

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. Ադամյան, Ա.Վ. Ագոնյան, Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Լ.Հ. Բարսեղյան, Ա. Բրեխեր (ԱՄՆ), Հ.Մ. Գալստյան, Լ. Դինի (Իտալիա), Դ.Հ. Դումանյան, Ի.Բ. 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, Մ.Բ. Մերեդենին (Ռուսաստան), Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, 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, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян, А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А. Брехер (США), А.М. Галстян, Л. Дини (Италия), Д.Г. Думанян, И.И. Зинкович (Украина), М.А. Мелик-Пашиаян, 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), З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян

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

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanyan, V.P. Ayvazyan, A.V. Aznauryan, L.G. Barseganyan, A. Brekher (USA), L. Dini (Italy), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan, V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, M.A. Melik-Pashayan., R.S. Mirzoyan (Russia), L.M. Mkrtychian, R.G. Oganov (Russia), A.V. Prokhorov (Belarus), H.V. Sarukhanian, S.B. Seredenin (Russia), Z. A. Ter-Avetikyan, I.I. Zinkovich (Ukraine)

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2013 г.

Обзоры

УДК 616.8-009.12

Депрессия и тревога при болезни Паркинсона**З.Д. Тавадян, Г.О. Бакунц***Кафедра ангионеврологии ЕГМУ им. М. Гераци
0015, Ереван, ул. Пароняна, 21*

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, тревога, качество жизни

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым наиболее часто встречаемым нейродегенеративным заболеванием с распространенностью в популяции лиц от 65 до 70 лет приблизительно 9,5/1000 [15]. Кардинальными симптомами БП являются брадикинезия, тремор покоя, мышечная ригидность, а также постуральная неустойчивость на более поздних стадиях заболевания. Эти двигательные симптомы часто сопровождаются немоторными симптомами: эмоциональными, когнитивными и вегетативными нарушениями, расстройствами сна и другими, которые нередко предшествуют развитию заболевания. Возникновение данных симптомов задолго до появления классических двигательных симптомов объясняется каудально-ростральным распространением патологического процесса, сопровождающегося агрегацией альфа-синуклеина в определенных клетках, начиная от обонятельных лукович, продолговатого мозга и покрышки моста и заканчивая неокортексом [6,8].

Одним из патологических признаков БП является селективная потеря дофаминергических нейронов в компактной части черного вещества, что приводит к дисрегуляции нейрональной активности нигро-стриарных путей, участвующих в регуляции двигательной функции [28]. Однако БП ассоциирована также и с гибелью дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области среднего мозга и вовлечением берущих от нее начало мезолимбических и мезокортикальных путей [35]. Мезолимбический путь проецируется на nucleus accumbens, амигдалу, обонятельные ядра, обонятельную кору и гиппокамп. Мезокортикальные пути тянутся до префронтальной и поясной коры [27].

Учитывая подобную функциональную связь базальных ядер, неудивительно, что пациенты с БП часто имеют эмоциональные проблемы (депрессию, тревогу, апатию и др.), которые сами по себе могут быть не менее дезабилитирующими, чем двигательные симптомы данного заболевания [5].

Депрессия при БП

По данным многочисленных исследований, депрессия выраженно ассоциирована с БП с установленной распространенностью до 90% [32]. Недавние систематизированные обзоры обнаружили, что распространенность большого депрессивного расстройства в популяции пациентов с БП составляла 17%, малой депрессии – 22%, а дистимии – 13%. Клинически значимые депрессивные симптомы наблюдались у 35% пациентов [32]. Авторы нескольких проспективных исследований предположили, что депрессия является независимым фактором риска развития последующей БП [1]. Кроме того, она может за несколько лет предшествовать двигательным симптомам, что относится к тем немоторным симптомам, которые могут быть предикторами развития БП [17].

Депрессия является ключевым определяющим фактором низкого качества жизни при БП [38]. Она также ассоциирована с нарушениями сна, утомляемостью, сниженными функциональными возможностями и нарушением повседневной активности. Другие ассоциации с депрессией, такие как возраст, пол, возраст начала БП, снижение когнитивных функций, анамнез депрессии, длительность заболевания и выраженность двигательных нарушений, были указаны в некоторых исследованиях, но не подтверждались в других [16].

Причина депрессии при БП (дБП) остается неустановленной. Существуют две основные, однако не единственные гипотезы. Первая предполагает, что дБП представляет собой реактивное состояние, возникающее из восприятия прогрессирующей физической и социальной дезадаптации, связанной с заболеванием. Хотя данную вероятность нельзя не принимать во внимание [14,20], однако связь депрессии с тяжестью заболевания слаба [19].

Вторая теория утверждает, что причиной дБП является БП сама по себе, учитывая возникновение депрессии до появления моторных симптомов или одновременно с ними. В обоих случаях, вызванные нейрохимические нарушения сложны и включают дофаминергические, серотонинергические и норадренергические механизмы [1]. Патанатомические исследования при БП выявили раннее вовлечение в патологический процесс серотонинергических и норадренергических структур – ядра шва (nucleus raphe) и голубоватого пятна (locus coeruleus), которые участвуют в развитии депрессии [7,29]. При БП в цереброспинальной жидкости уровень 5-гидроксииндолацетата – метаболита серотонина, коррелировал с выраженностью депрессии [21]. В патанатомических исследованиях были выявлены нарушенные дофаминергические проекции от вентральных отделов покрышки среднего мозга к срединным височным и орбитофронтальным регионам [43]. Кроме того, результаты визуализационных исследований указывают на дисфункцию лимбических норадренергических/дофами-

нергических путей у пациентов с дБП по сравнению с пациентами без депрессии [33]. Есть данные о наследственной предрасположенности, поскольку родственники пациентов с БП первой степени чаще имеют депрессию или тревогу [3].

Диагноз дБП может быть затруднителен по причине совпадения двигательных симптомов БП и клинических признаков депрессии. Маскообразное лицо, брадифрения, бессонница, утомляемость и снижение веса могут привести к неверному диагнозу депрессии у эутимичного пациента с БП. Связь с другими симптомами депрессии или БП или характеристики определенных симптомов (например, уменьшение амплитуды движений при брадикинезии по сравнению с общей замедленностью при психомоторной заторможенности; паттерн замедления мышления при депрессии по сравнению с когнитивным нарушением; временной паттерн нарушений сна и их связь с уменьшением подвижности пациента с БП в течение ночи) могут быть ключом для определения того, относится ли тот или иной симптом к депрессии или к БП [1]. Интересно, что некоторые симптомы депрессии реже встречаются у пациентов с БП, например чувство вины или пессимизм, а также суицидальные мысли [14,25].

Наиболее часто используемой диагностической классификацией депрессии и тревоги является DSM IV-TR [2]. Для оценки депрессии используется множество шкал. Для скрининговых целей валидными являются шкала оценки депрессии Монтгомери и Асберга (MADRS), шкала депрессии Гамильтона (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale и гериатрическая шкала депрессии [1].

Учитывая распространенность и серьезность дБП, необходимо рутинное использование одной из валидизированных шкал оценки депрессии, что должно быть частью каждой клинической оценки пациента с БП [5]. Это тем более важно, так как пациенты с БП рассматривают депрессию как нормальный ответ на наличие болезни и несклонны сами инициировать обсуждение ее с врачом [34].

При ведении пациентов с дБП важно знать, связаны ли депрессивные эпизоды с двигательными флюктуациями (колебаниями состояния больного в результате постепенного укорочения действия препарата леводопы). В таком случае необходимо оптимизировать антипаркинсонические препараты для их устранения. Если депрессивные эпизоды не связаны с двигательными флюктуациями, то необходимо установить выраженность симптомов для определения необходимости лечения.

В случае легкой депрессии, рекомендуется использование нефармакологических методов: просвещение пациентов, психологическая консультация, направление в группы поддержки и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Недавно опубликованы данные первого контролируемого рандомизированного исследования по КПТ. Данное исследование сравни-

вало КПТ с клиническим мониторингом без КПТ и обнаружило значительное улучшение всех показателей депрессии, оцениваемых как врачом, так и самим пациентом. В группе КПТ также наблюдалось большее улучшение качества жизни, уменьшение тревожных симптомов, а также менее выраженное двигательное ухудшение [9,12].

Несмотря на значимость и влияние дБП, наблюдается недостаток должным образом проведенных крупных, рандомизированных клинических испытаний антидепрессантов при БП. Проведенные исследования ограничены по величине выборки, использованию различных шкал и неоднородных популяций пациентов. В случае оценки открытых исследований антидепрессантов при БП нужно иметь в виду очень выраженный плацебо-ответ [13,24].

Основные группы препаратов, которые были исследованы, – это агонисты дофамина, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗН).

Среди агонистов дофамина наиболее исследованным для дБП препаратом является прамипексол. Предшествующие открытые исследования, а также ретроспективный анализ рандомизированных контролируемых исследований предположили наличие у прамипексола антидепрессантного эффекта. Недавнее рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое испытание, оценивающее использование прамипексола для лечения депрессивных симптомов при БП выявило, что прамипексол значительно лучше плацебо уменьшал депрессивные симптомы при БП. Прямой эффект прамипексола на депрессивные симптомы составлял 80% от общего эффекта лечения [4].

Многие из исследований ТЦА при БП были малы по выборке и имели методологические проблемы. Двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее дезипрамин (ТЦА, преимущественно ингибирующий обратный захват норадреналина) и циталопрам (СИОЗС) у 48 недементных пациентов с БП, страдающих большой депрессией, выявило более выраженный краткосрочный эффект дезипрамина на дБП через 14 дней, однако после 30 дней значительное улучшение было отмечено на обоих антидепрессантах по шкале MADRS. Тем не менее, переносимость циталопрама была в два раза лучше, чем дезипрамина [10]. Более новое рандомизированное контролируемое исследование на 52 пациентах с дБП сравнивало нортриптилин с пароксетином и плацебо. Оно показало, что нортриптилин значительно эффективнее, чем плацебо, улучшал депрессивные симптомы, однако в группе пароксетина не наблюдалось разницы по сравнению с плацебо [22].

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований лечения дБП было проанализировано 10 исследований. Анализ переносимости показал хорошую пере-

носимость СИОЗС, однако было сделано заключение о недостаточности доказательных данных их эффективности для лечения дБП. Тем не менее, из-за ограниченного числа исследований и малой величины выборок невозможно исключить ошибку II типа (ложно негативные результаты) [39].

Другими методиками лечения, исследованными только в малых испытаниях и требующими дальнейшей оценки, являются лечение добавками омега-3 жирных кислот, терапия ярким светом, глубокая стимуляция мозга (субталамического ядра), повторная транскраниальная магнитная стимуляция и электроконвульсивная терапия [1].

Тревога при БП

По данным различных исследований, до 40% пациентов с БП имеют различные панические расстройства [11,31,41]. Спектр тревожных расстройств при БП включает панические атаки, генерализованное тревожное расстройство, простые и социальные фобии, фобические расстройства, агорафобию, обсессивно-компульсивное расстройство и недифференцированные тревожные расстройства [42].

Уровень распространенности тревоги при БП превосходит таковой в общей популяции, а также в популяциях пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, позволяя думать, что это не просто реакция на БП [5]. Тревожные расстройства, эпизодические и генерализованные тревожные симптомы имеют большую распространенность у пациентов с БП по сравнению с контрольными пациентами, имея распространенность от 5,3-40% [44]. Schiffer et al. сравнил депрессивных пациентов с БП и депрессивных пациентов с рассеянным склерозом, выявив большую распространенность тревоги и панических расстройств у пациентов с дБП [37].

Тревога при БП часто встречается вместе с депрессией. Данные недавних исследований показали, что 14-65% пациентов с БП имеют диагнозы коморбидных депрессии и тревоги [11,23,26,31]. Шестьдесят семь процентов пациентов с дБП имеют диагноз сопутствующего тревожного расстройства, по данным Menza et al. [23]. Starkstein et al. обнаружили значительную ассоциацию между тревогой и печальным настроением при БП, которые не были связаны со стадией заболевания [40]. Некоторыми исследованиями тем не менее была обнаружена корреляция между тревожными симптомами и стадией БП [11]. Неясно, является ли это реакцией на ухудшение двигательных симптомов или оба класса симптомов имеют один и тот же дофаминергический субстрат.

Проспективные когортные исследования выявили, что тревога является фактором риска для БП, даже после исключения случаев БП с постановкой диагноза в течение 2 лет после применения шкалы тревоги [45]. Как и в случае с депрессией, результаты исследований показали, что синдромальные тревожные расстройства могут предшествовать БП и

имеют большую, чем обычно, распространенность среди родственников пациентов с БП [3].

В недавнем исследовании было обнаружено, что текущая и прижизненная распространенность по меньшей мере одного тревожного расстройства в популяции пациентов с БП, находящихся под наблюдением врачей, составляет 43 и 49% соответственно. Наиболее часто ставился диагноз недифференцированного тревожного расстройства с прижизненной распространенностью (30%). Категория недифференцированного тревожного расстройства используется для “расстройства с выраженной тревогой или фобиями, которое не соответствует критериям ни одного тревожного расстройства”. Другими наиболее распространенными тревожными расстройствами в данном исследовании были специфические фобии (19%), панические расстройства (10%) и социальные фобии (9%). По сравнению с лицами без тревожных симптомов, наличие панического расстройства было значительно ассоциировано с более ранним возрастом начала БП, двигательными флюктуациями и утренней дистонией [31]. Было установлено, что тревога, связанная с двигательными флюктуациями, ассоциирована с худшими показателями состояния здоровья у пациентов с БП после учета коморбидной депрессии и других клинических признаков [30].

Причиной тревоги при БП может быть непосредственно дефицит дофамина, либо взаимодействия между дофаминергическим дефицитом и дефицитом в норадренергической и серотонинергической системах. С патофизиологической точки зрения связь тревоги и панических расстройств с голубоватым пятном (*locus coeruleus*) и норадренергической дисфункцией при БП соответствует теории Браака, утверждающей, что наиболее ранний патологический процесс при БП вовлекает недофаминергические системы ствола [6,8]. Неизвестно, представляют ли пациенты с БП и тревожным расстройством подгруппу с более выраженным вовлечением голубоватого пятна и норадренергической системы. Исследования показали измененный уровень гомованилиновой кислоты, метаболита дофамина, в плазме крови лиц с паническим расстройством [36].

Использование и клиническая валидность критериев тревоги по DSM не подвергались такому систематическому анализу и критике, как дБП, однако безусловно наличие аналогичных концептуальных трудностей и проблем с совпадением симптомов. Так, рекомендовано не ставить диагноз социальной фобии при наличии только смущения из-за симптомов БП в общественном месте. Могут использоваться такие шкалы оценки депрессии, как шкала тревоги Гамильтона (HAM-A), Beck Anxiety Inventory (BAI), Hospital Anxiety and Depression Scale и некоторые другие, однако ни одна из них не имеет особых рекомендаций для БП [1,18].

Нет исследований по лечению тревоги у пациентов с БП. Учитывая, что дофаминергическая терапия сама по себе может являться причиной

широкого спектра тревожных симптомов, от беспокойства и бессонницы до панических расстройств, лучшим методом может быть коррекция дозы или замена препарата. В случае с пациентами, испытывающими тревогу или панические атаки во время периодов выключения, усилия должны быть направлены на уменьшение двигательных флюктуаций путем оптимизации антипаркинсонических препаратов [42].

Препаратами, используемыми для лечения тревоги, являются бензодиазепины, низкие дозы ТЦА, буспирон и СИОЗС. В настоящее время предпочтительными являются СИОЗС по причине наименьшего числа побочных эффектов. Могут также применяться различные психологические манипуляции, например релаксационные техники, поведенческий тренинг, психологическое консультирование и массаж [42].

Таким образом, тревога и депрессия в полном спектре представлены при БП и имеют широкую распространенность, что связано, предположительно, с общими патофизиологическими механизмами, лежащими в основе данного заболевания. Диагностика данных состояний во многих случаях затруднительна по причине совпадения многих симптомов БП с признаками депрессии и тревоги. При выборе медикаментозного лечения пациентов с дБП и тревогой следует остановить выбор на препаратах с лучшей переносимостью, так как на данный момент нет четких рекомендаций по данному вопросу.

Поступила 24.12.12

Դեպրեսիան և տագնապը Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ

Ջ.Դ. Թավադյան, Հ.Հ. Բակունց

Տագնապը և դեպրեսիան ներկայացված են Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) ժամանակ իրենց դրսևորման բոլոր տեսակներով և լայն տարածվածությամբ: Ենթադրվում է, որ դա կապված է ՊՀ, դեպրեսիայի և տագնապի հիմքում ընկած ընդհանուր պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմների հետ: Այս վիճակների դեպքում ախտորոշումը հաճախ դժվար է իրականացնել՝ ՊՀ շատ ախտանիշների դեպրեսիայի և տագնապի նշանների հետ համընկնելու պատճառով: Դեպրեսիվ և/կամ տագնապային խանգարման բուժման դեպքում դեղի ընտրությունը կապված է դեղի տանելիության հետ, քանի որ մինչ օրս չկան հստակ մշակված ապացուցողական խորհուրդներ այս հարցով:

Depression and anxiety in Parkinson's disease

Z.D. Tavadyan, H.H. Bakunts

Depressive and anxiety disorders are represented in their whole spectrum and with high prevalence in Parkinson's disease (PD). Probably, this is due to common underlying pathophysiological mechanisms of PD, depression and anxiety. Diagnosis of these conditions is often difficult because of overlap of many symptoms of PD with signs of depression and anxiety. While choosing appropriate medications for treatment of PD patients with depression and/or anxiety priority should be given to those with better tolerability, because until now there are no evidence-based recommendations on this issue.

Литература

1. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009;24:2175–86.
2. American Psychiatric A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV). American Psychiatric Association; Washington D.C.: 1994.
3. Arabia G., Grossardt B.R., Geda Y.E. et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch.Gen.Psychiatry*, 2007; 64(12):1385–92.
4. Barone P., Poewe W., Albrecht S., Debieuvre C., Massey D., Rascol O., et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010;9:573–80.
5. Blonder L., Slevin J. Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav. Neurol.*, 2011 Jan 1; 24(3): 201–217.
6. Braak H., Del Tredici K., Rueb U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.*, 2003;24:197–211.
7. Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.*, Oct; 2004 318(1):121–34.
8. Burke R.E., Dauer W.T., Vonsattel J.P. A Critical Evaluation of the Braak Staging Scheme for Parkinson's Disease. *Annals of Neurology.*, 2008; 64:485–491.
9. Cole K, Vaughan F.L. The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2005; 11:269–76.
10. Devos D., Dujardin K., Poirot I. et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov. Disord.*, 2008;23:850–7.
11. Dissanayaka N.N., Sellbach A., Matheson S., O'Sullivan J.D. et al. Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. *Movement Disorders*. 2010; 25:838–845.
12. Dobkin R.D., Menza M., Allen L.A., Gara M.A., Mark M.H., Tiu J. et al. Cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 2011;168:1066–74.
13. Frisina P.G., Tenenbaum H.R., Borod J.C., Foldi N.S. The effects of antidepressants in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Int. J. Neurosci.*, 2008; 118(5):667–82.
14. Gotham A.M., Brown R.G., Marsden C.D. Depression in Parkinson's Disease: A Quantitative and Qualitative Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986; 49:381–389.

15. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K., et al. How common are the "Common" Neurologic Disorders? *Neurology*, 2007; 68:326–337.
16. Holroyd S., Currie L.J., Wooten G.F. Depression is associated with impairment of ADL, non motor function in Parkinson's disease. *Neurology*, 2005; 64:2134–5.
17. Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2006; 113(4):211–20.
18. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*, 2008; 23:2015–2025.
19. Lieberman A.N., Lyons K.E., Okun, M.S. Depression in Parkinson's Disease. Mental Dysfunctions in Parkinson's Disease. In: Korczyn, A.D., editor. *Medimond International Proceedings*. S. Lazzaro:Bologna, 2004. p. 59–67.
20. Lindgren C.L. Chronic Sorrow in Persons with Parkinson's and Their Spouses. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice*. 1996; 10:351–366.
21. Mayeux R. The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 1990; 53:163–6.
22. Menza M., Dobkin R.D., Marin H. et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson's disease and depression. *Neurology*, 2009; 72:886–92.
23. Menza M.A., Robertson-Hoffman D.E., Bonapace A.S. Parkinson's Disease and Anxiety: Comorbidity with Depression. *Biological Psychiatry*, 1993; 34:465–470.
24. Miyasaki J.M., Martin W., Suchowersky O., Weiner W.J., Lang A.E. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002; 58(1):11–17.
25. Myslobodsky M. et al. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J.Geriatri.Psychiatry Neurol.*, 2001; 14:120–24.
26. Nuti A., Ceravolo R., Piccinni A., Dell'Agnello G. et al. Psychiatric Comorbidity in a Population of Parkinson's Disease Patients. *European Journal of Neurology*, 2004; 11:315–320.
27. Oades R.D., Halliday G.M. Ventral Tegmental (A10) System: Neurobiology. 1. Anatomy and Connectivity. *Brain Research*, 1987; 434:117–165.
28. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M. et al. Pathophysiology of the Basal Ganglia in Parkinson's Disease. *Trends in Neuroscience*, 2000; 23:S8–S19.
29. Paulus W., Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, Nov 1991; 50(6):743–55.
30. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E. et al. Anxiety and self-perceived health status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011; 17:249–54.
31. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E., et al. Prevalence of Anxiety Disorders and Anxiety Subtypes in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2009; 24:1333–1338.
32. Reijnders J.S., Ehrt U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, p. 183–189.
33. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, Jun., 2005 128(Pt 6):1314–22.
34. Richard I.H., Ladonna K.A., Hartman R., Podgorski C., Kurlan R. The Patients' Perspective: Results of a Survey Assessing Knowledge About and Attitudes toward Depression in Pd. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2007; 3:903–906.
35. Price K., Farley I., Hornykiewicz O. Neurochemistry of Parkinson's Disease: Relation between Striatal and Limbic Dopamine. In: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, New York: Raven Press; 1978, p. 293–300.
36. Roy-Byrne P.P., Uhde T.W., Sack D.A., Linnoila M., Post R.M. Plasma HVA and Anxiety in Patients with Panic Disorder. *Biological Psychiatry*, 1986; 21:849–853.
37. Schiffer R.B., Kurlan R., Rubin A., Boer S. Evidence for Atypical Depression in Parkinson's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 1988; 145:1020–1022.

