектрального распределения для интактных крыс до стресса

Показания “Биоскопа” отражают интегративное состояние организма и при сравнительной оценке целесообразности использования настоя стевии и омагниченной воды, а также сроков их применения можно исходить из интуитивно понятных критериев – наименьшего отклонения уровня биологической активности организма до формирования стрессорных воздействий, минимальности изменения его состояния во время ЭЗС и максимально полного возвращения к нормальному уровню после стресса. При таком подходе представленные на рис. 2 значения ПСМ в различных экспериментальных условиях с определенностью указывают на наибольшую эффективность именно 7-дневного использования настоя стевии. После его 14-дневного использования отклонение состояния организма во время ЭЗС от нормального уровня выражено сильнее. В случае 7-дневного использования омагниченной воды до- и постстрессорный уровень активности организма повышается в 2 раза, а после 14-дневного использования омагниченной воды наблюдается чрезмерно сильная реакция организма во время ЭЗС.

В ранее проведенном исследовании [5] было сделано предположение, что низкочастотные колебания (0.1-1 кол./мин) сигналов “Биоскопа” отражают выраженность вегетативных процессов жизнедеятельности организма. Осцилляции с частотами в интервале 1-

10 кол./мин связывались с процессами восприятия и эмоциональной оценкой текущего состояния, а высокочастотные колебания (от 10 кол./мин и выше) – с психической деятельностью. На рис. 3 показано распределение ПСМ в указанных спектральных областях сигналов “Биоскопа” для различных серий проведенных

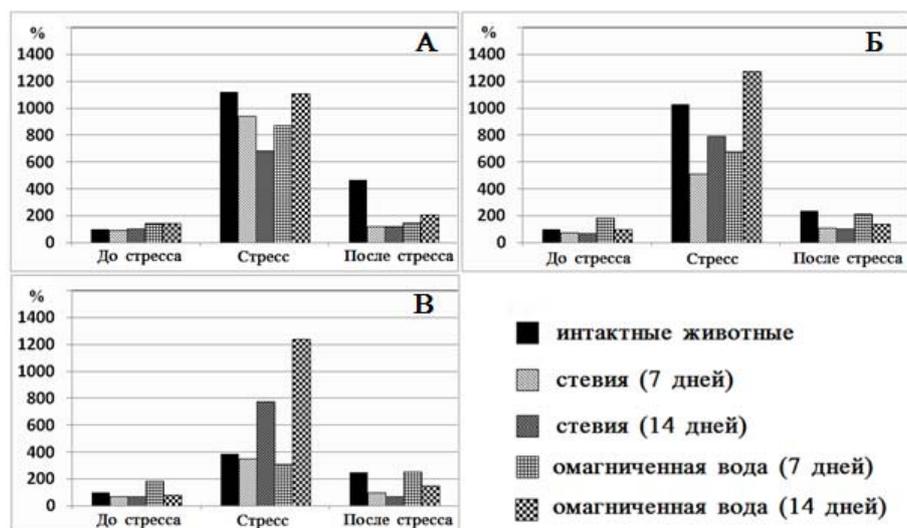


Рис. 3. Процентные значения мощности спектральных распределений сигналов “Биоскопа” в интервалах частот 0.1-1 (А), 1-10 (Б) и 10-100 (В) кол./мин. За 100% принята мощность спектрального распределения для intactных крыс в каждом из частотных интервалов

экспериментов. Согласно полученным данным, у intactных животных во время ЭЗС наблюдается 10-11-кратное увеличение ПСМ, характеризующее уровень вегетативных и эмоциональных процессов жизнедеятельности организма. После стресса ПСМ в области частот 0.1-1 кол./мин более чем в 4 раза, а в других спектральных областях более чем в 2 раза превышает норму. Во время ЭЗС после 7-дневного использования настоя стевии сильнее всего (в 9-10 раз) активизируется вегетативная компонента жизнедеятельности, изменение эмоциональной компоненты в 2 раза меньше, чем это наблюдается для intactных крыс, а ПСМ в области частот 10-100 кол./мин сохраняется на контрольном уровне. После ЭЗС значения ПСМ во всех частотных интервалах возвращаются к дострессорному контрольному уровню. После 14 дней использования настоя стевии до и после ЭЗС во всех частотных интервалах ПСМ в целом остается на дострессорном

контрольном уровне. Вместе с тем во время ЭЗС все компоненты жизнедеятельности организма активизируются примерно в одинаковой степени, а значения соответствующих ПСМ в 7-8 раз превышают контрольный дострессорный уровень.

В случае использования омагниченной воды в биологической активности различных иерархических уровней организма наблюдается аналогичная картина в характере изменения ПСМ сигналов “Биоскопа” в различные сроки его использования. В частности, во время ЭЗС ПСМ сигналов “Биоскопа” на 14-й день во всех частотных интервалах в 11-13 раз превосходит мощность соответствующих сигналов интактных крыс до ЭЗС. Вышеизложенное подтверждает правильность заключения о целесообразности в профилактических целях использования настоя стевии в течение 7 дней. Тем более, что указанные сроки его использования приводят к стабилизации эмоционального состояния организма.

Полученные результаты демонстрируют возможность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» для выявления тонких различий в изменении физиологического состояния организма в условиях лечебного использования настоя стевии и омагниченной воды. Показана возможность оценки оптимальных сроков использования настоя стевии. Можно думать, что уникальная способность аппаратного комплекса «Биоскоп» осуществлять неинвазивную оценку уровня биологической активности организма позволит его использовать в исследованиях с участием людей для определения оптимальных доз и сроков использования фитотерапевтических препаратов, а в последующем и в качестве индивидуального объективного контроля направленности различных оздоровительных процедур.

Поступила 09.12.11

**Բուսաբանությանը Ստեվիայի և մագնիսացված ջրի
համեմատական ազդեցությունն առնետների ֆիզիոլոգիական
վիճակի վրա հուզումաձայնային սթրեսի ձևավորման
ընթացքում**

**Վ.Ռ.Սարգսյան, Խ.Հ.Նահապետյան, Ռ.Ա.Հարությունյան,
Վ.Տ.Վարդանյան, Ա.Գ.Նիկողոսյան, Ա.Մ.Բաբախանյան,
Ռ.Շ.Սարգսյան**

Նոր «Բիոսկոպ» համալիր սարքի կիրառմամբ պարզվել է, որ որպես խմելու ջուր ստեվիայի թուրմի օգտագործումն առավել արդյունավետ է առնետների մոտ սթրեսային իրավիճակներում օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի կայունության պահպանման համար համեմատած մագնիսացված ջրի հետ:

Comparative estimation of influence of the vegetative preparation Stevia and magnetized water on the physiological state of rats at formation of emotional-sound stress

V.R. Sargsyan, Kh.H. Nahapetyan, R.A. Harutyunyan, V.T. Vardanyan,
A.G. Nikogosyan, F.M. Babakhanyan, R.Sh. Sargsyan

With use of a new device «Bioscope» the big expediency of use for infusion drink of stevia tincture in comparison with magnetized water for stabilization of the functional state of organism of rats in conditions of emotional-sound stress is shown.

Литература

1. Биологический энциклопедический словарь. М., 1986.
2. *Ляховкин А.Г., Николаев А.П., Учитель В.Б.* Стевия – медовая трава: растение лекарственное и пищевое. СПб., 1999.
3. *Мартиросян А.* Энциклопедия лекарственных растений и секреты фитотерапии. Ереван, 2010.
4. *Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Матинян Л.А., Арутюнян К.Р., Нурбекян Л.В.* Изменение температуры у молодых и взрослых крыс в условиях воздействия эмоционально-звукового и фиксационного стрессов. Онтогенез, 2001, т. 32, 2, с. 154-156.
5. *Саркисян Р.Ш., Нагапетян Х.О., Саркисян В.Р., Арутюнян Р.А., Вартамян В.Т., Манукян А.М.* Влияние эмоционального стресса на физиологическое состояние бодрствующих крыс в норме и после использования для питья омагниченной воды. Биол. журнал Армении, 2011, т. LXIII, 1, с. 46-50.
6. *Сокольский Ю. М.* Омагниченная вода: правда и вымысел. Л., 1990.
7. *Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sargsyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A.* Systems and Methods For Investigation of Living Systems. United States Patent Application Publication, US 2007/0149866 A1, Pub. Date: Jun. 28, 2007.
8. *Sargsyan R.Sh., Karamyan G.G., Mkrtych N., Avagyan M.N.* Noninvasive Assessment of physiologic state of living systems. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2010, vol. 16, 11, p. 1-8.

**Բնականոն և թրթռահարված առնետների
ենթատեսաթմբի վերտեսողական կորիզի
ակտիվության ուսումնասիրությունը ստորին
անդաստակային կորիզի
էլեկտրական խթանման պայմաններում**

Կ.Վ. Մելքումյան

*Երևանի պետական համալսարանի կենսաբանության ֆակուլտետի
մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյանի փ., 1*

Բանալի բառեր. Էնթատեսաթումբ, վերտեսողական կորիզ, ստորին
անդաստակային կորիզ, թրթռում

Ազգաբնակչությունը պարբերաբար թրթռահարվում է հասարակական տրանսպորտում, կենցաղում: Նորամուծություններից են թրթռահարմամբ նիհարեցնող սարքերը, մանկական խաղալիքները, այսինքն՝ չկա մարդ, ով որևէ տեղ չենթարկվի թրթռահարման: Մարդկանց վրա ցածրահաճախ, անզամ երբեմն աննշան թվացող թրթռահարումը, պարբերաբար ազդելու դեպքում կարող է հանգեցնել գլխուղեղի կառուցվածքագործառական լուրջ փոփոխությունների [5]: Թրթռման ժամանակ գլխուղեղում առաջին դրդվող օղակն անդաստակային կորիզահամալիրն է: Թրթռահարման ժամանակ ի հայտ եկող վեգետատիվ ռեակցիաներն են սրտխառնոցը, սրտխփոցը, գլխապտույտը և այլն: Որպես վեգետատիվ ռեակցիաների կարգավորման բարձրագույն կենտրոն, Էնթատեսաթումբը պետք է որոշակի դեր ունենա թրթռահարման բացասական ազդեցությունը մեղմելու հարցում: Ակադեմիկոս Վ. Ֆանարջյանը համահեղինակների հետ ցույց էր տվել, որ Էնթատեսաթումբը փոխադարձ կապեր ունի միջային և ստորին անդաստակային կորիզների հետ [2]: Կ. Աբբատի և համահեղինակների կողմից բացահայտվել է, որ անդաստակային սթրեսն ակտիվացնում է վերտեսողական կորիզի նյարդաներզատական գործառույթը [3]: Ուստի արդիական է ուսումնասիրել անդաստակա-Էնթատեսաթմբային կապերից հատկապես ստորին անդաստակային կորիզի (ՍՍԿ) և Էնթատեսաթմբի առաջային հատվածի վերտեսողա-

կան կորիզի (ԵՎՏԿ) միջև եղած գործառական կապը՝ տարբեր ժամանակահատվածով թրթռահարման պայմաններում:

Նյութը և մեթոդները

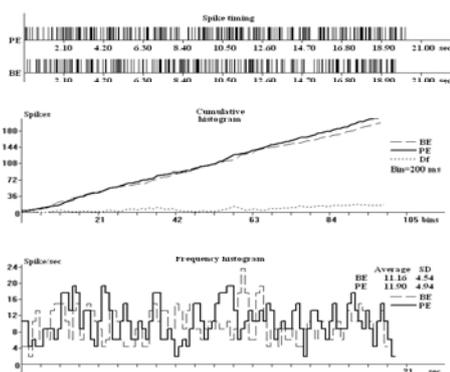
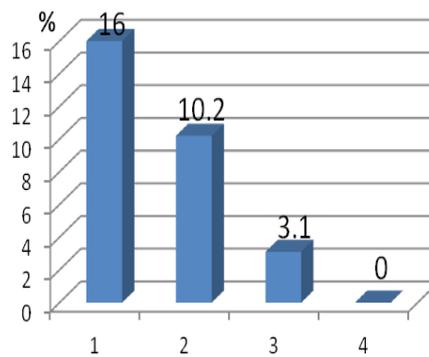
Էլեկտրաֆիզիոլոգիական սուր փորձեր են կատարվել 31 սեռահասուն արու ալբինո առնետների վրա, որոնք ընդգրկվել են 4 խմբերում՝ բնականոն կենդանիներ, 5, 10, 15 օր օրական երկու ժամ, 60 Հց հաճախությամբ, 0.4 մմ տատանասահմանով թրթռահարման ենթարկված կենդանիներ: Կենդանիների անզգայացումը կատարվել է ուրետանի ջրային լուծույթով (1,2գ/կգ)՝ ներորովայնային ներարկմամբ: Նյարդաբջիջների ազդակային ակտիվության արտաբջջային արտածման մեթոդով գրանցվել է ԵՎՏԿ-ի նյարդաարտազատիչ նեյրոնների ազդակային ակտիվությունը նույնակողմային ՄԱԿ-ի բարձր հաճախությամբ էլեկտրական խթանման պայմաններում, որն իրականացվել է երկբևեռ համակենտրոն էլեկտրոդներով՝ 0.5-0.8 մմ միջէլեկտրոդային հեռավորությամբ, 30մկմ եզրային տրամագծով, օգտագործվել են 0,05 մվրկ տևողությամբ, 0,12-0,18 մՎ լարումով ուղղանկյուն հոսանքի զարկեր, որոնք տրվել են 100 Հց հաճախությամբ՝ 1 վայրկյանի ընթացքում: ԵՎՏԿ-ի նյարդաբջիջների ազդակային ակտիվությունն ամեն անգամ գրանցվել է 40 վրկ տևողությամբ՝ սկզբնական 20 վրկ-ն՝ առանց ՄԱԿ-ի խթանման, որից հետո, չընդհատելով ազդակահոսքի գրանցումը, խթանվել է ՄԱԿ-ը, ապա ԵՎՏԿ-ի ազդակային ակտիվության գրանցումը շարունակվել է հաջորդող 20 վայրկյանների ընթացքում ևս: Ընդհանուր առմամբ գրանցվել են 407 նեյրոններ:

ԵՎՏԿ-ի նյարդաբջիջների ազդակային ակտիվության գրանցման համար օգտագործվել է 1-1,5 մկմ ծայրով ապակյա միկրոէլեկտրոդ՝ լցված NaCl-ի 2Մ լուծույթով: Արտածող և գրգռող էլեկտրոդների ճշգրիտ տեղադրման համար օգտագործվել են Պաքսինուսի և Վաթսոնի կոորդինատները՝ ԵՎՏԿ-ի համար՝ F-1.3մմ, L-1.6-2մմ, V-9.4-9.6մմ, ՄԱԿ-ի համար՝ F-11.5մմ, L-2մմ և V-7.6 մմ [6]:

Համակարգչային հատուկ ծրագրով կատարվել է *on-line* էլեկտրաֆիզիոլոգիական գրանցում՝ ազդակների գրանցման տատանասահմանի եզրը ընտրելու հնարավորությամբ: Մինչ գրգիռը, գրգռի պահին և գրգռից հետո գրանցված ազդակահոսքը ծրագրի կողմից ենթարկվել է համակարգչային բազմամակարդակ մաթեմատիկական վերլուծման՝ ըստ միջազդակային ժամանակահատվածների:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

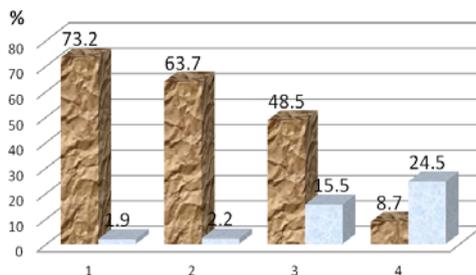
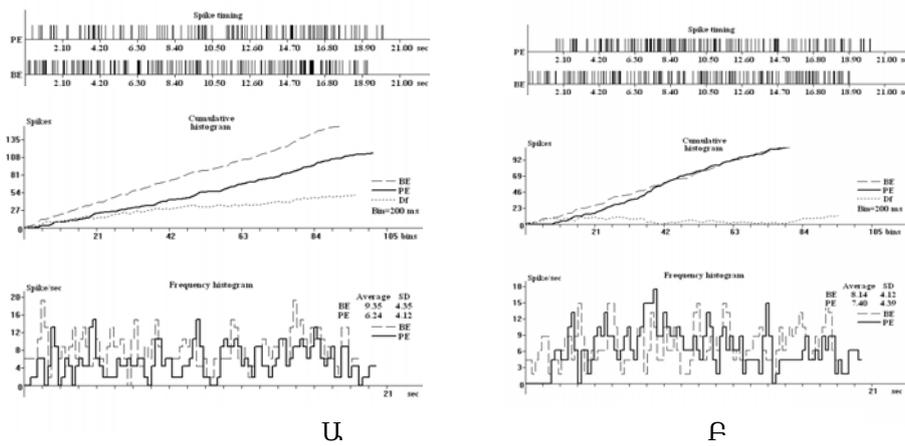
Կատարված փորձերի արդյունքների ամփոփումը ցույց տվեց, որ ՄԱԿ-ի էլեկտրական բարձր հաճախությամբ խթանման պայմաններում ԵՎՏԿ-ի նյարդաներզատիչ բջիջների պատասխաններում բնականոն կենդանիների մոտ գրանցվել է 16% ոչ առեակտիվություն՝ ԵՎՏԿ-ի ազդակահոսքը ՄԱԿ-ի խթանումից առաջ և հետո դրսևորվում է գրեթե նույն ռիթմով: Փորձարարական խմբերում թրթռման տևողության ավելացմանը զուգահեռ նվազում է գրանցվող առեակտիվ նեյրոնների քանակը. 5 օր թրթռահարված կենդանիների մոտ այն կազմում է 10,2%, 10 օր թրթռահարման ենթարկված կենդանիների մոտ՝ 3,1%, իսկ 15 օր թրթռման ենթարկված կենդանիների խմբում առեակտիվ նեյրոններ ընդհանրապես չեն հայտնաբերվել: Դա վկայում է այն մասին, որ ընդհանուր-մարմնական թրթռահարումն ակտիվացնում է անդաստակա-ենթատեսաթմբային կապը: Առեակտիվ վարքագիծ դրսևորած նյարդաբջիջները չեն ենթարկվել հետագա վերլուծությանը (աղ., նկ.1):



Նկար 1. ԵՎՏԿ-ի ՄԱԿ-ի էլեկտրական խթանման նկատմամբ առեակտիվ նեյրոնների ժամանակային, կուտակային և միջին հաճախային

գծապատկերները(ձախից) և նրանց քանակական բաշխվածությունը փորձարարական խմբերում (աջից). 1- բնականոն, 2,3,4 – 5,10,15 օր թրթռահարված կենդանիների ցուցանիշներ

Բնականոն պայմաններում հետազոտված ռեակտիվ նեյրոնների ճնշող մեծամասնության մոտ (73,2%) ազդակահոսքը ընկճվել է ստորին անդաստակային կորիզի խթանումից հետո, ընդ որում, գերակշռել է հետտետանիկ ընկճումը, այսինքն խթանումից հետո ազդակահոսքը դանդաղել է խթանմանը հաջորդող գրանցման ողջ ժամանակահատվածում: Այսպիսի պատասխանները թրթռահարման տևողության ավելացմանը զուգահեռ նվազել են: Փոխարենը կանոնավոր ձևով ավելացել են տետանիկ ընկճման դրսևորումները, որոնք 15 օր թրթռահարված կենդանիների ԵՎՏԿ-ում 12 անգամ գերազանցել են բնականոն կենդանիների գրանցված քանակը (նկ.2):



- հետտետանիկ ընկճում
 - տետանիկ ընկճում
- 1-բնականոն կենդանիներ,
2,3,4 – 5, 10, 15 օր
թրթռահարված կենդանիներ

Նկար 2. ԵՎՏԿ-ի ՄԱԿ-ի էլեկտրական խթանմանը հետտետանիկ(Ա) և տետանիկ (Բ) ընկճումով պատասխանող նեյրոնների ժամանակային,

կուտակային և միջին հաճախային գծապատկերները (վերևից) ու նրանց քանակական բաշխվածությունը փորձարարական խմբերում (ձախից)

Վերջինս վկայում է, որ թրթռահարման արդյունքում գործառական հիմնական վիճակի են անցնում ՍԱԿ-ի և ԵՎՏԿ-ի նեյրոնների միջև առկա ուղիղ կապերը, իսկ ենթակեղևային այլ գոյացություններով միջնորդավորված կապերը սկսում են երկրորդական դեր խաղալ: Սրա հնարավոր պատճառներից մեկը կարող է լինել ենթատեսաթումբ-մակուղեղ-ադրենալային համակարգի ակտիվացումը՝ որպես օրգանիզմի հակասթրեսային պաշտպանական մեխանիզմ, քանի որ թրթռահարումը սթրեսածին գործոն է [1]: Արդյունքում ենթատեսաթմբի առաջային բաժնի հարփորոքային կորիզը սկսում է ակտիվանալ՝ ադրենոկորտիկոտրոպ հորմոնի սինթեզը խթանելու համար, ինչի հետևանքով երկրորդաբար ակտիվանում են նաև ԵՎՏԿ-ի նյարդաբջիջները [4]:

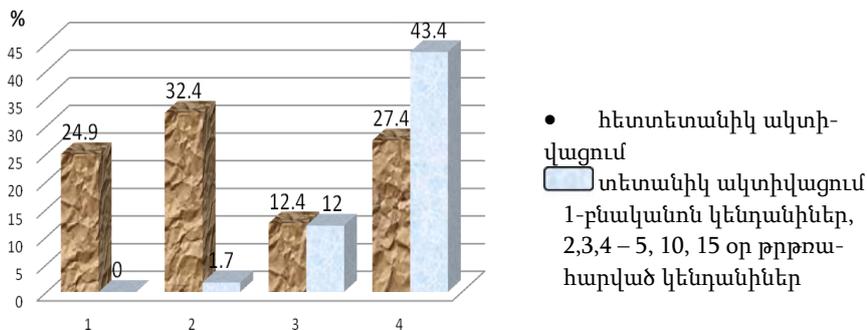
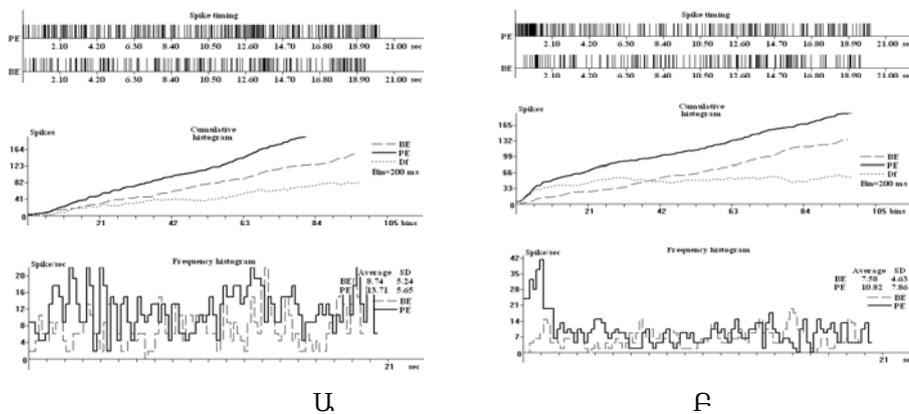
Աղյուսակ

Ստորին անդաստակային կորիզի էլեկտրական բարձրահաճախ խթանմանը վերտեստղական կորիզի ռեակցիաների տոկոսային բաշխվածությունը բնականոն և տարբեր ժամկետներով թրթռահարված կենդանիների մոտ

Ցուցանիշ	Բնականոն կենդանիներ, %	Թրթռահարված կենդանիներ, %		
		5 օր	10 օր	15 օր
Հետտեսանիկ ընկճում	73,2	63,7	48,5	8,7
Տետանիկ ընկճում	1,9	2,2	15,5	24,5
Հետտեսանիկ ակտիվացում	24,9	32,4	12,4	27,4
Տետանիկ ակտիվացում	0	1,7	12	43,4

Առավել արտահայտված փոփոխություններ են նկատվել ՍԱԿ-ի էլեկտրական խթանմանն ի պատասխան ԵՎՏԿ-ի ակտիվացող նյարդաբջիջների քանակական վերլուծության ժամանակ: Եթե հետտեսանիկ ակտիվացման քանակական ցուցանիշները թրթռահարման ազդեցությամբ էական փոփոխություններ չեն կրել, ապա դրան հակառակ, տետանիկ ակտիվացմամբ պատասխաններ, որոնք ընհանրապես

բնականոն կենդանիների մոտ չեն գրանցվել, սկսել են նկատվել թրթռահարման արդեն իսկ 5-րդ օրը, իսկ 15 օր թրթռահարված առնետների ԵՎՏԿ-ի նյարդաբջիջների պատասխաններում տետանիկ ակտիվացումը եղել է ամենահաճախ գրանցված դրսևորումը (43,4%) (նկ.3): Այս փոփոխությունները ևս վկայում են, որ կարգավորման մեխանիզմներում գերակշռող դեր են ստանձնում ստորին անդաստակա-վերտեռոդական ուղիղ կապերը, քանի որ տետանիկ ակտիվացումը խիստ արտահայտված է ՄԱԿ-ի էլեկտրական խթանման վայրկյանի սկզբնական հատվածում:



Նկար 3. ԵՎՏԿ-ի ՄԱԿ-ի էլեկտրական խթանմանը հետտետանիկ(U) և տետանիկ (Բ) ակտիվացմամբ պատասխանող նեյրոնների ժամանակային, կուտակային և միջին հաճախային գծապատկերները (վերևից) և նրանց քանակական բաշխվածությունը փորձարարական խմբերում (ձախից)

Այս պայմաններում հնարավոր է, նաև մեծ դեր ունի գեների էքսպրեսիան: Հայտնի է, որ անդաստակային սթրեսը խթանում է որոշակի գեների էքսպրեսիան, որոնք պատասխանատու են ենթատե-

սաթմբի՝ մասնավորապես՝ նրա վերտեսողական կորիզի նյարդային ակտիվության բարձրացման համար [3]: Ստացված տվյալները վկայում են, որ տետանիկ ընկճումով և տետանիկ ակտիվացումով ԵՎՏԿ-ը սկսում է արգելակել թրթռահարման արդյունքում գերակտիվ վիճակում հայտնված ՄԱԿ-ի ակտիվությունը, քանի որ ենթատեսաթմբում կան անդաստակային համակարգն ինչպես արգելակող, այնպես էլ խթանող օջախներ [7]:

Поступила 12.06.12

Изучение активности нейронов гипоталамического супраоптического ядра при электрической стимуляции нижнего вестибулярного ядра в норме и после вибрационного воздействия у крыс

К.В. Мелкумян

На крысах альбино изучена функциональная активность между нейронами нижнего вестибулярного и гипоталамического супраоптического ядер в норме и после 5, 10 и 15-дневного вибрационного воздействия (ежедневно по 2 часа). С помощью специальной компьютерной программы была зарегистрирована и проанализирована импульсная активность нейронов супраоптического ядра до, во время и после электрической стимуляции одностороннего нижнего вестибулярного ядра. Установлено, что вибрация приводит к активации данной вестибуло-гипоталамической связи, о чем свидетельствует уменьшение количества ареактивных нейронов с увеличением срока воздействия вибрации. Показано также, что под воздействием вибрации в нейронах супраоптического ядра развиваются тетанические ответы, которые отсутствовали в норме. Это доказывает, что вибрация активирует прямые вестибуло-гипоталамические связи, в результате чего супраоптическое ядро начинает тормозить нейроны нижнего вестибулярного ядра, которые после вибрации оказались в гиперактивном положении.