-
38. *Schrag A.* Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2006;248:151–7.
 39. *Skapinakis P., Bakola E., Salanti G., Lewis G. et al.* Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurology*, 2010, 10;49.
 40. *Starkstein S.E., Merello M., Jorge R. et al.* A Validation Study of Depressive Syndromes in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2008; 23:538–546.
 41. *Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W.* Anxiety Disorders in Patients with Parkinson's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 1990; 147:217–220.
 42. *Tan L.* Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011;18:S74-S76.
 43. *Torack R.M., Morris J.C.* The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch. Neurol.*, May; 1988 45(5):497–501.
 44. *Walsh K., Bennett G.* Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad. Med. J.*, 2001;77:89–93.
 45. *Weisskopf M.G., Chen H., Schwarzschild M.A., Kawachi I., Ascherio A.* Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003;18: 646–51.

УДК 614.2. (479.25)

ՀՀ առողջապահական համակարգի լիցենզավորման հիմնական տեղեկությունները

Դ.Հ. Դումանյան, Հ.Վ. Եղիազարյան, Ա.Ֆ. Սողոյան

*ՀՀ Առողջապահության նախարարություն,
Մխիթար Հերացու անվ. ԵՊԲՀ,
0001, Երևան, Արամի փող., Կառավարական շենք, 3*

Բանալի բառեր. առողջապահական համակարգ, առողջապահության կազմակերպում, լիցենզավորման գործընթաց, բնակչության բուժսպասարկում, բժշկական ծառայություններ

Լիցենզավորման խնդիրները առողջապահական համակարգում մինչ օրս պահպանում են իրենց արդիականությունը և շարունակում են մնալ գիտագործնական տարբեր բնագավառների ներկայացուցիչների ուշադրության կենտրոնում [4, 5, 7]: Դրա հետ մեկտեղ ներկայումս քիչ են ուսումնասիրված բժշկական գործունեության լիցենզավորման կազմակերպական հիմքերը համակարգային մոտեցման տեսակետից [2, 3, 6]:

Լիցենզավորման գործընթացը ՀՀ առողջապահության ոլորտում մատուցվող ծառայությունների որակի և անվտանգության ապահովման կարևորագույն գործիքն է:

Համաձայն «Լիցենզավորման մասին» ՀՀ օրենքի [1] լիցենզավորումը՝ լիցենզիաների տրման, դրանց գործողության ժամկետի երկարաձգման, վերաձևակերպման, գործողության կասեցման և դադարեցման հետ կապված գործընթաց է:

Աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել ՀՀ առողջապահական համակարգի լիցենզավորման գործընթացի կազմակերպչական առանձնահատկությունները:

Առողջապահության ոլորտում լիցենզիաները **բարդ ընթացակարգով, անժամկետ** (բացառությամբ ՀՀ Կառավարության 281-Ն որոշմամբ տրվողների, որոնց համար սահմանված է 3 տարի) տրվող են, և նրանց համար սահմանվում են տվյալ գործունեության իրականացման համար պարտադիր պահանջներ և պայմաններ, և դրանց

պահպանման նկատմամբ իրականացվում է օրենքով սահմանված կարգով հսկողություն:

Ստորև ներկայացված են լիցենզավորման գործընթացի բնորոշ և օգտագործվող տերմինները.

- լիցենզիա՝ լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակով զբաղվելու իրավունքը հաստատող պաշտոնական թույլտվություն, ինչպես նաև այդ իրավունքը հաստատող պաշտոնական փաստաթուղթ,
- լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակ՝ գործունեության տեսակ, որի իրականացման համար օրենքով պահանջվում է լիցենզիա,
- լիցենզավորում՝ գործընթաց՝ կապված լիցենզիաների տրման, դրանց գործողության ժամկետի երկարաձգման, վերաձևակերպման, գործողության կասեցման և դադարեցման հետ,
- լիցենզավորող մարմիններ՝ պետական մարմիններ, որոնք սույն օրենքով սահմանված կարգով իրականացնում են լիցենզավորում,
- լիցենզավորված անձ՝ իրավաբանական կամ ֆիզիկական անձ, կամ անհատ ձեռնարկատեր, ինչպես նաև պետական կամ տեղական ինքնակառավարման մարմին չհանդիսացող պետական կամ համայնքի հիմնարկ, որն օրենքով սահմանված կարգով ստացել է լիցենզավորման ենթակա գործունեությամբ զբաղվելու լիցենզիա,
- հայտատու (դիմող)՝ իրավաբանական կամ ֆիզիկական անձ կամ անհատ ձեռնարկատեր, ինչպես նաև պետական կամ տեղական ինքնակառավարման մարմին չհանդիսացող պետական կամ համայնքի հիմնարկ, որը դիմել է լիցենզավորող մարմին՝ լիցենզիայի ստացման, լիցենզիայի գործողության ժամկետի երկարաձգման, լիցենզիայի վերաձևակերպման, գործունեության իրականացման վայրի փոփոխման կամ այլ վայրում ևս լիցենզավորման ենթակա նույն գործունեությամբ զբաղվելու, լիցենզիայի կամ ներդիրի կրկնօրինակ ստանալու համար:

Լիցենզավորման սկզբունքները

Օրենքից բխող լիցենզավորման սկզբունքներն են՝

1) անձանց իրավունքների, օրինական շահերի, բարքերի և առողջության պաշտպանությունը, պետության պաշտպանության և անվտանգության ապահովումը.

2) Հայաստանի Հանրապետության տարածքում տնտեսական գործունեության բնագավառում միասնական քաղաքականության

ապահովումը և մեկ միասնական լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակների ցանկի սահմանումը.

3) լիցենզավորման միասնական կարգի և սկզբունքների սահմանումը.

4) լիցենզավորման հրապարակայնությունը.

5) լիցենզավորման գործընթացի օրինականության ապահովումը.

6) լիցենզավորման գործընթացի պարզեցումը և թափանցիկության ապահովումը.

7) լիցենզավորված անձանց կողմից լիցենզավորման ենթակա գործունեության պահանջների խախտման համար պատասխանատվության միասնական չափանիշների և տեսակների սահմանումը:

Լիցենզավորման նպատակը

Գործունեության առանձին տեսակներով զբաղվելու լիցենզավորման նպատակներն են՝

1) սպառողների իրավունքների պաշտպանությունը,

2) զարգացող շուկայական հարաբերությունների կարգավորմանը նպաստելը,

3) ապրանքների և ծառայությունների որակի բարձրացումը,

4) անձանց կյանքին, առողջությանը, գույքին, պետության և հասարակության շահերին, բնության, մշակութային ժառանգության պահպանությանն առավել վտանգի սպառնալիքով հղի գործունեության տեսակներով զբաղվողների նկատմամբ հսկողության իրականացումը,

5) միջազգային անվտանգության ապահովման ուղղությամբ Հայաստանի Հանրապետության ստանձնած միջազգային պարտավորությունների կատարումն ապահովելու նպատակով լիցենզավորված անձանց գործունեության նկատմամբ հսկողության իրականացումը:

ՀՀ-ում Առողջապահության նախարարության կողմից տրված 3702 գործող /1030 դադարեցված լիցենզիաների բնութագիրը /ըստ 28.11.2012 թ./:

➤ Դեղերի արտադրություն – 18/2

➤ Դեղատնային գործունեություն – 1703/685

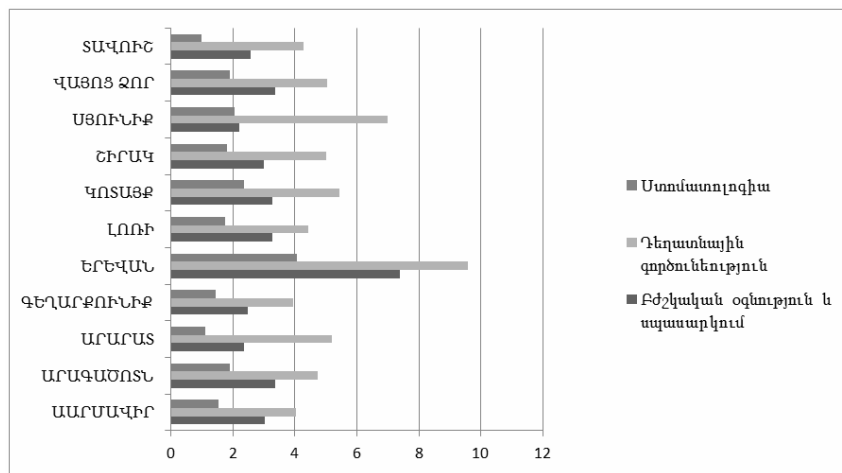
➤ Կազմակերպությունների կամ անհատ ձեռնարկատերերի կողմից բժշկական օգնության և սպասարկման իրականացում – 1938/339

➤ Գենետիկ ինժեներիայի գործունեություն – 0/0

➤ Բժշկական միջին մասնագիտական և բարձրագույն կրթական ծրագրերի իրականացում – 43/4

ՀՀ-ում Առողջապահության նախարարության կողմից լիցենզավորված, բնակչության բժշկական օգնություն և սպասարկում իրականացնող և գործող բժշկական ծառայությունների բնութագիրը՝ ըստ ՀՀ մարզերի, ներկայացված է թիվ 1 և 2 նկարներում:

Բժշկական օգնությունը և սպասարկումը, դեղատնային գործունեությունը, ինչպես նաև ստոմատոլոգիական ծառայությունը հիմնականում կենտրոնացված են Երևանում: Դեղատնային գործունեությունը 0,5-2,5 անգամ գերազանցում է բժշկական օգնությանը և ստոմատոլոգիային բոլոր մարզերում (նկ. 1):

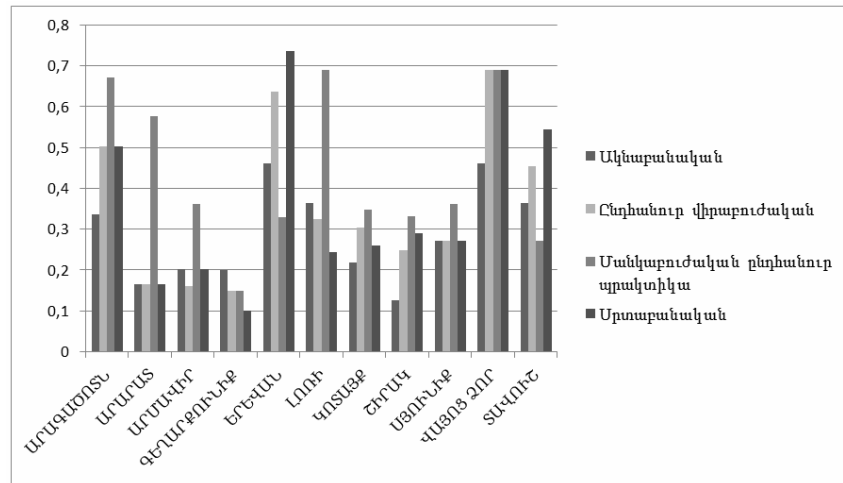


Նկ. 1. Բժշկական ծառայությունների բաշխումը ըստ մարզերի (10 000 բնակչի հաշվով)

Ընդհանուր վիրաբուժական և սրտաբանական ծառայությունները գերիշխում են Երևանում, Վայոց ձորում, Տավուշում: Մանկաբուժական ընդհանուր գործունեությունը գերակշռում է Լոռի, Վայոց ձոր, Արագածոտն, Արարատ, Արմավիր, Սյունիք մարզերում: Ակնաբանական ծառայության առավել ցուցանիշը գրանցվում է Երևանում, Վայոց ձորում, Տավուշում, Լոռիում, Արագածոտնում մնացած մարզերի համեմատությամբ (նկ. 2):

Լիցենզիա ստանալու համար անհրաժեշտ է բավարարել լիցենզավորման համար անհրաժեշտ պահանջներին և պայմաններին: Առողջապահության ոլորտում լիցենզավորման ենթակա գործունեության իրականացման համար սահմանված պահանջներն ու պայմանները կարելի է խմբավորել հետևյալ բաժիններով. անհրաժեշտ

տարածք, կառուցվածք, սարքավորումներ, կադրեր և պայմաններ, որոնք սահմանվում են ՀՀ կառավարության որոշումներով:



Նկ. 2. Բժշկական նեղ մասնագիտական ծառայությունների բաշխումը ըստ մարզերի (10 000 բնակչի հաշվով)

Տարածք՝ սեփականության, վարձակալության կամ այլ իրավունքով պետք է պատկանի հայտատուին և այդ իրավունքը պետք է գրանցված լինի ՀՀ ԿԱ առընթեր կադաստրի պետական կոմիտեի կողմից:

Բժշկական կադրերի մասնագիտական գիտելիքների ու հմտությունների ապահովումն այն անկյունաքարն է, որի վրա կառուցվում է առողջապահական համակարգը: 2001 թ.-ից ՀՀ-ում դադարեցվեց բժիշկների լիցենզավորումը և դրան համարժեք որևէ մեխանիզմ չներդրվեց: Ներկայումս բոլոր տեսակի բժշկական գործունեության համար պահանջվում է բժիշկ՝ համապատասխան հետբուհական կրթության և վերջին 5 տարվա ընթացքում վերապատրաստման առկայությամբ և միջին բուժաշխատող՝ միջնակարգ մասնագիտական կրթությամբ:

Յուրաքանչյուր լիցենզավորվող տեսակի համար համապատասխան որոշումներով սահմանված են անհրաժեշտ սարքավորումներ և պարագաներ: Բժշկագիտության զարգացման և նոր տեխնոլոգիաների ներդրման արդյունքում անհրաժեշտություն է առաջանում պարբերաբար թարմացնել պահանջվող սարքավորումների ցանկը, սակայն դա ոչ միշտ է իրականացվում: Բժշկական, ինչպես և այլ նշանակության սարքավորումները, անցնում են սերտիֆիկացում համապատասխան

պետական մարմնի կողմից, սակայն ներմուծման և վաճառքի առանձին գրանցում և հաշվառում չի իրականացվում:

Լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակների իրականացման ժամանակ լիցենզավորված անձինք պարտավոր են պահպանել բնապահպանական, հիգիենիկ և սանիտարահամաճարակային անվտանգության, հակահերդեհային նորմերը և կանոնները:

Կառավարության որոշումներով սահմանված են նաև նվազագույն կառուցվածքային ստորաբաժանումների պահանջներ, որոնք պարտադիր են բոլոր կազմակերպությունների համար (օրինակ՝ վիրահատարանի հագեցվածության հետ պարտադիր է նաև վերակենդանացման բաժանմունքի առկայությունը, ցանկացած բժշկական օգնության տեսակ իրականացնող կազմակերպություն պետք է ներկայացնի նաև ախտահանման, միջամտությունների, մատենավարման և վիճակագրական կաբինետների հագեցվածություն և այլն):

Լիցենզավորման պարտադիր պահանջները և պայմանները

1. Լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակների իրականացման ժամանակ լիցենզավորված անձինք պարտավոր են պահպանել իրավական ակտերով, այդ թվում՝ նաև լիցենզավորման կարգերով և միջազգային անվտանգության ապահովման ուղղությամբ Հայաստանի Հանրապետության ստանձնած միջազգային պարտավորություններով տվյալ գործունեության իրականացման համար նախատեսված պարտադիր պահանջները կամ պայմանները:

2. Բարդ լիցենզիան տրվում է լիցենզիա ստանալու համար սույն օրենքով նախատեսված բոլոր փաստաթղթերը ներկայացնելուց հետո 30 օրվա ընթացքում, եթե օրենքով այլ ժամկետ նախատեսված չէ:

Եթե սույն մասում նշված ժամկետներում լիցենզիա ստանալու հայտը չի մերժվում, և հայտատուն օրենքով սահմանված կարգով և չափով վճարել է պետական տուրքը և վճարումը հավաստող փաստաթուղթը ներկայացրել է լիցենզավորող մարմին, ապա հայտատուն համարվում է լիցենզավորված սույն մասում նշված ժամկետին հաջորդող 5-րդ աշխատանքային օրը և այդ օրվանից իրավունք ունի զբաղվելու տվյալ լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակով, իսկ լիցենզավորող մարմինը պարտավոր է սույն մասում նշված ժամկետին հաջորդող 5 աշխատանքային օրվա ընթացքում հայտատուին տրամադրել լիցենզիա:

3. Լիցենզիա ստանալու հայտը մերժելու վերաբերյալ որոշման մեջ հստակ պետք է նշվեն մերժման պատճառներն ու իրավական հիմքերը:

4. Լիցենզիա ստանալու հայտում կամ կից փաստաթղթերում ոչ էական թերությունների (վրիպակների, ոչ իրավաբանական անձտությունների, թվաբանական սխալների և նման այլ բացթողումների) առկայության դեպքում լիցենզավորող մարմինը հայտը կարող է բավարարել վերապահումով, որ լիցենզիան հայտատուին կտրվի դրանց վերացման դեպքում:

5. Փաստաթղթերը թերի լինելու հիմքով լիցենզիա ստանալու հայտը մերժվում է, եթե այդ մասին պատշաճ ձևով նախազգուշացումը լիցենզավորող մարմնի կողմից ուղարկվելու օրվանը հաջորդող 10 օրվա ընթացքում հայտատուն չի ներկայացնում անհրաժեշտ փաստաթղթեր կամ նյութեր:

Պարզ լիցենզիա ստանալու համար ներկայացված փաստաթղթերը թերի լինելու վերաբերյալ լիցենզավորող մարմինը նախազգուշացումն ուղարկում է դրանք ստանալու օրվանից երեք օրվա, իսկ բարդ լիցենզիայի դեպքում՝ 10 օրվա ընթացքում:

6. Սույն հոդվածով չնախատեսված հիմքերով լիցենզիայի հայտի մերժումն արգելվում է:

7. Լիցենզիայի հայտի մերժման դեպքում հայտատուն իրավունք ունի լիցենզիա ստանալու նոր հայտ ներկայացնել ընդհանուր կարգով:

Լիցենզիայի հայտի մերժումը

1. Լիցենզիա ստանալու հայտը մերժվում է, եթե՝

1) դիմողի ներկայացրած փաստաթղթերը թերի են, ակնհայտ կեղծ կամ խեղաթյուրված.

2) ներկայացված փաստաթղթերը չեն համապատասխանում սույն օրենքի և Հայաստանի Հանրապետության օրենսդրության պահանջներին.

3) դիմող իրավաբանական անձն օրենքի կամ իր կանոնադրության համաձայն իրավունք չունի զբաղվել հայցվող լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակով.

4) դիմող ֆիզիկական անձն իրավունք չունի զբաղվել հայցվող լիցենզավորման ենթակա գործունեության տեսակով.

4.1) լիցենզիայի տրամադրումը հակասում է միջազգային անվտանգության ապահովման ուղղությամբ Հայաստանի Հանրապետության ստանձնած միջազգային պարտավորություններին.

5) օրենքով կամ լիցենզավորման կարգերով նախատեսված են այլ դեպքեր:

Ելնելով վերոհիշյալից նպատակահարմար ենք գտնում առաջարկել և ներկայացնել ՀՀ առողջապահական համակարգում լիցենզավոր-

ման գործընթացի կազմակերպա-իրավական, կառուցվածքագործառնությային, մեթոդաբանական և ժամանակակից տեղեկատվական աշխատանքների ու մոտեցումների հետագա հնարավոր նորարարությունների և բարեփոխումների գիտական հիմնավորումներ: Նշված գործողությունների վերափոխումների արդյունքում կերաշխավորվի բնակչությանը մատուցվող բժշկական ծառայությունների որակի շարունակական բարելավումը:

ՀՀ գործող լիցենզավորման համակարգը նպաստում է քայլեր մշակել այն վերանայելու, որոշակի պահանջների և պայմանների առավել արդյունավետ վերափոխելու՝ հետագայում գործընթացը կատարելագործելու նպատակով:

Поступила 16.02.13

Основная информация о лицензировании системы здравоохранения Республики Армения

Д.Г. Думанян, А.В. Егиазарян, А.Ф. Согоян

Лицензирование системы здравоохранения является важным звеном в деле обеспечения безопасности и качества медицинских услуг.

Нами представлены основные цели и принципы лицензирования в сфере здравоохранения, необходимые условия и требования, предъявляемые к медицинским учреждениям с целью оказания качественной и доступной медицинской помощи населению. Проведен анализ лицензированных и действующих медицинских организаций, осуществляющих специализированную помощь по всем регионам РА.

Считаем целесообразным внедрение новейших организационных, информационных и методологических подходов с целью усовершенствования и непрерывного повышения качества лицензирования в здравоохранительной системе РА.

The main information on licensing of health system of the Republic of Armenia

D.H. Dumanyan, H.V. Yeghiazaryan, A.F. Soghoyan

Licensing of health care is an important tool to ensure the safety and quality of medical care.

The article presents the main objectives and principles of licensing in health care, the necessary conditions and requirements for health care facilities to provide qualified and accessible medical care to the population. There were

analyzed the current licensed health care organizations of all regions of Armenia.

We find it appropriate to introduce the innovative organizational, informational and methodological approaches with the aim to ensure the development and continuous improvement of the quality of health system licensing of RA.

Գրականություն

1. «Լիցենզավորման մասին» Հայաստանի Հանրապետության օրենք. Երևան, 2001թ.:
2. *Антимонов А.В.* Направления совершенствования правовых и организационных основ лицензирования медицинской деятельности. Самара, 2007.
3. *Лисицын Ю.П.* О научных основах стратегии медицины и здравоохранения. Общественное здоровье и здравоохранение, 2008, 3, с. 3-7.
4. *Максимов С.В.* Продление срока действия лицензии путем ее переоформления. Вестник Росздравнадзора, 2008, 5, с. 51-53.
5. *Хачатрян Т.С., Айрапетян М.Г.* Аккредитация и лицензирование – основа повышения качества медицинской помощи населению. Медицинский вестник “Эребуни”, 2004, 2 (18), с. 71-74.
6. *Saltman R.B.* Decentralization, Re-centralization and Future European Health Policy. European Journal of Public Health, 2008, 18(2), p. 104-106.
7. *Svorny S.* Medical Licensing: An Obstacle to Affordable, Quality Care. September 17, 2008 Policy Analysis.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577.152:851.48+616.34-006

**Особенности субклеточного метаболизма и влияние
бактериальной терапии при асцитной карциноме****Эрлиха: аргинин****Сообщение 1**

**О.Х. Авагян, Н.Х. Алчуджян, Н.О. Мовсесян,
А.А. Агабабова, О.А. Мовсесян, М.Р. Оганнисян,
К.А. Барсегян, Г.А. Геворкян**

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

Ключевые слова: Escherichia coli, активные формы азота, аргиназа, асцитная карцинома Эрлиха, лейкоциты, митохондрии, орнитин, цитоплазма, цитруллин

Регулирование метаболизма L-аргинина является новой перспективной стратегией в лечении рака, аутоиммунных или нежелательных иммунных отклонений [23]. L-аргинин – условно незаменимая аминокислота млекопитающих – является необходимым иммунонутриентом: влияет на активность Т-клеточного иммунитета (усиливает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов и рецепторную активность), препятствуя развитию иммунодефицита [31]. Аргиназа расщепляет аргинин на орнитин и мочевину и является основным ферментом, лимитирующим содержание аргинина в органах и тканях [7]. В последние годы интерес к этому ферменту возрос, поскольку выяснилось, что он участвует в механизмах иммуносупрессии и, снижая противоопухолевый иммунитет, способствует ускользанию опухоли от иммунологического надзора и малигнизации тканей [8, 14]. В органах и тканях аргиназа представлена двумя изоформами: цитоплазматической (A1) и митохондриальной (A2) [17, 21]. Однако роль их в патогенезе рака недостаточно исследована. Нами изучены сдвиги в активности изоформ аргиназы и продуктов дихотомического метаболизма аргинина в перитонеальных лейкоцитах на мышинной модели асцитной карциномы Эрлиха и их вовлечение в механизмы бактериальной онкотерапии.

Материал и методы

Опыты осуществлялись с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и одобренных Комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на 2-месячных беспородных белых мышах-самцах массой 20-22 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Животные были разделены на группы: контрольная – здоровые мыши и две опытные – животные с трансплантированной асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) и мыши с АКЭ, подвергнутые терапии клиническими авирулентными штаммами *E. coli* (любезно предоставленными доктором И.С. Акобян, медицинский центр “Арменикум”).

Формирование асцитной карциномы Эрлиха у мышей осуществляли суспензией клеток АКЭ, отбираемой от белых беспородных мышей-опухоленосителей, у которых культура клеток АКЭ поддерживалась в асците брюшной полости путем их инокуляции (культура клеток АКЭ любезно предоставлена Г.В. Степаняном, Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА). Трансплантацию клеток АКЭ осуществляли введением в брюшную полость мышей неразведенной асцитной жидкости в объеме 0,5 мл (1×10^7 кл/мл) [2]. Асцитную жидкость забирали шприцем из брюшной полости декапитированных мышей-опухоленосителей. Животных декапитировали на 11-е сутки развития опухоли, когда переход экспоненциальной фазы роста в константную (плато) стабилизирован, число клеток в асците практически постоянное и объем асцитной жидкости достигает 5–12 мл [25].

Бактериальная обработка. Через 2 дня после трансплантации одну из опытных групп животных одноразово асептически обрабатывали внутриглазным введением взвеси живых необработанных бактерий *E. coli* (1×10^9 клеток /мл); параллельная опытная группа мышей с АКЭ служила контролем для оценки влияния бактерий. В каждом эксперименте опухолевые клетки перевивались 12 мышам ($n=6$ /группу).

Противоопухолевый эффект. Влияние бактериальной терапии оценивали по изменениям в массе тела, объему асцитной жидкости, среднему времени выживания (СВВ) и проценту продления СВВ (ПСВВ), которые контролировали в каждой опытной группе путем ежедневной регистрации смертности, и рассчитывали по [19]:

$$СВВ = (\text{день первого случая смерти} + \text{день последнего случая смерти})/2;$$

$$ПСВВ = [(СВВ \text{ группы АКЭ}/E. coli / СВВ \text{ группы АКЭ}) - 1] \times 100.$$

Забор биологического материала. Мышей декапитировали и осуществляли забор клеток брюшной полости. Контрольным здоровым мышам после декапитации в брюшную полость шприцем вводили 3-5 мл 20

мМ HEPES буфера, pH 7,4, далее с помощью шприца собирали суспензию перитонеальных клеток, которую центрифугировали при 1000 об/мин 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде DMEM (жидкая среда (1x) с Na_2CO_3 , без глутамина) и культивировали в термостате при 37°C в течение 24 ч, после чего клетки осаждали центрифугированием при 1000 об/мин 10 мин [2]. Из брюшной полости опытных групп мышей с АКЭ вытягивали асцитную жидкость, из которой клетки осаждали в вышеуказанном режиме центрифугирования. Осажденные клетки, полученные от контрольных и/или опытных животных, разводили в 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, и выделяли субпопуляции перитонеальных лейкоцитов.

Субпопуляции перитонеальных лейкоцитов получали из взвеси клеток центрифугированием в двуступенчатом градиенте плотности фико-кол-верографина (1,129 и 1,087 г/см³) при 3000 об/мин 20 мин [3]. Мононуклеары и гранулоциты получали из верхнего и нижнего интерфазных колец соответственно, дважды промывали, разводили в 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, содержащем 0,25 М сахарозу, и объединенную фракцию мононуклеаров и гранулоцитов гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3-5 мин, после чего выделяли исследуемые клеточные компартменты.

Выделение митохондрий и цитоплазмы перитонеальных лейкоцитов осуществляли методом дифференциального центрифугирования [1]. Гомогенаты объединенной фракции перитонеальных мононуклеаров и гранулоцитов центрифугировали при 1200 об/мин 10 мин при 4°C с осаждением ядерной фракции. Надосадочную жидкость центрифугировали при 11000 об/мин 20 мин при 4°C и получали в супернатанте – цитоплазму, а в осадке – митохондрии.

Активность аргиназы определяли по образованию орнитина в реакционной смеси методом Iyamu et al. [16] в собственной модификации: пробы инкубировали в течение 1 ч при 37°C в 0,05 М NaOH-глициновом буфере, pH 9,5, и/или 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, с добавлением в вышеуказанные буферные растворы 0,1 М L-аргинина и 0,05 М $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Реакцию останавливали добавлением к пробам 10% трихлоруксусной кислоты (в пропорции 1:2 по объему) и центрифугировали при 15 000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США). В параллельных контрольных экспериментах пробы инкубировали в присутствии 60 мМ L-валина, неконкурентного не-селективного ингибитора аргиназы. Супернатанты депротеинизированных проб смешивали с 4,5 % нингидрином (в соотношении 1:2 по объему), нагревали в водяной бане 30 мин при 90–95°C и после охлаждения содержание L-орнитина определяли спектрофотометрически при длине волны 505 нм. Активность аргиназы выражали в мкмоль L-орнитина · мг⁻¹ белка · ч⁻¹.

Определение содержания L-аргинина. Пробы депротеинизировали 0,5N NaOH и 10% ZnSO_4 (в пропорции 1:1:1 по объему), центрифуги-

ровали при 15 000 об/мин 3 мин и в супернатантах модифицированным методом Akamatsu, Watanabe [4] определяли содержание аргинина. Супернатанты проб смешивали с рабочим раствором (смесь растворов: 0,02% 8-оксихинолина в 96% этиловом спирте с 2,5% сульфосалицилата натрия в 0,01 М растворе глицина и 2,5% NaOH, в пропорции 1:1:1 по объему) и 1% гипобромитом натрия в соотношении 3:1:0.2 (по объему), через 15 мин оценивали содержание L-аргинина спектрофотометрически при длине волны 525 нм и выражали в мкмоль L- аргинина · мг⁻¹ белка.

Определение содержания активных форм азота. В супернатантах депротеинизированных, как указано выше, проб определяли содержание стабильных интермедиатов оксида азота (NO), так называемых активных форм азота (АФА)(окислы азота (NO₂⁻, NO₃⁻, N₂O₄, N₂O₃), нитрозотиолы и нитрозамины), неспецифической реакцией диазотирования с использованием свежеприготовленного реактива Грисса-Илосвая (0.3% р-р сульфаниловой кислоты в 30% уксусной кислоте смешивали перед опытом с 0.1% раствором альфа-нафтиламина в 4,4 % уксусной кислоте, в пропорции 1:1 по объему), который добавляли к пробам в соотношении 1:1 по объему, смешивали и спустя 15 мин спектрофотометрировали при длине волны 546 нм [29]. Содержание АФА выражали в нмоль (NO₂⁻) · мг⁻¹ белка.

Определение содержания L-цитруллина осуществляли модифицированным методом Moore, Kauffman [20]. В пробах осаждали белки 10% трихлоруксусной кислотой (в соотношении 1:2 по объему соответственно) и центрифугировали при 15 000 об/мин 3 мин при комнатной температуре. К супернатантам добавляли в пропорции 1:2 (по объему) реактивную смесь: 9,6% H₂SO₄ и реагент (5 mM диацетилмоноксим, 0,9 mM тиосемикарбазид и 0,025 mM FeCl₃), смешанные в соотношении 1:1:1 (по объему), нагревали 10 мин в кипящей водяной бане и после охлаждения содержание L-цитруллина определяли спектрофотометрически при длине волны 490 нм, которое выражали в нмоль L-цитруллина · мг⁻¹ белка.

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [18].

Все спектральные измерения проводили на спектрофотометре Specol 211(Германия).

Статистика. Достоверность различий оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows. Анализ корреляций проводили на основе расчета коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). В качестве критерия достоверности принимали p<0.05.

Результаты и обсуждение

Прежде всего следует отметить, что у мышей различных линий

кинетики роста опухоли, а следовательно, и метаболический паттерн могут иметь свои особенности, чтобы исключить их в нашей работе

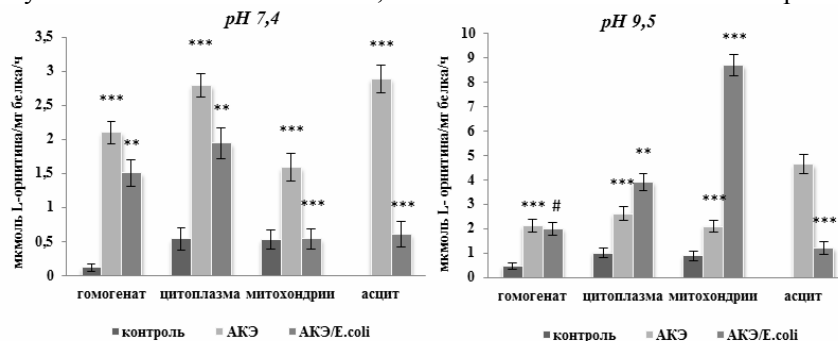


Рис. 1. Аргиназная активность в клеточных компартментах перитонеальных лейкоцитов и асците мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и *E. coli*-терапии. Здесь и далее результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=18$. Достоверность параметров (p), оцениваемых при АКЭ, определялась по сравнению с контрольными значениями, а достоверность параметров, определяемых после *E. coli*-терапии, – по сравнению с данными, полученными одновременно относительно нелеченых животных с АКЭ. Достоверность на графиках представлена следующими обозначениями: # $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

использовались беспородные мыши. Как видно из рис. 1, аргиназная активность, определяемая на основе аргининзависимой продукции орнитина, в условиях *in vitro* зависит от pH инкубационной среды, причем это наблюдается во всех исследуемых фракциях перитонеальных лейкоцитов (совокупность мононуклеаров и гранулоцитов), а именно: гомогенатах лейкоцитов (ГЛ), их цитоплазме и митохондриях. У здоровых мышей при pH 9,5, оптимальном для обеих изоформ аргиназы (при том что они активны и при pH 7,2 [21,30], что подтвердилось и в наших опытах), активность аргиназы в ГЛ, а также изоформ А1 в цитоплазме и А2 в митохондриях в 3,9; 1,9 и 1,7 раза выше, по сравнению с соответственно определяемыми при физиологическом pH 7,4. Интересно, что на 11-й день развития АКЭ стимулирующее влияние основной среды на фермент снижается. В то же время при pH 7,4 аргиназная активность в ГЛ примерно в 17 раз выше, чем у контрольных мышей, одновременно возрастает активность изоформ А1 и А2, в 5,2 и 3 раза соответственно. При pH 9,5 в лейкоцитах мышей с АКЭ наблюдалась следующая картина внутриклеточного распределения аргиназной активности – ГЛ : цитоплазма : митохондрии = 1 : 1,3 : 0,8, а при pH 7,4 – 1 : 1,2 : 1 соответственно, причем сдвиги в активности аргиназы во всех исследуемых фракциях менее выражены, а именно: в ГЛ она возрастает в 4,6 раза и активность А1 и А2 в 2,6 и 2,3 раза по сравнению с контролем соответственно. В асците, содержащем опухолевые клетки и лейкоциты, активность фермента при pH 9,5 более чем в два раза выше по сравнению с ГЛ, что, вероятно, является проявле-

нием аргиназной активности в самих опухолевых клетках. Отметим, что экспрессия аргиназы в первичных очагах развития рака человека, мышей и раковых клеточных линий связана, с одной стороны, с ее участием в синтезе полиаминов, промотирующих рост опухоли, а с другой – с подавлением аргиназой NO-опосредуемой цитотоксичности в отношении опухоли [22]. Примечательно, что в асците pH 9,5 стимулирует аргиназную активность в 1,6 раза по сравнению с pH 7,4.

Почти половина больных раком не поддается терапии общепринятыми методами, и поэтому продолжается поиск альтернативных подходов подавления и предотвращения злокачественного роста клеток. Бактерии могут подавлять канцерогенез, индуцируя специфический и неспецифический противоопухолевый иммунный ответ, выделяя токсины, они обладают такими преимуществами, как подвижность, способность одновременно экспрессировать и транспортировать многие терапевтические белки и, наконец, возможность элиминации бактерий антибиотиками – все это открывает перспективы экспериментальной стратегии использования бактерий в лечении рака [6, 26]. Во второй половине прошлого века множественном опыте было доказано, что при обработке мышей эндотоксином (липолисахаридом – ЛПС) и/или грамотрицательными бактериями, включая *Bacillus Calmette-Guerin*, *Escherichia coli*, в состав бактериальных стенок которых входит ЛПС, происходит выброс активированными макрофагами фактора некроза опухоли с последующим селективным лизисом опухолевых клеток [9, 11]. Причем авторами убедительно продемонстрировано, что живые бактерии эффективнее подавляют канцерогенез, чем ослабленные или убитые. Недавно на мышинной модели B16-F10-индуцированного метастазирующего рака легких было показано дозозависимое влияние ЛПС, низкие дозы которого стимулируют, а высокие (10 мкг/мышь) – снижают опухолевый рост, вызывая повышенный приток CD4(+) регуляторных Т-клеток [28].

В наших экспериментах одноразовая обработка мышей с АКЭ суспензией цельных клеток авирулентного клинического штамма *E. coli* увеличивает их среднее время выживания на 75%, при этом для группы мышей с АКЭ, не принимавших лечения, последний случай смерти зафиксирован на 13-й день после трансплантации, а для животных, подвергнутых *E. coli*-терапии, – на 22-й день. Кроме того, бактериальная обработка более чем в четыре раза снижает объем асцитной жидкости, соответственно влияя на массу тела. Подобные данные получены другими авторами при обработке мышей с АКЭ фаго- и термолизатами *E. coli* причем в сочетании их с химиотерапией (комбинированный препарат доксорубицина, циклофосфамида и фторурацила) достигалась 80-90% регрессия опухоли, а у 13% животных полное ее исчезновение на 65-69-й дни лечения [12]. Авторы отмечают, что отсутствие побочных эффектов и повышение эффективности химиотерапии свидетельствуют в пользу

использования *E. coli* в дополнение к основному лечению злокачественных опухолей [12].

На второй день перевивания АКЭ одна группа мышей, подвергалась одноразовой обработке суспензией цельных клеток клинического штамма *E. coli* (см. *Материал и методы*). Через 9 дней после обработки, то есть на 11-й день после трансплантации АКЭ, определение аргиназной активности во фракциях перитонеальных лейкоцитов и асците леченых животных показало, что *in vitro* в зависимости от pH реакционной среды картина ее сдвигов кардинально меняется. Так, при pH 7,4 после лечения наблюдается снижение активности А2 до нормы. Несколько менее выражены изменения в общей активности аргиназы ГЛ и таковой А1, которые одинаково снижаются – примерно в 1,4 раза, по сравнению с нелечеными животными, хотя и остаются выше нормы, а в асците аргиназная активность резко падает – в 4,7 раза. Примечательно, что в основной среде (pH 9,5) только в асците подтверждается подавляющее влияние *E. coli*-терапии на аргиназу, где ее активность снижается в 3,85 раза, в ГЛ достоверных изменений не выявляется, а активность А1 и А2 повышается в 1,5 и 4 раза, соответственно по сравнению с нелечеными животными с АКЭ. Таким образом, в условиях *in vitro* при pH 9,5 искажается картина изменений при АКЭ аргиназной активности, что необходимо иметь в виду при экспериментальных исследованиях. Отметим, что pH в злокачественных опухолях более низкая, чем в непораженных тканях. В асците (представленном смесью лейкоцитов и клеток АКЭ) активность аргиназы ниже чем в ГЛ: при pH 7,4 – в 2,5 раза, при pH 9,5 – в 1,7 раза. Из этого следует, что аргиназная активность не только полностью подавляется в самих опухолевых клетках, но и снижается в лейкоцитах, свидетельствуя о значительных метаболических пертурбациях, вызванных обработкой *E. coli*.

Сдвиги в аргиназной активности при АКЭ и *E. coli*-терапии подтверждаются изменениями содержания одного из продуктов аргиназной реакции, орнитина (рис. 2). У мышей с АКЭ в ГЛ, цитоплазме и митохондриях уровень орнитина возрастает в 1,9; 2,5 и 1,6 раза соответственно. Примечательно, что возрастание экспрессии и активности А2 и ассоциированное повышение образования орнитина продемонстрировано при АКЭ, а также в клетках саркомы и саркомы 180 [5]. Отметим, что возрастание содержания орнитина, детектируемое при АКЭ в гомогенатах и субклеточных фракциях исследуемых клеток, не нивелировало сдвиги в аргиназной активности, хотя *in vivo* орнитин ингибирует фермент по принципу обратной связи, это связано с тем, что в культурах клеток орнитин в подобных концентрациях не подавляет аргиназную активность [30].

Любопытно, что одновременно в этих фракциях, несмотря на повышение активности аргиназы, наблюдается возрастание концентрации аргинина, что может быть обусловлено подавлением иных аргинин-

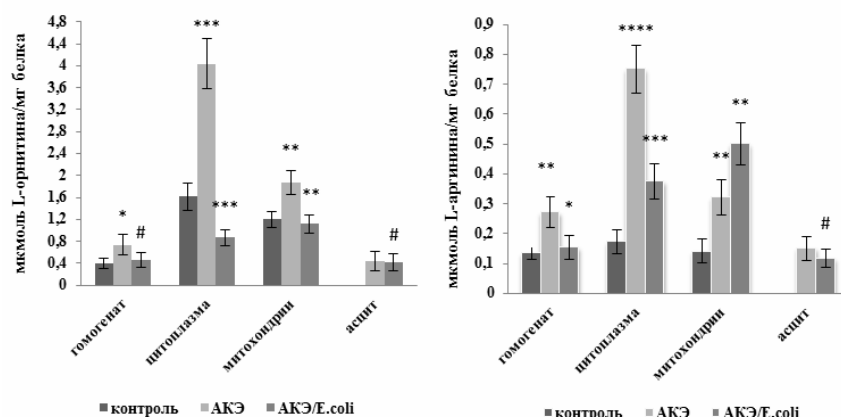


Рис. 2. Содержание L-орнитина и L-аргинина в клеточных компартментах перитонеальных лейкоцитов и асците мышей при асцитной карциноме Эрлиха (AKЭ) и *E. coli*-терапии

метаболизирующих систем, таких как аргининдеиминаза, аргининдекарбоксилаза и др., и, вероятно, является одной из причин активирования обеих изоформ аргиназы с ассоциированным увеличением продукции орнитина в перитонеальных лейкоцитах при АКЭ.

E. coli-обработка мышей с АКЭ в основном нормализует уровень орнитина во всех исследуемых фракциях и снижает содержание аргинина в ГЛ и цитоплазме, и только в митохондриях он несколько повышен. Отметим, что положительная корреляция между аргиназной активностью и содержанием орнитина наблюдается в ГЛ ($r=0.84$, $p=0.0002$), цитоплазме ($r=0.63$, $p=0.0053$) и, особенно, митохондриях ($r=0.99$, $p<0.0001$). Если уменьшение концентрации орнитина, по всей вероятности, обусловлено подавлением активностей A1 и A2 при бактериальной терапии, то снижение уровня аргинина в гомогенатах и клеточных компартментах может быть вызвано активированием ранее подавленных других ферментов, катаболизирующих аргинин, и/или стимулированием его выброса в интрацеллюлярное пространство, а, возможно, и другими причинами, которые еще предстоит выяснить. Интересно, что в асците не наблюдается статистически значимых сдвигов в уровне аргинина и орнитина, хотя и аргиназная активность в нем резко падает, что опосредованно свидетельствует о функционировании в опухолевых клетках путей, поддерживающих необходимый баланс этих аминокислот в опухоли.

При раке в опухолевой ткани, крови и лимфоидных органах аккумулируются активированные супрессорные клетки костномозгового происхождения, основную долю которых составляют гранулоциты, а также моноциты/макрофаги, в которых возрастает активность A1 и индуцибельной синтазы оксида азота и связанная с последней продукция АФА, все они

вкупе подавляют Т-клеточный ответ, способствуя малигнизации, и таким образом снижают терапевтическую эффективность антиканцерогенных вакцин и других форм иммунотерапии, почему и эти ферменты оправданно рассматриваются как мишень для противоопухолевой терапии [10, 13]. Данные о коиндукции A1 и iNOS с вовлечением их в процессы иммуносупрессии при раке продемонстрированы рядом авторов [24, 27].