The study of neuronal activity of the hypothalamic supraoptic nucleus with electrical stimulation of the spinal vestibular nucleus in norm and after vibration in rats

K.V. Melkumyan

Functional activity between spinal vestibular and hypothalamic supraoptic nuclei was studied in normal conditions and after 5, 10 and 15-day (daily for 2 hours) vibration exposure in albino rats. The impulse activity from the neurons of supraoptic nucleus was registered and analyzed by means of a special computer program before, during and after electrical stimulation of the ipsilateral spinal vestibular nucleus. It was found that

vibration leads to the activation of the vestibulo-hypothalamic connections, as it is evidenced by the decrease in the number of neurons with an increase in areactive term exposure to vibration. It is shown also that the effect of vibration in the neurons of the supraoptic nucleus develop tetanic responses that were not observed in norm. This proves that vibration activates the direct vestibulo-hypothalamic projections, so supraoptic nucleus begins to slow down the spinal vestibular nucleus, which was in super active state after vibration.

Գրականություն

1. *Минасян С.М. и др.* Роль вестибулярных ядер продолговатого мозга в механизме центрального взаимодействия лабиринтной и экстралабиринтной афферентных систем в условиях воздействия вибрации. Авиакосм. и экол. медицина, 1994, т. 28, 5, с. 41-47.
2. *Փанарджян В.В.* Избранные главы нейрофизиологии. Ереван, 2002.
3. *Abbate C., Micali E., Giorgianni C. et al.* Affective correlates of occupational exposure to whole-body vibration. A case-control study. J. Psychother. Psychosom., 2004 Nov-Dec; 73(6): p. 375-379.
4. *Bao A.M., Meynen G., Swaab D.F.* The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. Brain Research Reviews, 2007, 2(4), p. 11-15.
5. *Neil P.M. Todd, Sally M. Rosengren, James G. Colebatch* A uricular origin of frequency tuning to low-frequency vibration in the human vestibular system. Neuroscience Letters, 2009 451, p. 175-180.
6. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier, Acad. Press, 5th ed., 2005.
7. *Rhines R., Magoun H. W.* Brain stem facilitation of cortical responses, J. Neurophysiology, 1946, 9.

Влияние паратиреоидного гормона на сократительную способность изолированной аорты крыс

А.В. Минасян

*Кафедра нормальной физиологии ЕГМУ им. М. Гераци,
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, гиперкальциемия, аорта, гладкомышечные клетки, адреналин, папаверин, сокращение, расслабление

В последние годы особое внимание привлекают нарушения кальциевого обмена, рассматриваемого в качестве фактора риска в патогенезе различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Накопилось немало данных, свидетельствующих о различных гемодинамических сдвигах в условиях гипо- и гиперкальциемических состояний, вызванных нарушением в гормональной системе регуляции кальциевого метаболизма [3]. Согласно имеющимся данным [9, 11], паратиреоидный гормон (ПТГ) – один из основных регуляторов кальций - фосфорного обмена – влияет на характер работы сердца, периферическое сопротивление сосудов, величину артериального давления. Показано, что под влиянием ПТГ происходит усиление и учащение сердечной деятельности [5], расширение периферических сосудов и понижение артериального давления [8]. Однако имеются противоречивые данные о том, что гиперпаратиреоз ассоциируется с артериальной гипертензией и ПТГ включается в патогенетические механизмы развития гипертензии [7]. Эти исследования, свидетельствующие о взаимосвязи в деятельности кальцийрегулирующей и сердечно-сосудистой систем, не позволяют судить о сократительной активности сосудов и механизмах, лежащих в ее основе в условиях различных функциональных состояний гормональной системы регуляции кальциевого метаболизма. Между тем именно состоянием сосудистой системы и, в частности, ее миогенного звена функционирования определяется характер конечных системных гемодинамических реакций в тех или иных условиях. Исходя из этого, а также ключевой роли ионов кальция в процессе электромеханического

сопряжения, лежащего в основе сокращения и расслабления мышц, мы задались целью исследовать состояние сократительной способности изолированной аорты под действием ПТГ.

Материал и методы

Исследования проводились на 34 белых беспородных крысах-самцах, массой 150-200 г. Под эфирным наркозом крыс декапитировали и под контролем уровня общего, ионизированного кальция и фосфора в крови в условиях *in vitro* изучали сократительную способность изолированных колец аорты методом изолированных органов [1]. Аорту (взятую из грудных и абдоминальных частей) после изолирования и очистки от окружающих тканей, делили на кольца, шириной 2 мм. В исследованиях использовались шесть изолированных колец, соединенных платиновыми скобами. Длина исследуемых колец аорты составляла около 1.2 см, а исходная нагрузка на препарат – 0.6 - 0.8 г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрированный карбогеном нормокальциемический буферный раствор Кребса-Хенселейта, имеющий при $t=37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}=7.38-7.42$ следующий состав: NaCl–6.89 г, KCl–335 мг, CaCl_2 –277 мг, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ –246 мг, KH_2PO_4 –136 мг, NaHCO_3 –2.1 г, глюкоза –1.08 г (в 1 л *aqua dest*).

Регистрировалась изотоническая сократительная способность изолированных аортальных колец, полученных от животных контрольной группы ($n=17$) на приборе "Isotonische Messeinrichtung" (Germany). Сокращения изолированных колец аорты вызывали адреналином (10^{-5}M), для расслабления использовали папаверин (10^{-4}M), в пересчете на инкубационную среду. Выбор доз этих веществ определялся имеющимися литературными данными, в которых они использовались. Препараты, полученные от опытной группы крыс ($n=17$) изучались под действием тех же препаратов после предварительного добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10}M). Амплитуда (сила) сокращения препаратов, в ответ на введение адреналина, оценивалась в абсолютных величинах (см) от исходного нулевого уровня, а эффект расслабляющего действия папаверина – по выраженному в процентах уменьшению амплитуды вызванного адреналином максимального сокращения, принимаемого за 100%. Длительность сокращения и расслабления оценивалась в минутах [1], при скорости протяжки ленты самописца 0.75 см/мин. Сравнивались

показатели сократительной и расслабляющей способности аортальных колец, взятых у здоровых крыс без и с добавлением в среду ПТГ. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$ (Standard Error). Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что на фоне добавления ПТГ (10^{-10} М) наблюдается достоверное снижение индуцированной адреналином сократительной способности колец аорты по сравнению с интактными животными. Так, если в контроле амплитуда сокращения в среднем составляла 15.6 ± 0.74 см, то у животных под действием ПТГ она уменьшалась до 4.65 ± 0.57 см ($p < 0.05$) (рис.1).

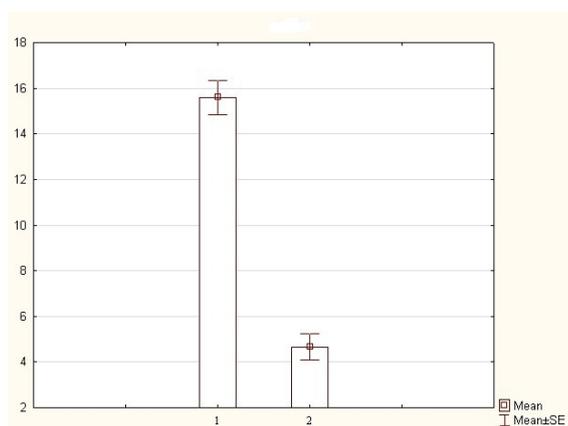


Рис. 1. Усредненные показатели амплитуды индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения аортальных колец интактных крыс до (1) и после (2) добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10} М)

Как уже отмечалось, в ходе опыта производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности. Результаты опытов свидетельствуют о том, что под действием ПТГ эффект расслабления аортальных колец, индуцированный папаверином, более выражен. Амплитуда расслабления сосуда на фоне ПТГ составляла 89 ± 7 % против 76 ± 4 % в контроле, $p < 0.05$ (рис.2).

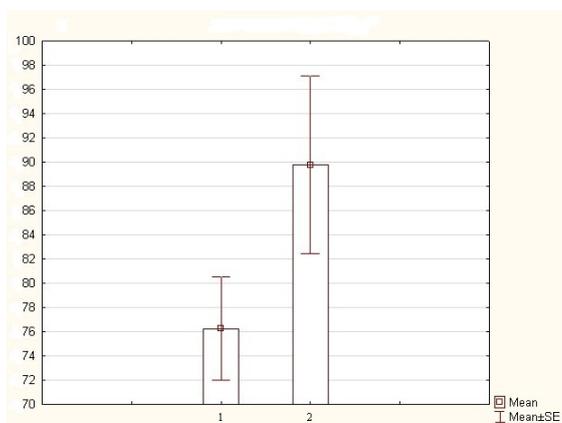


Рис. 2. Усредненные показатели амплитуды индуцированного папаверином (10^{-4} M) расслабления аортальных колец у intactных крыс до (1) и после (2) добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10} M)

Вместе с тем наблюдалось удлинение сократительных эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина до 15.88 ± 1.23 мин против 13.8 ± 1.58 мин в контроле ($p > 0.05$) и укорочение расслабительных эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение папаверина до 14.12 ± 1.15 мин против 16.76 ± 1.35 мин в контроле ($p < 0.05$) (рис. 3).

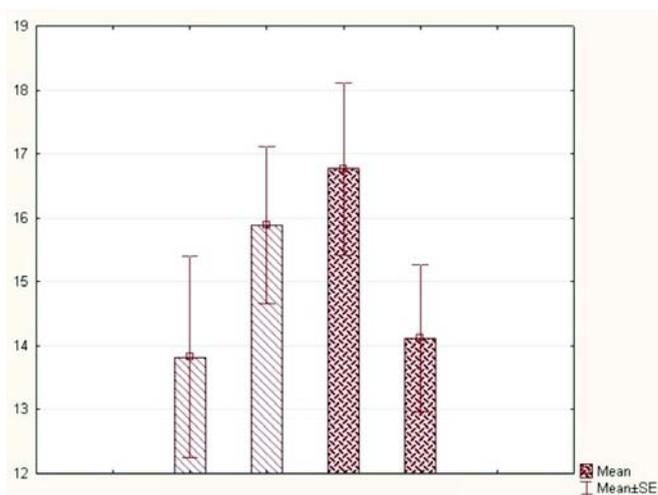


Рис. 3. Усредненные показатели длительности индуцированного адреналином (10^{-5} M) сокращения (светлые столбики) и папаверином (10^{-4} M) расслабления

(темные столбики) изолированных аортальных колец у интактных крыс до (1) и после (2) добавления в среду ПТГ (10^{-10} М)

Таким образом, на фоне добавления ПТГ в перфузионный раствор наблюдается снижение сократительной способности колец аорты и повышение эффекта расслабления в ответ на введение адреналина и папаверина. Взаимосвязь между функциональной активностью сосудистой стенки и уровнем кальция очевидна и доказана многими исследователями [3, 11]. Ранее Д. Н. Худавердяном и Ю. Я. Чурсиной [3] было установлено, что в условиях функционирования целостного организма эндогенный ПТГ выполняет роль специфического модулятора сосудистого тонуса и предохраняет сосуд от чрезмерных вазоконстрикторных реакций в ответ на действие избыточных концентраций вазоактивных агентов (например, при стрессе) [2]. Результаты наших исследований созвучны данным и других авторов, где показано понижение сократительной активности изолированного сосудистого сегмента, вызванной рядом сократительных агентов (КСI, норадреналин, аргинин-вазопрессин), под влиянием надпороговых концентраций ПТГ [10].

Установленный нами эффект, по-видимому, связан с тем, что в условиях изолированного сосуда ПТГ действует на специфические рецепторы в стенке сосудов (ПТГ_{р-1} и ПТГ_{р-2}), которые связаны с G-протеином (как с G_q, так и G_s), поэтому, в зависимости от концентраций ПТГ может вызывать противоположные эффекты – вазоконстрикцию или вазодилатацию.

Воздействуя на ПТГ_{р-2}, которые связаны с G_s-протеином, ПТГ увеличивает содержание цАМФ в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, тем самым способствуя блокированию входа кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа [8]. Этим, возможно, и объясняется установленное нами понижение сократительной способности аорты. То есть ПТГ при его экзогенном применении может привести к закрытию части каналов L-типа, ответственных за формирование исходного сосудистого тонуса, и тем самым – к расслаблению сосуда или ограничению степени сократительной вазомоторной реакции в ответ на действие адреналина. Каков механизм этого феномена – на данном этапе исследования трудно сказать. Возможно, вазорелаксация связана с блокированием ПТГ-зависимых хеморецепторов повышенными концентрациями ПТГ, так как существует мнение, что часть медленных кальциевых каналов (как и быстрых) находится под двойным контролем – и мембранного потенциала, и хеморецепторов [4].

Есть также данные о том, что ПТГ усиливает продукцию сосудорасширяющего вещества – NO (активирует NO синтазу, NOS). И вполне допустимо, что при добавлении ПТГ в перфузионный раствор, сократительные эффекты лоскута аорты подавляются, а расслабляющие – становятся более выраженными [6].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что реактивность гладкомышечных элементов стенки аорты (а возможно, и других сосудов) под действием ПТГ изменяется, что проявляется ее относительно слабой сократительной и более выраженной расслабительной реакцией в ответ на действие адреналина и папаверина соответственно. Дальнейшие исследования с применением фармакологического (блокаторного) анализа позволят выяснить характер ответных реакций сосудистой системы животных при гиперпаратиреозе, что даст возможность определить, насколько эти процессы являются кальцийзависимыми.

Поступила 25.01.12

Պարաթիրեոիդ հորմոնի ազդեցությունը առնետների մեկուսացված աորտայի կծկողական ակտիվության վրա

Ա.Վ. Մինասյան

Օգտագործելով մեկուսացված օրգանների մեթոդը *in vitro* պայմաններում հետազոտվել է առնետների մեկուսացված աորտայի օղակների կծկողական ակտիվությունը մինչև և պարաթիրեոիդ հորմոն (ՊԹՀ) ավելացնելուց հետո: Արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ, ի պատասխան ինկուբացիոն միջավայր ադրենալինի ($10^{-5}M$) և պապավերինի ($10^{-4}M$) ներմուծման, ՊԹՀ ավելացնելուց հետո առնետների աորտայի օղակներում տեղի է ունենում կծկման էֆեկտների հավաստի նվազում, թուլացման էֆեկտների զգալի արտահայտվածություն, ինչպես նաև, համապատասխանաբար, կծկման և թուլացման տևողության կարճացում և երկարեցում՝ ի համեմատ մինչև ՊԹՀ ավելացնելը: Քննարկվում են բացահայտված էֆեկտների հնարավոր մեխանիզմները՝ հետազայում նախատեսելով կատարել ֆարմակոլոգիական վերլուծություն կալցիում շրջափակիչների կիրառմամբ:

The parathyroid hormone influence on the contractile activity of the isolated rat aorta

A.V. Minasyan

The contractile ability of the isolated rat aorta was studied in vitro before and after PTH application using the isolated organs method. Results show that in incubation media with addition of adrenaline (10^{-5} M) and papaverin (10^{-4} M) after PTH application in rat aorta take place the following: weakening of contractions and pronounced relaxation periods as well as increase in contractions duration and shortened relaxation, in comparison with the control media without PTH addition. The possible mechanisms of discovered effects are discussed.

Литература

1. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983, с. 158-161.
2. Слепушкин В. Д., Лишманов Ю. Б., Золотов Г. К., Прум И. А. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса. Успехи физиол. наук, 1985, 16 (4), с. 106-118.
3. Худавердян Д. Н., Чурсина Ю. Я. Паратиреоидный гормон – эндогенный модулятор функциональной активности сосуда. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 1996, 82 (4), с. 102-107.
4. Шуба М.ф. Пути и механизмы трансмембранного входа в гладкомышечные клетки ионов кальция, участвующих в активации сокращения. Физиол. журн. СССР, 1981, 27 (4), с. 533-541.
5. Allen Nichols Actions of Parathyroid Hormone in the Cardiovascular System. Galveston J. Blood Vessels, 1987, vol. 24, p. 120-124.
6. Boulebda N., Gairard A. Characterization of endothelium-derived relaxing factor involvement in the potentiating effect of parathyroidectomy on norepinephrine-induced rat aortic contraction. France, J. Fundam. Clin. Pharmacol., 1994, vol. 1, p. 43-53.
7. Brickman A.S., Nyby M.D. Parathyroid disease and hypertension. In: Laragh J.H., Brenner B.M. editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 1985, p.2263- 2279.
8. Klaus-Dieter Schluter and Hans Michael Piper Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Oxford J., 1998, vol. 37, p. 34-41.
9. Rolf Jorde, Johan Sundsfjord, Egil Haug, Kaare H. Bonaa Relation between low calcium intake, parathyroid hormone and blood pressure. J. Hypertension, 2000, 35, p. 151-154.
10. Pang P. K. T., Yang M. C. M., Shew R., Tenner T. I. The vasorelaxant action of parathyroid hormone fragments of isolated rat tail artery. Blood Vessels, 1985, 22 (1), p. 57-64..
11. Simonetti G., Mohaupt M. Calcium and blood pressure. J. Ther. Umsch., 2007, vol. 5, p. 249-252.

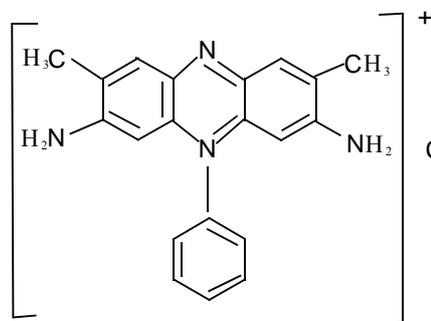
Определение оксациллина в лекарственных препаратах основными красителями различных классов экстракционно-абсорбциометрическим методом

Н. О. Геокчян

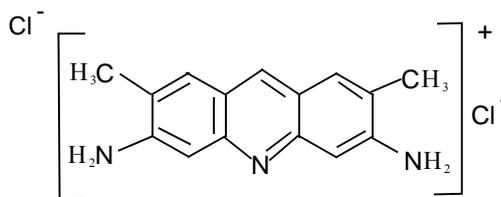
Кафедра аналитической химии ЕГУ
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Ключевые слова: экстракция, абсорбциометрия, основные красители, сафранин “Т”, акридиновый желтый, родамин 6Ж, фуксин

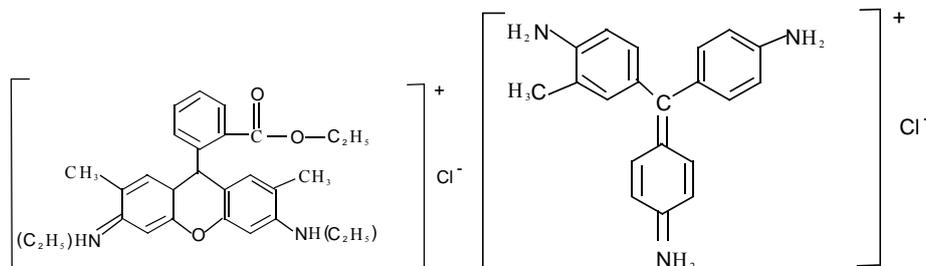
Для определения микрограммовых количеств оксациллина (натриевая соль) ранее нами были применены основные красители различных классов: диазинового – сафранин “Т” [2], акридинового – акридиновый желтый [3], родаминового – родамин 6Ж (R6Ж) [4] и трифенилметанового – фуксин [5,6] рядов.



Сафранин “Т”



Акридиновый желтый



Родамин 6Ж

Фуксин

Как видно из приведенных формул реагентов-красителей, первый и второй реагенты, содержат в своей внутренней структуре гетероатомы в бензольных кольцах – у сафранина “Т” два атома азота, а у акридинового желтого – один атом азота. Третий и четвертый реагенты-красители представляют другой ряд основных органических красителей.

Все четыре реагента-красителя применялись для этой цели впервые. Предварительными опытами, проведенными нами, было установлено, что анион оксациллина (натриевая соль) с катионами реагента-красителя образуют новое соединение под названием ионный ассоциат (ИА). С этими реагентами-красителями мы разработали новые эффективные, надежные, экспрессные, избирательные, высокочувствительные экстракционно-абсорбциометрические методы для количественного определения оксациллина в лекарственных препаратах.

В настоящем сообщении приведена сравнительная характеристика разработанных нами методик с использованием аналитических параметров, полученных ИА, разработанных этим методом.

Полученные данные приведены в таблице.

Материал и методы

Запасный раствор оксациллина (натриевая соль) готовили растворением точной навески препарата производства фирмы “Киев медпрепарат” (Украина) в дистиллированной воде. Рабочие растворы оксациллина готовили ежедневно соответствующим разбавлением исходного запасного раствора. Водные растворы реагентов-красителей готовили растворением точной навески красителей (квалификация ч.д.а.) в дистиллированной воде и отфильтровывали.

Органические растворители (квалификации х.ч. и ч.д.а.) использовались без дополнительной очистки. Равновесные значения рН водных фаз контролировали при помощи рН-метра рН-121. Оптическую плотность (ОП) водных растворов и органических экстрактов измеряли спектрофотометром СФ-16. Экстракцию проводили в делительных воронках объемом 50 мл. Экстракционное равновесие достигается в течение одной минуты. Полученные результаты приведены в таблице.

Таблица

Характеристика реагентов-красителей и их соединений с оксациллин-ионом
(основные экспериментальные данные по экстракционно-абсорбциометрическому определению оксациллина)

Реагент	Экстрагент	λ_{\max} экст- ракта, нм	Оптималь- ная кислот- ность	Концент- рация красителя	Подчин- яемость закону Бера, мкг/10 мл	Мол. коэф- фициент поглоще- ния $\epsilon_{\lambda_{\max}}$, л·моль ⁻¹ · см ⁻¹
Сафрани н “Т”	хлоро- форм- этанол, 4:1	520	рН 5,8	0,05% (1,8–2,0) мл	3,3–150	$3,3 \cdot 10^4$
Акриди- новый желтый	дихлор- этан	450	рН 5,8	0,1% (1,6–2,0) мл	1,2–24,0	$9,0 \cdot 10^3$
Родамин 6Ж	дихлор- этан- четырёх- хло- ристый углерод, 1:1	525	рН 5,6–5,8	0,025% (1,0–1,4) мл	5,0–150	$7 \cdot 10^4$
Фуксин	дихлор- этан	540	рН 5,7– 5,8	0,05% (1,0–1,4) мл	10–180	$1,8 \cdot 10^4$

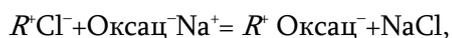
Результаты и обсуждение

Из таблицы следует, что все исследованные реагенты-красители оказались реакционноспособными по отношению к оксациллин-аниону в слабокислой среде, образуя новое соединение типа ИА.

Были сняты спектры поглощения органических экстрактов образующегося ИА и “холостых”, а также водных растворов красителей. Во всех трех случаях для четырех красителей максимумы поглощения наблюдаются отдельно (λ_{\max}) при одной и той же длине волны соответственно (таблица).

При сопоставлении спектров поглощения водных растворов красителей со спектрами их экстрактов четко видно, что в образовании ИА принимает участие однопротонированная форма красителя. Это хорошо согласуется с теорией экстракционных процессов, поскольку состав всех изученных ИА равен 1:1, т.е. стехиометрическое соотношение оксациллин иона к катионам красителя равно 1:1, что было установлено методом прямой линии Асмуса [1].

Таким образом, реакция взаимодействия и образование ИА идет по уравнению



где R^+Cl^- – молекулы реагентов-красителей, а Оксац^-Na^+ – молекула натриевой соли препарата оксициллина.

При установлении оптимальной кислотности водной фазы опыты проводили в широком интервале водной фазы от pH 1,0–5,0 и 0,25–1,0 моль/л по HCl, а также pH 5,6–5,8 в дистиллированной воде, при которой наблюдается максимальное извлечение ИА и значение ОП экстрактов ИА.

Исходя из практических целей, оптимальная кислотность водной фазы была принята pH 5,6–5,8 по дистиллированной воде (таблица).

Таким образом, установлено, что все исследованные реагенты-красители оказались реакционноспособными по отношению к оксациллин-

аниону в слабокислой среде. Это хорошо согласуется с литературными данными, т.к. известно, что антибиотики бензилпенициллинового ряда, в том числе и оксациллин, при воздействии концентрированных кислот оснований и окислителей заметно разлагаются, теряя свою активную часть, и поэтому они в сильноокислой среде не экстрагируются.

При высоких значениях кислотности, как показали экспериментальные данные, полученные нами, наблюдается резкое понижение значения ОП экстракта ИА, даже при водной фазе 1,0 N по HCl.

Как видно из таблицы, диапазон определяемой концентрации оксациллина имеет широкий интервал, начиная от 1,2 до 180 мкг/10 мл водной фазы. Кроме того, из данных таблицы видно, что самое высокое значение чувствительности (значение молярного коэффициента светопоглощения) имеет родамин 6Ж (R6Ж) ($\bar{\epsilon}_{525} = 7,0 \text{ ЧО}^4 \text{ л Чмоль}^{-1} \text{ Чм}^{-1}$). Это совпадает с литературными данными, где отмечается, что родаминовые красители отличаются от других классов основных красителей тем, что обеспечивают довольно высокое значение чувствительности, что следует объяснить синергетическим эффектом «утяжеления». Родаминовые красители имеют несколько

представителей, но при использовании родаминовых красителей воспроизводимость полученных результатов ниже. Из них более воспроизводимые результаты обеспечиваются при использовании родамина БЖ. По значению чувствительности ($\bar{\epsilon}$) второе место занимает диазиновый краситель сафранин “Т”. Это объясняется тем, что сафранин “Т” в своей внутренней структуре содержит второй атом азота. По литературным данным это приводит к повышению интенсивности окраски экстракта ИА. По значению молярного коэффициента светопоглощения третье место занимает трифенилметановый краситель фуксин $\bar{\epsilon}_{450} = 1,8 \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{Моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Фуксин обеспечивает селективность и избирательность. По чувствительности спектрофотометрических методов самое низкое значение молярного коэффициента светопоглощения имеет акридиновый желтый (АЖ) $\bar{\epsilon}_{450} = 9,0 \cdot 10^3 \text{ л} \cdot \text{Моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Это объясняется тем, что АЖ в своей внутренней структуре, в бензольных кольцах, содержит две гидрофильные, а не гидрофобные группы $-\text{NH}_2-$, которые мешают растворимости образующегося соединения ИА в органической фазе и от этого понижается интенсивность окраски экстрактов ИА.

Таким образом, можно сделать количественное определение оксациллина с помощью четырех различных классов органических основных красителей в тех же лекарственных пробах и сравнить четыре полученных данных друг с другом.

Используя эти данные, можно судить о фальсификации препарата и о производителе, что является большой проблемой в мировом масштабе, т.к. разработка новых чувствительных, экспрессных методов аналитического контроля фармацевтического препарата является достаточно важной и актуальной задачей.

Поступила 14.03.12

Օքսացիլինի որոշումը դեղանյութերում տարբեր դասի հիմնային ներկանյութերով էքստրակցիոն-աբսորբցիոնետրիկ եղանակով

Ն.Օ. Գյուկչյան

Հաստատվել է, որ օքսացիլինի նատրիումական աղը փոխազդեցության մեջ է մտնում հիմնային ներկանյութերի տարբեր դասի ներկայացուցիչների հետ՝ դիազինային շարքից սաֆրանին “Т”-ի, ակրիդինային շարքից ակրիդինային դեղինի, ռոդամինային շարքից ռոդամին

6Ж-ի տրիֆենիլմեթանային շարքից՝ ֆուքսինի հետ, առաջացնելով իոնական ասոցիատներ (ԻԱ)-միացությունները: Այս չորս ներկանյութերով մշակվել են օքսացիլինի միկրոգրամային քանակների որոշման մեթոդիկաներ, որոնց անալիտիկական պարամետրերը ամփոփված են աղյուսակում, որտեղ ներկայացված է յուրաքանչյուր մեթոդիկայի համար մշակված և հաստատված էքստրակցիայի օպտիմալ պայմանները:

Այսպիսով, գրականության մեջ առաջին անգամ օգտագործված այս չորս ռեագենտները հնարավորություն են տալիս կատարել օքսացիլինի քանակական որոշում դեղանյութերում էքստրակցիոն-աբսորբցիոմետրիկ եղանակով:

Quantification of oxacillin in medicaments with basic dyes of various classes by extractive absorbtometric methods

N.O. Geokchyan

It has been established that the natrium salt of oxacillin interacts with basic dyes of various classes, among which are safranin T (diazines), acridine yellow (acridines), rodamine 6Ж (rodamines), fuxine (triphenylmethanes), and results in ionic associate (IA) compounds. Using the four dye-tuffs, methods of quantitative analysis (in micrograms) of oxacillin have been developed, with the analytical parameters being presented in table form, including the optimum conditions of extraction specified for each method.