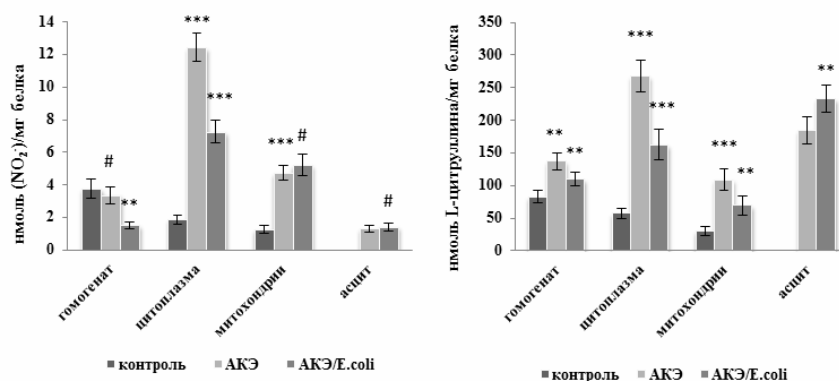


Рис. 3. Содержание активных форм азота (АФА) и L-цитруллина в клеточных компартментах перитонеальных лейкоцитов и асците мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и *E. coli*-терапии

Исходя из вышесказанного нами одновременно были изучены сдвиги в содержании продуктов NO синтазной реакции, стабильных интермедиатов NO и L-цитруллина. Как видно из рис. 3, при АКЭ уровень L-цитруллина возрастает в ГЛ, цитоплазме и митохондриях в 1,7; 4,7 и 3,6 раза, а АФА в 6,7 и 3,8 раза в цитоплазме и митохондриях соответственно. В ГЛ не детектируется значимых сдвигов в концентрации АФА. Это может быть связано с тем, что в гомогенатах активное взаимодействие NO с широким спектром молекулярных мишеней, таких как активные формы кислорода, низкомолекулярные тиолы, сульфгидрильные группы белков, металлы, гемопротеиды и т.д. [15], нивелирует данные по интенсивности продукции NO, тогда как в цитоплазме и митохондриях синтез последнего превалирует над его метаболизированием. Причем отклонения от нормы свидетельствуют не только о стимулировании или подавлении NO синтазной активности, но и других метаболических превращений. Это подтверждается результатами, полученными после обработки больных мышей *E. coli*, а именно: подавление нитрегергического ответа выявляется во всех исследуемых фракциях на уровне сдвигов в содержании цитруллина, а снижение содержания АФА обнаруживается только в ГЛ и цитоплазме, тогда как в митохондриях значимых изменений не наблюдалось. Приме-

чительно, что в асците также не зафиксировано сдвигов АФА, хотя уровень цитруллина возрастает. Повышение содержания цитруллина в асците опосредованно может указывать на активирование в них NO синтазы и усиление апоптических процессов. Однако это требует дополнительных исследований.

Таким образом, нами впервые продемонстрировано модулирующее влияние *E. coli*-терапии на субклеточный метаболический паттерн аргинина, в частности на активность изоформ аргиназы в перитонеальных лейкоцитах и асците мышей с АКЭ, что необходимо учитывать при использовании бактерий в адъювантной терапии онкологических заболеваний.

Поступила 27.02.13

**Ենթաբջջային նյութափոխանակության
առանձնահատկությունները և բակտերիալ բուժման
ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի
ժամանակ. արգինին
Հադոբդում 1**

**Հ.Խ. Ավագյան, Ն.Խ. Ալշուջյան, Ն.Հ. Մովսեսյան,
Ա.Ա. Աղաբաբովա, Հ.Ա. Մովսեսյան, Մ.Ռ. Հովհաննիսյան,
Կ.Ա. Բարսեղյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

Escherichia coli-ի կլինիկական շտամների հակաուռուցքային ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմակիր մկների վրա ուղեկցվում է նրա կարգավորիչ ազդեցությամբ արգինազի իզոմերի ակտիվության վրա որովայնի լեյկոցիտների բջջային բաղադրամասերում և ասցիտում: *Escherichia coli*-ի բուժումը ազդում է նաև արգինինի և նրա նյութափոխանակության արգասիքների (օրնիտինի, որը առաջանում է արգինազի ռեակցիայում, ցիտրուլինի և ազոտի օքսիդի կայուն միացությունների, որոնք առաջանում են արգինինից ազոտի օքսիդի սինթազի ռեակցիայում) քանակի վրա: Ստացված տվյալները անհրաժեշտ է հաշվի առնել *E. coli*-ի կիրառման ժամանակ հակաուռուցքային բուժման գործընթացում:

Subcellular metabolism peculiarities and effect of bacterial therapy in Ehrlich ascites carcinoma: arginine

Report 1

H.Kh. Avagyan, N.Kh. Alchujyan, N.H.Movsesyan, A.A. Aghababova, H.A. Movsesyan, M.R. Hovhannisyan, K.A. Barseghyan, G.A. Kevorkian

Clinical strains of *Escherichia coli* exhibited significant antitumor activity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice and associated with a simultaneous modulation of the arginase isoforms activity in ascite and the cellular compartments of peritoneal leukocytes. *E. coli* therapy influenced also the levels of arginine and its metabolites (ornithine produced by arginase, citrulline and nitric oxide stable intermediates produced from arginine by nitric oxide synthase). The data obtained should be taken into account in application of *E. coli* in cancer therapy.

Литература

1. Дижэ Г.П., Ещенко Н.Д., Дижэ А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
2. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка. Красноярск. Гос. ун-та. Сост. Е.В. Инжеваткин, Красноярск, 2004.
3. Фрик Г., Прейснер З.С., Иенсен Г.Л., Бурмейстер Ю. В кн.: Иммунологические методы. (Под ред. Х.Фримеля), М., 1979.
4. Akamatsy S., Watanabe T.J. Assay for L-arginine in biological liquids. J. Biochem., 1961, v. 77 (3), p. 484.
5. Bera S., Wlliman T. Ray S., Ray M. Enzymes of creatine biosynthesis, arginine and methionine metabolism in normal and malignant cells. FEBS J., 2008, v. 275 (23), p. 5899–5909.
6. Bermudes D., Zheng L., King I.C. Live bacteria as anticancer agents and tumor-selective protein delivery vectors. Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 2002, v. 5(2), p. 194–199.
7. Boucher J.L., Moali C., Tenu J.P. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. Cell Mol. Life Sci., 1999, v. 55(8-9), p. 1015–1028.
8. Bronte V., Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. Nat. Rev. Immunol., 2005, v. 5, p. 641–654.
9. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci., 1975, v. 72, p. 3666–3670.
10. de Boniface J., Mao Y., Schmidt-Mende J., Kiessling R., Poschke I. Expression patterns of the immunomodulatory enzyme arginase 1 in blood, lymph nodes and tumor tissue of early-stage breast cancer patients. Oncoimmunol., 2012, v. 1(8), p. 1305–1312.
11. Fiore N., Green S., Williamson B., Carswell E., Old L.J., Hlinka J. Tumor necrosis factor: Further studies. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1975, v. 16, p. 125–132.
12. Gambashidze K., Khorava P., Azaladze T., Kalandarishvili K., Jaiani E., Lasareishvili B., Azaladze A., Tediashvili M. Antitumor and adjuvant effects of phagelysates of *E.coli* in mice with Ehrlich carcinoma. Exp. Oncol., 2012, v. 34 (2), p. 107–111.
13. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system. Nat. Rev. Immunol., 2009, v. 9 (3), p. 162–174.

14. *Hsueh E.C., Knebel S.M., Lo W.H., Leung Y.C., Cheng P. N.M., Hsueh C.T.* Deprivation of arginine by recombinant human arginase in prostate cancer cells. *J. Hematol. Oncol.*, 2012, v. 5, p. 17–23.
15. *Inoue M., Sato E.F., Park A.M., Nishikawa M., Kasahara E., Miyoshi M., Ochi A., Utsumi K.* Cross-talk between NO and oxyradicals, a supersystem that regulates energy metabolism and survival of animals. *Free Rad. Res.*, 2000, v. 33 (6), p. 757–770.
16. *Iyamu E.W., Asakura T., Woods G.W.* A colorimetric microplate assay method for high throughput analysis of arginase activity in vitro. *Anal. Biochem.*, 2008, v. 383 (2), p. 332–334.
17. *Jenkinson C.P., Grody W.W., Cederbaum S.D.* Comparative properties of arginases. *Comp. Biochem. Physiol. B.Biochem. Mol. Biol.*, 1996, v. 114 (1), p. 107–132.
18. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, v. 193, p. 265–275.
19. *Mazumder U.K., Gupta M., Maiti S., Mukherjee M.* Antitumor activity of *Hygrophilaspinoso* on Ehrlich ascites carcinoma and sarcoma-180 induced mice. *Indian J. Exp. Biol.*, 1997, v. 35, p. 473–477.
20. *Moore R.B., Kauffman N.J.* Simultaneous determination of citrulline and urea using diacetylmonoxime. *Anal. Biochem.*, 1970, v. 33 (2), p. 263–272.
21. *Morris S.M. Jr.* Arginases and arginine deficiency syndromes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2012, v. 15 (1), p. 64–70.
22. *Mumenthaler S.M., Rozengurt N., Livesay J.C., Sabaghian A., Cederbaum S.D., Grody W.W.* Disruption of arginase II alters prostate tumor formation in TRAMP mice. *Prostate*, 2008, v. 68, p. 1561–1569.
23. *Munder M.* Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *British J. Pharmacol.*, 2009, v. 158, p. 638–651.
24. *Obermajer N., Wong J.L., Edwards R.P., Odunsi K., Moysich K., Kalinski P.* PGE(2)-driven induction and maintenance of cancer-associated myeloid-derived suppressor cells. *Immunol. Invest.*, 2012, v. 41 (6-7), p. 635–657.
25. *Ozaslan M., Karagöz I.D., Guldur M.E.* Ehrlich ascites carcinoma. *African J. Biotechnol.*, 2011, v. 10 (13), p. 2375–2378.
26. *Patyar S., Joshi R., Byrav P., Prakash A., Medhi B., Das B.K.* Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *J. Biomed. Sci.*, 2010, v. 17, p. 21–34.
27. *Raber P., Ochoa A.C., Rodriguez P.C.* Metabolism of L-arginine by myeloid-derived suppressor cells in cancer: mechanisms of T cell suppression and therapeutic perspectives. *Immunol. Invest.*, 2012, v. 41 (6-7), p. 614–634.
28. *Rega A., Terlizzi M., Luciano A., Forte G., Crother T.R., Arra C., Arditi M., Pinto A., Sorrentino R.* Plasmacytoid dendritic cells play a key role in tumor progression in Lipopolysaccharide-stimulated lung tumor-bearing mice. *J. Immunol.*, 2013, v. 190(5), p. 2391–2402.
29. *Tracey W.R., Linden J., Peach M.J., Johns R.A.* Comparison of spectrophotometric and biological assays for nitric oxide and endothelium-derived relaxing factor: non-specificity of the diazotization reaction for NO and failure to detect EDRF. *J. Farm. Exp. Ther.*, 1989, v. 252 (3), p. 922–928.
30. *Wheatley D.N., Philip R., Campbell E.* Arginine deprivation and tumour cell death: arginase and its inhibition. *Mol. Cell Biochem.*, 2003, v. 244 (1-2), p. 177–185.
31. *Wu G., Jaeger L.A., Bazer F.W., Rhoads J.M.* Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J. Nutr. Biochem.*, 2004, v. 15(8), p. 442–451.

УДК 577.152.27:851.48+616.34-006

**Особенности субклеточного метаболизма и влияние
бактериальной терапии при асцитной карциноме
Эрлиха: креатин
Сообщение 2**

О.Х. Авагян

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

Ключевые слова: Escherichia coli, асцитная карцинома Эрлиха, креатин, креатинкиназа, лейкоциты, митохондрии, мозг, плазма, цитоплазма

Согласно современным представлениям, иммунодефицитное состояние может сопутствовать целому ряду заболеваний, в том числе онкологических. Снижение противоопухолевого иммунитета способствует ускользанию опухоли от иммунологического надзора, и применение в комплексном лечении иммуностимулирующей терапии в целях повышения естественной резистентности организма будет способствовать повышению его эффективности [5]. Элементы, составляющие микробную клетку (липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны, тейхоевые кислоты и др.), обладают значительным воздействием на факторы неспецифической резистентности, активируя клеточный и гуморальный иммунитет [4]. Поэтому, наряду с традиционными методами лечения злокачественных заболеваний, одним из перспективных альтернативных направлений онкотерапии является использование микробов [8]. Изначально было обнаружено антиканцерогенное действие патогенных микробов, которое изучалось в практической медицине [15]. Позднее выяснилось, что могут быть использованы и авирулентные бактерии, такие как кишечные палочки (*Escherichia coli*), представители облигатной микрофлоры кишечника [13]. Получены данные, свидетельствующие о том, что фаго- и термолизаты *E. coli* способны повышать эффективность антиопухолевого воздействия ряда лекарственных препаратов [14]. Возможность практического использования *E. coli* в медицине, включая адъювантную терапию, требует изучения ее влияния на метаболические процессы, сопряженные с малигнизацией. В представленной работе исследовалось влияние *in vivo* живых необработанных клеток *E. coli* на системные интрацеллюлярные сдвиги обмена креатина при асцитной карциноме Эрлиха.

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и одобренных Комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на 2-месячных беспородных белых мышах-самцах массой 20-22 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Животные были разделены на группы: контрольная – здоровые мыши и две опытные – животные с трансплантированной асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) и мыши с АКЭ, подвергнутые терапии клиническими авирулентными штаммами *E. coli* (любезно предоставленными доктором И.С. Акобян, медицинский центр “Арменикум”).

Формирование асцитной карциномы Эрлиха у мышей осуществляли суспензией клеток АКЭ, отбираемой от белых беспородных мышей-опухоленосителей, у которых культура клеток АКЭ поддерживалась в асците брюшной полости путем их инокуляции (культура клеток АКЭ любезно предоставлена Г.В. Степаняном, Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна НАН РА). Трансплантацию клеток АКЭ осуществляли введением в брюшную полость мышей неразведенной асцитной жидкости в объеме 0,5 мл (1×10^7 кл/мл) [6]. Мышей декапитировали на 11-й день после трансплантации АКЭ, когда переход экспоненциальной фазы роста в константную (плато) стабилизирован, число клеток в асците практически постоянное и объем асцитной жидкости достигает 5–12 мл [22].

Бактериальная обработка. Через 2 дня после прививки АКЭ, одну из опытных групп животных одноразово асептически обрабатывали внутриглазным введением взвеси живых необработанных бактерий *E. coli* (1×10^9 клеток /мл); параллельная опытная группа мышей с АКЭ служила контролем для оценки влияния бактерий. В каждом эксперименте опухолевые клеточки перевивались 12 мышам ($n=6$ /группу).

Противоопухолевый эффект. Влияние бактериальной терапии оценивали по изменениям в массе тела, объему асцитной жидкости, среднему времени выживания (СВВ) и проценту продления СВВ (ПСВВ), которые контролировали в каждой опытной группе путем ежедневной регистрации смертности, и рассчитывали по [18]:

$$СВВ = (\text{день первого случая смерти} + \text{день последнего случая смерти})/2;$$

$$ПСВВ = [(СВВ \text{ группы АКЭ}/E. coli / СВВ \text{ группы АКЭ}) - 1] \times 100.$$

Забор биологического материала. Мышей декапитировали, извлекали головной мозг, осуществляли забор крови и клеток брюшной полост-

ти. Контрольным здоровым мышам после декапитации в брюшную полость шприцем вводили 3-5 мл 20 мМ HEPES буфера, pH 7,4, и с помощью шприца собирали суспензию клеток, которую центрифугировали при 1000 об/мин 10 мин [6]. Осадок ресуспендировали в среде DMEM (жидкая среда (1x) с Na_2CO_3 , без глутамина) и культивировали в термостате при 37°C в течение 24 ч, после чего клетки осаждали центрифугированием при 1000 об/мин 10 мин. Из брюшной полости опытных групп мышей с АКЭ вытягивали асцитную жидкость, из которой осаждали клетки в вышеуказанном режиме центрифугирования. Осадки клеток, полученные от контрольных и опытных животных, разводили в 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, и выделяли субпопуляции перитонеальных лейкоцитов.

Выделение лейкоцитов и плазмы крови. Кровь стабилизировали антикоагулянтом, 5% цитратом натрия (в соотношении 5:1 по объему) и для седиментации эритроцитов смешивали (в соотношении 1:2 по объему) с 6% декстраном (мол. вес=70 000), приготовленным на 0,9 % NaCl, и инкубировали 1 ч при 37°C, после чего декантировали верхний слой плазмы, содержащий лейкоциты и тромбоциты. Из полученной взвеси клеток лейкоциты осаждали центрифугированием при 1000 об/мин 10 мин при 4°C, осадок промывали дважды, ресуспендируя в 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, с последующим центрифугированием при 3000 об/мин 20 мин при 4°C. Надосадочную жидкость, содержащую обогащенную тромбоцитами плазму, центрифугировали при 6000 об/мин 10 мин при 4°C для осаждения тромбоцитов и в супернатанте получали плазму.

Выделение субпопуляций лейкоцитов крови и брюшной полости осуществляли из взвеси клеток крови и/или брюшной полости центрифугированием в двуступенчатом градиенте плотности фикол-верографина (1,129 и 1,087 г/см³) при 3000 об/мин 20 мин [7]. Мононуклеары и полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) получали из верхнего и нижнего интерфазных колец соответственно, дважды промывали, разводили в 20 мМ HEPES буфере, pH 7,4, содержащем 0,25 М сахарозу, и объединенную фракцию мононуклеаров и ПМЯЛ гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3-5 мин.

Для выделения митохондриальной и цитоплазматической фракций исследуемых тканей применяли метод дифференциального центрифугирования [2].

Выделение митохондрий и цитоплазмы клеток головного мозга. Головной мозг гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3 мин в 10-кратном объеме 20 мМ HEPES буфера, содержащем 0,25 М сахарозу, pH 7,4. Гомогенат центрифугировали на центрифуге К-24 (Германия) (для выделения клеточных компартментов здесь и далее использовалась вышеуказанная центрифуга) при 3000 об/мин 10 мин при 4°C с осаждением ядерной фракции, и из полученной надосадочной жидкости последующим центрифугированием при 15 000 об/мин 20 мин

при 4°C получали в супернатанте цитоплазматическую фракцию, в осадке – митохондриальную [12].

Выделение митохондрий и цитоплазмы перитонеальных лейкоцитов. Гомогенаты объединенных в одну фракцию мононуклеаров и ПМЯЛ из брюшной полости здоровых животных и/или асцита центрифугировали при 1200 об/мин 10 мин при 4°C с осаждением ядерной фракции. Далее надосадочную жидкость центрифугировали при 11 000 об/мин 20 мин при 4°C и получали в супернатанте – цитоплазму, а в осадке – митохондрии.

Активность креатинкиназы (КК) определяли по методу Эннора и Розенберга [цит. по 3] в собственной модификации. Оценивали ферментативное образование креатина в обратной реакции переноса фосфатной группы с креатинфосфата на АДФ. Пробы инкубировали в течение 1 ч при 37°C в 20 mM HEPES буфере, pH 7,4, с добавлением 5,5 mM креатинфосфата и 0,06% АДФ. Реакцию останавливали осаждением белка 0,5 N NaOH и 10% ZnSO₄ (в пропорции 1:1:1 по объему), центрифугировали при 15 000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США) и в супернатантах определяли содержание образовавшегося креатина. Активность креатинкиназы выражали в мкмоль креатина · мг⁻¹ белка · ч⁻¹.

Определение содержания креатина. В супернатантах проб, депротеинизированных вышеуказанным методом, определяли содержание креатина: пробы, 1% α-нафтол (приготовленный в растворе 16% Na₂CO₃ и 6% NaOH) и 1% диацетил смешивали в соотношении 1:1:0,2 по объему, инкубировали 20 мин при комнатной температуре, после чего спектрофотометрировали при длине волны 536 нм [3].

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [17].

Все спектральные измерения проводили на спектрофотометре Specol 211(Германия).

Статистика. Достоверность различий оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows. Анализ корреляций проводили на основе расчета коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

АКЭ – модель злокачественного новообразования, которая широко применяется для изучения фармакологических препаратов и немедикаментозных методов терапии в экспериментальной онкологии [22], использовалась для оценки влияния *in vivo* однократной интраокулярной обработки

мышей-опухоленосителей суспензией живых необработанных клеток клинических непатогенных штаммов *E. coli* на систему креатин/креатинфосфат (КФ)/креатинкиназа, которая играет существенную роль в энергообмене. КК в тканях представлена цитоплазматическими изоформами (цКК), к ним относится цКК мозгового типа, которая встречается в тканях головного мозга и в небольшом количестве в любых клетках организма (ее активность возрастает при онкологических заболеваниях, включая ЖКТ), и митохондриальными (мКК) (саркомерная и несаркомерная, общая) [27]. Для запасания энергии АТФ мКК катализирует обратимый перенос фосфорильного остатка с АТФ на креатин с образованием макроэргического соединения, КФ, который транспортируется в цитоплазму, в которой цКК использует его для синтеза АТФ из АДФ в участках, где необходима энергия [24]. КК обеспечивает потребность в большом количестве энергии в короткие интервалы времени, и ее повышенный уровень отмечается в некоторых злокачественных опухолях (рак мочевого пузыря, молочной железы, кишечника, легкого, матки, простаты, печени) [23].

При АКЭ в гомогенатах лейкоцитов (ГЛ), выделенных из брюшной полости мышей (совокупность мононуклеаров и ПМЯЛ), и цитоплазме активность КК возрастает в 5,5 и 2,9 раза, тогда как в митохондриях она падает примерно в 5 раз по сравнению с контрольными мышами (рис. 1).

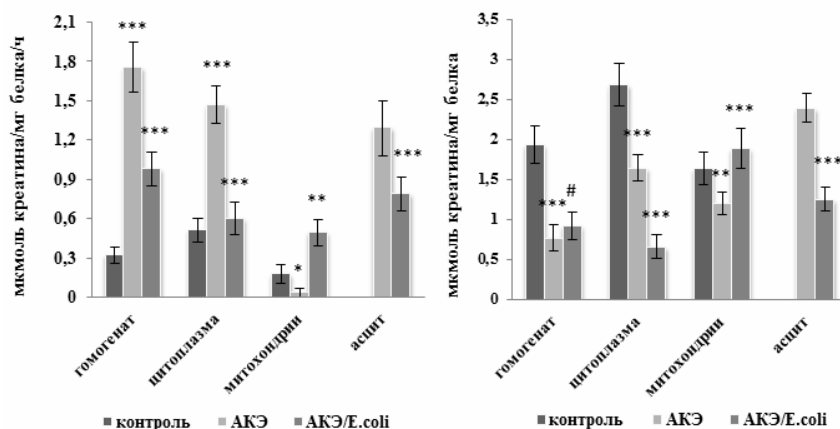


Рис. 1. Креатинкиназная активность и содержание креатина в перитонеальных лейкоцитах и асците мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и *E. coli*-терапии. Здесь и далее результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=18$. Достоверность параметров (p), оцениваемых при АКЭ определялась по сравнению с контрольными значениями, а достоверность параметров, определяемых после *E. coli*-терапии, – по сравнению с данными, полученными одновременно у нелеченых животных с АКЭ. Достоверность на графиках представлена следующими обозначениями: # $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Подобные данные сообщались относительно линии раковых клеток человека HeLa, в которых обнаружен высокий уровень экспрессии цКК и низкий – мКК, тогда как в нормальных клетках (кератиноцитах) наблюдается противоположная картина [16]. В асцитной жидкости, которая в основном представлена смесью опухолевых клеток и лейкоцитов, активность КК ниже чем в ГЛ (1.3 ± 0.21 vs. 1.8 ± 0.2 мкмоль/мг белка), что свидетельствует о ее подавлении в опухолевых клетках. В то же время уровень креатина в асците выше чем в ГЛ, что может быть обусловлено по меньшей мере двумя причинами. Первая связана с тем, что в опухолевых клетках при АКЭ повышена экспрессия и активность ферментов синтеза креатина, аргинин-глицин аминотрансферазы и N-гуанидиноацетат метилтрансферазы [10]. Вторая причина заключается в том, что креатин мобилизуется из тканей хозяина в клетки АКЭ даже против более высокого градиента концентрации. Это подтверждается данными о повышенном уровне мРНК транспортера креатина в асците, благодаря чему при сравнительно низком уровне креатина в клетках АКЭ последние могут поглощать и высвобождать его значительные количества [10]. При подавлении мобилизации креатина из тканей хозяина в опухолевую ткань аналогом креатина – бета-гуанидинопропионовой кислотой подавляется рост АКЭ и продлевается жизнь мыши [19]. По-видимому, оттоком креатина из перитонеальных лейкоцитов обусловлено снижение его уровня в гомогенатах и цитоплазме, несмотря на одновременное АКЭ-индуцированное повышение в них активности КК. Отметим, что низкая активность КК в асците не достаточна для поддержания пула креатин/КФ, скорее всего в пролиферирующих раковых клетках она необходима для метаболизма в направлении синтеза полиаминов.

Наши эксперименты показали, что даже одноразовая обработка непатогенными клиническими штаммами кишечной палочки оказывает противоопухолевое действие [1]. Одновременно *E.coli*-терапия полностью аннулирует активирование цКК и восстанавливает активность мКК до контрольных значений в перитонеальных лейкоцитах мышей с АКЭ. Следует отметить, что мКК существует в виде двух взаимопревращаемых, существующих в состоянии динамического равновесия олигомерных форм – димера и октамера (68 и 32 % соответственно), тогда как цКК представлена только димерной формой [25]. Именно октамерная форма мКК способствует образованию и укреплению контактных сайтов внутренней и внешней мембран митохондрий, укрепляя их структуру и повышая резистентность, обеспечивая тем самым эффективность энергообразования [26, 28]. Восстановление баланса активностей цКК и мКК в перитонеальных лейкоцитах при *E. coli*-терапии, по-видимому, является одной из причин значительного снижения уровня креатина в асците, а именно: если у нелеченых мышей он вдвое превышает таковой в ГЛ, то

после лечения – лишь в 1,4 раза, при этом в опухолевых клетках он падает в 5 раз, препятствуя опухолевому росту.

Изучение метаболического профиля креатина в лейкоцитах (совокупная фракция мононуклеаров и ПМЯЛ) крови показало, что при АКЭ в ГЛ, цитоплазме и митохондриях резко возрастает активность КК – в 6, 21 и 27 раз соответственно, а в плазме она повышается в 2,4 раза, одновременно во всех фракциях возрастает содержание креатина (рис. 2). Отметим, что при повреждении клеток происходит высвобождение КК и поступление ее в кровь. После бактериальной обработки активность цКК нормализуется, а таковая мКК снижается в 1,5 раза, но тем не менее значительно превышает контрольный уровень, в то время как в плазме ее активность падает вдвое ниже. При этом содержание креатина в плазме крови снижается в 2,2 раза по сравнению с нелечеными мышами с АКЭ. Ранее было показано, что снижение уровня креатина в плазме крови подавляет опухолевый рост и снижает почти вдвое объем асцитной жидкости [19]. Подобный эффект наблюдается и в наших экспериментах при обработке мышей *E. coli*, при этом объем асцитной жидкости снижается более чем в четыре раза и примерно на 75% продлевается среднее время выживания животных [1]. Исходя из вышесказанного, *E. coli*, оказывая влияние на креатин/КК систему праймированных ПМЯЛ и мононуклеаров крови, по-видимому, препятствует повышению уровня креатина в плазме, стимулирующего прогрессирование опухоли.

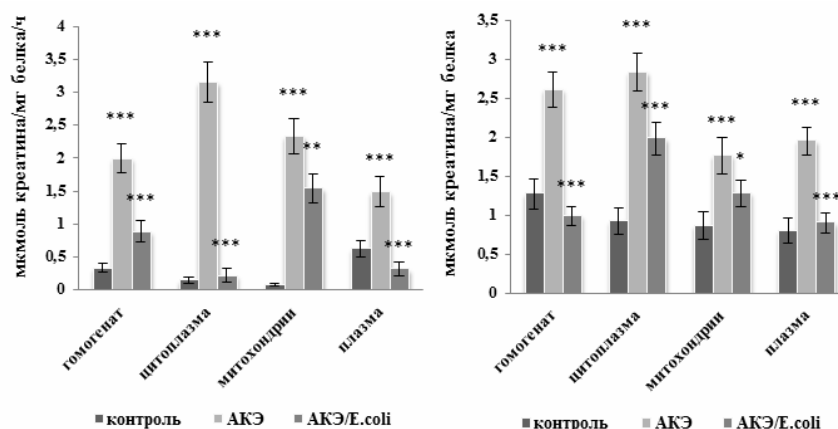


Рис. 2. Креатинкиназная активность и содержание креатина в лейкоцитах и плазме крови мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и *E. coli*-терапии

Взаимодействие и взаимовлияние центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта – важнейший механизм, необходимый для поддержания гомеостаза – он нарушается при болезнях и проявляется в

оси головной мозг – кишечник [21]. Это касается и креатина, который играет особую роль для органов и тканей с высоким потреблением энергии, и прежде всего мозга, который, составляя около 2% от массы тела, потребляет до 20% всей энергии [9]. Нами исследовалась система креатин/КК в клетках цельного головного мозга. Как видно из рис. 3, при АКЭ примерно в одинаковой степени возрастает цКК и мКК – в 1,8 и 1,7 раза, а обработка *E. coli* в свою очередь оказывает дополнительное активирующее действие – в 1,6 и 1,3 раза соответственно. Увеличение активности изоформ КК в тканях головного мозга, возможно, является проявлением адаптационных изменений в ответ на малигнизацию в брюшной полости. Одновременно возрастает содержание креатина, которое положительно коррелирует с креатинкиназной активностью в гомогенатах ($r=0.91$, $p<0.0001$), цитоплазме ($r=0.94$, $p<0.0001$) и митохондриях ($r=0.99$, $p<0.0001$).

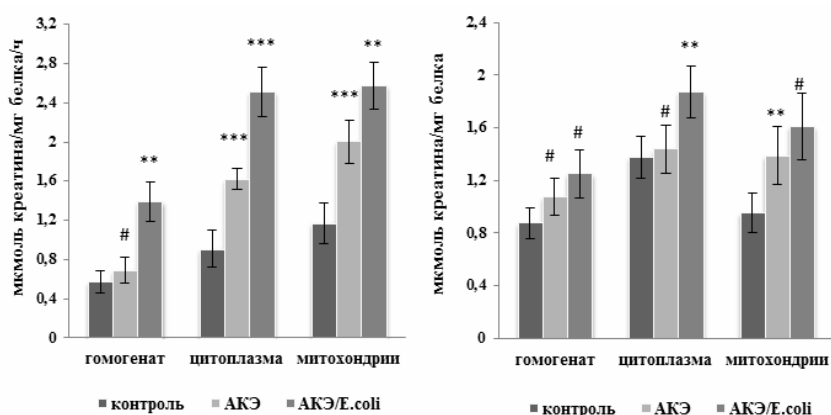


Рис. 3. Креатинкиназная активность и содержание креатина в головном мозге мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и *E. coli* -терапии

В условиях *in vivo*, показано, что в ЦНС мышей и крыс креатин может поглощаться из крови против градиента концентрации, но несмотря на то, что специфический транспортер креатина, SLC6A8, синтезируется эндотелием микрокапилляров гематоэнцефалического барьера, его отсутствие в астроцитах и их отростках, выстилающих эндотелий, затрудняет транспорт в ЦНС периферического креатина, синтезируемого в печени и почках [20]. В то же время в ЦНС экспрессируются оба фермента биосинтеза креатина, которые, в основном, пополняют пул креатина в мозге [11]. Активирование в головном мозге системы креатин/КК при *E. coli* -терапии, будет способствовать резистентности клеток при АКЭ, ибо, наряду с хорошо изученным эргогенным действием креатина и КФ, они

взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран, протектируя мембранную проницаемость и препятствуя лизису клеток [28].

Таким образом, на экспериментальной мышинной модели асцитной карциномы Эрлиха нами изучены сдвиги в системе креатин/КК в асците, перитонеальных лейкоцитах, плазме и лейкоцитах крови и тканях цельного мозга. Впервые показано специфическое влияние на нее альтернативного антиопухолевого лечения с использованием клинического штамма *E. coli*, зависящее от клеточной компартментализации, органа и ткани, что необходимо учитывать при бактериальной онкотерапии.

Поступила 27.02.13

**Ենթաբջջային նյութափոխանակության
առանձնահատկությունները և բակտերիալ բուժման
ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի ժամանակ.
Կրեատին
Հադոբոլում 2**

Հ.Խ. Ավագյան

Փորձարարական ուռուցքի՝ Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի օգտագործմամբ ուսումնասիրվել են քաղցկեղի բակտերիալ բուժման ենթաբջջային մեխանիզմները: Առաջին անգամ բացահայտվել է *Escherichia coli*-ի ոչ ախտածին կլինիկական շտամի ազդեցությունը կրեատին/կրեատինկինազի համակարգի վրա ասցիտային հեղուկում, արյան պլազմայում, ինչպես նաև որովայնի և արյան լեյկոցիտների ու գլխուղեղի հյուսվածքների բջջային բաղադրամասերում: Ելնելով ստացված արդյունքներից՝ կրեատինի ենթաբջջային նյութափոխանակության ուղիները կարող են ներառվել *Escherichia coli*-ի հակաուռուցքային ազդեցության մեխանիզմների մեջ, քանի որ, ըստ վերջին տվյալների, կրեատին/կրեատինկինազի համակարգը ազդում է քաղցկեղի բջիջների գոյատևման և ուռուցքի զարգացման գործընթացի վրա:

Subcellular metabolism peculiarities and effect of bacterial therapy in Ehrlich ascites carcinoma: creatine

Report 2

H.Kh. Avagyan

Ehrlich ascites carcinoma experimental tumor was used to study the intracellular mechanisms of bacterial cancer therapy. We have shown for the first time the diverse effects of non-pathogen clinical strain *Escherichia coli* on the creatine/creatine kinase system in ascite, blood plasma, as well as cellular compartments of peritoneal and blood leukocyte, and whole brain tissues. Since the new data suggest the role of creatine/creatine kinase in cancer cell survival and tumor progression, the mentioned system might be involved in the intracellular mechanisms of *E. coli*-therapy in cancer.

Литература

1. Авагян О.Х., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Агабабова А.А., Мовсесян О.А., Оганнисян М.Р., Барсегян К.А., Геворкян Г.А. Особенности субклеточного метаболизма и влияние бактериальной терапии при асцитной карциноме Эрлиха: аргинин. Сообщение 1. Мед. наука Армении НАН РА, 2013, т. LIII, 2, с. 22-33.
2. Дижэ Г.П., Ещенко Н.Д., Дижэ А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
3. Иванов И.И., Корвкин Б.Ф., Маркелов И.М. Введение в клиническую энзимологию. Л., 1974.
4. Медуницын Н.В. Вакцинология. М., 2004.
5. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. М., 2003.
6. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка Красноярск. Гос. ун-та. Сост. Е.В. Инжеваткин. Красноярск, 2004.
7. Фрик Г., Прейснер З.С., Иенсен Г.Л., Бурмейстер Ю. В кн.: Иммунологические методы. (под ред. Х.Фримеля), М., 1979.
8. Alibek K., Bekmurzayeva A., Mussabekova A., Sultankulov B. Using antimicrobial adjuvant therapy in cancer treatment: a review. Infect. Agent. Cancer, 2012, 7 (1), p. 33–37.
9. Beard E., Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. J. Neurochem., 2010, v. 115, p. 297–313.
10. Bera S., Wlliman T. Ray S., Ray M. Enzymes of creatine biosynthesis, arginine and methionine metabolism in normal and malignant cells. FEBS J., 2008, v. 275 (23), p. 5899–5909.
11. Braissant O., Henry H. AGAT, GAMT and SLC6A8 distribution in the central nervous system, in relation to creatine deficiency syndromes: a review. J. Inherit. Metab. Dis., 2008, v. 31, p. 230–239.
12. Bustamante J., Czerniczyniec A., Lores-Arnaiz S. Brain nitric oxide synthases and mitochondrial function. Front. Biosci., 2007, v. 12, p. 1034–1040.
13. Evans Jr., Doyle J., Evans D.G. *Escherichia Coli*. Med. Microbiol., 4th edition. The University of Texas Medical Branch at Galveston, 2007.
14. Gambashidze K., Khorava P., Azaladze T., Kalandarishvili K., Jaiani E., Lasareishvili B., Azaladze A., Tediashvili M. Antitumor and adjuvant effects of phagelysates of *E. coli* in mice with Ehrlich carcinoma. Exp. Oncol., 2012, v. 34 (2), p. 107–111.

15. *Hoption C.S.A., van Netten J.P., van Netten C. Dr.* William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad. Med. J.*, 2003, v. 79, p. 672–680.
16. *Lenz H., Schmidt M., Welge V., Kueper T. et al.* Inhibition of cytosolic and mitochondrial creatine kinase by siRNA in HaCaT- and HeLaS3-cells affects cell viability and mitochondrial morphology. *Mol. Cell Biochem.*, 2007, v. 306 (1-2), p. 153–162.
17. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, v. 193, p. 265–275.
18. *Mazumder U.K., Gupta M., Maiti S., Mukherjee M.* Antitumor activity of *Hygrophilaspinoso* on Ehrlich ascites carcinoma and sarcoma-180 induced mice. *Indian J. Exp. Biol.*, 1997, v. 35, p. 473–477.
19. *Ohira Y., Ishine S., Inoue N., Yunoki K.* Reduced growth of Ehrlich ascites tumor cells in creatine depleted mice fed beta-guanidinopropionic acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, v. 1097 (2), p. 117–122.
20. *Ohtsuki S.* New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, v. 27, p. 1489–1496.
21. *O'Mahony S. M., Hyland N. P., Dinan T. G., Cryan J. F.* (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl.)*, 214, 71–88.
22. *Ozaslan M., Karagöz I.D., Guldur M.E.* Ehrlich ascites carcinoma. *African J. Biotechnol.*, 2011, v. 10 (13), p. 2375–2378.
23. *Patra S., Ghosh A., Roy S.S., Bera S., Das M., Talukdar D., Ray S., Wallimann T., Ray M.* A short review on creatine-creatine kinase system in relation to cancer and some experimental results on creatine as adjuvant in cancer therapy. *Amino Acids*, 2012, v. 42(6), p. 2319–2330.
24. *Schlattner U., Tokarska-Schlattner M., Wallimann T.* Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, v. 1762 (2), p. 164–80.
25. *Schnyder T., Rojo M., Furter R., Wallimann T.* The structure of mitochondrial creatine kinase and its membrane binding properties. *Mol. Cell Biochem.*, 1994, v. 133–134, p. 115–123.
26. *Speer O., Bäck N., Buerklen T., Brdiczka D., Koretsky A., Wallimann T., Eriksson O.* Octameric mitochondrial creatine kinase induces and stabilizes contact sites between the inner and outer membrane. *Biochem. J.*, 2005, v. 385 (Pt 2), p. 115–123.
27. *Takagi Y., Yasuhara T., Gomi K.* Creatine kinase and its isozymes. *Rinsho Byori*, 2001, suppl. v. 116, p. 52–61.
28. *Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., Zandomeneghi G., Neumann D.* Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. *PLoS ONE*, 2012, v. 7 (8), p. e431–e478.

УДК 615.322+616.314.18

Влияние β -глицирретиновой кислоты на морфологические сдвиги в пульпе зубов на модели экспериментальной гиперестезии дентина

М.Г. Баласанян¹, А.А. Читчян¹, Г.В. Гаспарян²

¹Кафедра фармакологии ЕГМУ им. М. Гераци

*²Научно-технический центр
органической и фармацевтической химии НАН РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гиперестезия, β -глицирретиновая кислота, морфофункциональное состояние пульпы, гистопатология тканей зуба

Разработка современных средств для лечения и профилактики гиперестезии твердых тканей зубов продолжает оставаться актуальной проблемой современной стоматологии, поскольку повышенная чувствительность, характеризующаяся кратковременной острой болью в зубе в ответ на температурные, тактильные, химические раздражители [15,16], наряду с сопутствующими патологическими изменениями ротовой полости (некариозные поражения, патологическая стираемость, заболевания пародонта [9] и т. д.), значительно снижает качество жизни пациента.

В связи с этим в последние годы довольно большое количество работ посвящено изучению механизмов возникновения боли в дентине при повышенной чувствительности [11,17] и изысканию путей коррекции отмечающихся при этом структурных изменений.

Для лечения гиперестезии твердых тканей зубов в настоящее время внедрено большое количество методов и средств: препараты кальция, магния, цинка, калия, фториды [1,5], гидроксиапатитсодержащие препараты в виде паст, гелей, лаков [2]; физические методы лечения (электрообезболивание, электрофорез глюконата кальция, глицерофосфата кальция, фторида натрия, лазеротерапия в сочетании с магнитным полем) [7] и др.

Несмотря на постоянно расширяющийся арсенал средств и разработку новых методик лечения повышенной чувствительности зубов, они не лишены недостатков. В ряде случаев лечебный эффект оказывается непродолжительным, возникают рецидивы заболевания. Так, нашедшие в настоящее время широкое применение материалы на основе гидроксида кальция («Dycal», «Life» и др.), которые оказывают противовоспалитель-

тельное и антисептическое действие, стимулируют образование заместительного дентина. Однако, обладая щелочным pH, они могут приводить к некрозу пульпы, возможно к образованию дентиклей, либо облитерации пульпы. Более того, светоотверждаемые материалы этой группы могут вызвать термическое поражение пульпы в процессе полимеризации светодиодной лампой. Препаратом для лечения и профилактики гиперестезии дентина является также цинк-эвгенольный цемент («Kalsogen Plus», «Cavitec», «Zinoment» и др.). Оказывая болеутоляющее и антисептическое действие, препарат в то же время является потенциальным аллергеном [1,6].

В последние годы большой интерес представляют новые препараты для лечения повышенной чувствительности твердых тканей зуба – десенситайзеры дентина [4,14], относящиеся к различным классам химических соединений, с различными механизмами действия. Основные требования, предъявляемые к десенситайзерам – это быстрое и полное устранение болевых ощущений, стабильный эффект, безопасность применения. Действующим началом десенситайзеров являются различные соединения фтора (фтористый натрий, фтористое олово и др.), препараты кальция, соли стронция, глютаральдегид, гидроксиэтилметакрилат (НЕМА). Сравнительно недавно появилось новое поколение десенситайзеров [4], содержащих щавелевокислые соединения – оксалаты калия, оксалаты железа. Вышеуказанные десенситайзеры оказывают быстрый, но зачастую нестойкий эффект, кроме того, многократное повторное применение НЕМА, обладающего выраженными аллергизирующими свойствами, небезопасно.

Однако до настоящего времени не существует четких представлений о механизмах воздействия различных десенситайзеров на дентин, не разработаны показания для их использования при повышенной чувствительности зубов.

Поскольку отмеченные препараты обладают рядом недостатков и побочных эффектов, а морфофункциональные изменения пульпы и околопульпарных тканей в ответ на их воздействие недостаточно исследованы, нами было предпринято изучение влияния β -глицирретиновой кислоты (β -glycyrrhetic acid – GA) [12] – продукта гидролиза глицирризиновой кислоты, содержащейся в корнях и корневищах солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), на изменения морфофункционального состояния пульпы зубов при гиперестезии дентина. Выбор GA был обоснован широким спектром фармакологического действия отмеченного продукта, включая противовоспалительное [10], антиноцицептивное [18] и иммуномодулирующее [13] действие, без развития побочных эффектов, свойственных вышеотмеченным синтетическим средствам. В связи с этим в эксперименте на белых крысах были изучены морфофункциональные изменения пульпы и

околопульпарных тканей зубов и их ответная реакция на использование GA.