The table shows that in medicaments rodamine 6Ж displays the highest degree of sensitivity in quantification of oxacillin, and acridine yellow is the highest in the reproducibility of data.

Thus, for the first time in theoretical literature it can be stated that the four reagents allow the quantification of oxacillin in medicaments by the extractive absorbtometric method.

Литература

1. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим и спектрофотометрическим методам анализа. Л., 1976.
2. Геокчян Н.О., Егиазарян А.А., Микаелян Дж.А., Хачатрян А.Г. Экстракционно-абсорбциометрическое определение оксациллина диазиновым красителем сафранином "Т". Доклады НАН РА, 2002, т. 102, 4, с. 330-334.
3. Геокчян Н.О., Егиазарян А.А. Акридиновый желтый-как реагент для определения микрограммовых количеств оксациллина экстракционно-

спектрофотометрическим методом. Вестник хирургии Армении, 2009, 1(66), с. 30–37.

4. *Геокчян Н.О., Егиазарян А.А., Микаелян Дж.А.* Экстракционно-спектрофотометрическое определение оксациллина с родаминовым красителем родамином 6 Ж. Вестник хирургии Армении, 2010, 4(73), с. 72–76.
5. *Геокчян Н.О.* Определение оксациллина в лекарственных препаратах трифенилметановым красителем фуксином экстракционно-спектрофотометрическим методом. Мед. наука Армении НАН РА, 2011, т. LI, 4, с. 64–69.
6. *Геокчян Н.О., Егиазарян А.А., Арутюнян М.Г., Микаелян Дж.А.* В сб.: Тезисы докладов Междунар. конф. по химии и химической технологии. Ереван, 2010, 13–17 сентября, с. 408.

Водные клопы (Heteroptera) – регуляторы численности кровососущих комаров Армении

В.С. Оганесян

Научный центр зоологии и гидроэкологии НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 7

Ключевые слова: водомерки, комары, хищники, биологический контроль

Большинство представителей семейства настоящих полужесткокрылых (Heteroptera) – хищники: они питаются исключительно животной пищей [7].

Многочисленные литературные данные [1-9], а также наши многолетние наблюдения показывают, что водные клопы активно охотятся за личинками и куколками кровососущих комаров [6,8]. В водоемах Армении, где выплывают кровососущие комары, одновременно развиваются и водные клопы: гладыш *Notonecta glauca* L., *N.reuteri*, *N.viridis* (сем. Notonectidae), водомерка большая *Gerris rufoscutellatus* Latr., *Gerris costae*, *G.thoracicus*, *G.paludum*, *G. (G.)gibbifer*. (сем.Gerridae), водомерка-палочка *Hydrometra gracilent* L., *H. stagnorum* (сем. Hydrometridae), плавт *Naucoris cimikoides* L., (сем. Naucoridae), *Vellia affinis*, *V. rivulurum* (сем. Vellidae) и водяной скорпион *Nepa cinerea* (сем. Nepidae) [10,11].

Материал и методы

Для выяснения истинной роли водных клопов в уничтожении яйцекладок, личинок и куколок комаров в период с 1986 по 2010 гг. нами были проведены полевые и лабораторные опыты. Полевые наблюдения были проведены в сходных по условиям 3 водоемах около с. Авшар (Арагатский марз). Лабораторные опыты одновременно проводились в 5 аквариумах размером 15 x 15 см, куда помещали водных клопов. Личинок и куколок комаров (*Anopheles maculipennis* и

Culex pipiens) мы собирали из тех же водоемов и помещали в отдельные склянки по 30 штук в каждую.

В тару № 1 к 30 личинкам комаров III-IV возраста подсадили крупного гладыша обыкновенного *N. glauca*, в склянку № 2 – крупного плавта *N. cimikoides*, в склянку № 3 к личинкам комаров впустили крупного водяного скорпиона *N. cinerea*, № 4 – водомерку большую *G. Rufoscutellatus* и в № 5 – водного клопа *H. gracilentia*. Все аквариумы накрывали специальным колпаком, натянутым мельничным газом, так как многие водные клопы способны летать. Чтобы изучить этологию совместного проживания и характер суточной поедаемости комаров, в следующей серии опытов в круглый аквариум объемом 20 л к 100 личинкам комаров *An. maculipennis* и *C. pipiens* I-IV возраста было подсажено по одному экземпляру вышеупомянутых видов водных клопов. После чего аквариум накрывали мельничным газом.

Результаты и обсуждение

Сразу же после запуска в склянку № 1 гладыш начинал активную охоту за личинками комаров. За 6 часов совместного проживания гладыш своим колюще-сосущим ротовым аппаратом в виде членистого хоботка успевал высосать 14 особей комаров. За 24 часа опыта гладыш убивал всех личинок комаров. С запуском клопа в аквариум поведение личинок комаров заметно изменялось. Их ритмичные и упорядоченные движения становились хаотично-беспокойными. Схватив с поверхностной пленки комара, гладыш поворачивался спиной вниз и с помощью гребных ног быстрыми кувырканиями погружался на дно склянки.

Плавт *N. cimikoides* своей ловкостью и прожорливостью не уступал гладышу. За 6 часов совместного пребывания с комарами плавт убивал 9 личинок, а за сутки – 25. *N. cimikoides* стремительным прыжком всплывал на поверхность и опускался вниз, отлавливая на своем пути столкнувшуюся с ним личинку комара. Были случаи, когда плавт отпускал пойманную добычу и нападал на оказавшуюся рядом личинку.

Наблюдения за поведением водяного скорпиона *N. cinerea* показали, что по своему образу жизни они связаны с комарами и являются их опаснейшими врагами. Подкараулив на дне аквариума свою добычу, водяной скорпион ловил его своими передними конечностями. За сутки эксперимента *N. cinerea* съедал 16 личинок комаров III- IV возраста.

В эксперименте водомерка большая (*G. Rufoscutellatus*) за сутки убивала в среднем 27 личинок комаров, а водомерка-палочка (*H. Gracilenta*) – 12. Водомерки, скользя по поверхности воды и широко расставляя свои тонкие конечности, подкарауливают подплывшую на поверхность личинку комара. Заметив личинку, водомерка не сразу набрасывается, а поджидает, пока личинка полностью устроится под поверхностной пленкой воды на фильтрацию или для дыхания. Как только личинка прекращает движение, водомерка нападает и убивает её (рис. 1). После чего клоп затаскивает добычу к берегу водоема и в течение 5-6 минут высасывает её содержимое. После удачной охоты водомерки около часа занимаются “играми”, просто скользя по поверхности воды.



Рис. 1. Водомерка большая (*G. Rufoscutellatus*) и водомерка-палочка (*H. gracilenta*) во время охоты на личинок комаров

Гладыш и плавт явно предпочитают личинок III-IV возраста и за 6 часов совместного пребывания пожирала 8 и 6 личинок соответственно. Водяной скорпион за это же время убивал 6 взрослых личинок, водомерка большая – 3 крупных, а водомерка-палочка – только 2 личинок комаров младшего возраста. Через 12 часов количество убитых гладышем личинок достигло 12 особей, а у плавта – 8, водяной скорпион убил еще трех, а водомерки – 4 и 2 личинок соответственно. Среди водяных клопов, особенно между водомерками, часто происходили стычки. Водомерка большая гонялась за водомеркой-палочкой, не давая ей охотиться. Водомерка-палочка начинала свою охоту только тогда, когда водомерка большая была занята поеданием жертвы. Гладыш почти не замечал присутствия других клопов, а при столкновении с ними быстрыми кувырьками перемещался в сторону. Но

в одном случае гладыш активно нападал и на водомерку *H. gracilenta*, когда последняя пыталась поймать личинку комара. Водяной скорпион большую часть времени проводил на дне аквариума, поджидая там личинок комаров.

В период отсутствия клопов в аквариуме личинки комаров очень активно передвигались вверх-вниз, а с запуском клопов их активность заметно уменьшалась. Комары меньше двигались и старались держаться стенки, где для них более безопасно. Быстрыми, вертикальными движениями поднимаясь на поверхность, комары проделывали беспорядочные прыжки в сторону, вследствие чего водомерки очень часто промахивались.

Параллельно с лабораторными опытами в природных водоемах был проведен учет численности личинок комаров и проживающих там водных клопов. Учеты проводились в начале и конце лета и в начале осени (в середине сентября). В начале лета в постоянном водоеме № 1 Араратской долины при плотности хищников 9,6 особей/ м², плотность личинок составила 7,3 / м², в водоеме № 2 около с. Мармарик (Котайкский марз) в июле – 11,2 и 5,4 соответственно. В Мартунинском районе в водоеме № 3 (бассейн оз. Севан) плотность водных клопов составляла 7,8/ м², а плотность комаров – 4,1 / м². В конце лета в водоемах Араратской долины при плотности хищников 12,7/ м² плотность комаров была 3,1/ м², в водоеме около с. Мармарик – 14,4 и 1,7, а в Мартунинском районе – 13,7 и 2,3 соответственно. В конце сентября в водоеме Араратской долины – 7,9 и 2,1, в водоеме около с. Мармарашен – 5,2 и 0, а в Мартунинском районе – 4,2 и 0.

В течение десяти лет (за период июнь - июль) были проведены наблюдения в 11 постоянных водоемах Агавнадзорского ущелья (Котайкский марз) шириной 0,5 – 1-1,5 м и глубиной около 0,30 - 0,45 м, заселенных личинками комаров рода *Aedes* и *Culex*. В водоеме размером 1 м² плотность комаров в среднем составляла 70-80 личинок. В этих водоемах активно охотились *G. rufoscutellatus* (водомерка большая), *N. glauca* и *N. cimikoides*.

Активность клопов начинается с восходом солнца и продолжается до темноты. В течение дня гладыш *N. glauca* ловил 10 комаров, *N. cimikoides* – 11. В среднем, в указанных водоемах в летний период в течение суток клопами было убито 30-35 личинок и куколок комаров. В результате совместного обитания водных клопов и личинок комаров последние систематически поедались клопами, что привело к полному

уничтожению этих кровососов, и вылета комаров из этих водоемов не наблюдалось.



Рис. 2. Водомерка большая (*Gerris rufoscutellatus* Latr., сем. Gerridae) с убитой самкой комара

Как показали наши многолетние исследования, водные клопы охотятся также за взрослыми комарами. Клопы нападают на комаров во время откладки яиц или питья воды после кровососания (рис. 2). Заметив комара, водомерка обходит его и молниеносным броском убивает. Убитого комара *Gerris* затаскивает в маленькую лагуну, в безопасное место, и начинает высасывать его содержимое. Время от времени водомерка совершает маленький круг и сразу же возвращается к добыче. В начале лета за 12 часов наблюдений водомерками в водоеме размером 3×5 м было убито 16 насосавшихся комаров.

Из вышесказанного можно заключить, что водные клопы гладыш *Notonecta glauca* L., *N. reuteri*, *N. viridis* (сем. Notonectidae), водомерка большая *G. rufoscutellatus*, *Gerris costae*, *G. thoracicus*, *G. paludum*, *G. (G.) gibbifer*. (сем. Gerridae), водомерка-палочка *Hydrometra gracilent* L., *H. stagnorum* (сем. Hydrometridae), плавт *Naucoris cimikoides* L. (сем. Naucoridae), *Vellia affinis*, *V. rivulurum* (сем. Vellidae) и водяной скорпион *Nepa cinerea* (сем. Nepidae) в небольших, постоянных и временных, водоемах Армении играют немаловажную роль в сокращении численности личинок, куколок и взрослых комаров в природе, в связи с чем их можно применять в биологической борьбе против комаров.

Поступила 29.03.12

Ջրաչափերը (Heteroptera) որպես Հայաստանի արյունածուծ մոծակների թվաքանակի կարգավորիչներ

Վ.Ս. Հովհաննիսյան

Մեր հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ ջրաչափերը (Heteroptera) Հայաստանի ժամանակավոր և մշտական ջրակալներում մեծ դեր են խաղում բնության մեջ մոծակների թվաքանակի կրճատման գործում և դրանց կարելի է կիրառել այդ արյունածուծների դեմ կենսաբանական պայքարում:

Water skaters (Heteroptera) – regulators of the bloodsucking mosquitoes' number in Armenia

V.S. Hovhannisyan

In the given work we have demonstrated that some Heteroptera, like water bugs, in small basins in the period of mosquitoes' development are hunting with success for their larvae, pupas and imago, and they could be used in the biological control against these harmful midges.

Литература

1. *Ахметбекова Р. Т.* Возможность использования водных скорпионов (Heteroptera, Nepidae) в борьбе с личинками комаров и слепней. Проблемы паразитол. Киев, 1975, ч. 1, с. 45-46.
2. *Ахметбекова Р. Т., Чилдибаев Д.* Роль некоторых представителей водных клопов (Hemiptera) в регуляции численности комаров в водоемах Казахстана. Фауна и биология патогенных и хищных организмов – регуляторов численности вредных беспозвоночных. Алма-Ата. 1982, с. 94-103.
3. *Березина Н. А.* О питании некоторых водных клопов как конкурентов и вредителей молоди рыб. Тр.Моск. техн.ин-та рыбн.пром.и хоз-ва.М., 1955, т.7, с. 142-148.
4. *Валентюк Е. И.* К изучению значения гладышей в уничтожении личинок кровососущих комаров. Патология членистоногих и биологические средства борьбы с вредными организмами.Киев, 1974, с. 31-33.
5. *Дубицкий А. М.* Биологические методы борьбы с гнусом в СССР. Алма-Ата, 1978.

6. *Дубицкий А. М., Ахметбекова Р.Т.* Водные полужесткокрылые в борьбе с комарами. Тез.докл. 7-й Всесоюз. конф. по природной очаговости болезней и общим вопросам паразитологии животных. Самарканд, 1969, с. 31-32.
7. *Кириченко А. Н.* Настоящие полужесткокрылые – Heteroptera. Животный мир СССР. 1950, т. 3, с. 348-366.
8. *Шарков А. А.* Водные клопы–активные регуляторы численности кровососущих комаров Карелии. В сб.: Хищники и паразиты кровососущих членистоногих в условиях севера. Петрозаводск, 1986, с. 39-45.
9. *Ellis R. A., Borden J. H.* Laboratory rearing of *Notonecta undulate* Say (Hemiptera: Notonectidae). J.Entomol.Soc.Brit.Columbia, 1969. Vol. 66, 1, p. 51-53.
10. *Ellis R. A., Borden J.H.* Predation by *Notonecta undulate* Say. (Heteroptera: Notonectidae) on larvae of the yellow-fever mosquito. Ann.Entomol. Soc. Amer., 1970. 63, 4, p. 963-973.
11. *Jack H.* *Notonecta unifasciata* as predators of mosquito larvae in simulated field habitats. Amer. Mosquito Contr. Assoc., Anaheim, Calif., 1974, p. 60-65.

К оценке воспалительного процесса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС

А.Г. Карапетян

*Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ионизирующее излучение, лейкоцитарный и ядерный индекс интоксикации, дозовая зависимость, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС

Известно, что при воздействии ионизирующей радиации (ИР) в сравнительно высоких дозах происходят изменения в центральной нервной и эндокринной системах, в системе кровообращения, кроветворения, желудочно-кишечного тракта и других органах [11]. При этом наблюдается общая интоксикация организма, проявляющаяся слабостью, головными болями, нарушением сна и тошнотой [4].

Механизм интоксикации в основном заключается в повреждающем действии эндогенного или экзогенного токсического агента на те или иные клеточные структуры и нарушении метаболических процессов в организме. В большинстве случаев происходят обратимые изменения на различных уровнях организма от субклеточного до системного, которые приводят к сдвигам гемостаза в связи с нарушением метаболизма [12].

Одним из показателей, характеризующих степень выраженности эндогенной интоксикации, считается лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который по современным представлениям отражает остроту воспаления в организме и реакцию на эндогенную интоксикацию и рассчитывается по формуле Кальф-Калифа [7]. К маркерам интоксикации также относят: ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) [5], лейкоцитоз, концентрацию общего белка в плазме крови, билирубин, коэффициент нейтрофилы/лимфоциты (отношение клеток неспецифической и специфической защиты), мочевины и креатинин и токсическую энзимопатию [10].

Что касается интоксикации, вызванной влиянием малых доз ИР, то ее степень и «обратимость изменений» изучена недостаточно, поэтому предметом нашего исследования явились изменения в кроветворной системе, лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации в динамике и во взаимосвязи с дозами, полученными ликвидаторами.

Материал и методы

В Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА уже на протяжении 25 лет проходят ежегодные обследования более 2500 жителей Армении, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ликвидаторы). Вся когорта была подразделена на 3 группы в соответствии с датой пребывания. Каждая из этих групп в свою очередь была подразделена на 3 подгруппы по году рождения (1930-1940гг., 1941-1950гг. и 1951-1960гг.). В клинико-диагностическом отделении центра у этих групп исследовалась периферическая кровь по следующим показателям: гемоглобин, цветной показатель, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки и скорость оседания эритроцитов. Все эти показатели определялись с помощью стандартных унифицированных методов [3,8,9]. Контрольную группу составили 84 практически здоровых лиц, обследованных в центре до отъезда в зону аварии.

Результаты и обсуждение

С самого начала исследований средние значения изученных показателей незначительно отличались от контрольных. Красный росток кроветворения существенных изменений не претерпел: содержание гемоглобина у ликвидаторов 1986г. снизилось относительно контроля ($155,3 \pm 1,86$ г/л), а 1987 и 1988 гг. увеличилось (соответственно $169,0 \pm 1,93$ г/л и $165,8 \pm 0,65$ г/л); количество эритроцитов по сравнению с исходными данными держалось в пределах нормы. Тем не менее все эти изменения попадают в пределы доверительных границ физиологических колебаний организма.

Достоверное понижение лейкоцитов и цветного показателя относительно контрольной группы и ликвидаторов, побывавших в зоне аварии в более поздние сроки (1987 и 1988гг.) отмечено у лиц,

работавших в Чернобыле в 1986г., что косвенно свидетельствует о дозовой зависимости этих изменений.

Наблюдались некоторые изменения в лейкоцитарном ряду: увеличение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Все эти изменения были незначительны и со временем стали еще менее заметны. Между тем известно, что, учитывая изменения показателей во взаимосвязи, можно получить более информативные результаты. Поэтому мы использовали показатель ЛИИ. Лейкоцитарный индекс Кальф-Калифа учитывает ряд предпосылок, основанных на функциональной принадлежности различных групп клеток, входящих в лейкоцитарную формулу.

Лейкоцитарный индекс токсемии рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{Сегм.}) \cdot (\text{Плазм. кл.} + 1)}{(\text{Мц} + \text{Лц}) \cdot (\text{Эоз.} + 1)},$$

где

М – миелоциты,	Плазм. кл. – плазматические клетки,
Ю – юные,	Мц – моноциты,
П – палочкоядерные,	Лц – лимфоциты,
Сегм. – сегментоядерные,	Эоз. – эозинофилы.

Ядерный индекс интоксикации рассчитывали по формуле:

$$\text{ЯИИ} = \frac{\text{Мц} + \text{Ю} + \text{П}}{\text{Сегм.}}$$

Мы исследовали показатели крови у ликвидаторов, поступивших в наш центр непосредственно после возвращения из зоны аварии в 1986, 1987 и 1988гг. Далее были рассчитаны значения лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации. Средние значения этих показателей представлены на рис. 1 и 2.

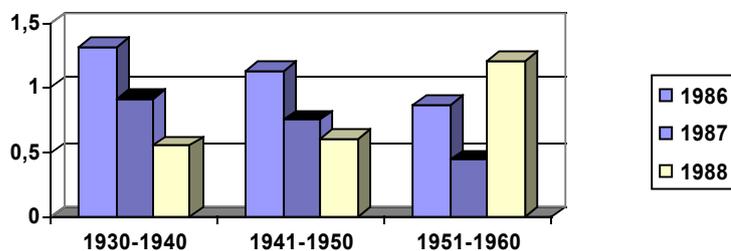


Рис. 1. Средние значения лейкоцитарного индекса интоксикации

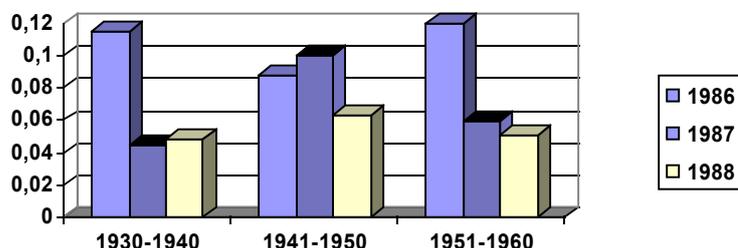


Рис. 2. Средние значения ядерного индекса интоксикации

В данной ситуации усреднение этих значений приводит к тому, что во все годы исследований (1986, 1987 и 1988) мы получили нормальные значения и по лейкоцитарному и по ядерному индексам интоксикации. Тем не менее заметны и дозовая, и возрастная составляющие влияния на изменение ЛИИ. На изменение ЯИИ также заметно влияние дозового фактора у ликвидаторов возрастных подгрупп 1930-1940гг. и 1951-1960гг.

Результаты анализа процента ликвидаторов, у которых был обнаружен ЛИИ, отличный от нормальных значений (т.е. ниже 0,3 и выше 1,5), приведены на рис. 3.

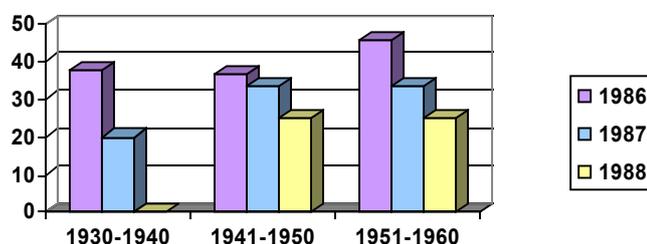


Рис. 3. Процент ликвидаторов, побывавших в аварийной зоне в 1986,1987 и 1988гг., с ЛИИ, отличным от нормальных значений

Из рис. 3 видна четкая дозовая зависимость ЛИИ. Причем она более всего выражена у ликвидаторов возрастной категории 1930-1940гг. На рис. 4 представлен процент ликвидаторов различных возрастных подгрупп с повышенным и пониженным лейкоцитарным индексом интоксикации.

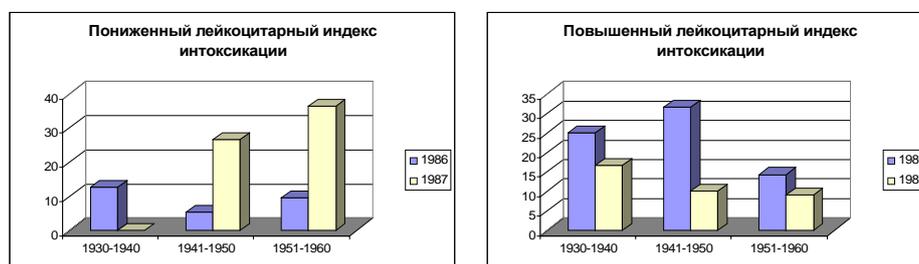


Рис. 4. Процент ликвидаторов с пониженным и повышенным ЛИИ, побывавших в аварийной зоне в 1986 и 1987гг.

Из рис. 4 заметна дозовая зависимость процента ликвидаторов с повышенным лейкоцитарным индексом. Так как, согласно литературе, повышение ЛИИ отмечается при воспалительных процессах, можно предположить, что у 22,1% (в 1986г.) и 13,3% (в 1987г.) всех обследуемых ликвидаторов воспалительные процессы протекали в первые же дни после облучения.

Наблюдается также и некоторая возрастная зависимость, указывающая на то, что радиационной интоксикации с повышенным ЛИИ более подвержены ликвидаторы возрастной категории 1941-1950гг., побывавшие в аварийной зоне в 1986г.

Сравнительный анализ ЛИИ в тех же возрастных подгруппах ликвидаторов 1986 года, полученный непосредственно после их возвращения из аварийной зоны и спустя год, представлен на рис.5.

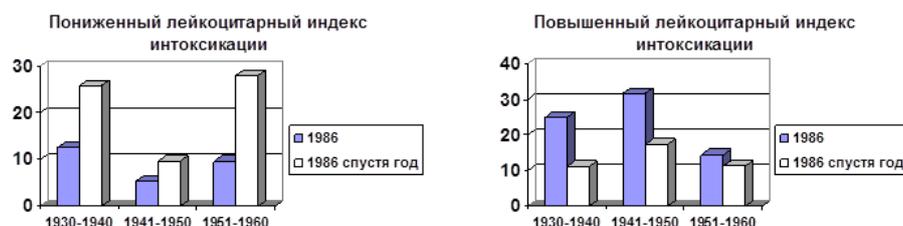


Рис. 5. Процент ликвидаторов 1986г. с пониженным и повышенным ЛИИ, исследованных в 1986 и 1987гг.

Полученные данные свидетельствуют о резком снижении процента ликвидаторов с повышенным лейкоцитарным индексом и о повышении процента с пониженным индексом. На основании полученных данных, по-видимому, можно говорить о том, что воспалительные процессы, протекавшие в организме ликвидаторов

1986г. и приведшие, в том числе, к ослаблению иммунной системы, явились провоцирующим фактором для вирусных инфекций, что сопровождалось пониженным значением лейкоцитарного индекса у 21.3% ликвидаторов 1986г., исследованных спустя год.

Изучение ЛИИ в динамике до 2010г. отдельно для ликвидаторов, находящихся в аварийной зоне в 1986г. и 1987-1988гг., показало (рис. 6), что при облучении в малых дозах в составе периферической крови наблюдаются определенные изменения: подсчет ЛИИ, т.е. рассмотрение показателей в комплексе, позволил выявить даже незначительные изменения в периферической крови. Наивысшее значение среднего показателя лейкоцитарного индекса зафиксировано в 1986г., но далее в период с 1990 по 1992гг. также наблюдалось повышение уровня этого показателя. Кроме того, в некоторые послеварийные годы средние значения ЛИИ ликвидаторов 1986г. и 1987-1988гг. достоверно отличались (что косвенно подтверждает дозовую зависимость изменений показателей, составляющих ЛИИ).

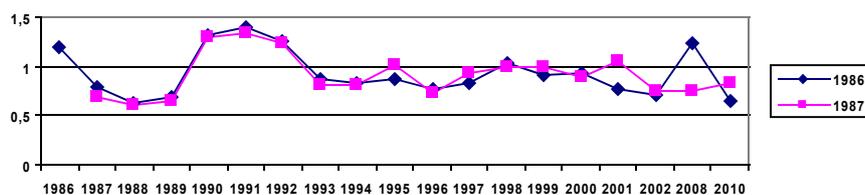


Рис. 6. Динамика изменения ЛИИ

При рассмотрении ЯИИ состояние ликвидаторов оценивалось как:

- удовлетворительное (0,05-0,08),
- умеренной степени тяжести (0,08-0,3),
- средней степени тяжести (0,3-1,0),
- тяжелое (>1,0).

ЯИИ также рассчитывали ежегодно и для двух подгрупп ликвидаторов 1986г. и 1987-1988гг. (рис. 7). Как видно из представленных данных, в первые 2 года после аварии на ЧАЭС были отмечены высокие средние значения ЯИИ для ликвидаторов 1986г. (что соответствовало состоянию: умеренная степень тяжести). Причем, на протяжении этих двух лет прослеживалась четкая зависимость изменения этого показателя от даты пребывания в аварийной зоне. Далее ситуация нормализовалась до 1992г. Но в отдаленном поставарийном периоде уже наблюдалась тенденция к повышению ЯИИ, который к 2010г.

превысил значение 1986г. При этом в большинстве случаев наблюдалось достоверное различие между группами 1986г. и 1987-1988гг.

Было замечено, что в последние годы изменения ЛИИ и ЯИИ связаны и с другими заболеваниями ликвидаторов. В связи с этим был проведен подсчет этих показателей у ликвидаторов с различными заболеваниями (таблица). ЛИИ и ЯИИ приведены в соответствии с органами и системами.

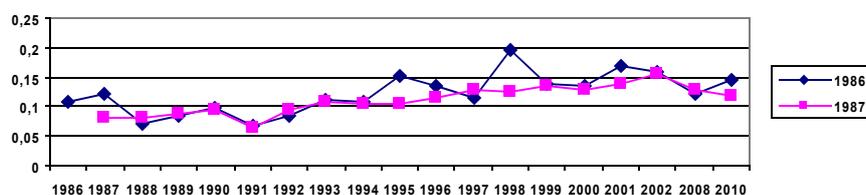


Рис. 7. Динамика изменения ЯИИ

Таблица

Изменение ЛИИ и ЯИИ в зависимости от заболеваемости

Системы	ЛИИ	ЯИИ
Новообразования:		
доброкачественные	0,93±0,12	0,08±0,01
злокачественные	1,51±0,35	0,14±0,03
Эндокринная система	0,89±0,04	0,13±0,02
Нервная система	1,01±0,18	0,12±0,01
Система кровообращения	0,73±0,077	0,13±0,009
Легочные заболевания	0,69±0,09	0,15±0,018
Желудочно-кишечный тракт	0,91±0,2	0,13±0,015
Мочеполовая система	0,64±0,09	0,14±0,018
Костно-мышечная система	0,71±0,068	0,12±0,01

Таким образом, расчеты ЛИИ и ЯИИ позволили зафиксировать изменения в составе периферической крови у ликвидаторов, облученных в малых дозах. В отдаленном периоде ЯИИ фиксирует ухудшение общего состояния ликвидаторов по всем заболеваниям. И хотя отклонения, выявленные в первые годы после воздействия ИИ, согласно литературе [1,2,6], носят в основном восстановительный и адаптационный характер, можно говорить и о длительном влиянии даже малых доз ИИ на кроветворную систему. Можно предположить также, что воспалительные процессы (зафиксированные нами при подсчете ЛИИ), протекавшие у ликвидаторов в первые годы поставарийного периода, приобретают стойкий характер в отдаленном периоде (согласно оценке ЯИИ, как умеренная степень тяжести), что отражается на развитии общей соматической заболеваемости.

Поступила 02.11.11

ՉԱԷԿ-ի վրթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած անձանց մոտ բորբոքային պրոցեսների գնահատման վերաբերյալ

Ա.Գ. Կարապետյան

Աշխատանքում կատարված է ՉԱԷԿ-ի վրթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած անձանց (լիկվիդատորների) լեյկոցիտար և

միջուկային ինդեքսների դինամիկ գնահատում: Ցույց է տրված, որ արյան ցուցանիշների կոմպլեքսային ուսումնասիրությունը, որը իրականացվում է լեյկոցիտար և միջուկային ինդեքսների կիրառումով, հնարավորություն է տալիս գտնել փոփոխություններ լիկվիդատորների արյան բաղադրությունում ոչ միայն վաղ, այլ նաև հեռավոր հետվթարային ժամանակաշրջանում: Հայտնաբերվել է, որ բորբոքային պրոցեսները, որոնք ընթանում են առաջին հետվթարային տարիներին, հաստատուն բնույթ են կրում, ինչը անբաղաժանում է ընդհանուր հիվանդացության զարգացման վրա:

Evaluation of the inflammatory processes in the liquidators of the consequences at the Chernobyl NPP

A.G. Karapetyan

Evaluation of leukocyte and nuclear indices of intoxication in dynamics in liquidators of the Chernobyl NPP consequences is brought in this work. It is demonstrated that the study of blood indices in complex with application of leukocyte and nuclear indices intoxication formulas gives an opportunity to fix changes in blood content at liquidators exposed to small doses not only in the early, but in late post-accidental period as well. It was revealed that inflammatory processes proceeded in liquidators in the first years of post-accidental period, have a stable character which is reflected on development of total morbidity.

Литература

1. *Аклеев А.В.* Медико-биологические и экологические последствия радиационного загрязнения реки Теча. Уральский научно-практический центр радиационной медицины, М., 2001, с.170-175.
2. *Аклеев А. В., Киселев М. Ф.* Экологические и медицинские последствия радиационной аварии на ПО "Маяк", Уральский научно-практический центр радиационной медицины, М., 2001.
3. *Балуда В.П. и др.* Исследование системы крови в клинической практике, Томск, 1980.
4. *Гуськова А.К.* Десять лет после аварии на ЧАЭС. Клиническая медицина, 1996, 3, с.5-8.
5. *Даштаянц Г.А.* Клиническая гематология. Киев, 1978.
6. *Ильин Л.А., Киселев М.Ф., Панфилов А.П.* Медико-дозиметрический регистр работников атомной промышленности России. Состояние и перспективы. Бюл. сибирской медицины, 2005, 2, с.6-14.
7. *Кальф-Калиф Я.Я.* О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело, 1941, 1, с. 31-35.

8. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Клиническая биохимия, Минск, 1976.
9. *Кост Е.А.* Справочник по клиническим лабораторным исследованиям. М., 1975.
10. *Малахова М.Я.* Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. Под ред. А.И. Карпищенко. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. СПб., 1999, 2, с. 618-647.
11. *Смирнова О.А., Рубин А.Б., Ризниченко Г.Ю.* Радиация и организм: модельный подход, М., 2006.
12. *Щекотов В.В.* Патогенез и клиническая диагностика синдрома эндогенной интоксикации, М., 2008.

Влияние курсового приема *Eleutherococcus senticosus* на биохимические, гематологические и гормональные показатели крови спортсменов

**Т.Г.Ктикян, А.С. Оганесян, А.Ж. Хачатрян, А. В. Гиносян,
С.О.Варданян, Н.В.Манукян**

*Национальный институт здравоохранения МЗ РА
Республиканский центр спортивной медицины и
антидопинговой службы РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: Eleutherococcus senticosus, анализ крови, спортсмены

Общим эффектом для всех адаптогенов является неспецифическое повышение функциональных возможностей и приспособляемости (адаптации) организма при осложненных условиях существования. Считается, что адаптогены практически не меняют нормальных функций организма, но значительно повышают физическую и умственную работоспособность, переносимость нагрузок, устойчивость к различным неблагоприятным факторам и, что самое важное, сокращают сроки адаптации к ним [14].

Многочисленными исследованиями доказано, что курсовой прием одного из известных растительных адаптогенов экстракта *Eleutherococcus senticosus* оказывает положительное влияние на проявление физической работоспособности спортсменов. При курсовом применении в течение 14 дней препарат оказывает положительное влияние на эмоциональное состояние спортсменов, а также достоверно повышает активность спортсменов в процессе тренировочной деятельности [5,7,9-11].

Недавние исследования, выполненные в нашем центре, показали, что регистрация биохимических показателей крови спортсменов, через 18-20 час после проведенной интенсивной физической нагрузки, является наиболее информативной для оценки эффективности растительных адаптогенов у спортсменов [1,2]. Представляет несомненный интерес оценка действия известного растительного адаптогена *Eleutherococcus senticosus* на уровне основных биохимических показателей крови спортсменов.

мических, гематологических и гормональных показателей, которые традиционно используются для контроля функционального и физиологического состояния спортсменов, что и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

В исследовании участвовали 36 здоровых спортсменов (футболисты, легкоатлеты и велосипедисты) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст 24 ± 5 г., ИМТ $21,5 \pm 2$ кг/м²).

Участники исследования были разбиты на 2 группы по 18 спортсменов в каждой. Спортсмены экспериментальной группы в течение 14 дней принимали элеутерококк (Биокор), 3 таблетки по 0,18 г ежедневно. В процессе исследований добровольцы имели аналогичный режим физической тренировки.

Забор крови проводился утром, натощак в 10.00 час. в начале и в конце курсового приема адаптогенов через 18-20 час после проведения тренировки. Одновременно с регистрацией уровней биохимических, гематологических и гормональных показателей в течение всего периода исследования проводился ежедневный контроль состояния здоровья спортсменов, а также измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, контроль массы тела.

Определение биохимических показателей проводилось с использованием реагентов производства фирмы «Дельта» (гемоглобин, мочевины, глюкоза), лактат крови – наборами фирмы «Roche Diagnostic» (Германия), кортизол и тестостерон – наборами «ELISAS» производства фирмы «DRG Instruments», (Германия). Измерения проводились с использованием лактометра «Accutrend Lactate» производства фирмы «Roche Diagnostic», гормональные показатели определялись прибором «Stat Fax303Plus», биохимические показатели определялись прибором «Stat Fax3300» производства фирмы «Awareness Technology Inc» (США) и гематологические показатели – с использованием аппарата «Sysmex. Automated Hematology Analyzer роСН-100i» производства фирмы «Sysmex Corporation, Cobe, Japan» (Япония).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistic for Windows, версия 6.0. с применением непараметрического анализа. Все статистические анализы проводились с использованием 95% доверительного интервала. Статистически достоверными считались различия при значении $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что как в контрольной группе, так и в экспериментальной не обнаружено существенных различий в уровнях основных биохимических показателей до и после приема препарата. При этом все исследованные биохимические показатели остаются в норме и наблюдаемые различия статистически не достоверны (табл.1).

Таблица 1

Изменение биохимических показателей крови спортсменов под влиянием курсового приема элеутерококка

Показатель	Контроль		Элеутерококк	
	до	после	до	после
АЛТ, МЕ	20,22±2,33	20,45±2,98	16,2±7,87	18,5±7,11
АСТ, МЕ	19,60±5,22	16,50±6,01	11,8±5,20	17,00±8,56
ГГТ, МЕ	15,98±4,78	17,34±5,52	15±6,66	17±5,98
Глюкоза, ммоль/л	4,39±0,33	4,31±0,82	4,59±0,43	4,49±0,68
Железо, мкм/л	97,85±43,83	108,83±46,80	97,85±43,83	108,83±46,80
Иониз. кальций, ммоль/л	2,43±0,16	2,31±0,18	2,28±0,33	2,34±0,43
Креатинин, ммоль/л	67,20± 3,77	65,50± 7,29	66,7± 6,71	65,9±8,23
Лактат, ммоль/л	3,19 ± 0,23	2,89± 0,51	3,07 ± 0,38	2,76± 0,24
Мочевина, ммоль/л	5,88 ± 1,20	6,23 ± 1,67	6.27 ± 0.92	5.31 ± 1,45
Ферритин, мкг/мл	57,91±11,00	57,56±11,66	61,61±14,21	74,45±12,40

Аналогичная картина наблюдается и при сравнении гематологических показателей крови. Сравнительный анализ изменения показателей до и после приема препарата в контрольной группе и экспериментальной группах показал, что все исследованные показатели остаются в норме, а наблюдаемые различия статистически не достоверны (табл.2).

Таблица 2

Изменение гематологических показателей крови спортсменов под влиянием курсового приема элеутерококка

Показатель	Контроль		Элеутерококк	
	до	после	до	после
Гемоглобин, г/л	157,91 ± 8,45	158,75 ± 6,36	156,17 ± 8,44	165,03 ± 8,57
Гематокрит, %	44,48 ± 2,78	45,97 ± 4,02	47,167 ± 2,29	45,4 ± 5,22
Эритроциты, г/л	5,88 ± 1,20	6,23 ± 1,67	6,27 ± 0,92	5,31 ± 1,45
Тромбоциты, × 10 ⁹ кл/л	15,98 ± 4,78	17,34 ± 5,52	15 ± 6,66	17 ± 5,98
Лейкоциты, мкг/мл	3,19 ± 0,23	2,89 ± 0,51	3,07 ± 0,38	2,76 ± 0,24

Более значительные различия отмечены в показателях уровней исследованных гормонов. В начале эксперимента, до приема элеутерококка, концентрации тестостерона и кортизола (Т/К) в контрольной и экспериментальной группах статистически не различались и их соотношение составляло от 5,7 до 7,8%. После приема препарата соотношение Т/К несколько повышалось от 5,89 ± 1,1 до 6,56 ± 0,85%, причем полученные изменения были связаны в первую очередь со снижением уровня кортизола. При этом статистически достоверных различий в полученных результатах не отмечалось (табл.3).

Таблица 3

Изменение гормональных показателей крови спортсменов под влиянием курсового приема элеутерококка

Показатель	Контроль		Элеутерококк	
	до	после	до	после
Имуноглобулин А, мг/дл	148,46 ± 35,30	144,52 ± 29,18	138,42 ± 32,13	138,82 ± 36,53
Инсулин, мМЕ/л	12,70 ± 4,00	17,15 ± 6,98	16,59 ± 5,31	29,21 ± 8,34
Кортизол, нмоль/л	417,19 ± 34,56	413,45 ± 35,24	395,14 ± 27,53	379,21 ± 22,09
ТТГ, мМЕ/л	1,27 ± 0,35	1,07 ± 0,71	1,82 ± 0,19	1,86 ± 0,62
Т3, пг/дл	0,74 ± 0,24	0,66 ± 0,17	1,02 ± 0,19	1,16 ± 0,67
Т4, нг/дл	7,74 ± 1,41	7,61 ± 0,84	8,59 ± 0,91	8,61 ± 0,84
Тестостерон, нмоль/л	30,08 ± 11,81	27,32 ± 6,46	23,29 ± 3,71	24,87 ± 4,74
Тестостерон/кортизол, %	6,11 ± 1,95	7,15 ± 1,56	5,89 ± 1,11	6,56 ± 0,85

В отличие от контрольной группы после курсового приема элеутерококка было отмечено существенное повышение концентрации

инсулина (рис.). Так, если в контрольной группе уровень инсулина практически не изменялся, после приема элеутерококка было отмечено повышение на 12,5% ($P=0,002$). При этом уровень инсулина находился в пределах нормы.

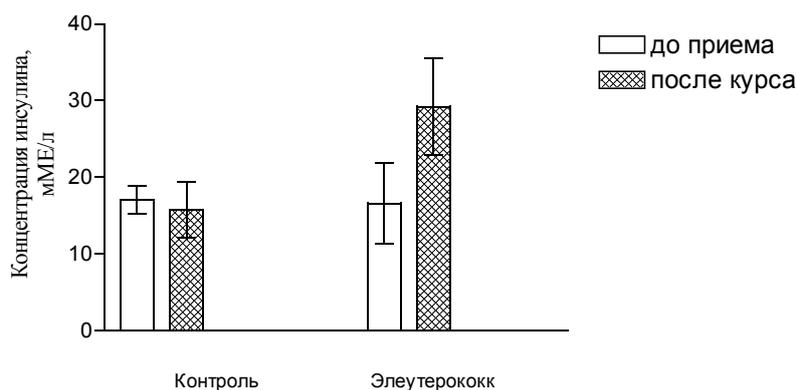


Рисунок. Сравнительный анализ изменения уровня инсулина в крови спортсменов до и после курсового приема элеутерококка

Следовательно, можно заключить, что курсовой прием экстракта элеутерококка способствует более быстрому восстановлению после интенсивных физических нагрузок. Если сравнить данные, полученные в обоих периодах исследования, сгруппировав результаты, полученные после приема элеутерококка, можно прийти к заключению, что прием элеутерококка достоверно повышает степень и скорость восстановления анаболических гормонов после нагрузки.

Считается, что преимущества элеутерококка заключаются в активации секреции гормонов коры надпочечников до оптимального уровня и в защите коры надпочечников от гипотрофии, которая развивается при хроническом стрессе[12]. Доказано, что при хроническом стрессе происходит изменение уровня отдельных гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – пролактина, кортизола, альдостерона, катехоламинов, а также других гормонов – инсулина, 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) и др., действие которых, как известно, направлено на поддержание гомеостаза и обеспечение физиологической адаптации организма [4,6,8,15]. Еще в 1970 г. было установлено, что одновременно с увеличением кортизола после физической нагрузки отмечается уменьшение концентрации инсулина.

Так, у крыс после плавания до отказа соотношение кортизол/инсулин увеличивается в 2,5 раза [3].

Было установлено достоверное повышение концентрации кортизола и альдостерона на фоне уменьшения концентрации инсулина в сыворотке крови крыс при иммобилизационном стрессе. Изменения синтеза белка, наблюдаемые через 24 ч иммобилизации, сопровождались снижением уровня "анаболического" гормона инсулина в 3,7 раза, а также увеличением концентрации "катаболических" гормонов кортизола и альдостерона в плазме крови крыс по сравнению с исходным уровнем [3].

Секреция инсулина поджелудочной железой связана с концентрацией в крови их субстратов, активностью вегетативной нервной системы и действием других гормонов на пример тестостерона [13]. Инсулин – основной анаболический гормон, содействует накоплению в клетках углеводов, белков и липидов посредством своего воздействия на печень, жировую ткань и скелетные мышцы. В исследованиях кинетики инсулина после стресса отмечена ее двухфазность, заключающаяся в первоначальном угнетении в раннем периоде после повреждения секреции инсулина за счет действия вегетативной нервной системы, а затем в переходе к нормальному или усиленному его выделению (фаза резистентности к инсулину) [15].

Таким образом, учитывая важную роль инсулина в поддержании высокой интенсивности биосинтеза белка в кардиомиоцитах, можно предположить, что способность элеутерококка нормализовать стрессорный дисбаланс гормонов, т.е. препятствовать снижению уровня инсулина при стрессе, каким является интенсивная и продолжительная физическая тренировка, может являться основой его адаптогенного эффекта.

Поступила 03.10.11

***Eleutherococcus senticosus*-ի կուրսային կիրառման
ազդեցությունը մարզիկների արյան կենսաքիմիական,
արյունաբանական և հորմոնալ ցուցանիշների վրա**

**Տ.Գ. Կոտիկյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան, Ա.Յ. Խաչատրյան, Ա.Վ. Գինոսյան,
Ս.Օ. Վարդանյան, Ն.Վ. Մանուկյան**

Հետազոտության նպատակն էր վերլուծել *Eleutherococcus senticosus*-ի ստանդարտիզացված հանուկի ազդեցությունն արյան հիմնա-

կան կենսաքիմիական, արյունաբանական և հորմոնալ ցուցանիշների վրա, որոնք ավանդաբար կիրառվում են մարզիկների ֆունկցիոնալ և ֆիզիոլոգիական վիճակը վերահսկելիս:

Ուսումնասիրությանը մասնակցել են 18-30 տարեկան 36 առողջ մարզիկներ (ֆուտբոլիստներ, թեթև աթլետներ և հեծանվորդներ): Մասնակիցները բաժանվել էին 2 խմբի՝ 18-ական մարզիկ յուրաքանչյուրում: Փորձարարական խմբի մարզիկները 14 օրվա ընթացքում ընդունել են 0,18 գր *Eleutherococcus* դեղահատեր՝ 3 հաբ օրեկան:

Ստացված արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ պատրաստուկի ընդունումից առաջ և հետո մարզիկների արյան կենսաքիմիական, արյունաբանական և հորմոնալ ցուցանիշներում զգալի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել՝ ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ փորձարարական խմբում: Միևնույն ժամանակ *Eleutherococcus*-ի կուրսային ընդունումից հետո նկատվել է ինսուլինի կոնցենտրացիայի նշանակալի աճ՝ 12.5%-ով ($P=0.002$), ընդ որում ինսուլինի մակարդակը գտնվել է նորմայի սահմաններում: Հաշվի առնելով միոցիտներում սպիտակուցների կենսասինթեզի գործում ինսուլինի կարևոր դերը, կարելի է ենթադրել, որ *Eleutherococcus*-ի ադապտոգեն էֆեկտի հիմքում ընկած է նրա ինսուլինի մակարդակի նվազեցումը կանխելու ունակությունը սթրեսների ժամանակ, ինչպիսիք են ինտենսիվ և երկարատև ֆիզիկական մարզումները:

The influence of *Eleutherococcus senticosus* coursework treatment on biochemical, hematological and hormonal parameters in athletes

**T. G. Ktikyan, A.S. Hovhannisyan, A. J. Khachatryan, A.V. Ginosyan,
S.O. Vardanyan, N. V. Manukyan**

The purpose of this study was to analyze the influence of *Eleutherococcus senticosus* standardized extract on main biochemical, hematological and hormonal parameters, which are traditionally used to control the functional and physiological condition of athletes. The study involved 36 healthy athletes (football players, athletes and cyclists) aged from 18 to 30 years. The participants were divided into 2 groups, 18 athletes in each group. Athletes of experimental group were administered *Eleutherococcus senticosus* tablets 0.18 g (3 tablets per day) for 14 days. The results have shown no significant differences in the basic biochemical and hematological parameters before and after treatment both in the control and experimental groups.

In contrast to the control group, there was a marked increase in insulin concentration, by 12.5% ($P = 0.002$) in experimental group, though the insulin concentrations remained in the normal ranges. Considering insulin's important role in maintaining the high intensity of protein synthesis in muscle tissue, we can assume that the ability of *Eleutherococcus* to prevent decline in insulin levels at stress (prolonged and intense physical training) may be the basic mechanism of its adaptogen action.

Литература

1. *Ктикян Т.Г., Оганесян А.С., Хачатрян А.Ж., Степанян К.О.* Исследование влияния курсового приема растительных адаптогенов на гормональный статус футболистов. Вестник МАНЭБ, 2010, т.15, 5, с. 82-85.
2. *Оганесян А.С., Хачатрян А.Ж., Степанян К.О. Ктикян Т.Г., Манукян Н.В.* Использование растительных адаптогенов в спорте и мониторинг их эффективности. Мат. Международной научно-практической конференции государств-участников СНГ по проблемам физической культуры и спорта, Минск, 27–28 мая 2010, с.143-148.
3. *Панин Л.Е.* Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983.
4. *Adlercreutz H., Härkönen M., Kuoppasalmi K., Näveri H., Huhtaniemi I., Tikkanen H., Remes K., Dessypris A., Karvonen J.* Effect of training on plasma anabolic and catabolic steroid hormones and their response during physical exercise . Int. J. Sports Med., 1986,7 (suppl.), p. 27-28.
5. *Asano K., Takahashi T., Miyashita M., Matsuzaka A., Muramatsu S., Kuboyama M., Kugo H., Imai J.* Effect of Eleutherococcus senticosus extract on human physical working capacity. *Planta Med.*, 1986, Jun (3), p.175-177.
6. *Brownlee K. K., Moore A. W., Hackney A. C.* Relationship between circulating cortisol and testosterone: influence of physical exercise. Journal of Sports Science and Medicine, 2005, 4, p. 76-83.
7. *Cicero A.F., Derosa G., Brillante R., Bernardi R., Nascetti S., Gaddi A.* Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* maxim.) on elderly quality of life: a randomized clinical trial. Archives of Gerontology and Geriatrics, Suppl., 2004, 9, p. 69-73.
8. *Daly W., Seegers C.A., Rubin D.A., Dobridge J.D., Hackney A.C.* Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. Eur. J. Appl. Physiol., 2005, 93(4), p.375-380.
9. *Gaffney B.T., Hügel H.M., Rich P.A.* The effects of *Eleutherococcus senticosus* and Panax ginseng on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. Life Sci., 2001,70(4), p. 431-442.
10. *Goulet E.D., Dionne J.J.* Assessment of the effects of *eleutherococcus senticosus* on endurance performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 2005, 15(1), p.75-83.
11. *Eschbach L.F., Webster M.J., Boyd J.C., McArthur P.D., Evetovich T.K.* The effect of siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) on substrate utilization and performance. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab., 2000, 10(4), p.444-451.
12. *Hartz A.J., Bentler S., Noyes R.* Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. Psychological Medicine, 2004, 34(1), p.51-61.

13. *Häkkinen K., Keskinen K.L., Alen M., Komi P.V., Kauhanen H.* Serum hormone concentrations during prolonged training in elite endurance-trained and strength-trained athletes. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 1989, 9, p. 233-238.
14. *Panosian A., Wikman G., Wagner H.* Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode actions. *Phytomedicine*, 1999, 6, p. 287-300.
15. *Wyss V.* The influence of adaptogens on the muscle working of submaximal and maximal power. *Med. Sport.*, 1987, 40(1), p. 7-16.

Сравнение диагностической информативности современных классификаций сепсиса

Г.Р. Акопян

*Университетская клиника “Мурацан”
0075, Ереван, ул.Мурацана, 114*

Ключевые слова: сепсис, классификация, диагностирование, информативность, статистический анализ, дисперсионный анализ

Сепсис является актуальной проблемой современной медицины из-за неуклонного роста заболеваемости, не имеющей отчётливой тенденции к снижению [1-3,11,14,15,18,19,22]. К сожалению, критериями рутинной диагностики сепсиса служат устаревшие представления, которые в подавляющем большинстве случаев не соответствуют современным воззрениям [6,7]. Решение проблемы осложняет отсутствие специфичности медиаторов воспаления, а также неустойчивость молекулярных проявлений системной воспалительной реакции (СВР) во времени и их несинхронность по отношению друг к другу [7,8].

Предложенные Bone R.C. в 1992г. “Критерии диагностики и классификация сепсиса” [10] определили его как синдром системного воспалительного ответа (ССВО) на инвазию микроорганизмов. Клинико-лабораторным подтверждением ССВО было признано наличие следующих двух и/или более признаков: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; ЧСС $> 90/\text{мин}$; ЧД $> 20/\text{мин}$ или $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ мм рт.ст.}$; лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелые формы $> 10\%$.

Однако исследования последних лет подчеркнули низкую чувствительность и специфичность указанной классификации, в особенности при критических состояниях [8]. Так, по данным Европейского общества специалистов по интенсивной терапии (ESICM) и Общества медицины критических состояний (SCCM), на критерии ACCP/SCCM не ссылаются 71% респондентов [8,20]. Это послужило

причиной поиска новых маркеров и переосмысления их патогенетической роли [7,13].

В 2001г. группой ученых под руководством Levy M.M. [17] был предложен расширенный список признаков предполагаемой (или подтвержденной) инфекции, основными критериями которой определили гипертермию ($>38,3^{\circ}\text{C}$) или гипотермию ($<36^{\circ}\text{C}$); ЧСС $> 90/\text{мин}$ (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного уровня); тахипноэ; нарушение сознания; необходимость инфузионной поддержки (>20 мл/кг за 24 час.); гипергликемию ($> 7,7$ ммоль/л) на фоне отсутствия сахарного диабета. Критериями воспаления были предложены лейкоцитоз ($> 12 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$); сдвиг клеточной формулы в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов; повышенное содержание в плазме крови С-реактивного белка (CRP) и прокальцитонина (PCT) (> 2 стандартных отклонений от нормы), а также лейкоцитарного индекса интоксикации (> 4). Преимущество рекомендаций Levy M.M. состояло в введении ранее отсутствующих маркеров (CRP, PCT, гипергликемия и др.), позволяющих целенаправленно ориентироваться в клинической ситуации даже на фоне невыявленного очага инфекции [9].