Материал и методы

В эксперименте использовалась GA, которая наносилась в виде раствора, для приготовления которого 10 мг β -глициретиновой кислоты эмульгировали с 1-2 каплями диметилсульфоксида (DMSO) и, добавляя дистиллированную воду, доводили до 3 мл. Полученный раствор при помощи специального аппликатора наносили на оголенный дентин, приблизительно в объеме 0,02 мл, что соответствует терапевтической дозе на одно нанесение – 0,06 мг.

Исследование проводилось на 30 зубах белых беспородных крыс (самцах) массой 190-210 г (10 животных). Опытные животные были подразделены на 3 группы: у животных I группы была воспроизведена модель экспериментальной гиперестезии дентина путем механической обработки зубов с оголением дентиновой поверхности. Животным II и III групп на открытую поверхность дентина наносились DMSO и GA соответственно. Отдельную группу составляли животные, которым не проводились манипуляции и их зубы служили образцами для сравнения.

Ход эксперимента: под внутрибрюшинным нембуталовым наркозом в области шейки вестибулярной поверхности нижних резцов шаровидным алмазным бором создавалось углубление с проникновением в дентин; производилось протравливание данного участка (37% раствором ортофосфорной кислоты) в течение 1 мин, затем поверхность промывалась и высушивалась, после чего наносилось соответствующее вещество в течение четырех дней в одно и то же время. Выведение животных из опыта осуществлялось после четырехкратного проведения аппликации вещества: удалением соответствующих зубов под нембуталовым наркозом. Образцы зубов маркировали и помещали в спиртовой раствор для последующего гистологического исследования. После декальцинации и специальной обработки биопсионного материала полученные микротомные срезы окрашивали общепринятым методом (гематоксилин-эозином по Ван-Гизону) для оценки морфологической характеристики пульпарной ткани под воздействием исследуемых веществ [3,8].

Результаты и обсуждение

Хорошо известно, что малейшие нарушения гистиоструктуры пульпарной ткани, где происходит процесс дентинообразования, могут привести к изменению той или иной функции пульпы, приводя к нарушению нормальной функциональной деятельности зуба в целом. Как видно из рис.1, интактная пульпа зуба представляет собой рыхлую волокнистую

соединительную ткань, в состав которой входят многочисленные клетки с различными функциями и межклеточное вещество. В пульпарной ткани выявляются клетки в виде одонтобластов, фибробластов, макрофагов, тучных клеток, малодифференцированных клеток, лимфоцитов, гистиоцитов и др.

Одонтобласты выявляются в виде плотного слоя в периферической зоне пульпы, где отмечаются механические и щелевидные контакты. Их отростки проникают внутрь дентиновых канальцев (рис.1A,B). Слой одонтобластов разделен от преддентина пульподентиновой линией. В пульпе интактных зубов крыс выявляются структуры с нечеткими разграниченными слоями (рис.1A) – это периферический или одонтобластический слой, где снаружи определяется предентин, и промежуточный или субодонтобластический слой, который в свою очередь имеет три зоны: наружная зона (слой Вейля) – бедная клетками, здесь располагается сеть нервных волокон (сплетение Рашкова), и кровеносными капиллярами; внутренняя зона – богатая клетками; центральный слой – представлен рыхлой соединительной тканью, богатой кровеносными и лимфатическими сосудами (рис.1C), а также нервными стволиками. Межклеточное вещество богато кровеносными сосудами и дендритными клетками.

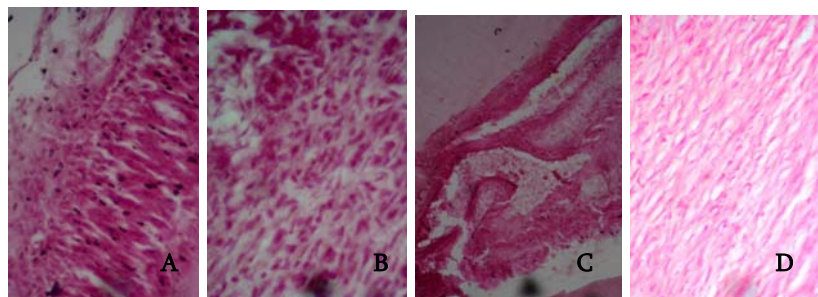


Рис. 1. Пульпарная ткань интактной группы животных:

A – одонтобластический и субодонтобластический слои пульпы; B – слой одонтобластов в периферической зоне пульпы; C – центральный слой пульпы с лимфатическими и кровеносными сосудами; D – корневая пульпа с плотными коллагеновыми волокнами. Окраска гематоксилин-эозином (A, B × ок. 10, об. 25; C, D × ок. 10, об. 12,5)

Проведенные нами гистологические исследования пульпы и околопульпарной ткани животных с экспериментальной гиперестезией показали, что в пульпе поврежденного зуба крыс выявляется ряд морфогистологических нарушений. Так, по сравнению с интактной группой, наблюдаются гиперемия и отек коронковой части пульпы, обнаруживаются отдельные лейкоциты (рис. 2 A,B). Вместе с дискомплексацией пульпарной ткани наблюдается процесс миграции одонтобластов, определяется

разрастание рыхлой соединительной ткани в глубь пульпы (рис.2С,D). По всей поверхности нарушены гистиоструктуры предентина и дентина в виде дисконкомплексации (рис. 2Е,F).

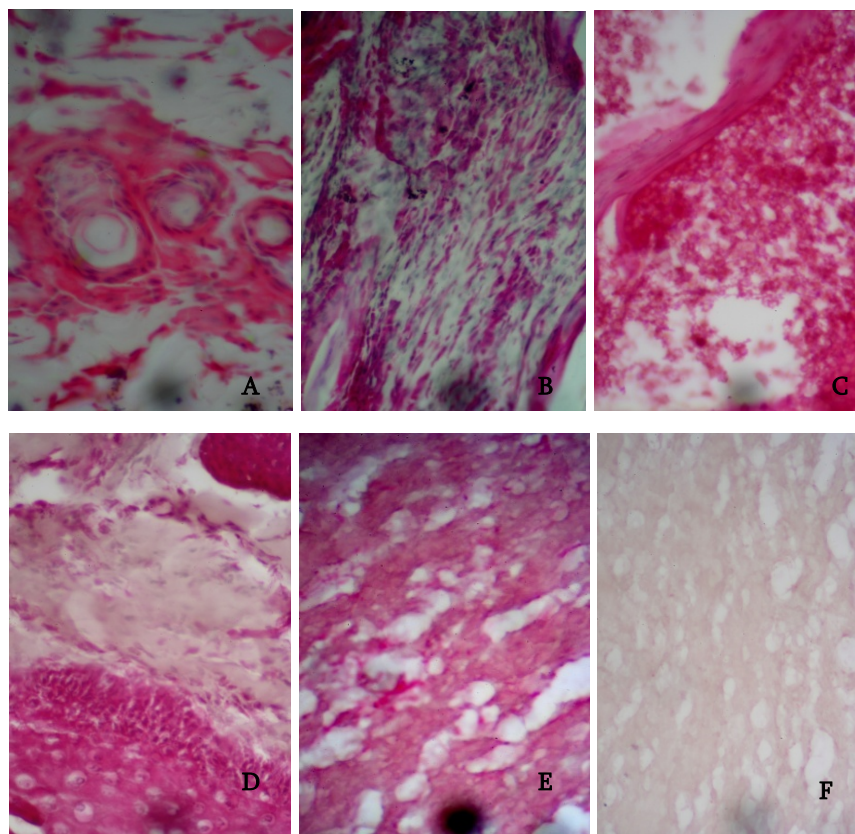


Рис. 2. Пульпарная и околопульпарная ткани контрольной группы (I группа) животных:

А – гиперемия и отек коронковой части пульпы; В – отдельные лейкоциты в пульпарной ткани; С – признаки стаза крови и дисконкомплексации пульпарной ткани; D – разрастание соединительной ткани с мигрированными одонтобластами; Е, F – дисконкомплексация дентина и предентина. Окраска гематоксилин-эозином (А, В, D, Е, F $\times$ ок. 10, об. 25; С $\times$ ок. 10, об. 12,5)

У группы животных, зубы которых были обработаны раствором DMSO на фоне гиперестезии, выявляется почти аналогичная с I группой животных морфологическая картина. Более того, на фоне разрастания рыхлой соединительной ткани отмечаются пролиферативные процессы, а в центральной части пульпарной ткани развиваются альтеративные процессы (рис. 3 А,В). Предентинный слой почти не выявляется, дентин разрушен (рис. 3 С,D).

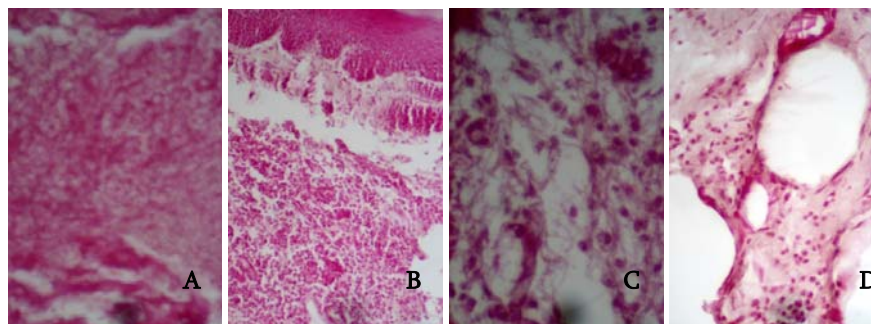


Рис. 3. Пульпарная и околопульпарная ткани животных, обработанные DMSO (II группа):

A – разрастание рыхлой соединительной ткани в пульпе; B – альтеративные процессы в центральной части пульпы; C, D – участки разрушенного дентина. Окраска гематоксилин-эозином (A, B $\times$ ок. 10, об. 12,5; C, D $\times$ ок. 10, об. 25)

Иная картина наблюдается при аппликации GA в условиях гиперестезии. По сравнению с предыдущими группами отмеченные патогистологические нарушения выражены намного слабее. Так, происходит сравнительное восстановление гистиоструктуры в пульпарных и околопульпарных тканях зубов (рис.4A,B). В дентине зубов этой группы выявляются оформленные дентиновые каналцы, однако местами в дентиновой ткани регистрируются мелкие очаги деструктивных процессов (рис. 4C). Рыхлая волокнистая ткань в основном сохранена. Хорошо просматриваются преддентиновый и дентиновый слои и, хотя в центральной части пульпарной ткани отмечаются деструктивные процессы, они значительно менее выражены по сравнению с теми же показателями животных I и II

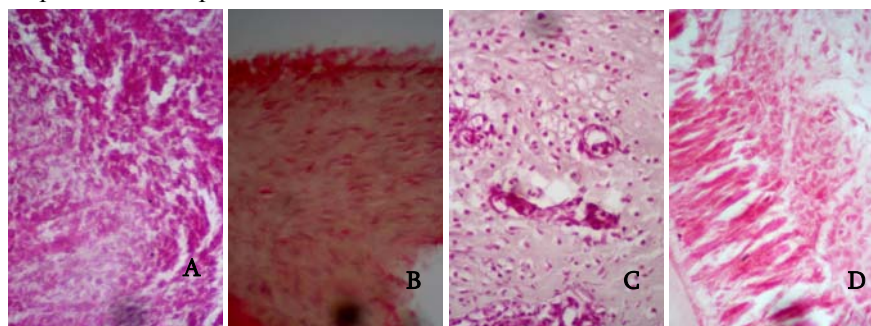


Рис. 4. Пульпарная и околопульпарная ткани животных, обработанные GA (III группа):

A – частично восстановленная пульпарная ткань; B – восстановленная пульпарная ткань с одонтобластами; C – оформленные дентиновые каналцы с небольшими деструктивными очагами; D – восстановленные дентиновые и преддентиновые слои. Окраска гематоксилин-эозином (A, B, C, D $\times$ ок. 10, об. 25)

групп (рис. 4D). Кроме того, после аппликации GA расстройства крово- и лимфообращения, атрофические, дистрофические и некротические процессы в пульпарной ткани выражены незначительно.

Таким образом, полученные патогистоморфологические данные показывают, что GA обладает способностью предотвращать и подавлять развитие патологических процессов в тканях зубов, что проявляется уменьшением в них деструктивных и дистрофических изменений, вызванных обнажением дентина, а также восстановлением морфофункциональной целостности пульпарных и околопульпарных тканей. Полученные результаты в совокупности с данными [10,13,18] относительно высокой и разнонаправленной фармакологической активности GA, могут явиться основой для создания новых средств коррекции изменений, сопровождающихся гиперестезией твердых тканей зубов, как в виде монотерапии, так и комбинированных препаратов терапии различных патологий ротовой полости.

Поступила 06.02.13

Ատամի կակղանի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի հետազոտում β-գլիցիրետինաթթվի ազդեցության տակ դենտինի փորձարարական հիպերէսթեզիայի մոդելում

Մ. Գ. Բալասանյան, Ա. Ա. Չիտչիյան, Հ. Վ. Գասպարյան

Ներկայացվող աշխատանքում դենտինի փորձարարական հիպերէսթեզիայի մոդելում հետազոտվել են β-գլիցիրետինաթթվի (*β-glycyrrhetic acid*) ազդեցությունից առաջացող ատամի կակղանի մորֆոֆունկցիոնալ փոփոխությունները: Կատարված փորձերի արդյունքները վկայում են, որ β-գլիցիրետինաթթուն նպաստում է կակղանի և հարկակղանային հյուսվածքների պահպանմանը և նվազեցնում է պաթոմորֆոլոգիական փոփոխությունների զարգացման աստիճանը: Ստացված տվյալները հիմք են հանդիսանում առաջարկելու β-գլիցիրետինաթթուն, որը, ունենալով բուսական ծագում և օժտված լինելով դեղաբանական ազդեցության լայն սպեկտրով՝ առանց էական կողմնակի ազդեցությունների կարող է կիրառվել դենտինի հիպերէսթեզիայի բուժման և կանխարգելման համար:

Research of the morphofunctional state of tooth pulp under the influence of β -glycyrrhetic acid in experimental model of dentine hyperesthesia

M. G. Balasanyan, A. A. Chitchiyan, H. V. Gasparyan

In the represented work there were examined the morphofunctional changes of tooth pulp arising under the influence of the β -glycyrrhetic acid in experimental model of dentine hyperesthesia. The results of experiments have shown that β -glycyrrhetic acid promotes the protection of pulpar and parapulpal tissues and reduces the degree of pathomorphological changes' development. The received data suggest the usage of β -glycyrrhetic acid, which has a plant origin and a wide spectrum of pharmacological action without significant side-effects, for treatment and prevention of dentine hyperesthesia.

Литература

1. Васина С.А., Лапатина А.В., Кузнецов П.А. Опыт использования пластин «ЦМ» с кальцием при повышенной чувствительности твердых тканей зубов. Стомат. вест., 2003, 1, с.54-55.
2. Гаража С.Н., Воложин А.И. Использование гидроксиапатитсодержащих препаратов для повышения резистентности препарированных зубов. Сб. науч. тр. МГМСУ: «Актуальные проблемы стоматологии», М., 2002, с.74-77.
3. Демченко В.В., Артемьев В.Н. Гистологическая техника. Омск. Омская медицинская академия. 2006.
4. Кинцлер Г. Десенситайзер последнего поколения. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Кудиенко В.И. Саманбетова Ж.Е., Галяс Т.В. Опыт лечения гиперестезии твердых тканей зуба препаратом флюокал. Проблемы стоматологии, 2002, 4, с.80-81.
6. Кузьмина Э.М., Кузьмина И.Н., Крихели Н.И., Петриченко О.В. Повышенная чувствительность дентина. Стомат. вест., 2003, 1, с.33-37.
7. Кузлин Г.С., Павлов А.Ф., Карпунина А.В., Викторов В.Н. Магнитно-лазерная рефлексотерапия гиперестезии твердых тканей зуба. Труды VI съезда Стоматол. ассоц. России. М., 2003, с.136-137.
8. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л., 1969.
9. Петриченко О.В. Обоснование применения профилактических средств при повышенной чувствительности зубов. Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2004.
10. Capasso F., Mascolo N., Autore G., Duraccio M.R. Glycyrrhetic acid, leukocytes and prostaglandins. J. Pharm. Pharmacol., 1983, 35, p.332-335.
11. Cummins D. Dentin hypersensitivity: from diagnosis to a breakthrough therapy for everyday sensitivity relief. J. Clin. Dent., 2009, 20 (1), p.1-9.
12. Gumprecht E., Dahl R., Devereaux M.W., Sokol R.J. Licorice compounds glycyrrhizin and 18 β -glycyrrhetic acid. J. Biol. Chem., 2005, 280, p.10556-10563.
13. Ohuchi K., Kamada Y., Levine L., Tsurufuji S. Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E₂ production by activated peritoneal macrophages from rats. Prostagland. Med., 1981, 7, p.457.
14. Pinto S., Pochapski M., Wambier D., Pilatti G., Santos B. In vitro and in vivo analyses of the effects of desensitizing agents on dentin permeability and dentinal tubule occlusion. J. Oral Sc., 2010, 52, 1, p.23-32.
15. Steinkeller-Dekel M., Smidt A., Pilo R. Dentinal hypersensitivity. Refuat. Hapeh. Vehashinayim., 2010, 27, 1, p.27-34, 74.

-
16. *Stojšin I., Petrovic L., Stojanac I., Drobac M.* Multi-factoriality of dentine hypersensitivity. *Med. Pregl.*, 2008, 61, (7-8), p.359-363.
 17. *Trushkowsky R., Oquendo A.* Treatment of dentin hypersensitivity. *Dent. Clin. North. Am.*, 2011, 55, (3), p.599-608.
 18. *Yuko Akasaka, Atsushi Sakai, Kumiko Takasu, Mishiko Tsukahara, Akira Hatta, Hidenori Suzuki and Hideo Inoue.* Suppressive Effects of Glycyrrhetic Acid Derivatives on Tachikinin Receptor Activation and Hyperalgesia. *J. Pharmacol. Scien.*, 2011, 117, p.180-182.

УДК 577.15

Поиск нейрогуморальных путей регуляции активности гликоген-фосфорилазы тканей крыс при участии ПБП-1

Л.П.Тер-Татевосян, Л.Н. Аракелян, Л.А. Ераносян,
С.Г. Чаилян, А.А. Галоян

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: пролином богатый полипептид, гликогенфосфорилаза, ингибитор аденилатциклазы

Гликоген служит в организме резервом углеводов, из которых в тканях быстро создается глюкозофосфат. Нарушение регуляции распада либо синтеза гликогена путем внесения изменений в аллостерической регуляции или ковалентной модификации гликогенфосфорилазы (ГФ) и гликогенсинтазы (ГС) приводит к нарушению гомеостаза глюкозы в крови.

Скорость синтеза гликогена определяется активностью ГС, расщепление катализируется ГФ. Оба фермента действуют на поверхности нерастворимых частиц гликогена, где они, в зависимости от состояния обмена веществ, могут находиться в активной или неактивной форме.

Регуляция активности ГФ осуществляется путем ковалентной модификации и аллостерических эффекторов [5,10,12], а также согласовывается с активностью ГС [11] для совместной регуляции синтеза и распада гликогена. Ферментная система обмена гликогена находится под гормональным, нейрональным и метаболическим контролем. Положительные эффекторы способствуют деградации гликогена (например, глюкагон, АМФ, адреналин), а отрицательные эффекторы (например, глюкоза, глюкозо-6-фосфат, АТФ) замедляют деградацию. Гормональная регуляция ГФ осуществляется не прямо, а через каскадные системы усиления сигналов, включающих соответствующие протеинкиназы (ПК) и фосфатазы. Внеклеточные мессенджеры передаются в тканях-мишенях посредством каскадных механизмов, включающих серию внутриклеточных сигналов (вторичные, третичные и т.д. мессенджеры). Циклические нуклеотиды относятся ко вторичным мессенджерам и служат активаторами ПК.

Хорошо изучен, например, активируемый цАМФ метаболический путь, составляющий каскад ферментативных активаций, ведущий к распаду гликогена в печени. Активированная протеинкиназа А фосфори-

лирует киназу фосфоорилазы (phosphorylase kinase), которая в свою очередь фосфоорилирует ГФ.

Таким образом, ГФ входит как составная часть в систему мультиферментного каскада и его структурно-функциональные свойства следует рассматривать с учётом его взаимодействия со всеми компонентами системы [4, 6].

ПБП (пролином богатые полипептиды) были выделены из нейросекреторных гранул гипоталамо-гипофизарной системы крупного рогатого скота [7], обладают широким спектром биологической активности, включая иммуномодулирующие, нейропротекторные свойства, и могут являться регуляторами гуморального и клеточного иммунитета. Полагается, что эти полипептиды взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами.

Цель настоящего исследования – изучить влияние одного из новых цитокинов, открытых Галояном и сотр. : Ala-Glu-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Glu-Val-Тур (ПБП-1), на обмен гликогена на уровне ГФ в печени и селезенке белых крыс.

Данная работа раскрывает интересную связь между действием ПБП-1 (галармин) и аденилатциклазным путем передачи гормонального сигнала. Выявление особенностей пострецепторного действия нейросекреторного цитокина мозга в каскаде регуляции фосфоорилазы – наиболее важного фермента деградации гликогена – представляет интерес в плане возможности найти альтернативный путь регуляции исследуемого нами энзима.

Материал и методы

Эксперименты проводились на крысах-самцах массой 200-220 г. Было выделено 3 группы по 6 животных в каждой. Группа 1 – крысы, инъецированные однократно 3мкг ПБП-1; группа 2 – крысы, инъецированные 0,3 мл 10 мкМ 2',5'-дидеоксиаденозина (ДДА) – ингибитора аденилатциклазы; группа 3 – крысы, инъецированные одновременно ПБП-1 и ДДА с 30 мин интервалом в тех же использованных концентрациях; группу контроля составляли интактные крысы. По истечении 24 часов животных декапитировали на холоду, извлекали печень и селезёнку, готовили гомогенат на физ. растворе. В опытах *in vitro* в гомогенатах тканей использованы реагенты в тех же концентрациях, что и *in vivo* (группы 4,5,6). Активность ГФ определяли по Иллингворту и Кори [9]. Гомогенат инкубировали при 32°C с 0,1 мл 4% водного раствора гликогена, 0,1 мл ТЭМ буфера (рН 6,8), 0,1 мл исследуемого гомогената и далее, для продолжения опыта, через 2 мин добавляли в инкубационную смесь 0,1 мл 64 мМ глюкозо-1-фосфат. Через 5 мин реакцию приостанавливали 1,6 мл 5% ТХУ, активность фермента определяли по Таусски

и Шор [13] и выражали в Е (мкМ фосфора / г.тк.мин). Приведенные данные – это средние 5-6 опытов, статистически они достоверны.