Дальнейшие исследования в данном направлении привели к созданию международного движения “Surviving Sepsis Campaign” (2004г.) группой ведущих специалистов в медицине. В результате упорного труда ими была предложена “Классификация критериев диагностики сепсиса”, которая отличалась от классификации Bone R.C. только введением понятия “бактериемия” – присутствие жизнеспособных бактерий в крови, при условии, что их единственное наличие недостаточно для диагностирования сепсиса” [12].

В том же году члены Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ), рассмотрев основные международные рекомендации по сепсису [ESICM, 2001; SCCM\ESICM\ACCP\ATS\SIS International Sepsis Definitions Conference, 2001; ISF, 2003], опубликовали собственный вариант классификации [9], в котором основное акцентирование было направлено на клинические проявления инфекции (или выделение возбудителя); наличие ССВО и на лабораторное подтверждение развития системного воспаления (повышение уровней PCT, CRP, интерлейкинов (IL) -1,6,8,10 и TNF- α).

По мнению группы специалистов [4,5,16,21], сегодня при диагностировании сепсиса нужно рассматривать его, как осложненный вариант синдрома системного воспаления (СВ), при формировании которого главенствующая роль принадлежит реакции СВО.

В связи с вышесказанным было проведено исследование, целью которого явилось сравнение современных классификаций сепсиса путем проведения статистического анализа, для выбора наиболее информативного протокола и повышения точности диагностики в клинической практике.

Материал и методы

Обследованы 1 580 пациентов за период 2004–2011 гг., сепсис был диагностирован в 43,1% случаев (n=681), из которых 76,34% (n=520) мужчин и 23,66% (n=161) женщин; возраст пациентов составлял $43,8 \pm 17,1$ (16–84 лет); продолжительность госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии – $18,1 \pm 18,8$ (2 - 116 суток); общий показатель летальности = 33,8%; уровень сознания больных при поступлении по шкале Glasgow достигал $11,8 \pm 7,6$ баллов; тяжесть состояния по шкале APACHE II – $14,3 \pm 6,9$ баллов.

Критериями включения в исследование служили наличие 2 и более признаков ССВО и клинически выявленный (или микробиологически подтвержденный) очаг инфекции.

Критериями исключения – продолжительные внутренние кровотечения, злокачественные новообразования, ВИЧ, системные заболевания.

В зависимости от однородности признаков, сравниваемые классификации были представлены в следующих группах исследования:

I группа – “Критерии диагностики и классификация сепсиса” (ACCP/SCCM) и “Классификация критериев диагностики сепсиса” (Surviving Sepsis Campaign) (n=263);

II группа – “Критерии диагностирования и терапии сепсиса у взрослых пациентов” (РАСХИ) (n=222);

III группа – “Классификация возможных симптомов системного воспаления в ответ на инфекцию” (Levy M.M.) (n=196).

При проведении исследования были применены следующие методы:

Общеклинические методы – контроль в течение суток (1 раз в 6 час.) температуры тела, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания пациента на протяжении всего периода госпитализации.

Иммунологические анализы – определение уровня цитокинов (IL-6, IL-8, FNO- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа при помощи коммерческих тест-систем «Biosource». Количество

субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+,CD8+) учитывали посредством моноклональных антител (Dynabeads М-450 “DynaI”, Norway). Концентрацию PCT в крови исследовали полуколичественным иммунохроматографическим методом с использованием диагностического набора "Прокальцитонин-экспресс-тест" ("БРАМС АГ", Германия).

Биохимические методы – определяли концентрацию лейкоцитов в плазме крови с помощью гематологического счетчика «ABX Micros»; исследовали концентрацию глюкозы колориметрическим методом и уровень CRP – количественным методом радиальной иммунодиффузии.

Микробиологические методы – культуральным методом выделяли и идентифицировали диагностически значимые изоляты (n=1536) из общего числа проведенных исследований (n=2094) анализов: кровь на стерильность (n=681), моча на стерильность (n=681), микрофлора бронхиального секрета (n=316) и раневого отделяемого (n=199), спинномозговая жидкость (n=86), стерильность центрального сосудистого катетера (n=131).

Статистические методы – определяли вероятность положительного результата теста в популяции больных (*sensitivity* – Se, %); вероятность негативного результата теста в группе здоровых (*specificity* – Sp, %); индекс соответствия – соотношение Se / Sp (*IS*, %); вероятность наличия сепсиса при положительном результате теста (*predictive value* – PV^+ , %); вероятность отсутствия сепсиса при отрицательном результате теста (*predictive value* – PV^- , %); вероятность развития сепсиса до диагностирования заболевания (распространенность, P); ожидаемая вероятность положительного (отрицательного) результата теста у больного по сравнению с идентичным ответом у здорового (LR^+ , LR^-); относительный риск развития заболевания на любом этапе госпитализации (RR) методом описательной статистики. Оценку диагностической ценности исследуемых показателей проводили с применением общепринятых статистических формул:

$$Se = a/(a+c); Sp = d/(b+d); PV^+ = a/(a+b); PV^- = c/(c+d);$$

$$LR^+ = [a/(a+c)]/[b/(b+d)]; LR^- = [c/(a+c)]/[d/(b+d)];$$

$$P=(a+c)/(a+b+c+d); RR=PV^+/PV^-.$$

Исследуемые данные математических расчетов были рассмотрены в следующих вариантах:

- случаи соответствия результатов исследования критериям сепсиса оценивали как “истинно положительный результат” (a);

- случаи предполагаемого сепсиса, который в действительности отсутствовал, оценивали как “ложноположительный результат” (b);

- случаи несоответствия результатов исследования критериям сепсиса, хотя данное состояние имело место быть, оценивали как “ложноотрицательный результат” (c);

- случаи несоответствия результатов исследования критериям сепсиса при доказанном отсутствии данного состояния оценивали как “истинно отрицательный результат” (d).

Для доказательства нулевой гипотезы (диагностирование сепсиса не зависит от используемой классификации) определяли вероятность получения наблюдаемых различий путем расчета критерия Фишера (F). Опытное значение F сравнивали с табличными данными [5]. Уровень статистической значимости различий соответствовал 0,05.

При получении результата, указывающего на низкую вероятность, нулевую гипотезу отвергали, приходя к заключению о статистической значимости результатов нашего исследования. Если значение вычисленного критерия было равно или превышало табличные данные, то результаты считали достоверными и нулевую гипотезу принимали.

Результаты и обсуждение

Статистические расчеты показали, что значение Se в I группе исследования соответствовало 76,9%, во II – 78,2% и в III – 42,7%. При анализе Sp результаты распределились в диаметрально противоположной зависимости: был определен низкий уровень для I группы – 2,3%, однако незначительно выше для II – 10,7% и наиболее высокий для III – 18,6%. С целью сравнения информативности Se и Sp был рассчитан IS, характеризующий диагностические свойства вышеуказанных показателей. На их высокую информативность указывает значение IS=1. Полученное в представленном исследовании значение IS для I группы составляло 29,6; для II – 7,3 и для III – 2,3. Дальнейший анализ показал следующие значения PV⁺: I группа исследования – 65,6%; II – 50,3% и III – 40,2%. Однако при расчете PV⁻ для I группы был характерен уровень 95,6%, для II – 70,3% и для III группы – 79,7%. Клинический опыт показал, что информативность результатов статистического анализа зависит от P, которая по полученным данным в I группе достигала 71%; во II – 54% и в III группе – 56%. Полученные результаты представлены ниже (рис. 1).

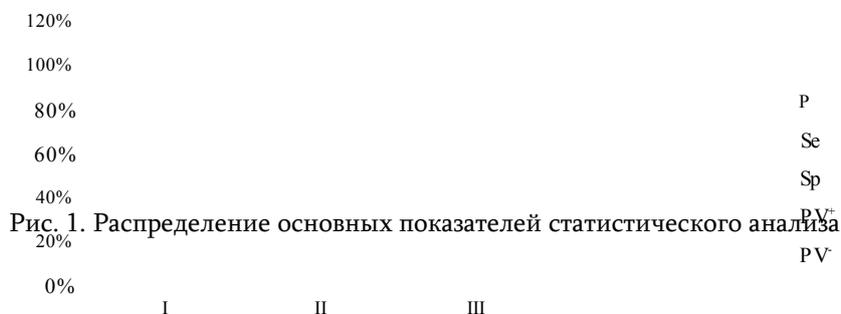


Рис. 1. Распределение основных показателей статистического анализа

При расчете RR во время госпитализации пациентов в отделении, в I и II группах были получены равнозначные значения – 0,7, однако в III группе – 0,5. Кроме того, при расчете LR^+ в I группе – 0,8, во II – 0,9 и в III – 0,5. В свою очередь LR^- была значительно выше в I группе – 8,9, во II группе – 2,1; в III – 3,1 (рис.2).

При дисперсионном анализе разложение дисперсий имело следующую картину: $D_{общ.}$ – 18524,3; значение $D_{факт}$ соответствовало 570,5 и $D_{ост}$ – 17953,8. При расчете основного показателя – силы влияния изучаемого факторного признака на результат (η^2) – было получено значение 3,08. Определяемые для выяснения достоверности результатов исследования $\sigma^2_{факт}$ и $\sigma^2_{ост}$ составляли 285,3 и 1194,9. Полученное опытное значение F соответствовало 0,238.

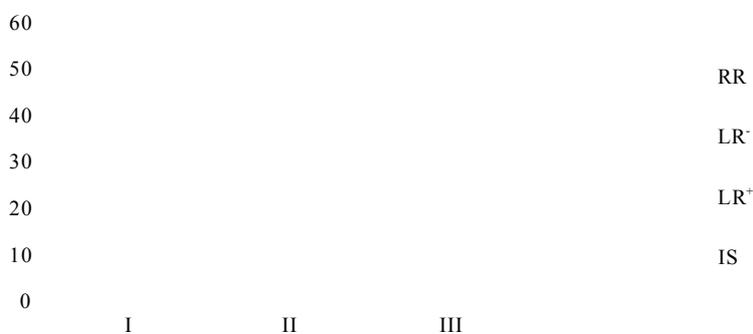


Рис. 2. Полученные значения IS, LR⁺, LR⁻, RR

Анализ полученных результатов статистического исследования показал, что диагностические характеристики Se и Sp во всех группах исследования имели достаточно низкие значения, подтверждением чего являются уровни IS. Однако информативность Se и Sp в III группе была сравнительно выше (IS = 2,3), так как здесь отклонение рассчитанного IS от значения нормы (N=1,0) было существенно меньше. Наименьшая информативность Se и Sp была характерна для I группы (IS = 29,6). Это указывает на наиболее высокое практическое значение Se и Sp именно при использовании III группы.

В I группе исследования, по нашим данным, у больных с сепсисом положительные результаты диагностирования будут достигать 76,9% (Se = 76,9%). А у пациентов без сепсиса только 2,6% результатов будут иметь отрицательное значение (Sp = 2,6%). Однако на основании рассчитанного уровня LR⁺ = 0,8 можно предположить, что у пациентов I группы с сепсисом получение положительного результата диагностического исследования будет в 0,8 раза более вероятно, чем у здоровых. А отрицательного результата – в 8,9 раза более вероятно у обследуемых без сепсиса, чем у пациентов с сепсисом (LR⁻=8,9). Дальнейшие статистические расчеты в I группе показали, что положительные диагностические результаты будут иметь истинно положительное значение (Sp=2,6%; PV⁺=65,6%; P=71%). В то же время отрицательные результаты, скорее всего, будут иметь ложноотрицательное значение (Se=76,9%; PV⁻=95,6%; P=71%). Кроме того, у больных с сепсисом положительные результаты будут получены в 0,7 раза чаще (RR = 0,7).

Во II группе исследования анализ изучаемых параметров явился основанием для предположения, что у пациентов с сепсисом положительные результаты диагностики будут соответствовать 78,2% (Se = 78,2%). И только у 10,7% пациентов без сепсиса результаты мониторинга могут иметь отрицательное значение (Sp=10,7%). Однако в данной группе положительные результаты будут, скорее всего, ложноположительными (Sp=10,7%; PV⁺=50,3%; P=54%), их исследователи получают в 0,7 раза чаще (RR = 0,7) отрицательного заключения.

Как известно, высокая чувствительность теста определяет соответствующее значение прогностической ценности его отрицательного результата (вероятность того, что отрицательные результаты будут отвергать наличие заболевания) [10]. Полученная нами максимальная чувствительность в группе II ($Se=78,2\%$) позволяет предположить, что отрицательный результат при диагностировании сепсиса на основании “Критериев диагностирования и терапии сепсиса у взрослых пациентов” (РАСХИ) действительно должен подтверждать его отсутствие. Как можно отметить по полученным результатам расчетов ($Se=78,2\%$; $PV^- =70,3\%$; $P=54\%$), отрицательные результаты во II группе исследования будут соответствовать истинно отрицательному значению. В общей сложности вероятность постановки диагноза “сепсис” будет в 0,9 раза выше у пациентов с сепсисом, чем без него ($LR^+=0,9$). В то же время вероятность отрицательного заключения в 2,1 раза чаще будет характерна для больных без сепсиса, чем для пациентов с сепсисом ($LR^-=2,1$).

При анализе расчетов в III группе исследования можно заметить, что положительные результаты диагностирования могут быть определены только в 42,7% случаев у больных с сепсисом ($Se=42,7\%$), однако у пациентов без сепсиса отрицательный результат будет соответствовать истинной клинической картине в 18,6% случаев ($Sp=18,6\%$). Вероятность получения позитивного ответа при диагностировании сепсиса будет в 0,5 раза выше у септических больных, чем у здоровых. Как известно, высокая специфичность теста указывает на большую прогностическую ценность его положительного результата (возрастание вероятности того, что положительные результаты подтверждают предполагаемый диагноз). Однако при дальнейшем сравнении со значениями полученных нами расчетов стало видно, что по причине низких уровней PV^+ (40,2%) и P (56%) положительные ответы, скорее всего, будут иметь ложноположительное значение. В то же время по вычисленному значению $LR^- =3,1$ оказалось, что у больных без сепсиса вероятность отрицательного результата будет в 3,1 раза превышать таковую у пациентов с сепсисом. Кроме того, при сравнении с другими результатами статистического анализа ($Se=42,7\%$; $PV^- =79,7\%$; $P=56\%$), отрицательные результаты будут истинно отрицательными. У пациентов с сепсисом положительный результат диагностического исследования будет встречаться чаще отрицательного результата в 0,5 раза ($RR = 0,5$).

Таким образом, проведенное нами сравнительное статистическое исследование позволило предположить, что “Критерии диагностики

сепсиса и классификация” (ACCP/SCCM), так же как “Классификация и критерии диагностики сепсиса” (Surviving Sepsis Campaign) (I группа) можно считать ответственными за получение истинно положительных результатов у септических больных ($PV^+=65,6\%$; $P=71\%$), несмотря на то, что диагностическая информативность Se и Sp в I группе была достаточно низкой ($IS=29,6$). Поэтому весьма затруднительно опираться только на результаты сравнительного анализа в данной группе исследования.

Анализ статистического разбора во II и III группах [“Критерии диагностирования и терапии сепсиса у взрослых пациентов” (РАСХИ); “Классификация возможных симптомов системного воспаления в ответ на инфекцию” (Levy M.M.)] показал ложноположительное значение полученных позитивных результатов [II группа: $Sp=10,7\%$, $PV^+=50,3\%$, $P=54$; III группа: $Sp=18,6\%$, $PV^+=40,2\%$, $P=56\%$], их исследователи получают в 0,7 раза чаще ($RR = 0,7$) отрицательного заключения. Поэтому данные классификации не могут быть рекомендованы для широкого применения при диагностировании сепсиса.

В то же время истинно отрицательному значению будут соответствовать отрицательные результаты, полученные во II ($Se=78,2\%$; $PV^-=70,3\%$; $P=54\%$) и в III ($Se=42,7\%$; $PV^-=79,7\%$; $P=56\%$) группах исследования.

По итогам проведенного нами дисперсионного анализа, опытная величина критерия Фишера ($F=0,238$) была намного ниже табличных значений ($3,6 < F_{st} < 6,2$). Это послужило основанием для того, чтобы рассматриваемая нулевая гипотеза была отвергнута. Поэтому дисперсионный анализ подтвердил предположение, что диагностирование сепсиса будет зависеть от конкретно выбранной классификации.

Таким образом, рассматриваемые классификации [“Критерии диагностики сепсиса и классификация” (ACCP/SCCM), “Классификация и критерии диагностики сепсиса” (Surviving Sepsis Campaign), “Критерии диагностирования и терапии сепсиса у взрослых пациентов” (РАСХИ), “Классификация возможных симптомов системного воспаления в ответ на инфекцию” (Levy M.M.)] обладают недостаточной информативностью, что является основной причиной отсутствия требуемого уровня диагностирования септических больных. Сравнимые классификации неоднородны и их информативность неодинакова. Поэтому поиски путей разрешения данной проблемы служат основанием для дальнейших, более углубленных исследований.

Медицинская наука Армении НАН РА № 3 2012

Поступила 02.11.11

Սեպսիսի դասակարգման ախտորոշիչ տեղեկատվականության համեմատությունը

Գ.Ռ.Հակոբյան

Աշխատանքում համեմատական վերլուծության են ենթարկվում սեպսիսի ախտորոշման դասակարգումները /Չափանիշներ սեպսիսի ախտորոշման դասակարգման համար (ACCP/SCC), Սեպսիսի ախտորոշման դասակարգման չափանիշները (Surviving Sepsis Campaign), Սեպսիսի ախտորոշման և բուժման չափանիշները չափահաս հիվանդների մոտ (Exp), Բորբոքման ախտանիշների վարակի պատասխանը հնարավոր դասակարգման մեջ (Levy M.M.)/, որոնք պահանջում են հետագա բարելավում, ինչը հնարավորություն կտա բարելավել վերակենդանացման և ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքներում սեպտիկ հիվանդների հայտնաբերումը:

Comparison of the diagnostic informative value of modern sepsis classifications

G.R.Hakobyan

The work presents the results of the statistical analysis of sepsis diagnostic classifications (*Criteria for the diagnosis and sepsis classification /ACCP/SCC/, Classification criteria for the sepsis diagnosis* (Surviving Sepsis Campaign), *The sepsis diagnosis treatment and criteria in adult patients (EXP), The possible classification symptoms of systemic inflammation into infection response (Levy M.M.)*) for more informative protocol, which will allow to improve the identification of septic patients in the emergency and intensive care departments.

Литература

1. Белобородов В.Б., Гельфанд Б.Р., Гельфанд Е.Б. и др. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. Савельева В. С., Гельфанда Б. Р. М., 2006.
2. Белобородова Н.В. Бактериemia и сепсис. М., 2008.
3. Бокерия Л.А., Белобородова Н.В. Инфекция в кардиохирургии. М., 2007.

4. *Виноградов С.В., Виноградов В.В.* Ронколейкин и В-витамины в лечении сепсиса. Мат. международной научно-практической конференции “Белорусские лекарства”. Минск, 2-3 ноября 2010 г. с. 45-48.
5. *Гайдук С.В., Бояринцев В.В., Гаврилин С.В. и др.* Ранняя диагностика синдрома полиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой. Политравма: диагностика, лечение и профилактика осложнений. Мат. II Всероссийской научно-практической конференции. Ленинск-Кузнецкий, 2007.
6. *Голубцов В.В.* Прогнозирование, профилактика и упреждающая интенсивная терапия полиорганной недостаточности при постгеморрагических и септических состояниях. Автореф. дис. ... д.м.н. (14.00.27; 14.00.37). М., 2005.
7. *Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Зотова Н.В., Копалова Ю.А.* [Критические состояния: качественные уровни системной воспалительной реакции](#). Интенсивная терапия, 2006, – 01-02.
8. *Зотова Н.В., Гусев Е.Ю., Руднов В.А.* Инфекции, связанные со *Stenotrophomonas maltophilia*, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Интенсивная терапия, 2008, 01-04.
9. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Методические рекомендации. Под ред. Савельева В.С. М., 2004.
10. *Bone R.C.* Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA, 1992, vol. 268, 24, p. 3452–3455.
11. *Christopher W. Seymour, Theodore J. Iwashyna, Colin R. Cooke, Catherine L. Hough, and Greg S. Martin* Marital Status and the Epidemiology and Outcomes of Sepsis. Chest, June 2010, 137:1289-1296.
12. *Dellinger RP., Levy MM., Carlet JM. et al.* Surviving Sepsis Campaign: International quillidines for management of severe sepsis and septic shock: Crit. Care Med., 2008.,vol.36. 1, p. 296-327.
13. *Jérôme Pugin, Vandack Nobre.* Do care bundles help in implementing sepsis guidelines? ICU Management, 2008, vol.8, 2, p.10-12.
14. *Jonathan E. Sevransky, Greg S. Martin, Pedro Mendez-Tellez, Carl Shanholtz, Roy Brower, Peter J. Pronovost, and Dale M. Needham* Pulmonary vs Nonpulmonary Sepsis and Mortality in Acute Lung Injury. Chest, September 2008; 134:534-538.
15. *Lakshmi Durairaj and Gregory A. Schmidt.* Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis : Less Is More. Chest, January, 2008; 133: 252-263.
16. *Levrant J., IchaiC, Petit I., Cieberra J. P., Perus O., Grimaud D.* Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality innormolactatemic critically ill septic patients. Crit. Care Med., 2003, v. 31, 3, p. 705-710.
17. *Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit. Care Med., 2003, v. 31, 4. p.1250-1256
18. *Moore L.J., Moore F.A., Jones S.L. et al.* Sepsis in general surgery: a deadly complication”. The American Journal of Surgery, 2009, 198, p. 868–874.
19. *Pajman A. Danai, Marc Moss, David M. Mannino, and Greg S. Martin* The Epidemiology of Sepsis in Patients With Malignancy. Chest, June, 2006; 129: 1432-1440.
20. *Vincent J.L., Sun Q, Dubois M.J.* Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. Clin. Infect. Dis., 2002, v. 34, 8. p. 1084,1093.
21. *Vincent J.L., Taccone F., Schmit X.* Classification, incidence and outcome of sepsis and multiple organ failure. Contrib. Nephrol., 2007; 156: 64-74.
22. *Vincent J.L.* Sepsis. ICU Management, 2008, v. 8, 2. p.1.

Спектр тиреоидных заболеваний у беременных женщин

А.Г. Арутюнян, К.Г. Азатян, С.А. Нерсисян, Р.Н. Крнатян

*8-я гор. поликлиника г. Еревана,
Научно-клинический центр патологии желез внутренней секреции
НИЗ МЗ РА
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 51*

Ключевые слова: тиреоидные новообразования, аутоиммунный тиреоидит, беременные женщины, узловой коллоидный зоб, диффузный эутиреоидный зоб

В структуре заболеваемости щитовидной железой (ЩЖ) преобладают женщины, особенно репродуктивного периода. Известно, что женщины в 10-17 раз чаще, чем мужчины, страдают от тиреоидных нарушений. В последние годы распространенность заболеваний ЩЖ растет, что может крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [3, 12].

Повышенный интерес к проблеме тиреоидных заболеваний во время беременности связан в первую очередь с тем, что при этом возрастает частота таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и др. [7, 10, 14]. В основном опубликованные работы касаются гипотиреоза и тиреотоксикоза во время беременности [8, 15]. Однако имеются лишь единичные сведения о других заболеваниях ЩЖ у беременных женщин [9, 11].

Цель исследования – определить спектр тиреоидных заболеваний у беременных женщин.

Материал и методы

Под наблюдением (в период с 2003-2011 гг.) находились 98 беременных женщин с различными тиреоидными заболеваниями в возрасте 20-43 лет ($28,7 \pm 0,46$ лет). После обязательного осмотра беременных женщин акушером-гинекологом и эндокринологом проводили

необходимые клинические и биохимические исследования крови. Содержание свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) определяли конкурентным колориметрическим методом. Уровень ТТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом MICRO WELL TSH EIA, основанным на твердофазном анализе. Гормональные анализы проводили в лабораториях "Diagen Plus" и "Dialab". Морфологическую верификацию тиреоидных новообразований методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) осуществляли в лаборатории клинической патологии ЕГМУ им. М. Гераци.

Результаты и обсуждение

Структура заболеваний щитовидной железы у беременных женщин представлена в табл. 1. Очевидно, что у 36,7% беременных женщин с различными заболеваниями ЩЖ диагностированы тиреоидные новообразования.

Таблица 1

Структура заболеваний щитовидной железы у беременных женщин

Заболевания щитовидной железы	Количество наблюдений	
	абс.	%
Новообразования ЩЖ	36	36,7
Аутоиммунный тиреоидит	27	27,6
Диффузный эутиреоидный зоб	26	26,5
Диффузный токсический зоб	6	6,1
Состояние после тиреоидэктомии	3	3,1
Всего	98	100

Новообразования ЩЖ – собирательное понятие, включающее все очаговые образования щитовидной железы, имеющие капсулу, определяемые при пальпации или при помощи любого метода визуализации, характеризующиеся различными морфологическими признаками [1]. Эта группа заболеваний будет рассмотрена ниже.

У 27 беременных женщин с заболеваниями ЩЖ выявлен аутоиммунный тиреоидит. Более того, у 6 беременных женщин диагностировано другое аутоиммунное заболевание ЩЖ – диффузный токсический зоб. Таким образом, у 33,7% ($n=27+6=33$) с заболеваниями ЩЖ установлены аутоиммунные тиреоидные болезни. Высокая распространенность у беременных женщин аутоиммунных тиреопатий не может не настораживать. Известно, что угроза прерывания беременности в значительном проценте случаев встречается при аутоиммунном тиреоидите. Это согласуется с устоявшимся мнением и может быть объяснено тем, что антитиреоидные антитела, возможно, являются маркером генерализованной аутоиммунной дисфункции, в результате которой и происходит выкидыш [2].

Все же, справедливости ради, следует отметить, что на повышенную частоту встречаемости аутоиммунного тиреоидита во время беременности указывает ряд работ [7, 13].

У 26 беременных женщин с заболеваниями ЩЖ диагностирован диффузный эутиреоидный зоб. Значительная распространенность диффузного эутиреоидного зоба у беременных женщин не должна вызывать удивления, поскольку Республика Армения является йододефицитным регионом.

Отмеченная особенность подтверждает мнение, что беременность в условиях йодного дефицита является мощным зобогенным фактором и несет повышенный риск развития йододефицитных заболеваний [4].

Необходимо отметить, что наличие у беременной женщины эутиреоидного зоба позволяет отнести ее в группу риска по развитию осложнений, связанных с возможной гипотироксинемией. Установлено, что отрицательная взаимосвязь между уровнем ТТГ и свободного Т4 – доказательство сохранения адекватных отношений в тиреоидной системе при эутиреоидном состоянии у беременных с зобом [6].

Наконец, у 3 беременных женщин в различные сроки до беременности была выполнена тиреоидэктомия в связи с узловыми образованиями ЩЖ. Причем, у одной из них произведена тотальная, у 2 – субтотальная тиреоидэктомия.

Структура тиреоидных новообразований у беременных женщин с заболеваниями ЩЖ приведена в табл. 2.

В структуре тиреоидных новообразований у беременных женщин чаще всего выявляется узловый коллоидный зоб – 72,2%. Причем, он проявляется у 17 беременных женщин в виде одиночного образования, у 9 – множественного узлового поражения.

Представляет клинический интерес тот факт, что у 11.1% женщин до беременности не было тиреоидных новообразований; они манифестировали в первом триместре беременности.

Таблица 2

Структура тиреоидных новообразований у беременных женщин с заболеваниями ЩЖ

Тиреоидные новообразования	Количество наблюдений	
	абс.	%
Узловой коллоидный зоб	26	72,2
Фолликулярная аденома	4	11,1
Солидарная киста	4	11,1
Папиллярная карцинома	2	5,6
Всего	36	100

Данный факт может быть следствием гормональных и метаболических изменений в организме во время беременности, которые обуславливают значительную стимуляцию функции щитовидной железы [5].

В ряде работе по морфологической оценке установлена высокая распространенность узлового коллоидного зоба в структуре тиреоидных новообразований [7, 8].

У 4 беременных женщин тиреоидные новообразования были представлены в виде фолликулярной аденомы (ФА), у 4 – солидарной кисты. Диагноз ФА и солидарная киста верифицировался только после выполнения ТАБ.

Наконец, две женщины до беременности перенесли папиллярную карциному ЩЖ. В обоих случаях диагноз верифицирован гистологически на удаленном материале. В литературе имеются лишь единичные сообщения о беременных женщинах с папиллярными карциномами [1, 9, 11].

В указанном контексте считаем необходимым отметить, что частота рака ЩЖ, одного из наиболее распространенных эндокринных злокачественных опухолей, с 1972 по 2002 гг. возросла почти в 3 раза, причем в основном в результате увеличения частоты малых форм папиллярного рака. Установлено, что рак ЩЖ в большей степени затрагивает женщин, чем мужчин в соотношении почти 3 к 1. Кроме того, папиллярный рак оказался наиболее распространенной формой среди женщин детородного возраста, 10% из которых при диагностировании заболевания были либо беременны, либо в раннем

послеродовом периоде. Рак ЩЖ во время беременности создает серьезные диагностические и терапевтические проблемы как для беременной, так и для плода [16].

Таким образом, у 33.7% беременных женщин с заболеваниями ЩЖ выявлены тиреоидные аутоиммунные болезни (аутоиммунный тиреоидит; диффузный токсический зоб). Спектр тиреоидных новообразований у беременных женщин с заболеваниями ЩЖ представлен узловым коллоидным зобом, фолликулярной аденомой, солитарной кистой, папиллярной карциномой. У 26.5% беременных женщин с заболеваниями ЩЖ диагностирован диффузный эутиреоидный зоб.

Отмеченные выводы подтверждают, что своевременное выделение групп риска среди беременных по развитию патологии ЩЖ, ее диагностика и коррекция остаются актуальной проблемой современного акушерства.

Поступила 19.03.12

Թիրեոիդային հիվանդությունների սպեկտրը հղի կանանց մոտ

Ա.Գ. Հարությունյան, Կ.Գ. Ազատյան, Ս.Ա. Ներսեսյան, Հ.Ն. Կրնատյան

Հետազոտվել են թիրեոիդային տարբեր հիվանդություններ ունեցող 98 հղի կանայք: Նրանցից 36.7%-ի՝ թվով 36-ի մոտ հայտնաբերվել են թիրեոիդային տարբեր նորագոյացություններ՝ կոլոիդ խալիպ (26), վահանաձև գեղձի ֆոլիկուլյար ադենոմա (4), բուշտ (4), պսակաբան կարցինոմա (2): Վահանաձև գեղձի այլ հիվանդություններից ախտորոշվել են աուտոիմուն թիրեոիդիտ 27 հոգու մոտ, դիֆուզ էութիրեոիդ խալիպ՝ 26, դիֆուզ սոքսիկ խալիպ՝ 6, վիճակ թիրեոիդէկտոմիայից հետո 3 հոգու մոտ:

Spectrum of thyroid diseases in pregnant women

A.G. Harutyunyan, A.G. Azatyan, S.A. Nersesyan, H.N. Krnatyan

98 pregnant women with different thyroid diseases were investigated. In 36.7% (n=36) of them there were detected different thyroid tumors: colloidal goiter (n=26), follicular adenoma (n=4), cyst (n=4), papillary carcinoma of thyroid gland (n=2). From other thyroid gland

diseases we diagnosed the following: autoimmune thyroiditis (n=27), diffuse euthyroid goiter (n=6), state after thyroidectomy (n=3).

Литература

1. Клинические рекомендации Американской тиреологической ассоциации по диагностике и лечению узлового зоба. Клиническая и экспериментальная тиреология, 2006, т. 2, 1, с. 9-15.
2. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика. Пособие для врачей. М., 2003.
3. Павлова Т.В., Рябых Р.В., Петрухин В.А., Павлова Л.А. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод. Архив патологии, 2006, т. 68, 4, с. 22-24.
4. Петрова В.Н., Абдулхабирова Ф.М., Петрова С.В и соавт. Оценка тяжести зобной эндемии среди беременных в регионе природного йодного дефицита. Клиническая и экспериментальная тиреология, 2005, т.1, 1, с. 29-31.
5. Трошина Е.А. Профилактика дефицита йода у беременных и кормящих женщин. Гинекология, 2005, т. 7, 4, с. 21-26.
6. Трошина Е.А. Гипотиреоз и беременность: общие принципы диагностики и лечения. Гинекология, 2006, т. 8, 2, с. 43-47.
7. Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство). М., 2007.
8. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2008.
9. American Joint Committee on Cancer. Thyroid. AJCC Cancer Staging Handbook. 6th ed. New York: Springer, 2002, p. 89-98.
10. Anselmo J., Cao D., Karrison T. et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. JAMA, 2004, vol. 292, p. 691-695.
11. Braverman L. Disease of thyroid. Humana Press, 2003.
12. Burns R., O'Herlihy C., Smyth P.P. The placenta as a compensatory iodine storage organ. Thyroid, 2011, vol. 21, 5, p. 541-546.
13. Dallas J.S. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. Autoimmunity, 2003, vol. 36, 6-7, p. 339-350.
14. Karger S., Fuhrer-Saker D. Thyroid disease and pregnancy. Med. Klin. (Munich), 2009, vol. 104, 6, p. 450-456.
15. La Franchi S.H., Haddow J.E., Hollowel J.G. Is thyroid inadequacy and development outcomes? Thyroid, 2005, vol.15, p. 60-71.
16. Mazzaferri E.L. Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2011, vol. 96, 2, p.265-272.

Դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում ուսանողների սրտի ռիթմի փոփոխությունների մաթեմատիկական վերլուծությունը

**Ս.Ս. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան, Հ.Տ. Աբրահամյան,
Մ.Ի. Ադամյան**

*Երևանի պետական համալսարանի կենսաբանության ֆակուլտետ,
Տ.Մուշեղյանի անվան մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Ալեք Մանուկյանի փ., 1*

Բանալի բառեր. դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն, սրտի ռիթմ, սպեկտրագիր, ավտոռեգրեսիոն ամպ, վարիացիոն պուլսաչափում

Գիտատեխնիկական առաջընթացը կյանքի և աշխատանքի պայմանների բարելավման հետ մեկտեղ նախադրյալներ է ստեղծում սակավաշարժ կենսակերպի ձևավորման համար: Թերշարժունությունը հանգեցնում է մի շարք հիվանդությունների առաջացմանը, որոնց շարքում առանձնահատուկ տեղ են զբաղեցնում սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումները՝ հիպերտոնիա, տախիկարդիա, սրտի իշեմիկ հիվանդություն, աթերոսկլերոզ, սրտամկանի ինֆարկտ և այլն [10]:

Ուսանողները ներկայումս բնութագրվում են անընդհատ աճող թերշարժունությամբ: Վիճակագրական տվյալների համաձայն բուհ ընդունվելուց հետո դիտվում է սովորողների շարժողական ակտիվության արտահայտված անկում: Օրվա տևողության 80-85%-ը ուսանողներն անցկացնում են լսարաններում, գրադարաններում, համակարգիչների դիմաց նստած վիճակում: Երկարատև ստատիկական վիճակը հանգեցնում է օրգանների արյան մատակարարման վատթարացման, թթվածնաքաղցի, աշխատունակության անկման, քաշի ավելացման, հասակա-քաշային փոխհարաբերության, ողնաշարի կառուցվածքային խախտումների, մարսողության, արյան շրջանառության, շնչառության գործընթացների, ԿՆՀ-ի խանգարումների, տեսողության

վատթարացման և այլն [3, 8, 12]: *Շարժողական քաղցի* վերացման ամենաարդյունավետ միջոցներից են ֆիզիկական կուլտուրան և սպորտը:

Ռացիոնալ ֆիզիկական ակտիվությունը և վարժությունները ոչ միայն ակտիվ հանգստի միջոց են, այլ և ամրապնդում են առողջությունը, մեծացնում օրգանիզմի գործառնական և հարմարողական հնարավորությունները:

Շարժողական ակտիվությունը, որպես կանոն, նպաստում է օրգանիզմի նորմալ աճին ու զարգացմանը [11, 13]:

Բավարար շարժողական ակտիվությունը մանկական օրգանիզմի ներդաշնակ զարգացման անհրաժեշտ պայման է, ազդում է երեխաների հոգեֆիզիոլոգիական վիճակի ձևավորման վրա [4]: Օրվա ընթացքում մեծ շարժողական ակտիվություն ունեցող երեխաները բնութագրվում են ֆիզիկական զարգացման միջին և բարձր մակարդակով, կենտրոնական նյարդային համակարգի գործառնական վիճակի ադեկվատ ցուցանիշներով, սիրտ-անոթային և շնչառական համակարգերի տնտեսող աշխատանքով, օրգանիզմի առավել բարձր հարմարողական հնարավորություններով, որոշ հիվանդությունների նկատմամբ ցածր հակվածությամբ [1, 5]:

Ուսման առանձնահատկություններով և կենցաղային գործունեությամբ պայմանավորված բարձր ծանրաբեռնվածությունն ուսանողների մոտ առաջ է բերում հոգեֆիզիոլոգիական մեխանիզմների գերլարում, որն ի վերջո հանգեցնում է գերհոգնածության [7]: Ապացուցված է, որ ֆիզիկական և մտավոր աշխատունակության վրա դրական ազդեցություն են թողնում 4,2-5,5-6,0 կմ/ժ արագությամբ քայլքը, 2,0-2,4 կմ/ժ-ով հարկեր բարձրանալը, աշխատանքի հզորության աստիճանաբար ավելացմամբ վերլերգումետրիան (10-25-50-75-100 Վտ):

Ներկայացվող հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել ուսանողների սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմները դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ազդեցության պայմաններում (100մ վազք):

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններին մասնակցել են ԵՊՀ կենսաբանության ֆակուլտետում սովորող 20-21 տարեկան 30 աղջիկ: Ուսանողների ֆիզիկական զարգացման և օրգանիզմի գործառնական վիճակի գնահատումն իրականացվել է ըստ մարմնաչափական (մարմնի երկարություն, քաշ) ցուցանիշների: Բոլոր ուսումնասիրություններն իրա-

կանացվել են քննաշրջանների միջև ընկած ժամանակահատվածում՝ քննությունների և ստուգարքների հանձնմամբ պայմանավորված սթրեսային գործոնների ազդեցության բացառման նպատակով:

Սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմներն ուսումնասիրվել են Ռ.Մ. Բանսկու (1984) սրտի ռիթմի վարիացիոն պոլյսաչափման եղանակով: Էլեկտրասրտագիրը (ԷՍԳ) գրանցվել է առաջին ստանդարտ արտածմամբ, նստած վիճակում: Տվյալների վիճակագրական վերլուծության համար օգտագործվել են գրանցված ԷՍԳ-ի 5 րոպեանոց հատվածներ: Սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների գործունեության գնահատման համար հաջորդական կարդիոդինտերվալների վերլուծության ճանապարհով հաշվարկվել են սրտի ռիթմի տատանողականության սպեկտրային, ստատիստիկական և հիստոգրաֆիկական ցուցանիշները:

Վերլուծության են ենթարկվել սրտի ռիթմի հիստոգրաֆիկական հետևյալ ցուցանիշները՝ Mo-մոդա՝ առավել հաճախ հանդիպող կարդիոդինտերվալների մեծությունը՝ վայրկյաններով; AMo-մոդայի տատանասահման՝ մոդայի հանդիպման հաճախությունը (%-ով); ΔX-վարիացիոն թափ՝ կարդիոդինտերվալների տատանման աստիճանը՝ վայրկյաններով; Vk-կարդիոդինտերվալների տատանողականության գործակիցը:

Վարիացիոն պոլյսաչափման տվյալների օգնությամբ հաշվարկվել են նաև սրտի ռիթմի հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները. Կարգավորող համակարգերի լարվածության ցուցիչը (LՑ); վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը (ՎՀՑ); ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը (ՌՎՑ); կարգավորման գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը (ԿԳԱՑ):

Սպեկտրային-ժամանակային վերլուծությունն իրականացվել է 0.003-0.04 Հց-ի սահմաններում: Ընտրվել են սպեկտրի 3 բաժիններ՝ VLF (մվ²,%), HF (մվ²,%), LF (մվ²,%): Բնականոն պայմաններում HF-ը կազմում է 15-25%, LF-ը՝ 35-40%, իսկ VLF-ը՝ 15-30%:

Հաշվարկվել են նաև հետևյալ ցուցանիշները՝ սպեկտրի ընդհանուր հզորությունը կամ հաճախության ամբողջ սպեկտրը. TP (մվ²) և վեգետատիվ փոխհարաբերության ցուցիչ (LF/HF):

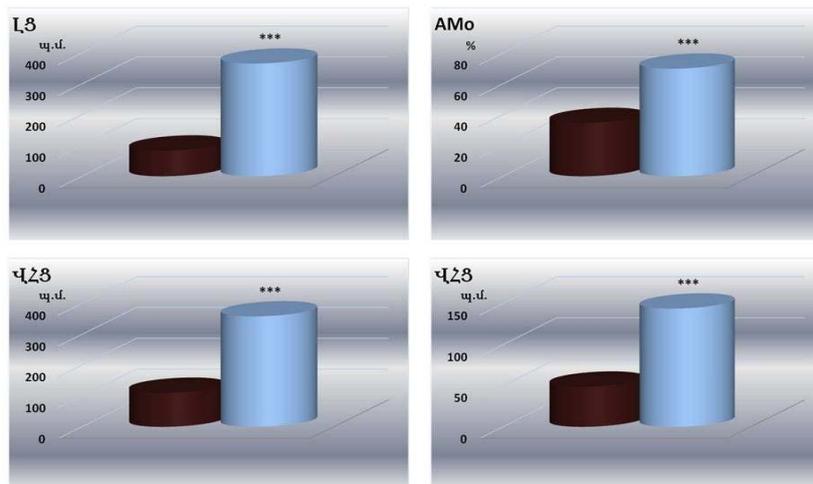
Վազքը որպես ծանրաբեռնվածություն կիրառելու պայմաններում բոլոր ցուցանիշների գրանցումն իրականացվել է երկու փուլով. ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից 10 րոպե առաջ (ֆիզիոլոգիական նորմա) և 100 մ տարածությամբ վազքից հետո:

Ստացված տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական վերլուծության *Statistika 60 for Windows C* ծրագրի օգնությամբ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ստացված տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ 100մ տարածությամբ վազքը բոլոր հետազոտվողների մոտ հանգեցնում է ուսումնասիրված ցուցանիշների միատուրված փոփոխությունների, որոնք սակայն ունեցել են տարբեր աստիճանի արտահայտվածություն: Ֆիզիոլոգիական նորմայի պայմաններում բոլոր հետազոտվողները եղել են նորմոտոնիկներ ($60 < LՑ < 150$ պ.մ.): Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվել է սրտի ռիթմը կարգավորող սիմպաթիկ մեխանիզմների լարվածություն:

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո ամենաարտահայտված շեղումները դիտվել են սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների մակարդակում (նկ.1): Նշված շրջանում բոլոր հետազոտվողներին բնորոշ է եղել սրտի ռիթմի կարգավորման արտահայտված սիմպաթիկ տիպը: Ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվել է LՑ-ի



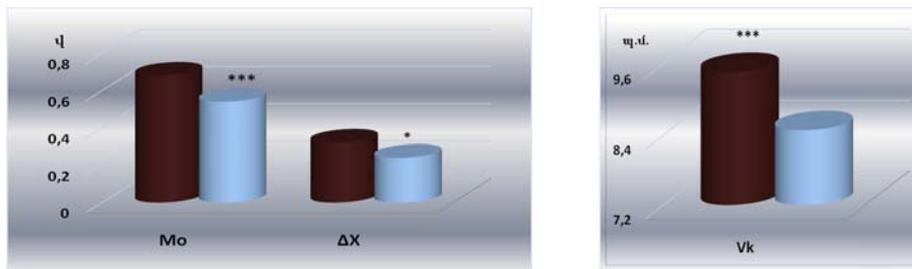
Նկար 1. Ուսանողների LՑ-ի, AMo-ի, ՎՂՑ-ի և ՎԳԱՑ-ի փոփոխությունները 100 մ երկարությամբ վազքի պայմաններում

*- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$

ծանրաբեռնվածությունից առաջ, ծանրաբեռնվածությունից հետո

բարձրացում 4.5 անգամ ($p < 0.001$): Այդ մասին է վկայում նաև սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ կոնտուրի մարկերների ակտիվության մեծացումը. AMo-ն աճել է 100.2%-ով ($p < 0.001$): Համանման փոփոխություններ են դիտվել ՌՎՑ-ի, ՎՂՑ-ի և ՎԳԱՑ-ի ցուցանիշներում (նկ.1):

Կարգավորման սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվության բարձրացումն ուղեկցվել է հետազոտվողների սրտի ռիթմի կարգավորման պարասիմպաթիկ և հումորալ կոնտուրների ակտիվությունների իջեցմամբ (Mo, ΔX, Vk) (նկ.2): Դիտվող փոփոխությունները կարող են հանդիսանալ անբավարար մարզվածության և թերշարժուն կենսակերպի հետևանքով հետազոտվողների մարմնի զանգվածի մեծացման արդյունք:

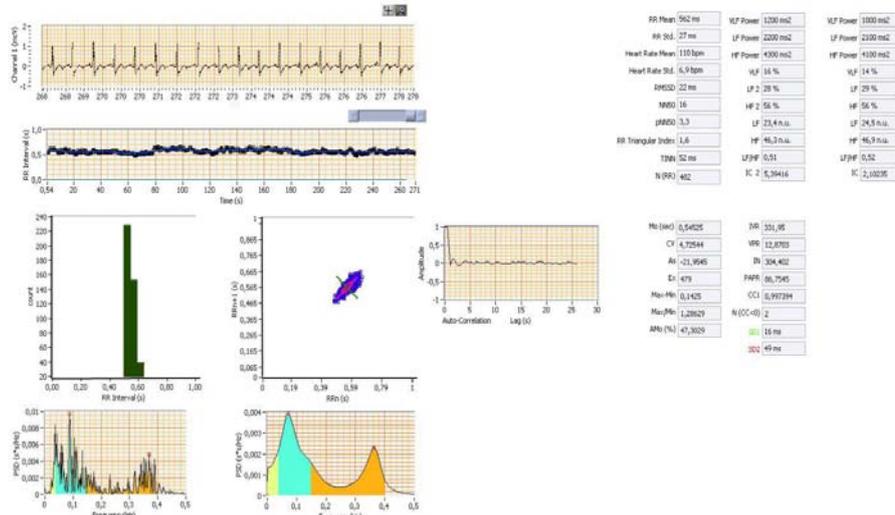


Նկար 2. Ուսանողների Mo-ի, ΔX-ի և Vk-ի փոփոխությունները 100 մ երկարությամբ վազքից առաջ և հետո
 *- p<0.05, **- p<0.01, ***-p<0.001
 ծանրաբեռնվածությունից առաջ, ծանրաբեռնվածությունից հետո

Արտասրտային ազդեցությունների արդյունքում օրգանիզմի վեգետատիվ հավասարակշռության փոփոխությունն արտահայտվել է նաև սպեկտրագրերում ցածր և շատ ցածր հաճախություն ունեցող ալիքների հզորության բարձրացմամբ, սկատերգրերում *ավտոռեգրեսիոն ամպլի* դիսպերսիայի փոքրացումով և միջին արժեքի համեմատությամբ R-R ինտերվալների տատանասահմանի փոփոխություններով (նկ.3): Մի շարք հեղինակների կարծիքով ցածրահաճախ ալիքներն արտացոլում են նյութափոխանակության, ջերմակարգավորման, էրգոտրոպ գործառույթների մակարդակը և հանդիսանում են յուրօրինակ *նյութափոխանակային մարկերներ*: Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ընթացքում նրանց հզորության ավելացումն, ըստ երևույթին, արտացոլում է օրգանիզմում նյութափոխանակային գործընթացների և բարձրագույն վեգետատիվ կենտրոնների բարձր ակտիվությունը [6]:

Նորմայում սրտի ռիթմի տատանողականության ռիթմագիրը բնութագրվում է կարճ, երկար և շատ երկար շրջանների լավ արտահայտված ալիքներով: Ընդ որում սիմպաթո-պարասիմպաթիկ ազդեցությունները գերակշռում են հումորալ-նյութափոխանակային մեխանիզմների նկատմամբ: Սրտի ռիթմի կարգավորման գործըն-

թացում առավել մեծ դեր ունի ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ բաժինը (հանգստի ֆոնային վազոտոնիա):

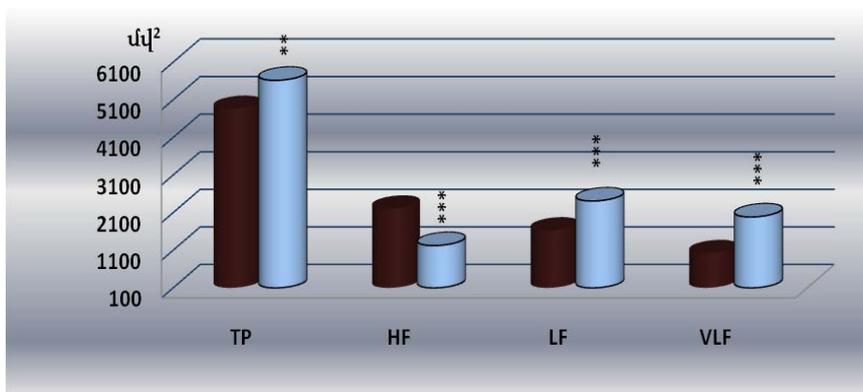


Նկար 3. Ուսանող Դ.Հ.-ի սրտի ռիթմի սպեկտրային ցուցանիշները 100s երկարությամբ վազբից հետո

Դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության (վազբի ձևով) համապատասխանությունն օրգանիզմի գործառնական հնարավորություններին (մարզվածների մոտ) դրսևորվում է ընդհանուր սպեկտրի հզորության իջեցմամբ սպեկտրի բարձր հաճախության բաղադրիչների (HF) հզորության իջեցման հաշվին, առանց հզորության սպեկտրային խտության ցածր և շատ ցածր բաղկացուցիչների արտահայտված փոփոխությունների: Մեր հետազոտվողների դեպքում դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը չի համապատասխանում օրգանիզմի գործառնական հնարավորություններին, քանի որ դիտվում է ընդհանուր սպեկտրի հզորության բարձրացում՝ սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ և հումարալ-նյութափոխանակային մեխանիզմների ակտիվության արտահայտված բարձրացման հաշվին (LF, VLF) (նկ.4):

Չնայած ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ բաժնի ռեակտիվությունը գտնվում է նորմայի սահմաններում, գործունեության վեգետատիվ ապահովումը բնութագրվում է սպեկտրի ցածր և շատ ցածր բաղադրիչների արտահայտված ավելցուկային ակտիվացմամբ: Վերջինս վկայում է գործառնական համակարգերի լարվածության մասին: Դիտվող տեղաշարժերը հանդիսանում են սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների լարվածության դրսևորում, ինչը հե-

տազոտվողների անբավարար մարզվածության և ցածր շարժողական ակտիվության (հիպոդինամիայի) հետևանք է:



Նկար 4. Ուսանողների սրտի ռիթմի սպեկտրալ բաղադրիչների փոփոխությունները 100 մ երկարությամբ վազքից հետո

*- p<0.05, **- p<0.01, ***-p<0.001

ծանրաբեռնվածությունից առաջ, ծանրաբեռնվածությունից հետո

Ծանրաբեռնվածությունից հետո ԼՑ-ի բարձր մակարդակի երկարատև պահպանումը կարող է դառնալ սիրտ-անոթային համակարգի գերլարվածության և հարմարողական գործընթացների խզման պատճառ: Ընդ որում սովորողների պատասխան ռեակցիան պայմանավորված է օրգանիզմի ֆիզիկական, ֆիզիոլոգիական, հոգեբանական և սոցիալական պաշարներով [9, 14]: Դրա հետ կապված տեղեկատվական լարվածության պայմաններում ուսանողների առողջության բարելավման համար անհրաժեշտ է օգտագործել օրգանիզմի գործառնական վիճակին համապատասխանող ֆիզիկական վարժությունների համալիր: Վերջինս հնարավորություն կտա լարված մտավոր գործունեության պայմաններում արդյունավետ ղեկավարել սովորողների գործառնական վիճակը:

Այսպիսով, օրգանիզմի գործառնական հնարավորությունների ուսումնասիրումը տարբեր ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունների պայմաններում հնարավորություն կտա ընտրել անհատական չափավորված մարզա-առողջական ռեժիմ, չեզոքացնել թերշարժունության և այլ բացասական գործոնների ազդեցությունը:

Поступила 13.03.12

Математический анализ изменений сердечного ритма студентов при динамической физической нагрузке

С.М. Минасян, Э.С. Геворкян, Э.Т. Абраамян, Ц.И. Адамян

Методом вариационной пульсометрии исследовались механизмы регуляции ритма сердца студентов под влиянием динамической физической нагрузки (бег на 100 метров). После физической нагрузки наблюдалось напряжение механизмов регуляции ритма сердца. Самые выраженные отклонения регистрировались в уровнях интегральных показателей сердечного ритма. Повышение активности симпатических механизмов регуляции сопровождалось понижением активности парасимпатических и гуморальных контуров регуляции ритма сердца испытуемых. Сдвиги вегетативного равновесия организма выражались повышением в спектрограммах мощности низко- и очень низкочастотных волн и уменьшением на скатерограммах дисперсии авторегрессионного облака. Длительное сохранение высокого уровня индекса напряжения, наблюдаемое после динамической физической нагрузки, может стать причиной перенапряжения сердечно-сосудистой системы и срыва адаптационных механизмов.

Mathematical analysis of students' heart rate changes in conditions of dynamic physical tension

S.M. Minasyan, E.S. Gevorkyan, H.T. Abrahamyan, Ts.I. Adamyan

The mechanisms of students' heart rate regulation were investigated under the influence of dynamic physical tension (running at 100 meters), by the method of variational pulsometry. After exercise we observed voltage of heart rhythm regulatory mechanisms. The most pronounced deviations were detected in the levels of heart rhythm integral parameters. Increase in the sympathetic regulation mechanisms activity was accompanied by decrease in the activity of heart rate parasympathetic and humoral regulatory mechanisms of examinees. Shifts of the body autonomic balance were expressed by the increased low and very low frequency waves' power on the spectrograms and by the decreased autoregressive clouds variance on the scattergrams. Long-term persistence of tension index high levels, observed

after the dynamic physical exercises, may cause an overload of the cardiovascular system and a failure of adaptive mechanisms.