Результаты и обсуждение

В работах некоторых авторов есть данные, свидетельствующие о роли циклических нуклеотидов в реализации действия гипоталамических нейrogормонов на метаболизм и функции органов крыс. В частности, обнаружена конкуренция между цАМФ и нейrogормоном С за регуляторную субъединицу ПК [1].

Аденилатциклаза является генератором вторичного внутриклеточного посредника цАМФ. Образовавшийся цАМФ способен через активацию цАМФ-зависимую протеинкиназу передавать гормональный сигнал к различным эффекторным системам вплоть до ГФ. ДДА относится к классическим ингибиторам аденилатциклазы [8]. Его механизм действия основан на блокировании АТФ-связывающего участка циклазы.

В наших экспериментах при использовании *in vivo* широкого диапазона концентраций ДДА выяснилось, что фосфоорилазная активность исследуемых тканей относительно к субстрату достаточно чувствительна в присутствии 10 мкМ реагента в инкубационной среде. Как видно из рисунков, через 24 часа после инъекции ингибитора ферментативная активность в гомогенатах печени и селезёнки снижается на 40 и 15% соответственно. Известно, что в каскадную систему регуляции активности ГФ вовлечены адреналин и глюкагон, повышающие уровень внутриклеточного цАМФ. Прямое активирование фермента печени и селезёнки, при введении *in vivo* галармина, отмечается на гомогенатах тканей крыс, что снова согласуется с нашими предыдущими данными [2,3] и говорит об эффективности пептида в отношении фосфоорилазы изучаемых тканей (рис. 1,2).

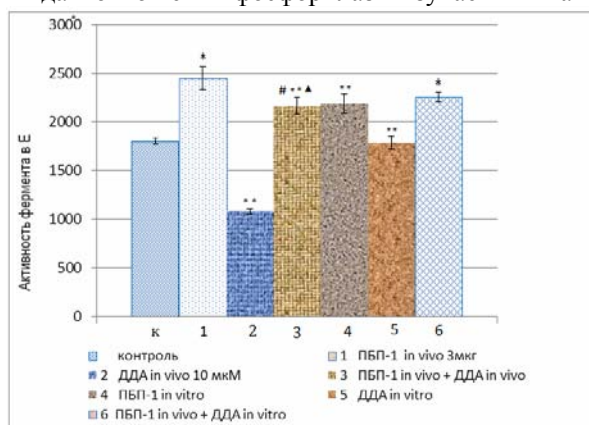


Рис. 1. Активность гликогенфосфоорилазы печени крыс: * достоверность по сравнению с контролем, * $p < 0.005$, ** $p < 0.001$; # – достоверность по сравнению с *in vivo* ПБП -1 (1), $p < 0.01$; ▲ – достоверность по сравнению с *in vivo* ДДА (2), $p < 0.001$

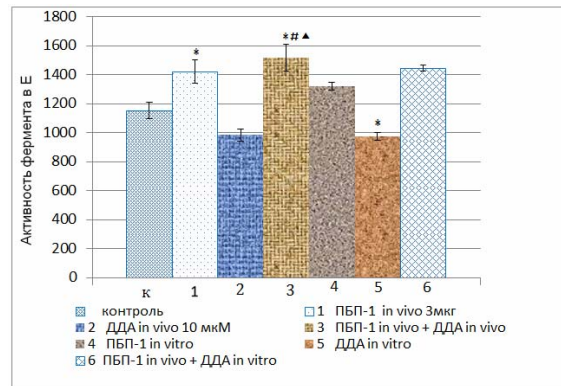


Рис. 2. Активность гликогенфосфорилазы селезенки крыс: * достоверность по сравнению с контролем, * $p < 0.05$; # – достоверность по сравнению с *in vivo* ПБП-1 (1), $p < 0.005$; ▲ – достоверность по сравнению с *in vivo* ДДА (2), $p < 0.01$

На следующем этапе работы была предпринята попытка выяснить возможное участие ПБП-1 в передаче гормонального сигнала на данном участке при наличии в системе ингибитора аденилатциклазы. С этой целью ПБП-1 и ДДА инъецировали крысам однократно в течение суток в перечисленной последовательности с интервалом в 30 мин и оказалось, что протективная эффективность галармина на фоне ингибитора не только сохраняется, но и несколько повышается как в печени, так и селезенке (рис. 1,2). Эти данные говорят о том, что пептид частично снимает ингибирующий эффект ДДА по отношению к аденилатциклазе.

С целью определить, обладает ли пептид прямым воздействием на фермент или его активирующий эффект обусловлен другими механизмами, было исследовано *in vitro* влияние ПБП-1 на ГФ изучаемых органов. Как следует из данных (рис. 1, 2), ПБП-1, инъецированный крысам в использованной концентрации, оказывает более выраженный эффект на фосфорилазную активность печени и селезенки, нежели таковых в условиях *in vitro*. Активность фермента в этих органах выражается соответственно 2190 Е и 1320 Е. В некоторых случаях результаты *in vivo* не выявляются в опытах *in vitro*, ввиду нарушения естественных условий функционирования фермента, нарушения его посттрансляционного процессинга или внутриклеточного транспорта и т.п.

In vitro исследовалось также действие ингибитора ДДА на фосфорилазу отдельно и вместе с галармином. На рисунках четко виден спад энзиматической активности печени и селезенки при добавлении в инкубационную смесь 10мМ ингибитора. В то же время у крыс, заранее инъецированных галармином, в присутствии ДДА *in vitro* регистрируется ферментативная активность в обеих тканях.

Отмеченные сдвиги в активности энзима в целом совпадают с результатами *in vivo*. Большинство приведенных данных свидетельствуют о том что галармин может служить регулятором ГФ активности и что он осуществляет не только активирующую, но и протекторную функцию. Гипотеза исследования заключается в предположении о том, что ПБП -1 оказывает свое глюкозорегулирующее действие через рецептор-опосредованную активацию аденилатциклазы. Впервые показано влияние пролином богатого полипептида как потенциального модулятора циклазных систем при наличии специфического ингибитора аденилатциклазы (2',5'-дидеоксиаденозина).

Возможная роль ПБП-1, как непосредственного участника путей передачи сигнала, дает нам основание сделать предположение о наличии резервных систем в этом известном и важном каскаде. И всё же, биологические механизмы, которыми осуществляется участие галармина в регуляции углеводного обмена, пока недостаточно ясны. В дальнейшем предполагается изучить поэтапно ферменты известного каскада, запускаемые цАМФ и их связь с нейропептидом.

Поступила 18.12.12

Առնետների հյուսվածքներում նեյրոհորմոն PRP-1-ի միջոցով զլիկոզեն ֆոսֆորիլազի ակտիվության կարգավորման ուղիների որոնումը

**Լ.Պ. Տեր-Թադևոսյան, Լ.Ն. Առաքելյան, Լ.Ա. Երանոսյան,
Ս.Գ. Չախյան, Ա.Ա. Գալոյան**

Ուսումնասիրվել է հիպոթալամիկ նեյրոհորմոն PRP-1-ի (գալարմին) *in vivo* և *in vitro* ազդեցությունը զլիկոզեն ֆոսֆորիլազի ակտիվության վրա առնետի լյարդի եւ փայծաղի հոմոգենատներում: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ֆոսֆորիլազի ակտիվությունը կենդանական հյուսվածքներում պայմանավորված է կասկադային համակարգում գտնվող ֆերմենտների գործունեությամբ (պրոտեինկինազ A, ադենիլատցիկլազ եւ այլն) առանձնակի հետաքրքրություն էր ներկայացնում բացահայտել նեյրոպեպտիդ PRP-1-ի եւ զլիկոզենի քայքայմանը մասնակցող ֆերմենտների միջեւ կապի բնույթը: Այդ նպատակով գիտափորձերում կիրառվել է ադենիլատցիկլազի P տեղամասի ինհիբիտոր 2',5'-դիդեօքսիադենոզինը: Գրանցվել է զլիկոզեն ֆոսֆորիլազի ակտիվության աճ PRP-1-ի ազդեցության հետևանքով լյարդի եւ փայծաղի հոմոգենատներում *in vivo* փորձերում, 36% եւ 23%

համապատասխանաբար: Նեյրոպեպտիդի և ինհիբիտորի համատեղ *in vivo* կիրառման արդյունքում PRP-1-ը մասնակիորեն չեզոքացրել է ինհիբիտորի ազդեցությամբ ադենիլատցիկլազի ակտիվացումը: Գրանցվել է Ֆոսֆորիլազի ակտիվության աճ լյարդում և փայծաղում 20% եւ 31% համապատասխանաբար:

The neurohormonal regulation of glycogen phosphorylase in rat tissues by hypothalamic neurohormone PRP-1

L.P. Ter-Tadevosyan, L.N. Arakelyan, L.A. Yeranossyan, S.G. Chailyan, A.A. Galoyan

In vivo and *in vitro* the effects of hypothalamic proline rich peptide-1 (galarmin, PRP-1) were investigated on the activity of glycogen phosphorylase (GF) in rat liver and spleen. The activity of tissue phosphorylase depends on and is interconnected with enzymes of cascade system of glycogen breakdown (protein kinase A and adenylatecyclase, etc.).

It was of great interest to study the nature of the relationship between galarmin and enzymes of aforementioned cascade of glycogen breakdown. P-site specific adenylate cyclase inhibitor 2'5'-dideoxyadenosine was used to assess the effect of reducing adenylate cyclase activity on GF activity. It was demonstrated that PRP-1 increased glycogen phosphorylase activity in homogenates of liver and spleen of rats after PRP-1 i.p. administration by 36% and 23%, respectively. After simultaneous administration of neuropeptide with adenylate cyclase inhibitor, the blockade of the adenylate cyclase was partially eliminated by PRP-1. The increased GP activity was registered in liver and spleen by 20% and 31%, respectively.

Литература

1. *Киракосова А.С., Галоян А.А.* Сравнительная оценка действия нового пептидного ингибитора на фосфодиэстеразу с АМР мозга. Нейрохимия, 2000, т.17, 1. с. 27-31.
2. *Тер-Тадевосян Л., Ераносян Л., Аракелян Л., Ширинян Э., Галоян А.* Ферменты углеводно-фосфорного обмена в костном мозге и селезёнке при десимпатизации. Эффекты нейропептида PRP-1. Нейрохимия, 2009, т. 26, 4, с. 333-336.
3. *Тер-Тадевосян Л., Саркисян Л., Ераносян Л., Галоян А.* Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус – костный мозг. Участие N.paraventricularis в регуляции активности углеводно-фосфорного обмена в селезёнке и костном мозге белых крыс. ДАН РА, 2011, т. 111, 1, с. 38-43.
4. *Фридрих П.* Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. М., 1986.
5. *Browner M.F., Fletterick R.J.* Phosphorylase: a biological transducer. Trends Biol. Sci., 1992, 17: 66–71.
6. *Dembradi V.* Structural aspects of the catalytic and regulatory function of glycogen phosphorylase. Int. J. Biochem., 1981, 13, p. 125-139.

7. *Galoyan A.A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus – Endocrine Heart. Nauka publishers, Moscow, 1997.
8. *Haertle T.* Metabolism and antihuman immunodeficiency virus-1 activity of 2-nalo-2,3dideoxyadenosine derivatives. Department of Basic and Clinical Research Institute of Scripps Clinic, La Jolla, California. J. Biol. Chem., 1988, 263: 5870-5.
9. *Illingworth B., Cori G.T.* Biochemistry Preparations. 1953. Vol. 3, p. 1-9.
10. *Johnson N.L.* Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors. FAS EB J., 1992, 6: 2274–2282.
11. *Madsen N.B.* Glycogen phosphorylase and glycogen synthetase. In: A Study of Enzymes, Vol. 2. Edited by Kuby S.A., 1991, RC Press, Boca Raton, FL, U.S.A, p. 139–158.
12. *Newgard C.B., Hwang P.K., Fletterick R.J.* The family of glycogen phosphorylases: structure and function. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 1989. 24: 6–99.
13. *Tausschy H.H., Shorr E. J.* Biol. Chem., 1953., Vol. 202, p. 675-685.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Изучение нейропротекторной эффективности нуклео ЦМФ и тимьяна ползучего при раздавливании седалищного нерва

**Л. Р. Геворгян, В. А. Чавушян, А. А. Саваян,
М. А. Даниелян**

*Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: нуклео ЦМФ, тимьян ползучий, седалищный нерв, нейропротекция

Поиск оптимальных терапевтических стратегий при травматических повреждениях периферического нерва (ПН) остается актуальным, поскольку, по эпидемиологическим данным, в структуре временной нетрудоспособности заболевания периферической нервной системы составляют 7-10%. Дегенерация ПН, индуцированная травмой, – мультифакторная патология, при которой клеточная сигнализация, апоптоз, оксидативный стресс и воспаление становятся неконтролируемыми. Экспериментальные исследования продемонстрировали отчетливое повышение потребности в пиримидиновых нуклеотидах при поражениях ПН [12]. Изменение метаболизма фосфатидилхолина было признано в качестве одного из механизмов, запускающих сигнальный каскад апоптоза [8]. Терапевтический эффект пиримидиновых нуклеотидов обусловлен их способностью повышать синтез фосфатидилхолина – главного компонента нейрональных мембран; активизировать синтез мембранных фосфолипидов, ведущих к регенерации аксонов и синапсов; предотвращать генерацию свободных радикалов и инициацию событий провоспалительного каскада [15]. В свою очередь, натуральные продукты также имеют значительный вклад в лечебные мультимишенные стратегии нейродегенеративных заболеваний [9].

Препараты, ускоряющие и/или увеличивающие синтез структурных фосфолипидов мембран и оказывающие защитное и репаративное действие, широко исследуются в головном мозге [16], однако мало изучены относительно ПН [13, 14, 17]. В то же время тимьян ползучий (*Thymus serpyllum*) проявляет антиоксидантную и антихолинэстеразную активность [20] и осуществляет иммунорегуляторные функции на уровне рецепторов и сигнальных путей иммунокомпетентных клеток [11]. Интересно, что индуцированная травмой активация брадикинина и эндогенных липидов

вызывает сенситизацию полимодальных ноцицепторных нейронов [6], в десенситизации которых критическая роль отводится транзиторным ванилоидным каналам (TRPV1), активатором которых выступает тимол [22].

Целью данного исследования явилось изучение динамики функциональных показателей моторной реиннервации и степени морфологического восстановления поврежденного седалищного нерва (СН) в плацебо-контроле и в условиях системного применения нуклео ЦМФ и водного экстракта тимьяна ползучего.

Материал и методы

Эксперименты проведены на крысах-самцах альбино (250 ± 30 г) в трех группах: подверженные раздавливанию СН (контроль, $n=5$), таковых в условиях применения нуклео ЦМФ ($n=6$) и тимьяна ползучего ($n=6$). Под нембуталовым наркозом (40 мг/кг в/б) посредством сжатия кровоостанавливающим зажимом в положении первого зубца в течение 30 сек производили одностороннее раздавливание СН в верхней трети бедра (4 мм выше трифуркации) с последующим наложением швов на мышечные / кожные ткани и подкожным введением бицилина 3. Препарат нуклео ЦМФ (Ferrer Internacional) (0,94 мг/кг) вводили в/м ежедневно со следующего дня после операции в течение шести дней, а водный раствор спиртового экстракта тимьяна ползучего (14 мг/кг) – в течение трех недель.

Спиртовый экстракт тимьяна ползучего (предоставлен Галстян А.М., кафедра фармакогнозии ЕГМУ им. М. Гераци) растворяли в стерильной дистиллированной воде. Нуклео ЦМФ содержит нуклеотиды: цитидина монофосфат (ЦМФ), уридина трифосфат (УТФ), которые широко используют для лечения заболеваний ЦНС. ЦМФ принимает участие в синтезе комплекса липидов, которые формируют нейрональную мембрану, главным образом сфингомиелин – основной компонент миелиновой оболочки. ЦМФ также является предшественником нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), которые, в свою очередь, являются основными элементами клеточного метаболизма (например, в белковом синтезе) [1].

В данном изучении проведен сравнительный анализ динамики восстановления моторной функции – статический седалищный индекс (Static sciatic index – SSI) с 1-го по 30-й дни после одностороннего раздавливания СН. После ежедневных съемок на цифровой фотокамере снимки переводили на платформу компьютерной графической программы (Adobe Photoshop) и с помощью инструмента «линейка» измеряли параметры лап крысы: размах I-V пальцев (toe-spread – TS) и размах II-IV пальцев (intermediate toe-spread – ITS) здоровой и пораженной сторон (рис. 1, схема лапы) с последующим вычислением средних арифметических каждого параметра для каждой стороны (здоровая конечность служила внутренним контролем). Далее по

специально выработанной формуле (по Bervar M., 2000) вычисляли SSI: SSI = 0 – полноценная моторная функция, SSI = -100 – полное отсутствие двигательной функции.

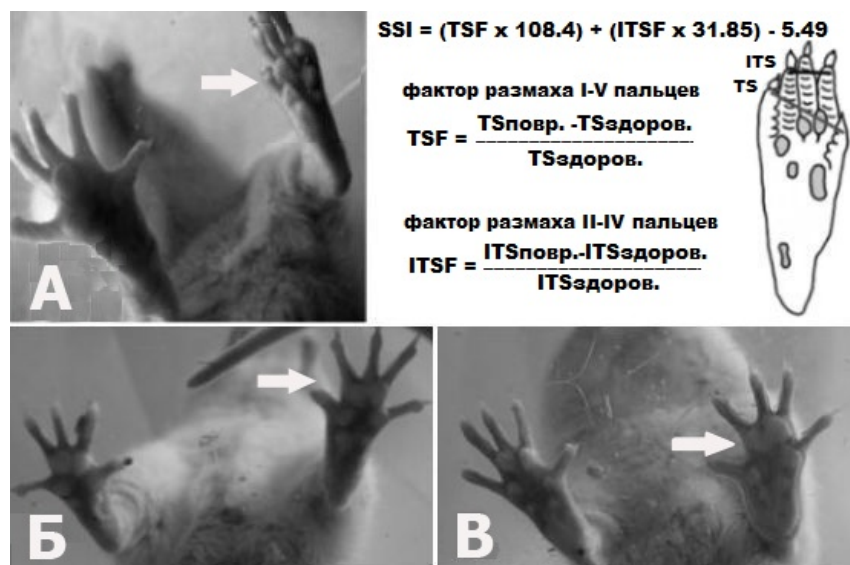


Рис. 1. Показатели статического саделищного индекса задних лап крыс в контроле (А), в группах тимьяна ползучего (Б) и нуклео ЦМФ (В) на 30-й день после раздавливания нерва

По истечении 30 дней в глубоком наркотическом сне (нембутал 50 мг/кг) СН на поврежденной стороне удаляли и помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 3-7 дней для последующего проведения морфогистохимического исследования по методу определения активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [2]. Замороженные продольные срезы толщиной 30-40 мкм погружались в свежеприготовленную инкубационную среду, предназначенную для определения активности КФ, содержащую 20 мл 0,40% раствора уксуснокислого свинца, 5мл 1М ацетатного буфера (рН=5.6) и 5мл 1% раствора β -глицерофосфата натрия. Смесь доводили 3% раствором хлористого кальция до 100 мл. Инкубацию проводили в термостате при 37°C в течение трех-четырех часов. После промывки срезы проявляли в 3% растворе сульфида натрия и помещали в бальзам.

Результаты и обсуждение

В наших экспериментах результаты SSI в динамике от 1 до 30 дней после раздавливания свидетельствуют о тенденции к выравниванию двигательной функции на обеих сторонах во всех экспериментальных

группах (рис. 2). На степень реиннервации и восстановления полноценной моторной функции указывают величины SSI, которые к 30-му дню у крыс контрольной группы в среднем составляли -80, в группе тимьяна ползучего +7, в группе нуклео ЦМФ - 4 ($p < 0.05$) (рис. 2). О более полноценном восстановлении в группах тимьяна ползучего и нуклео ЦМФ по сравнению с контролем указывают и снимки, представленные на рис. 1 (А-В).