Շրջանառություն

1. *Айдаркин Е.К., Кульба С.Н., Глумов А.Г.* Способ оценки уровня физической работоспособности человека. Мат. III Всерос. науч.-практ. конф. "Функциональное состояние и здоровье человека". Ростов-на-Дону, 2010, с. 254.
2. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клицкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
3. *Божокин С.В., Щенкова И.М.* Анализ variability ритма сердца в условиях стрессовых нагрузок. Физиология человека, 2008, т.34, 4, с. 80-87.
4. *Бондин В.И., Хренкова В.В., Золотухин В.В., Абакумова Л.В. и др.* Влияние различных тренировочных режимов на развитие физических качеств девочек 5-6 лет. Мат. III Всерос. науч.-практ. конф. "Функциональное состояние и здоровье человека". Ростов-на-Дону, 2010.
5. *Бутяева В.В.* Оценка функционального состояния учащихся с разным уровнем двигательной активности. Мат. III Всерос. науч.-практ. конф. "Функциональное состояние и здоровье человека". Ростов-на-Дону, 2010, с. 222-225.
6. *Волокитина Т.В., Иваницкая Е.Ю.* Вегетативная регуляция сердечного ритма младших школьников в процессе выполнения адаптированного степ-теста. Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи. М., 2006, с.142-143.
7. *Домрачев А.А., Михайлова Л.А.* Методологический подход к оценке функционального состояния организма по степени утомления. Физиология человека, 2010, т.36, 1, с. 106-111.
8. *Криволапчук И.А.* Функциональное состояние детей 9-10 лет при напряженной информационной нагрузке и физическая работоспособность. Физиология человека, 2009, т.35, 6, с. 111-121.
9. *Крысюк О.Н.* Возрастные, типологические и индивидуальные особенности биоэлектрической активности миокарда и автономная нервная регуляция сердечно-сосудистой системы детей 7-11 лет. Дис.... к.б.н. М., 2007.
10. *Лисовол А.В.* Социальный аспект формирования у занимающихся понятия здорового образа жизни. Мат. межд. науч.-практ. конф. "Физиологические механизмы адаптации человека". Тюмень, 2010, с. 26-28.
11. *Мальцев А.Ю., Мельников А.А., Викулов А.Д., Громова К.С.* Состояние центральной гемодинамики и variability сердечного ритма у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса. Физиология человека, 2010, т.36, 1, с. 112-118.
12. *Панкова Н.Б., Богданова Е.В., Любина Б.Г. и др.* Влияние двигательной нагрузки на возрастную динамику функционального созревания вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы подростков. Физиология человека, 2009, т.35, 3, с. 64-73.
13. *Цаплина Л.В.* Двигательная активность обучающихся: физиологические аспекты гармоничного развития. Мат. Всерос. науч.-практ. конференции с международным участием "Гигиена детей и подростков: история и современность". М., 2009, с. 483-486.
14. *Шлык Н.И., Сапожникова Е.Н., Кирилова Т.Г., Семенов В.Г.* Типологические особенности функционального состояния регуляторных систем школьников и юных спортсменов (по данным анализа variability сердечного ритма). Физиология человека, 2009, т.35, 6, с. 85-93.

Оценка выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам. Правовые вопросы

Е.Х. Баринов, П.О. Ромодановский, М.С. Бишарян

*Кафедра судебной медицины и медицинского права МГМСУ
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1
Кафедра судебной медицины ЕГМУ им. М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: выводы, судебно-медицинская экспертиза, медицинские услуги

Судебно-медицинская экспертиза по гражданским делам назначается в связи с ущемлением прав личности или для установления состояния здоровья.

В гражданском процессе заключения судебной экспертизы имеют, в конечном счете, имущественные последствия. Суд, используя экспертные выводы в качестве доказательства по делу, выносит решение, на основании которого одна сторона процесса неизбежно несет материальные потери.

Проблемную область судебно-медицинской экспертизы по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг составляют отсутствие обоснования экспертных выводов; попытка дать правовую оценку исследуемым фактам; дача ответов на поставленные перед экспертом вопросы при недостаточности представленных на экспертизу материалов; противоречия выводов экспертов материалам дела; краткость экспертных заключений, следствием которой становится широкое использование медицинской терминологии (обобщающих оценочных суждений), что не позволяет оценить обоснованность выводов; использование в выводах некорректных формулировок, допускающих возможность принятия различных правовых решений по делу и др. [1].

Необходимо отметить, что причиной недостатков и малой информативности экспертных заключений по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг является

некорректное (без учета специфики характера деятельности, обстоятельств дела, а порой и мнения сторон) формулирование вопросов – обычно крайне избыточных, повторяющихся и малопонятных в целевом назначении – эксперту, что дезориентирует последнего в потребностях конкретной правовой процедуры. Предмет доказывания, который обычно явно не определяется судом в процессе, имеет большое значение для ориентации сторон в формулировании вопросов для судебно-медицинской экспертизы и судебно-медицинских экспертов для формулирования своих выводов в форме, содержания и объеме, необходимых для правоприменения [1-4].

Суды по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг не проводят анализ экспертного заключения, его последовательности и согласованности во всех его частях, не проверяют выводы экспертов на предмет достоверности, полноты и объективности. В судебных решениях не указывается, на чем основаны выводы эксперта, приняты ли им во внимание все материалы, представленные на судебно-медицинскую экспертизу по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг, и дан ли им соответствующий анализ.

В результате суд либо передоверяется экспертным выводам, основывая на них правоприменительный вывод, либо дает им юридическую оценку, не имеющую объективного выражения положенных в ее основу критериев. Тем самым суд лишь придает форму своему выводу, содержание которого предопределяется экспертами.

Следует отметить и тот факт, что суды по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг не дифференцируют предмет доказывания в зависимости от применимой нормы права в связи с основанием иска, что прямо отражается на содержании и качестве заключения судебно-медицинской экспертизы. Это обуславливает необходимость формулирования вопросов для судебно-медицинской экспертизы как экспертное задание в зависимости от применимой нормы права и вытекающего из нее предмета доказывания.

В процессуально-правовом значении заключение судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг должно позволять признать его доказательством не только по признакам допустимости, относимости, полноты и достоверности, но также и по признаку соответствия, под которым следует понимать непротиворечие экспертных выводов правилам медицинской профессии, поскольку и деятельность, последствия которой лежат в основании иска, и судебно-

экспертная деятельность имеют единое медицинское происхождение. Это требует от экспертов учета всего многообразия школ медицинской науки и существующих подходов и профессиональных технологий медицинской практики, на обобщенных постулатах которых единственно можно строить обоснование своих выводов [2].

В материально-правовом значении выводы судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг должны так соответствовать существу нормы материального права, применимой в конкретном споре, и предмету доказывания, чтобы позволять сделать единственно возможный правоприменительный вывод.

Судебно-медицинский эксперт имеет предусмотренное законом процессуальное положение. Это процессуальное положение ограничивается его участием в таком качестве в экспертной оценке объекта, формулировании экспертных выводов и в допросе эксперта. Между тем, такое участие в полном объеме осуществляет и несет ответственность за организацию работы экспертной комиссии работник экспертной организации. Исключительно о процессуальном положении судебно-медицинских экспертов можно было бы говорить, если бы все члены экспертной комиссии являлись судебно-медицинскими экспертами по профессии, специальности и должности. Но привлекаемые к участию в экспертной комиссии врачи-клиницисты не работают судебно-медицинскими экспертами, не имеют экспертного стажа и излагают в своих выводах не более чем врачебную оценку исследуемых фактов.

Кроме того, если судебно-медицинский эксперт в процессуальном положении недоступен (кроме процессуальных же правонарушений) наступлению ответственности, то в материально-правовом – доступен. Например, к нему в качестве работника экспертной организации могут быть применены меры дисциплинарной ответственности. В отличие от судебно-медицинских экспертов по профессии, специальности и должности, на остальных членов экспертной комиссии (клиницистов) может быть возложена имущественная ответственность в порядке регресса, поскольку и они как практические врачи не избавлены от возможности причинения вреда здоровью пациентов. Тем самым материально-правовое и процессуальное положение членов экспертной комиссии различается [1].

Отличия между профессиональными судебно-медицинскими экспертами и привлекаемыми в качестве членов экспертной комиссии клиницистами значимы для судебного рассмотрения гражданских дел о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг. Чтобы

исключить влияние цеховой солидарности, по этой категории дел целесообразно максимально отстранять от участия в комиссионной экспертизе клиницистов, включая в ее состав исключительно профессиональных судебно-медицинских экспертов.

В делах о нарушении прав потребителя, тем более о причинении вреда здоровью, тем более при оказании медицинских услуг презумпция вины причинителя имеет особое значение. Презумпция вины причинителя по такого рода делам должна стать принципом судебно-медицинской экспертизы. Это означает, что судебно-медицинской экспертизе по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг следует исходить из его обусловленности действиями причинителя до тех пор, пока ею не доказано иное происхождение вреда [2].

Медицинскими показателями обоснованности выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг являются: непротиворечие экспертных выводов правилам медицинской профессии, прочность оснований, однозначность в пределах объекта исследования.

Правовыми показателями обоснованности выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг являются: соответствие предмету доказывания и применимой норме права, доступность экспертных выводов юридической интерпретации, непротиворечивость.

Критериями обобщенной оценки судом выводов судебно-медицинской экспертизы по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг являются: их соответствие экспертному заданию, ясность обоснования, пригодность для правоприменительных выводов [2].

Единый алгоритм использования судом судебно-медицинской экспертизы по делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг состоит в следующей общей последовательности: анализ искового заявления – предварительный выбор применимой нормы права – определение предмета доказывания – формулирование экспертного задания – анализ медицинской обоснованности заключения судебно-медицинской экспертизы по делу – анализ правовой обоснованности заключения судебно-медицинской экспертизы по делу – формулирование правоприменительных выводов.

Поступила 18.04.12

Քաղաքացիական գործերով դատաբժշկական փորձաքննության եզրակացությունների գնահատում: Իրավական հարցեր

Ե.Խ. Բարինով, Պ.Օ. Ռոմոդանովսկի, Մ.Ս. Բիշարյան

Հոդվածում քննարկվում են քաղաքացիական գործերով հանձնաժողովային փորձաքննությունների հետ կապված հարցերը, որտեղ դիտարկվում են բժշկական ծառայություններ մատուցելու ժամանակ առողջությանը վնաս պատճառելու դեպքերի հարցերը, բերվում է դատական պրոցեսի ընթացքում դատաբժշկական փորձաքննության եզրակացության դատաիրավական և իրավական նշանակությունը, տրվում է քաղաքացիական գործերով դատաբժշկական փորձաքննության հետևությունների իրավական գնահատականը:

Ներկայացված է դատարանի կողմից քաղաքացիական գործերով դատաբժշկական փորձաքննության կիրառման ակտիվիտետ, որը վերաբերվում է բժշկական ծառայություններ մատուցելու ժամանակ առողջությանը վնաս պատճառելու դեպքերի գործերին:

Evaluation of the forensic medical examination findings in civil cases. Legal issues

Ye. Kh. Barinov, P.O. Romodanovski, M.S. Bisharyan

The article deals with questions related to the commission expertise for civil cases, where there are considered the questions concerning cases of injury to health by providing medical services, the process-legal significance of the conclusion of the forensic medical examination in the trial, is underlined, the legal assessment of the findings of forensic expertise in civil cases is conducted.

We present an algorithm used by the court for forensic medical examination in cases of causing harm to the health during the provision of medical services.

Литература

1. *Пашипян Г.А., Родин О.В., Тихомиров А.В.* Возможности совершенствования нормативно-правовой базы и механизмов защиты прав пациентов в РФ при текущей социально-экономической и политической ситуации. Медицинская экспертиза и право, 2009, 1, с.24-26.

2. *Пашинян Г.А., Родин О.В., Тихомиров А.В.* Пути совершенствования правовой обоснованности выводов судебно-медицинских экспертиз по гражданским делам о причинении вреда здоровью при оказании медицинских услуг. Медицинская экспертиза и право, 2009, 2, с.22-28.
3. *Родин О.В., Пашинян Г.А., Тихомиров А.В.* Потребности правовой процедуры в связи с необходимостью проведения судебно-медицинской экспертизы. Главный врач: хозяйство и право, 2009, 2, с.38-43.
4. *Россинская Е.Р.* Специальные юридические знания и судебно-нормативные экспертизы . Argumentum ad iudicium ВЮЗИ–МЮИ–МГЮА, труды, т.2, М., 2006.

Ռազմական բժշկի աշխարհայացքային ընկալումների գնահատումը և դրանց զարգացման տեսության ուղղությունները

Ռ. Գ. Խաչատրյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան,
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. ռազմական բժիշկ, գաղափարախոսություն, աշխարհայացք, մարդասիրություն, բարոյական կողմնորոշումներ, բուժսպասարկում, բուժկանխարգելիչ գործունեություն, մարտական պատրաստություն, ռազմական կրթություն, ռազմաարհեստավարժ գիտելիքներ

Ռազմական բժշկի աշխարհայացքի ուսումնասիրության արդիականությունը պայմանավորված է ռազմական բժիշկ-մասնագետների գործունեության սուբյեկտիվ հիմքերի կարևորությամբ: Արդի ժամանակաշրջանում մարդկությունը, կարելի է ասել, հիասթափվեց երկու առանցքային աշխարհայացքային գաղափարներից. նախ՝ հավատը դեպի գիտության և տեխնիկայի ամենակարողությանը, երկրորդը՝ մարդկանց մեծամասնության համար արդար հասարակարգի կառուցման անհնարինությունը: Այստեղից էլ անհրաժեշտություն է առաջանում կանոնավորել գաղափարները, արժեքները, սկզբունքները, մարդու կյանքի իմաստային կողմերը, որոնք կարող են հանգեցնել սուբյեկտի բավականին հստակ ուրվագծված կործանման սպառնալիքին՝ պայմանավորված նաև ժամանակակից տարաբնույթ մարտահրավերներով: Այդ նպատակով արդի պայմաններում գոյատևման նոր աշխարհայացքային հարացույցի կարիք է զգացվում, որտեղ մեծ մասամբ տեղ կհատկացվի բժշկությանը և բժիշկ-մասնագետներին՝ մարդկության ֆիզիկական առողջության ապահովության գերակա արժեքայնությամբ:

Տվյալ համատեքստում ռազմական բժիշկների աշխարհայացքի հետազոտության արդիականությունը բխում է զինծառայողների մոտ առաջացած և կայուն տեղ գտած աշխարհայացքային անհարմարավետությունից (դիսկոմֆորտից), որի հիմքում վերջին տարիների հասա-

րակական գործընթացների շարքում կարելի է ընդգծել զինծառայողի սոցիալական կարգավիճակի որոշակի բարդությունները, ռազմական բարեփոխումների անցկացման հետ կապված դժվարությունները, արժեքների հեռանկարային համակարգի փոփոխությունները: Կարելի է փաստել սակավաթիվ հանդիպող այն իրողությունը, որ քաղաքացին ընտրում է ռազմական բժշկի մասնագիտությունը, ստանում պետության կողմից երաշխավորված բարձրագույն կրթություն, անցնում ծառայության /մասնագիտական գործունեության/ առանց որևէ մտահոգության՝ ուսումը ստանալուց հետո աշխատանքի բացակայության խնդրի վերաբերյալ, և արդյունքում մի որոշակի ժամանակ անցնելուց ու բավականին գործնական հմտություններ ձեռքբերելուց հետո արդեն կայացած ռազմական բժշկի նկրտումները ուղղվում են դեպի քաղաքացիական առողջապահության սեկտոր:

Այնուամենայնիվ, ռազմաբժշկական մասնագետը այսօր էլ մարտական պատրաստության բժշկական ապահովման ու անձնակազմի բուժկանխարգելիչ աշխատանքի պատասխանատու կազմակերպիչն է և անհրաժեշտ օղակը: Ռազմական բժիշկը ոչ միայն ամենամարդասիրական մասնագիտություններից մեկի ներկայացուցիչն է, որն ապահովում է *ոգու և մարմնի կայտառությունը*, այլև՝ զինվորական կոլեկտիվի նշանակալի կարևորությամբ դերակատար:

Ռազմաբժշկական չափազրման հետազոտությունները պայմանավորված են նաև նրանով, որ բժիշկն ունի ազդեցություն խնամատուի (պացիենտի) նկատմամբ: Այն արտահայտվում է մարդու հոգեբանության և մարմնի ֆիզիկական միջամտությամբ, որոնք իրենց հերթին ներառում են բժշկի աշխարհայացքին հատուկ մարդասիրական պահանջներ: Բացի այդ, բժշկի մասնագիտական գործունեությունը կապված է մի շարք աշխարհայացքային բաղադրիչների՝ կյանքի ու մահի բարոյամարդասիրական իմաստավորման, մարդկային մարմնի օրգանների և հյուսվածքների փոխպատվաստման, առողջության ու հիվանդության սահմանների որոշման, տեսական նորմերի և գործնական պաթոլոգիայի (ախտաբանության) հետ: Բարձրացել են պահանջները ռազմական բժշկի աշխարհայացքի մասնագիտական բովանդակության նկատմամբ, որոնք կապված են անհրաժեշտ գիտելիքների ընդլայնման, ռազմաբժշկական տեսության կատարելագործման, բժշկական տեխնոլոգիաների նոր հնարավորությունների հետ: Հատկանշական է բժշկի դերի բարձրացումը զինծառայության բժշկական ապահովման գործում՝ որպես հատուկ ուշադրության արժանի պետական գործունեության տեսակի:

Աշխարհում տեղի ունեցող սոցիալ-քաղաքական փոփոխությունների, գիտության դինամիկ զարգացման արդյունքում,

այդ թվում՝ նաև բժշկության մեջ, աշխարհայացական ժամանակակից սկզբունքների, իդեալների, արժեքների որոնման և հիմնավորման կարիք է զգացվում: Մասնագիտական կրթահամալիրների բազմազանության, քաղաքականության տարբեր ուղղվածությունների պայմաններում դեռ բացակայում են բժշկի աշխարհայացքի ուսումնասիրման ժամանակակից մեթոդոլոգիայի լիարժեք հիմնավորումները:

Բժշկության սոցիալականացումը ու մարդասիրությունը հանգեցնում են բազմաթիվ բանավեճերի, որոնք կենտրոնացված են բիոէթիկայի կարգավիճակի խնդիրների, բժշկի և հիվանդների փոխհարաբերությունների հարցերի ու դրանց գիտական տարբեր մեկնաբանությունների, մոդելների շրջանակներում [2]: Առողջապահության համակարգերի ու տարբեր սոցիոմշակութային համատեքստերում կենսաէթիկան, էթիկայի և կենսաէթիկայի փոխադարձ կապը մանրամասն հետազոտությունների կարիք են զգում [4]:

Ռազմական բժիշկ-անձի աշխարհայացքի վերլուծության ժամանակակից մեթոդաբանությունը ներառում է փիլիսոփայական, բնագիտական, կրոնաարժեքատական, կենսաէթիկական, անձ-մարդաբանական և սոցիոմշակութային մոտեցումների միասնությունը, համաքաղաքացիական և ռազմաարհեստավարժ տարրերի տեսական ու առօրյա-գործնական մակարդակների համադրությունը: Որպես երիտասարդ մասնագետ-բժիշկների աշխարհայացքի ձևավորման գործընթացի հետազոտության մեթոդաբանություն՝ նրա զարգացման և օբյեկտիվացման օրինաչափությունները պրակտիկ բժիշկների մոտ լրացվում է սկսած կուրսանտների ու ռազմաբժշկական բուհերի ուսանողների աշխարհայացքի ձևավորման հատկությունների պարզաբանումից և վերջացրած խաղաղ ժամանակաշրջանում և մարտական պայմաններում մասնագիտական զարգացման ընթացակարգերով [5]:

Ռազմական բժշկի աշխարհայացքի բնագիտական, մարդասիրական և անհատական-անձնական տարրերի բովանդակության ու փոխկապվածության յուրահատկությունը կայանում է նրա ինտեգրման մեջ, որի հիմքն են բարոյական, ռազմական և բժշկական հատուկ գիտելիքները, արժեքները, նորմերն ու սկզբունքները, հետաքրքրություններն ու համոզմունքները, որոնցում հիվանդի առողջության վիճակի նկատմամբ գլխավորապես հանդես են գալիս մարդասիրությունը, բարձր գիտակցվածությամբ մասնագիտական պատասխանատվությունը:

Բնագիտական, մարդասիրական-հոգեբանական տարրերի փոխկապվածությունը բժշկի աշխարհայացքում հայտնաբերվում է

նան գիտելիքների յուրացման և ինտեգրման գործընթացում, տեղեկատվական, ակտիվ-գործառնական, կազմակերպչական-մեթոդական կապերի և գնահատման գործողությունների մեջ: Ռազմական բժշկի աշխարհայացքի գործառնական հատկությունը դրսևորվում է բժշկական տեսության և պրակտիկայի միջառարկայական բնույթով, բժշկի անձի ինտեգրման հատկությունների և մարդասիրության առավել արտահայտման աստիճանով, էքստրեմալ պայմաններում բժշկությունով, զինվորական կոլեկտիվում սոցիալական կարգավիճակով պայմանավորված առաջնային դերով:

Ապագա ռազմական բժիշկների աշխարհայացքի զարգացման և ձևավորման տեսաբանական-մեթոդաբանական հիմքերի ժամանակակից բովանդակությունը իրենից ներկայացնում է համակարգ, որը ներառում է աշխարհայացքային պատրաստության սուբյեկտների և օբյեկտների ամբողջությունը, կուրսանտների և ուսանողների աշխարհայացքային պատրաստության գործառույթները, նպատակները, սկզբունքները, միջոցները, ձևերը, մեթոդները, առաջնային ուղղությունները և աշխարհայացքի գնահատման չափանիշները:

Ռազմաբժշկական ուսումնական հաստատության կուրսանտների և ուսանողների աշխարհայացքի ձևավորման հիմքում դրված են ավանդական սկզբունքները՝ համակարգվածության, ամբողջականության, կառուցվածքայնության, ընթացակարգության, բնաշրջության, պատճառաբանական, կենսաէթիկական, անհատական-հոգեբանական, բարոյական և ռազմական գործին վերաբերող նորմերի միասնության սկզբունքները, բժշկական նոր գիտելիքների առավել մարդասիրական օգտագործման մոտեցումը և այլն:

Ապագա բժիշկների աշխարհայացքային մշակույթի զարգացումն իրականացվում է կրթության բարեփոխումների առաջնային միտումների ազդեցության ներքո՝ հիմնահաստատման, ինտեգրման, մարդասիրության, տեղեկատվության ու բնապաշտպանվածության և ժամանակակից բժշկության զարգացման առաջնային ուղղություններով:

Բժշկի աշխարհայացքի օբյեկտիվացման արդյունավետության սոցիալ-մասնագիտական գնահատականը իրագործվում է մի շարք չափանիշներով: Ռազմատնտեսական չափանիշը ցույց է տալիս բժիշկների աշխարհայացքի օբյեկտիվացման տնտեսական արդյունավետության աստիճանը՝ խաղաղ պայմաններում և պատերազմի ժամանակ զինված ուժերի բժշկական ապահովության համակարգում: Գիտատեխնիկական չափանիշը բնութագրում է բժշկի աշխարհայացքի փոխկապվածությունը գիտության հիմնական դրույթների և պահանջների հետ ընդհանրապես և, մասնավորապես, ռազմաբժշկական տեսության ու պրակտիկայի հետ: Հաջորդ չափանիշը ցույց

է տալիս զինձառայողների առողջության ապահովվածության որակը, որը հիմնականում կապված է բժիշկների բուժկանխարգելիչ գործունեության արդյունքների հետ: Աշխարհայացքի վերափոխման բարոյաէթիկական չափանիշը մասնագիտական գործունեության մեջ բնութագրում է վերջինիս համապատասխանությամբ բարոյական սկզբունքներին և նորմերին, բժշկական հանրության դրույթներին, կենսաէթիկայի պահանջներին [1]:

Խղճի ազատությունը ռազմական բժշկի աշխարհայացքում դրսևորվում է նրանում, որ կրոնական, կրոնա-քննադատական կամ աթեիստական ուղղվածությունը ռազմական բժիշկների աշխարհայացքում ձևավորվում և գործում է մասնագիտական միտումների ազդեցությամբ՝ ներառելով առանց հետապնդման ու հալածանքի ազատ ընտրության ընդլայնումը մարդու աշխարհայացքային կողմնորոշման մեջ: Այսօր ռազմական բժիշկների խղճի ազատության իրացման վրա որպես հիմնական գործոններ ազդում են բնագիտական ու բժշկական կրթությունը, նաև պետության կողմից իրականացվող զինձառայողների իրավունքների, խղճի ազատության և դավանության հարցերի կարգավորումը: Հավատքը ռազմական բժիշկների մոտ համեմատաբար ցածր է մյուս մասնագիտություններին վերաբերող ցուցանիշներից, ինչը բնութագրվում է էկլեկտիկականությամբ (անսկզբունքայնություն, տարատեսակ հայացքներ) և հատկապես տարածված է երիտասարդ բժիշկների միջավայրում: Բժշկի աշխարհայացքում կրոնական հավատքի և աշխարհիկ բժշկական գիտելիքների փոխկապվածությունը բարդ է ու միմյանց հակասող: Կրոնն ընդունվում է, որպես կանոն, բժիշկների կողմից դրական և բացասական արտահայտումների փոխկապվածությամբ, որոնք ուղղված են բժշկության զարգացմանը, մարդկանց առողջության պահպանմանը, ժողովրդի հոգևոր զարգացմանը: Հնարավոր են նաև բժշկի արհեստավարժությունը կրոնական հավատքով, միստիկայով (առեղծվածով), օկուլտիզմով (հոգեհարցումով) կերպարափոխման դեպքեր:

Ռազմական բժշկի առկա աշխարհայացքի տարրերի գիտական ու արժեքային բովանդակության կողմերից է նրա հայացքների, բարձր նպատակների (իդեալների) և գործնական փորձի արմատավորումը: Բժշկի աշխարհայացքի գործնական հիմնախնդիրն է կենդանի, գործունյա մարդը, որը ցանկանում է պահպանել իր կյանքը, լիարժեք հարաբերությունները մարդկանց ու բնության հետ: Մարդու ֆիզիկական կյանքը հիմնականում կապվում է բժիշկների կողմից կենդանի բնաշրջության (էվոլյուցիայի) գործընթացի, ոչ կրոնական հավատքի հետ: Իսկ հատկապես ռազմական բժիշկների կարևորագույն հասա-

րակական կոնդմնորոշումների համակարգը պետք է կազմեն բարու, արժանապատվության, մասնագիտական պատվի, խղճահարության, մարդու կյանքի պահպանման, ակտիվ շփման, գործունեության մաքրության բարձրագույն նպատակները:

Կյանքի արտահայտումը բժիշկների կողմից մեկնաբանվում է ավանդաբար որպես ֆիզիկաքիմիական օրենքների իրականացում: Ռազմական բժշկի աշխարհայացքում և գործունեության մեջ կյանքը ներկայացվում է մարդու առողջության և օրգանիզմի համակարգի միասնությամբ: Կյանքի իմաստը բժշկի աշխարհայացքում վերլուծվում է արքիոլոգիական, մշակութաբանական, կրոնական, գործառնական-գործնական և այլ տեսակետերով, որոնք արտացոլում են սերտ կապը առողջության, երկարակեցության, կենսակարգի (ապրելակերպի) հետ: Կյանքի իմաստի յուրահատկությունը բժշկի աշխարհայացքում կազմում են բժշկական մասնագիտական տեսակետները: Համամարդկային բարոյական հատկանիշներին ներկայացված պահանջները, կապված մարդու առողջության և կյանքի հետ, բժշկական էթիկան տարբերակում են ինչպես համամարդկային, այնպես էլ այլ մասնագիտությունների արհեստավարժության նորմերից:

Բժշկի աշխարհայացքում մահը մեկնաբանվում է կենսաբանության, բժշկության, հոգեբանության, փիլիսոփայության, կրոնի և գրականության ժամանակակից նվաճումների հիմունքով: Բժշկի համար մահի բժշկակենսաբանական տեսակետը բնութագրվում է հատուկ հատկանիշների ամբողջությամբ [6]: Բժշկական հանրության մեջ ուժ է հավաքում մարդու գեներով մանիպուլյացիայի արգելքի գաղափարը, ակտիվ և լայն տարածում գտած էվտանազիայի անթույլատրելիությունը: Մահացող մարդու հոգեկան կառուցվածքում անմահության փոխհատուցման համար բժիշկները որպես առաջնային տարր օգտագործում են կենսաստեղծագործական, աստվածաբանական և նատուրալիստական ձևերը:

Ռազմական բժշկի աշխարհայացքի էվոյուցիան և նրա օբյեկտիվացումը մասնագիտական գործունեության մեջ տեղի են ունենում երիտասարդ բժշկի պատրաստման փուլերի և նրա մասնագիտական կյանքի ուղու՝ բժշկական պրակտիկայի, ծառայության պայմանների, սոցիալական շրջապատի և սուբյեկտիվ հատկանիշների հարաբերակցությամբ:

Բժշկի աշխարհայացքի բովանդակության օբյեկտիվացումը իրականացվում է կյանքի տարբեր բովանդակությամբ աշխարհայացքային փուլերի գործընթացներում և արտահայտվում է նրա գիտամանկավարժական, կլինիկական, հասարակական գործունեության մեջ [3]:

Պատերազմի պայմաններում էլ ավելի վառ է արտահայտվում ռազմական բժիշկների աշխարհայացքի օբյեկտիվացումը բուժկանխարգելիչ և գիտական-տեսական աշխատանքներում: Հայաստանի Հանրապետության համար, Արցախյան պատերազմի փորձից ելնելով, ռազմական բժիշկների արհեստավարժության շնորհիվ վիրավորների ու հիվանդների բուժման բարձր արդյունավետություն է գրանցվել, արագ գործելու ունակությունը պատերազմի պայմաններում՝ նրանց վառ արտահայտված գիտամարդասիրական աշխարհայացքի շնորհիվ: Դրանով իսկ ռազմական բժիշկների գիտահետազոտական գործունեությունը մարտական գործողությունների ժամանակ ձեռք է բերում էլ ավելի արտահայտված ռազմամասնագիտական ուղղվածություն, շարժունակություն, բուժական-գործնական արդյունավետության ճշգրիտ կողմնորոշում: Պատերազմական ժամանակի բուժական գործունեությունը կենտրոնացվում էր արդյունավետ եղանակների ու միջոցների որոնմանը, զինձառայողներին բուժօգնություն ցուցաբերելու մեթոդների նորագույն գիտական բացահայտումների հիման վրա՝ հաշվի առնելով թշնամու մոտ գտնվող մարտական խոցման միջոցների կատարելագործման տեմպերը:

Այսպիսով, աշխարհայացքային կայունությունը կարևորագույն նախապայման է ռազմական բժիշկների կողմից խաղաղ պայմաններում և մարտական իրավիճակում յուրահատուկ արգելքների հաղթահարման համար: Արդյունքում բարձրանում են պահանջները բժշկի բարոյական կերպարի նկատմամբ, իրավական տեսակետից ընթանում է բժշկի և հիվանդի փոխհարաբերությունների մանրամասնումը, մեծանում է նաև քաղաքացիական առողջապահության համակարգի դերը ռազմական ոլորտի բուժկենսաբանական խնդիրների լուծման ոլորտում:

Ռազմական բժիշկ-անձի աշխարհայացքի հիմնավորված վերլուծության հիման վրա նպատակահարմար է ընդգծել առավել արդիական ու նշանակալի հետևյալ ասպեկտները. հասարակության հոգևոր կյանքի ազդեցությունը բժշկի աշխարհայացքի վրա, աշխարհայացքը որպես բժշկի հոգևոր աշխարհի հիմք, բարոյական արժեքները բժշկի աշխարհայացքում, բժշկի աշխարհայացքի համակարգում բարոյական արժեքները, բժշկի հայրենասիրությունը որպես հոգևոր արժեք, կրոնաբարոյական գործոնը բժշկի աշխարհայացքում, ապագա բժշկի հոգևոր-բարոյական դաստիարակության հեռանկարային փորձանմուշի աշխարհայացքային հիմքերը, սոցիալ-բարոյական կողմնորոշումներն ու բարձր նպատակները անձնական աշխարհայացքում:

Ռազմական բժիշկների արժեքային կողմնորոշումների վերլուծությունն առանձնացնում է նաև հասարակական հոգեբանության,

պետական գաղափարախոսության և բժշկի աշխարհայացքի փոխադրեցության բնույթն ու յուրահատկությունը, բժշկի աշխարհայացքի մարդասիրական ուղղվածության կայունության բարձրացման միջոցներն ու ձևերը, մասնագիտացման կայունացման գործընթացում աշխարհայացքի դիալեկտիկայի ձևավորումն ու զարգացումը, ռազմական բժշկի աշխարհայացքի շտկման հատկությունները հասարակական-տնտեսական փոփոխությունների, պաշտպանական բարեփոխումների պայմաններում, գաղափարախոսության և հասարակական հոգեբանության ազդեցության յուրահատկությունը բժշկի աշխարհայացքի վրա՝ խաղաղ պայմաններից դեպի ռազմականը գիտակցական փոխադրումով, վթարների, աղետների հետևանքների վերացման պայմաններում և այլն:

Հայաստանի Հանրապետության պաշտպանության բնագավառի բժիշկների ժամանակակից գիտամարդասիրական աշխարհայացքի ձևավորման և զարգացման գործում հիմնական շեշտը պետք է դնել ժամանակակից մարդու, ապագա բժշկի հոգևոր զարգացման, մարդասիրության միջազգային նորմերին համապատասխան բարձրագույն մասնագիտական կրթությամբ մասնագետների պատրաստման վրա: Այն պետք է ներառի կենսատեթիկայի բովանդակության ուսումնասիրումը, որի համար անհրաժեշտ է հատկացնել բավականաչափ ուսումնական ժամեր կենսատեթիկայի ուսուցման համար՝ որպես առանձին ուսումնական առարկա ապագա բժիշկների համար: Հարկ է նշել, որ ռազմական բժիշկների աշխարհայացքային բարձր մակարդակի ապահովումն անհնար է առանց ընդհանուր զինվորական անձնակազմի (հրամանատարից մինչև զինվոր) աշխարհայացքի անհրաժեշտ մակարդակ ունենալու նախապայմանի: Հետևաբար, առաջնահերթություն է զինված ուժերում *զինծառայողի աշխարհայացքային կուլտուրայի* զարգացումը, հասարակական-պետական, հրամանատարական պատրաստության պլաններում առանձնակի ուշադրություն դարձնել արդի աշխարհայացքային խնդիրների վերաբերյալ մի շարք հատուկ թեմաների ուսուցմանը՝ որպես մարդու, քաղաքացու և հատուկ տեսակի պետական ծառայություն անցնող մասնագետի կայացման հիմք:

Նպատակահարմար է ռազմաբժշկական ուսումնական հաստատություններում կազմակերպել կենսատեթիկական խնդիրների վերաբերյալ բժիշկների, փիլիսոփաների, իրավագետների, մշակութաբանների, հոգեբանների, կրոնագետների, սոցիոլոգների և այլ մասնագետների մասնակցությամբ սեմինար-պարապմունքներ: Կարիք կլինի նաև պատրաստել ու հրատարակել մեթոդական ձեռնարկներ ռազմական բժիշկների աշխարհայացքային պատրաստության կարևորա-

գույն հարցերի վերաբերյալ՝ ուսուցման, ինքնակրթության, նշանավոր բժիշկների աշխարհայացքային փորձի յուրացման նպատակներով:

Поступила 30.05.12

Оценка мировоззренческого восприятия и направления развития его теории у военного врача

Р.Г. Хачатрян

В статье рассматриваются вопросы формирования мировоззрения военного врача, представлена необходимая методология и способы их изучения, основанные на социальных и философских направлениях. В результате анализа сделаны выводы об обеспечении развития современного гуманитарного уровня мировоззрения военных врачей, направлении усовершенствования целостных стандартов в военно-медицинской учебной и практической повседневной жизни.

Assessment of medical officer's world outlook perception and the direction of development of its theory

R.G. Khachatryan

The article deals with the formation of outlook of the medical officer, the necessity of methodology and ways of its studying based on the social and philosophical aspects. In result of the analysis the conclusions are drawn ensuring development of modern humanitarian level of outlook of medical officers, the directions of improvement of complete standards in a military medical educational and everyday life.

Գրականություն

1. *Доброштан М.В.* Мировоззренческая культура офицерского корпуса России. СПб., 1997.
2. *Козаченко В.И., Петленко В.П., Тихонов М.И.* Социология и мировоззрение врача. СПб., 1992.
3. Мировоззрение как методологическая установка врача. Военно-медицинский журнал, 1989, 11, с. 12.
4. *Михайлова Е.П., Бартко А.Н.* Биомедицинская этика: теория, принципы и проблемы. М., 1995.

5. *Петленко В.П., Козаченко В.И.* Методология военной медицины. СПб., 1992.
6. Современная медицина и православие. М., 1998.

Рецензия
на монографию профессора Г. О. Бакунца
«Эндогенные факторы церебрального инсульта»

Издание в России монографии профессора Бакунца Генри Осиповича «Эндогенные факторы церебрального инсульта» имеет большое значение для неврологов Российской Федерации и других стран СНГ. Г. О. Бакунц – известный ученый, клиницист, который своей активной, многогранной деятельностью заслужил уважение неврологических и других научно-медицинских обществ и в России, и за рубежом. В основу монографии положены результаты многолетних исследований Г. О. Бакунца, в которой автором был представлен принципиально новый подход к изучению патофизиологии и к разработке терапии цереброваскулярных заболеваний с комплексной оценкой нарушений иммунного, липидного и микроциркуляторного гомеостаза с анализом этих показателей. Г. О. Бакунц является одним из первых неврологов, кто стал разрабатывать нейроиммунологические аспекты сосудистых заболеваний мозга, использовать экстракорпоральные методы терапии нарушений мозгового кровообращения, в том числе в условиях нейрореанимации. Большой научный и клинический опыт, который профессор Г. О. Бакунц приобрел, работая в ведущих школах академиков Ю. М. Лопухина, Р. В. Петрова, члена-корреспондента РАМН, профессора А. Я. Кульберга, максимально полно и творчески использован в Армении.

В представленной монографии автор обобщает свой более чем 30-летний опыт работы по изучению одной из самых актуальных вопросов современной медицины – проблемы инсульта. Монография посвящена выявлению многофакторной роли и методов коррекции эндогенных дисфункций организма в формировании и развитии различных форм инсульта. Особый интерес вызывают впервые описанные в неврологической литературе данные о роли и значении *нейроиммуноэндокринной сети* (НИЭС) в динамике развития сложных взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов, возникающих при острых нарушениях мозговой дисциркуляции. Автор обоснованно выстраивает интегративную цепь взаимосвязанных дисфункций НИЭС в сочетании с метаболическими нарушениями, начиная с процессов «точечного накопления патологии» и ее последующего развития, что позволяет не только диагностировать основные патогенетические и

патофизиологические процессы, возникающие при инсультах, но и проводить адекватную фармакотерапевтическую коррекцию. В работе НИЭС предстает в виде единой, целостной общерегуляторной системы, связывающей все активные компоненты гомеостаза и создающей целостную картину функционирования организма в условиях развивающегося инсульта. В указанном плане несомненный теоретический и клинический интерес вызывает гипотеза об R-белках (фрагменты клеточных рецепторов) и их роли в оценке состояния гомеостаза при инсульте и полученные практические выходы. Выделяя *общее звено* в формировании расстройств гомеостаза при инсультах, связанное с нарушением клеточной рецепции или ее извращением, автор показал, что именно вокруг нее разворачиваются сложные патофизиологические процессы, ведущие к сдвигам биологического равновесия в организме и приводящие, в конечном итоге, к возникновению различных форм нарушений мозгового кровообращения.

Наряду с этим, большой интерес представляет приведенный автором впервые в клинических условиях многофакторный анализ целого ряда эндогенных параметров, выяснение степени их информативности, установление корреляционных взаимосвязей между ними, выделение наиболее значимых для патологического процесса признаков. Все это придает логическую завершенность этой содержательной работе.

Как совершенно справедливо отмечает в предисловии член-корреспондент РАМН, профессор В. И. Скворцова, одна из ведущих неврологов мирового сообщества по исследованию проблемы инсульта, «наряду с клинико-лабораторными исследованиями автора особо хочется отметить реальные клинические достижения руководимого им Центра ангионеврологии и перспективы развития противоинсультной службы в Армении». Создание медицинского центра «Stroke» и внедрение разработанной автором и описанной в монографии программы превентивной, лечебной и реабилитационной помощи больным с инсультом позволит Армении выйти на ведущие позиции по борьбе с этой значимой медицинской и социальной патологией.

Монографию профессора Г. О. Бакунца следует оценить как фундаментальный труд, вносящий существенный вклад в решение такой актуальной проблемы, как церебральный инсульт, и она может по праву войти в число научных трудов, определяющих перспективы развития современного учения об инсульте.

Медицинская наука Армении НАН РА № 3 2012

Главный невролог Министерства здравоохранения и социального
развития РФ

Председатель правления Всероссийского общества неврологов

Президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии

Российского Национально-исследовательского

медицинского университета им. Н. И. Пирогова

Академик РАМН, профессор **Е. И. ГУСЕВ**

Рафаел Паруйрович Стамболцян



На девяностом году ушел из жизни основоположник кардиологической школы в Армении, академик НАН РА, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии, доктор медицинских наук профессор Рафаел Паруйрович Стамболцян.

Р.П. Стамболцян родился 22 июля 1922 г. в Ереване. В 1940г. он поступил на лечебно-профилактический факультет Ереванского государственного медицинского института, однако с началом Великой Отечественной войны Р.П.Стамболцян прерывает учебу и уходит добровольцем на фронт, участвует в ожесточенных боях в Туапсе и под Новороссийском и в 1943г. вследствие серьезной болезни демобилизуется. После окончания института в 1946г. он поступает клиническим ординатором на кафедру госпитальной терапии ЕрМИ, где под руководством заведующего кафедрой профессора Р.Н.Гянджецяна формируется как врач-терапевт широкого профиля.

В 1948г. Р.П. Стамболцян был направлен в Москву для прохождения переподготовки в больнице им. Боткина, где специализировался в области электрокардиографии. После возвращения в Армению он активно включается в работу по организации курсов для обучения ЭКГ и за короткий срок готовит более ста специалистов в этой области, благодаря чему закладываются прочные основы для развития кардиологии как науки в Армении. В годы создания Института кардиологии им. Л.А.Оганесяна Р.П.Стамболцян организует там на общественных началах соответствующие службы и подготавливает специалистов-кардиологов. В эти же годы Р.П.Стамболцян занимается активной научной работой. Его первые научные труды посвящены проблемам профилактики и лечения бруцеллеза – патологии, широко распространенной в республике. В дальнейшем Р.П.Стамболцян занимается изучением проблемы язвенной болезни желудка, разрабатывает новый метод лечения этой патологии с помощью медикаментозного сна с учетом индивидуальных особенностей ЦНС

больного. Путем экспериментальных и клинических исследований в этом направлении Р.П.Стамболцян разработал и внедрил оригинальный метод лечения язвенной болезни электросном с применением аппарата, созданного в сотрудничестве с ведущими учеными-физиками республики.

В 1952г. Р.П. Стамболцян успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Дифференциальный метод лечения язвенной болезни сном». В том же году он становится ассистентом, а в 1957г. – доцентом кафедры госпитальной терапии ЕрМИ.

Дальнейшая научная деятельность Р.П. Стамболцяна была полностью посвящена вопросам кардиологии. Разработанный им метод биполярной кардиографии нашел широкое применение на практике при лечении болезней, связанных с сердечной недостаточностью. Результаты его научных и клинических исследований в этот период легли в основу его докторской диссертации, которую он с успехом защитил в 1962г.

В 1963г. Р.П.Стамболцян приступил к организации кафедры пропедевтики внутренних болезней для педиатрического, санитарного и стоматологического факультетов ЕрМИ на базе Городской больницы №4. Там же под руководством проф. Р.П. Стамболцяна впервые в Армении было организовано специализированное отделение интенсивного наблюдения больных с острым инфарктом миокарда.

В 1965г. Р.П. Стамболцян предлагает разработанный им совершенно новый интегральный метод количественного анализа электрокардиограммы, который значительно повышает чувствительность и информативность ЭКГ и раскрывает новые возможности в изучении сердечных патологий. Этот метод позволяет проводить диагностику ишемической болезни сердца в самой начальной стадии, тогда как традиционные методы анализа ЭКГ не дают этой возможности. Кроме того, метод позволяет количественно отображать патологические сдвиги ЭКГ, благодаря чему становится возможным проследить течение болезни в динамике.

В 1967г. проф. Р.П. Стамболцяну было присуждено звание заслуженного деятеля науки, а в 1971г. он был избран членом-корреспондентом АН Арм ССР.

Весьма широк диапазон научно-организационной и преподавательской деятельности Р.П. Стамболцяна в эти годы – от должности ректора Ереванского государственного медицинского института до основателя первого в Армении кардиологического

клинического отделения в Республиканской клинической больнице. С 1975 по 1987гг. он заведует кафедрой терапии для субординаторов, позднее переименованной в кафедру внутренних болезней N2.

С 1987г. Р.П.Стамболцян руководил авторской группой по разработке интегрального метода количественного анализа ЭКГ, претворяя в жизнь свою программу создания новых диагностических электронных приборов с использованием компьютерной техники.

В 1994г. проф. Р.П.Стамболцян был избран действительным членом НАН РА. Академик Р.П. Стамболцян внес огромный вклад в развитие современной медицины в Армении. Под его руководством сформировался ряд направлений научной и практической кардиологии в Армении.

С 1990 по 1995гг. академик Р.П.Стамболцян являлся главным редактором журнала «Экспериментальная и клиническая медицина АН РА».

Его перу принадлежат 3 монографии, 4 учебника и 168 научных публикаций. Под его руководством было защищено 23 кандидатских и 2 докторских диссертаций. Академик Р.П.Стамболцян является автором 7 изобретений.

Правительство высоко оценило заслуги академика Р.П.Стамболцяна перед родиной и его вклад в отечественную науку, наградив его орденами Знак Почета, Великой Отечественной войны II степени и многочисленными медалями.

Светлая память об ученом, враче, человеке, Рафаеле Паруйровиче Стамболцяне, навсегда сохранится в сердцах его учеников, друзей, коллег.

*Президиум Национальной академии наук РА
Редакционная коллегия журнала
“Медицинская наука Армении”*

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Վարդանյան Գ.Ջ., Հակոբյան Ռ.Ս.
 Վահանագեղձի հիվանդությունների գերձայնային ախտորոշումը վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ3

Ջնդրյան Ջ.Տ., Մարտիրոսյան Ն.Հ.
 ԻԼ-6-ի ախտաձագումնային դերը պարբերական հիվանդության ժամանակ տենդային ռեակցիայի ձևավորման մեջ15

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Ալեքսանյան Մ.Գ., Միմոնյան Գ.Մ., Միմոնյան Ռ.Մ., Առաքելյան Լ.Ն., Ալեքսանյան Ս.Ս., Միմոնյան Մ.Ա.
 Սպիտակ առնետներին ներարկված սուպրոլի հակաուռուցքային և հակա-սթրեսային ազդեցությունը սարկոմա - 45-ի ժամանակ23

Մարգարյան Վ.Ռ., Նահապետյան Խ.Հ., Հարությունյան Ռ.Ա., Վարդանյան Վ.Տ., Նիկողոսյան Ա.Գ., Բարսիսանյան Ա.Ս., Մարգարյան Ռ.Շ.
 Բուսապատրաստուկ Ստեվիայի և մագնիսացված ջրի համեմատական ազդեցությունն առնետների ֆիզիոլոգիական վիճակի վրա հուզումնաձայնային սթրեսի ձևավորման ընթացքում36

Մելքումյան Կ.Վ.
 Բնականոն և թրթռահարված առնետների ենթատեսաթմբի վերտեսողական կորիզի ակտիվության ուսումնասիրությունը ստորին անդաստակային կորիզի էլեկտրական խթանման պայմաններում44

Մինասյան Ա.Վ.
 Պարաթիրեոիդ հորմոնի ազդեցությունը առնետների մեկուսացված աորտայի կծկողական ակտիվության վրա52

Գրեկյան Ն.Օ.
 Օքսազիլինի որոշումը դեղանյութերում տարբեր դասի հիմնային ներկայությունը էքստրակցիոն-արտոբրեքիոմետրիկ եղանակով59

Հովհաննիսյան Վ.Ս.
 Ջրաչափերը (Heteroptera) որպես Հայաստանի արյունածուծ մոծակների թվաքանակի կարգավորիչներ65

Կլինիկական բժշկություն

Կարապետյան Ա.Գ.
 ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած անձանց մոտ բորբոքային պրոցեսների գնահատման վերաբերյալ71

Կտիկյան Տ.Գ., Հովհաննիսյան Ա.Ս., Խաչատրյան Ա.Յ., Գինոսյան Ա.Վ., Վարդանյան Ս.Օ., Մանուկյան Ն.Վ.
 Eleutherococcus senticosus-ի կուրսային կիրառման ազդեցությունը մարզիկների արյան կենսաքիմիական, արյունաբանական և հորմոնալ ցուցանիշների վրա79

Հակոբյան Գ.Ռ.
 Սեպսիսի դասակարգման ախտորոշիչ տեղեկատվականության համեմատությունը87

Հարությունյան Ա.Գ., Ազատյան Կ.Գ., Ներսեսյան Ս.Ա., Կոնստյան Հ.Ն.

Թիրեոիդային հիվանդությունների սպեկտրը հղի կանանց մոտ97
Մինասյան Ս.Ս., Գևորգյան Է.Ս., Աբրահամյան Հ.Տ., Աղամյան Մ.Բ.
 Դինամիկական ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում ուսանող-
 ների սրտի ռիթմի փոփոխությունների մաթեմատիկական վերլուծությունը103
Բարինով Ե.Խ., Ռոմոդանովսկի Պ.Օ., Բիշարյան Ս.Ս.
 Քաղաքացիական գործերով դատաբժշկական փորձաքննության եզրակացու-
 թյունների գնահատում: Իրավական հարցեր112
Խաչատրյան Ռ. Գ.
 Ռազմական բժշկի աշխարհայացքային ընկալումների գնահատումը և դրանց
 զարգացման տեսության ուղղությունները117
Գուսև Ե.Բ.
 Գրախոսական պրոֆեսոր Գ.Հ. Բակունցի ՏՊՀ-ի հիսուսյան ինստիտուտի էնդոկրին
 գործոնները: մենագրության վերաբերյալ126
 Ռաֆայել Պարոյրի Ստամբուլյան128

Содержание

Обзоры

Варданян Г.Дж., Акопян Р.А.
 Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы у женщин репро-
 дуктивного возраста3
Джидоян З.Т., Мартиросян Н.Г.
 Патогенетическое значение ИЛ-6 в лихорадочной реакции при периодической
 болезни15

Экспериментальная и профилактическая медицина

*Алексян М.К., Симонян Г.М., Симонян Р.М., Аракелян Л.Н., Алексян С.С., Си-
 монян М.А.*
 Противоопухолевый и антистрессорный эффект супрола, введенного белым крысам
 при саркоме-4523
*Саркисян В.Р., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Варданян В.Т., Никогосян А.Г., Баба-
 ханян А.М., Саркисян Р.Ш.*
 Сравнительная оценка влияния растительного препарата Стевия и омагниченной
 воды на физиологическое состояние крыс в процессе формирования эмоционально-
 звукового стресса36
Мелкумян К.В.
 Изучение активности нейронов гипоталамического супраоптического ядра при
 электрической стимуляции нижнего вестибулярного ядра в норме и после
 вибрационного воздействия у крыс
44
Минасян А.В.
 Влияние паратиреоидного гормона на сократительную способность изолированной
 аорты крыс52
Геокчян Н. О.

Определение оксациллина в лекарственных препаратах основными красителями различных классов экстракционно-абсорбциометрическим методом59

Оганесян В.С.

Водные клопы (Heteroptera) – регуляторы численности кровососущих комаров Армении65

Клиническая медицина

Карапетян А.Г.

К оценке воспалительного процесса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС71

Ктикян Т.Г., Оганесян А.С., Хачатрян А.Ж., Гиносян А.В., Варданян С.О., Манукян Н.В.

Влияние курсового приема *Eleutherococcus senticosus* на биохимические, гематологические и гормональные показатели крови спортсменов79

Акопян Г.Р.

Сравнение диагностической информативности современных классификаций сепсиса 87

Арутюнян А.Г., Азатян К.Г., Нерсисян С.А., Крнатян Р.Н.

Спектр тиреоидных заболеваний у беременных женщин97

Минасян С.М., Геворкян Э.С., Абраамян Э.Т., Адамян Ц.И.

Математический анализ изменений сердечного ритма студентов при динамической физической нагрузке103

Баринев Е.Х., Ромодановский П.О., Бишарян М.С.

Оценка выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам. Правовые вопросы112

Хачатрян Р.Г.

Оценка мировоззренческого восприятия и направления развития его теории у военного врача117

Гусев Е. И.

Рецензия на монографию проф. Г. О. Бакунца “Эндогенные факторы церебрального инсульта”126

Рафаел Паруйрович Стамболцян128

Contents

Reviews

Vardanyan G. Y., Hakobyan R. A.

Ultrasound diagnostics of thyroid diseases in women of reproductive age3

Jndoyan Z.T., Martirosyan N.H.

The pathogenetic role of IL-6 in fever reaction in familial Mediterranean fever15

Experimental and Preventive Medicine

Alexanyan M.K., Simonyan G.M., Simonyan R.M., Arakelyan L.N., Alexanyan S.S., Simonyan M.A.

Antitumor and antistressor effects of suprol injected to white rats at sarcoma-45 23

Sargsyan V.R., Nahapetyan Kh.H., Harutyunyan R.A., Vardanyan V.T., Nikogosyan A.G., Babakhanyan F.M., Sargsyan R.Sh.

Comparative estimation of influence of the vegetative preparation Stevia and magnetized water on the physiological state of rats at formation of emotional-sound stress 36

Melkumyan K.V.

The study of neuronal activity of the hypothalamic supraoptic nucleus with electrical stimulation of the spinal vestibular nucleus in norm and after vibration in rats44

Minasyan A.V.

The parathyroid hormone influence on the contractile activity of the isolated rat aorta52

Geokchyan N.O.

Quantification of oxacillin in medicaments with basic dyes of various classes by extractive absorbtometric methods 59

Hovhannisyan V.S.

Water skaters (Heteroptera) – regulators of the bloodsucking mosquitoes' number in Armenia65

Clinical Medicine

Karapetyan A.G.

Evaluation of the inflammatory processes in the liquidators of the consequences at the Chernobyl NPP71

Ktikyan T.G., Hovhannisyan A.S., Khachatryan A.J., Ginosyan A.V., Vardanyan S.O., Manukyan N.V.

The influence of Eleutherococcus senticosus coursework treatment on biochemical, hematological and hormonal parameters in athletes79

Hakobyan G.R.

Comparison of the diagnostic informative value of modern sepsis classifications 87

Harutyunyan A.G., Azatyan A.G., Nersesyan S.A., Krnatyan H.N.

Spectrum of thyroid diseases in pregnant women97

Minasyan S.M., Gevorkyan E.S., Abrahamyan H.T., Adamyan Ts.I.

Mathematical analysis of students' heart rate changes in conditions of dynamic physical tension103

<i>Barinov Ye. Kh., Romodanovski P.O., Bisharyan M.S.</i> Evaluation of the forensic medical examination findings in civil cases. Legal issues	112
<i>Khachatryan R.G.</i> Assessment of medical officer's world outlook perception and the direction of development of its theory	117
<i>Gusev Ye. I.</i> Expert's opinion on professor G.H. Bakunts' monography "Endogeneous factors of cerebral stroke"	126
Rafael P. Stamboltsian	128