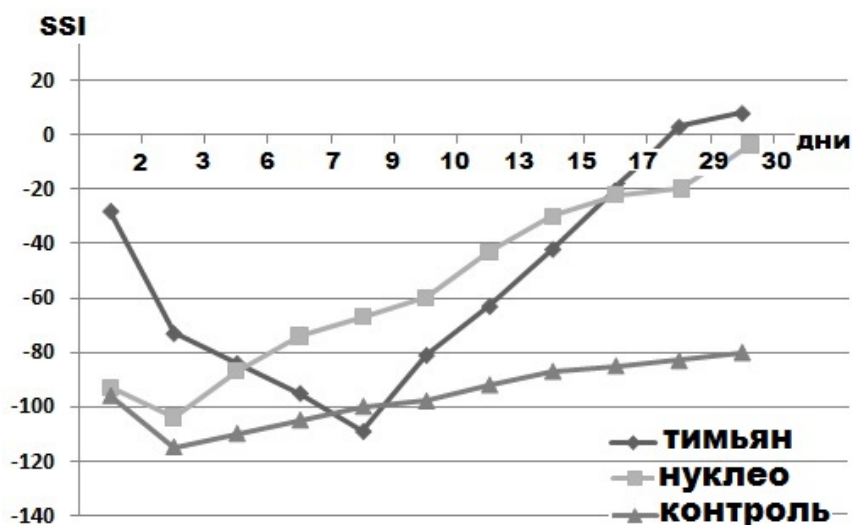


Рис. 2. Показатели статического сидельного индекса задних лап крыс в контроле (А), в группах тимьяна ползучего (Б) и нуклео ЦМФ (В) в динамике от 1 до 30 дней после раздавливания нерва

Согласно результатам морфогистохимических исследований, через 30 дней после раздавливания СН в срединном отделе травмы из проксимального участка исходят обособленные нервные волокна, входящие в участок раздавливания, где интенсивность окрашиваемости нерва (зависящая от активности КФ) частично восстановлена (рис. 3 Б). На срезах нерва животных группы тимьяна ползучего в участке травмы видны светлые расширенные трубочки разного калибра, для которых характерна волнообразность (рис. 3 В, Г), но тонкие нервные волокна имеют прерывистые участки. В отдаленных от места травмы участках сохранена характерная для нерва волнообразная слоистость, хотя местами видны расслоенные участки (рис. 3 В), где прослеживаются пустые разного калибра Шванновские трубки с низкой активностью КФ (рис. 3 В, Г), что свидетельствует об отсутствии соединительной ткани между пучками. На срезах нерва животных группы нуклео ЦМФ (рис. 3 Д, Е) в участке травмы наблюдается тенденция морфологического восстановления: пустых

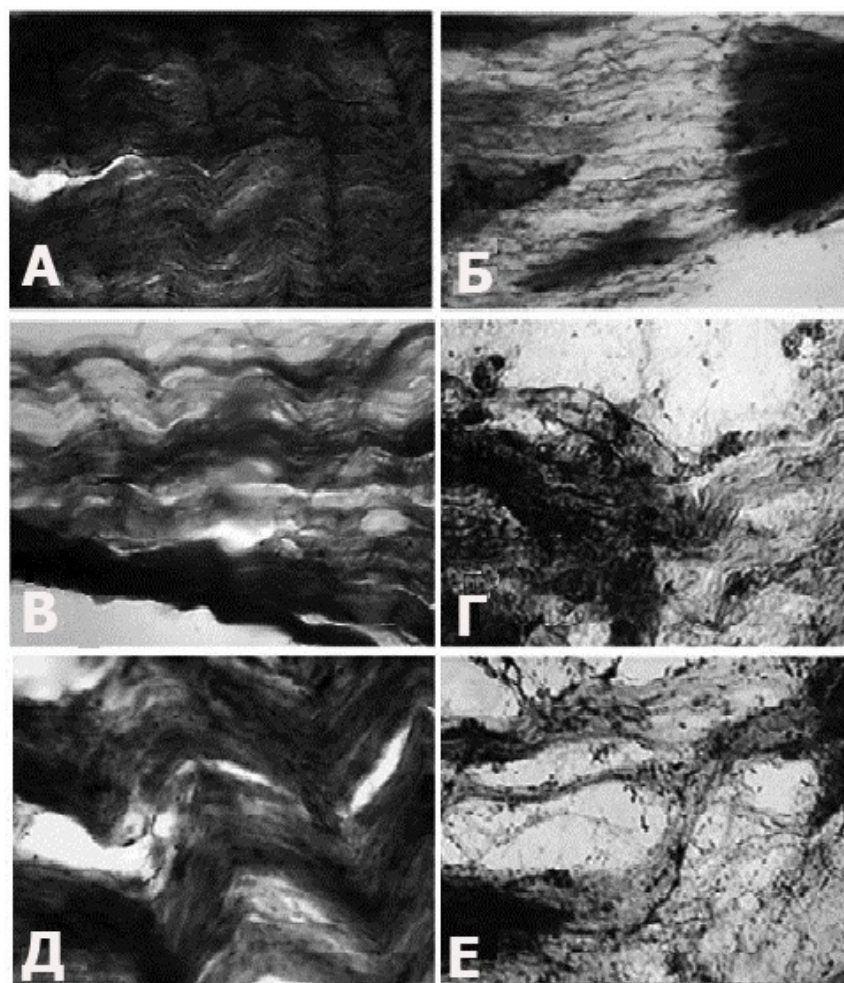


Рис. 3. Продольные срезы седалищного нерва крыс в норме (А) и в участке раздавливания у животных в группах: контроль (Б), тимьяна ползучего (В, Г) и нуклео ЦМФ (Д, Е). Увеличение: 100 (А, В, Д), 160 (Б), 400 (Г, Е)

Шванновских трубок не видно, прослеживаются тонкие миелинизированные волокна, связывающие дистальные и проксимальные отделы травмы, среди которых расположены непрерывно идущие волокна со слабой ферментной активностью (рис. 3 Е); из проксимального отдела отходят миелинизированные нервные волокна, заполняющие участок сдавления (рис. 3 Е). Из дистального отдела также прослеживаются миелинизированные пучки. В отдаленных от места травмы участках сохранена характерная для нерва волнообразная слоистость, хотя местами видны расслоенные набухшие нервные волокна, с разной ферментной активностью (рис. 3 Д). В отличие от интактных животных, у которых волнообразный

слоистый пучок нервных волокон подчеркивается уплощенными ядрами Шванновских клеток (ШК), в серии нуклео ядра ШК округлые (рис.3 Е). Методом выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ показано, что через 35 дней после раздавливания СН отмечается восстановление ферментной активности в экстензорном пучке волокон, а во флексорном пучке – картина умеренной пролиферации ШК и клеток эндоневрия, и даже через 70 дней после раздавливания обнаружены широкие соединительнотканые прослойки между поперечными коллатеральными пучками нервных волокон [10].

Хроническое раздавливание ПН сопровождается Уоллеровской дегенерацией, которая рассматривается как воспалительный ответ на повреждение со специфическими для нервной системы свойствами: аксональная дегенерация, отторжение миелина мембранами ШК и их же пролиферация, фагоцитирование и деградация миелина активированными макрофагами и ШК. Известно, что для улучшения регенерации ПН необходима пролиферация и дифференциация ШК и предполагается, что для обеспечения этих условий необходима фармакологическая протекция в начальной стадии аксонной регенерации. Небольшой обзор современных достижений нейропротекторной терапии обосновывает полученные в данном исследовании данные. Так, показано, что цитиколин (содержит нуклеотиды) восстанавливает моторную функцию пирамидной системы и ее афферентных путей [23]; оказывает благотворное воздействие у пациентов с ишемической зрительной нейропатией [14]; предотвращает снижение активности Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы в митохондриальной и синапсомембранных, возникающее при травматических повреждениях спинного мозга [4]. В исследованиях с оценкой эффектов цитиколина при травматических повреждениях спинного мозга было показано достоверное снижение перекисного окисления липидов и улучшение моторной функции [3]. Цитиколин предотвращает повреждение тканей в острой фазе сдавления спинного мозга [5], а в модели ишемического повреждения спинного мозга – обеспечивает защиту за счет подавления каспазного пути и увеличения уровней антиапоптозных белков [21]. Благоприятные эффекты цитиколина также наблюдались в экспериментальных моделях частичного раздавливания зрительного нерва у крыс [17] и регенерации ПН после хирургической операции [13]. Лишь в единичном изучении показано, что применение пиримидиновых нуклеотидов влияет на синтез нуклеиновой кислоты и миелиновых оболочек СН [18]. В данном изучении нуклео ЦМФ, благодаря интенсивной метаболической активности комплексного воздействия ЦМФ и УТФ, согласно морфогистохимическим данным, очевидно, способствует регенерации миелиновой оболочки, регулируя демиелинизацию при Уоллеровской дегенерации. Для тимьяна ползучего описана антиоксидантная активность метанольной фракции [24], а при острой и хронической боли показан опосредованный опиоидными рецепторами

модуляторный эффект гидроэтанольного экстракта [19]. Ранее нами показано восстановление вызванной активности мотонейронов спинного мозга при стимуляции дистального участка сдавленного СН после применения тимьяна обыкновенного (*Thymus vulgaris*), указывающее на восстановление проведения через участок повреждения и нормальный нейромедиаторный статус аксотомированных мотонейронов [7], а также отсутствие таковых на той же модели без фармакологического воздействия [10].

Поступила 14.02.13

Նուկլեո ՅՄՖ-ի և սողացող ուրցի նյարդապաշտպան արդյունավետության ուսումնասիրությունը նստանյարդի վնասման դեպքում

Լ.Ռ. Գևորգյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Ա.Ա. Սավայան, Մ.Հ. Դանիելյան

Ֆոսֆոլիպիդների նյութափոխանակության փոփոխությունը հանդիսանում է ապոպտոզի ազդանշանային կասկադը հարուցող մեխանիզմներից մեկը: Նուկլեոտիդային թերապիայի արդյունավետությունը նստանյարդի (ՆՆ) վրա բավականաչափ ուսումնասիրված չէ: Միննոյն ժամանակ, սողացող ուրցի (*Thymus serpyllum*) էքստրակտը՝ հանդիսանալով ազատ ռադիկալների ակցեպտոր, ցուցաբերում է իմունակարգավորիչ ֆունկցիա՝ ազդելով իմունային բջիջների ազդանշանային ուղիների վրա: Բացի այդ, բրադիկինինի և էնդոգեն լիպիդների ակտիվացումը՝ վնասվածքով հարուցված, առաջացնում է պոլիմոդալ նոցիցեպտորային նեյրոնների սենսիտիզացիա: Ենթադրվում է սողացող ուրցի նյարդապաշտպան ազդեցությունը ՆՆ դեգեներացիայի ժամանակ: Հետազոտության նպատակն է հանդիսացել նուկլեո ՅՄՖ-ի (պարունակում է նուկլեոտիդներ) և սողացող ուրցի էքստրակտի նյարդապաշտպան ազդեցության համեմատությունը ՆՆ վնասման դեպքում: Փորձերը կատարվել են ալբինո տեսակի արու առնետների վրա ՆՆ ճգման ենթարկված (հսկիչ), ՆՆ ճգմումից հետո միջմկանային ներարկմամբ նուկլեո ՅՄՖ և սողացող ուրց ստացած խմբերում: Ի տարբերություն հսկիչի՝ նուկլեո ՅՄՖ-ի և սողացող ուրցի խմբերում ստացվել են վնասված և ինտակտ վերջույթների շարժողական ֆունկցիայի նույնացման դինամիկայի մասին տվյալներ ՆՆ վնասումից հետո 30 օրում՝ համաձայն ՆՆ ստատիկ ինդեքսի համեմատական վերլուծության: Մորֆոհիստոքիմիական նմուշների վրա նկատելի են բարակ միելինիզացված թելիկներ, որոնք կապում են վնասվածքի ՆՆ հեռադիր և մոտադիր հատվածները: Նուկլեո ՅՄՖ-ի առա-

վել արտահայտված վերականգնող ազդեցությունը պայմանավորված է կառուցվածքային ֆոսֆոլիպիդների սինթեզի ակտիվացմամբ, մինչդեռ սողացող ուրցի էքստրակտը, ըստ երևույթի, կարգավորում է բորբոքման կասկադի գործընթացների հարուցումը:

The study of neuroprotective effectiveness of Nucleo CMF and *Thymus serpyllum* in case of the sciatic nerve injury

L.R. Gevorgyan, V.A. Chavushyan, A.A. Savayan, M.H. Danielyan

One of the mechanisms that initiate signaling cascade of apoptosis is changes of the phospholipids metabolism. There are few studies of the nucleotide therapy effectiveness in treating sciatic nerve (SN). *Thymus serpyllum* (thyme) is a scavenger of free radicals and exerts immunoregulatory functions influencing receptors and signaling pathways of immune cells. Moreover, the injury-induced activation of bradykinin and endogenous lipids causes sensitization of polymodal nociceptor neurons through V channels, which are activated by thymol. It is assumed that *Thymus serpyllum* has a protective effect in case of peripheral nerve degeneration.

The aim of the study was to estimate comparative neuroprotective effectiveness of Nucleo CMF (which contains nucleotides cytidine monophosphate and uridine triphosphate) and extract of *Thymus serpyllum* in compression of the SN. Experiments were carried out on male albino rats in the following groups: subjected to compression SN (control) and those in conditions of injecting Nucleo CMF (0.94 mg/kg) and *Thymus serpyllum* (14 mg/kg), i/m, daily, from the day after injury during six days (Nucleo) and three weeks (*Thymus serpyllum*). A comparative analysis of the dynamics of recovery motor function (static sciatic index) was carried out. Data on the alignment of motor function of damaged and intact limbs in the groups of Nucleo and *Thymus serpyllum* were obtained in contrast to the control during 30 days after SN compression. Thin myelinated fibers, which were traced on morphohistochemical slices, bind distal and proximal parts of injury. Nucleo CMF is more effective therapeutically. This effect is due to its ability to activate the synthesis of membrane phospholipids, while *Thymus serpyllum* prevents the generation of free radicals and regulates initiation of processes of proinflammatory cascade.

Литература

1. Дэвидсон Дж. Биохимия нуклеиновых кислот, пер. с англ. Д.Мещлер, М., 1976.
2. Меликсетян И.Б. Гистохимическое выявление нервных волокон периферической нервной системы. Материалы научной конференции, посвященной 60-летию Института физиологии им.Л.А.Орбели, 2003, с. 112-115.

3. *Cakir E., Usul H., Peksoylu B., et al.* Effects of citicoline on experimental spinal cord injury. *J. Clin. Neurosci.*, 2005, Vol.12, p. 924-7.
4. *Clendenon N.R., Palayoor S.T., Gordon W.A.* Influence of CDP-choline on ATPase activity in acute experimental spinal cord trauma. In: Zappia V., Kennedy E.P., Nilsson B.I., Galletti P., eds. *Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine*. Elsevier Science Publishing, 1985, p. 275-84.
5. *Coskun C., Avci B., Ocak N. et al.* Effect of repeatedly given CDP-choline on cardiovascular and tissue injury in spinal shock conditions: investigation of the acute phase. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2010, Vol. 62, p.497-506.
6. *Di Marzo V., Blumberg P. M., Szallasi A.* Endovanilloid signaling in pain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2002, Vol.12, p. 372-379.
7. *Gevorgyan L.R., Chavushyan V.A., Sargsyan E.D.* The study of neuroprotective effectiveness of *Thymus vulgaris* in compression of the sciatic nerve. «Physiological Mechanisms of Organisms' Functional Regulation» International Jubilee Conference devoted to 130th anniversary of acad. Levon Orbeli, 2012, p. 121-131.
8. *Joo J.H., Jetten A.M.* Molecular mechanisms involved in farnesol-induced apoptosis. *Cancer Lett.*, 2010, Vol.287, p.123-35.
9. *Joyner P. M., Cichewicz R. H.* Bringing natural products into the fold - exploring the therapeutic lead potential of secondary metabolites for the treatment of protein-misfolding-related neurodegenerative diseases. *Nat. Prod. Rep.*, 2011, Vol. 28, p. 26-47.
10. *Minasyan A.L., Aznauryan A.V., Meliksetyan I.B. et al.* Electrophysiological and morpho-histochemical study of the dynamics of degenerative and regenerative processes in flexor and extensor branches of sciatic nerve after the crush. *New Armenian Medical Journal*, 2011, Vol. 5, 2, p.69-78.
11. *Ming-Hua Jiang, Liang Zhu, Jian-Guo Jiang.* Immunoregulatory actions of polysaccharides from Chinese herbal medicine. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2010, Vol. 14, 12, p. 1367-1402.
12. *Moses E.K., Langford C.J., Austin L.* Small molecular weight RNAs altered metabolism in regenerating nerve. *Biochem. Int.*, 1982, vol. 5, p.177-184.
13. *Ozay R., Bekar A., Kocaeli H., et al.* Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg. Neurol.*, 2007, vol.68, p.615-22.
14. *Parisi V., Coppola G., Ziccardi L. et al.* Cytidine-5'-diphospho-choline (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur. J. Neurol.*, 2008, Vol.15, 5, p. 465-474.
15. *Qureshi I., Endres J. R.* Citicoline: A Novel Therapeutic Agent with Neuroprotective, Neuromodulatory, and Neuroregenerative Properties. *Natural Medicine Journal*, 2010, Vol. 2, 6, p. 11-25.
16. *Saver J.L.* Targeting the brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Pharmacotherapy*, 2010, Vol. 30, p. 62-9.
17. *Schuettauf F., Rejdak R., Thaler S. et al.* Citicoline and lithiumrescue retinal ganglion cells following partialoptic nerve crush in the rat. *Exp. Eye. Res.*, 2006, Vol. 83, p.1128-34.
18. *Sjoberg J., Kanje M.* Incorporation of 32P phosphate into nucleotides of the dorsal root ganglia of regenerating rat sciatic nerve. *Brain. Res.*, 1987, Vol. 415, p. 270-274.
19. *Taherian A.A., Babaei M., Vafaei A.A. et al.* Antinociceptive effects of hydroalcoholic extract of *Thymus vulgaris*. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 2009, Vol. 22, 1, p.83-89.
20. *Tavares L., Fortalezas S., Tyagi M., Barata D. et al.* Bioactive compounds from endemic plants of Southwest Portugal: Inhibition of acetylcholinesterase and radical scavenging activities. *Pharmaceutical Biology*, 2011, p. 1-8.
21. *Turkkan A., Alkan T., Goren B. et al.* Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *Acta Neurochir.*, 2010, Vol. 152, p.1033-1042.
22. *Vogt-Eisele A.K., Weber K., Sherkheli M. A. et al.* Monoterpenoid agonists of TRPV3. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, Vol.151, p.530-540.

23. *Yasuhara M., Naito H., Tachibana Y. et al.* An electrophysiological study on the effects of CDP-choline in the central nervous system. In: Novel biochemical, pharmacological and clinical aspects of cytidinediphosphocholine. Amsterdam: Elsevier Science Publishing, 1985, p.259-274.
24. *Zaha A. E., Shakya A. K., Khalaf N.A., Al-Haroon M.* Comparative Antioxidant Activity of Some Edible Plants. Turk. J. Biol., 2008, Vol. 32, p.193-196.

УДК 615.21:612. 824+616.12-008.331+616-092.9

Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ուղեղային արյան շրջանառության վրա

Տ.Ս. Գրիգորյան

*Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ կլինիկական դեղաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Աբովյանի փ., 58*

Բանալի բառեր. ցիտիկոլին, ուղեղային արյան շրջանառության խանգարում, արյան ճնշման փոփոխություն

Չնայած առկա դեղամիջոցների լայն տեսականու, որոնք կիրառվում են ուղեղային արյան շրջանառության (ՈւԱՇ) խանգարումների շտկման համար, ժամանակակից նյարդաբանության հիմնահարցերից է շարունակում մնալ ուղեղի հյուսվածքի արյան մատակարարման դեղաբանական շտկումը, քանի որ նկատվում է նշված ախտահարման աճի միտում: Այսպես, եթե 1990-ական թվականներին ուղեղ-անոթային խանգարումները հանդիսանում էին ընդհանուր մահացության 7-րդ պատճառը, ապա ըստ հաշվարկների 2020թ-ին կգրավեն 3-րդ տեղը, և կդառնան հաշմանդամության հիմնական պատճառներից մեկը [6]:

Ուղեղանոթային ակտիվությամբ օժտված բազմաթիվ դեղերի մեջ իրենց ուրույն տեղն ունեն էնոթգեն ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացությունները և դրանց հիման վրա ստեղծված դեղերը [12]: Այս առումով առանձնակի ուշադրության է արժանանում ցիտիլին-5-դիֆոսֆոխտլին՝ ՑԴՖԽ (ցիտիկոլինը), որն իրենից ներկայացնում է ցիտիլինի և խոլինի բարդ էսթեր [9]:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ցիտիկոլինի ուղեղի արյան շրջանառության վրա ցուցաբերած էֆեկտների հետազոտման համար:

Ցիտիկոլինը օրգանիզմում, հիդրոլիզի ենթարկվելով, առաջացնում է ցիտիլին և խոլին, որոնք, չնայած իրենց լիցքի, հատուկ փոխադրիչների միջոցով հեշտությամբ թափանցում են գլխուղեղ ընդուսպ մինչև նեյրոններ [1]: Առաջացած խոլինը ելանյութ է հանդիսանում ացետիլխոլինի սինթեզի համար, որը նպաստում է մուսկարինային ընկալիչների ակտիվացմանը կենտրոնական նյարդային համակարգում [3]: Պարզաբանված է, որ ցիտիկոլինի ազդեցությամբ ուղեղի

հյուսվածքներում նկատվում է բիոգեն ամինների, ինչպես նաև նեյրո-ակտիվ ամինաթթուների պարունակության մեծացում [5,13,15]: Բացի այդ, ցիտիկոլինը խթանում է բջջի էներգետիկ փոխանակությունը, վերականգնելով ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների ժամանակ նկատվող խաթարված միտոքոնդրիալ Na/K ԱԵՖ-ազի ակտիվությունը: Ավելին, ցիտիկոլինը կանխում է կարդիոլիպինի (միտոքոնդրիալ թաղանթի գլխավոր կոմպոնենտներից մեկի) և սֆինգոլիպինի (բջջաթաղանթի ֆունկցիոնալ ակտիվ ֆոսֆոլիպիդի) քանակների փոփոխությունը և ընկճում է ճարպերի պերօքսիդացումը:

Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտությունը կատարվել է 180-200 գ զանգվածով ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետների վրա: Բոլոր կենդանիները պահվել են լաբորտոր վիվարիումի պայմաններում: Ընդհանուր անզգայացումը իրականացվել է նեմբուտալի ներորովայնային (ն/ո) ներարկումով (40մգ/կգ հաշվարկով): Աջ կարոտիայան զարկերակի կապումը (ԱԿԶԿ) կատարվել է N 6-0 նեյլոնե մետաքսե թելի միջոցով (Surgical Specialties Co., Reading, PA, USA) [8,14]: Աջ կիսագնդի տեղային ուղեղային արյունահոսքը (ՏՈԻԱՀ) չափելու համար կիրառվել է Laser-Doppler-Flowmeter (LDF) սարքը (Transonic System Inc. BLF-21, USA) [10]: ԱԿԶԿ-ից հետո առնետները ֆիքսվել են ստերեոտաքսիկ սարքավորման միջոցով (Stoelting, wood dale, IL, USA): Առնետները ֆիքսելուց հետո իրականացվել է 4.5x6մմ չափսի զանգոսկրահատում բարձր արագությամբ հորատման մեքենայի օգնությամբ (OP_Microscope, Zeiss, Wetzler, Germany): LDF սարքը կցված է գրանցող սարքին, որը գրաֆիկորեն պատկերում է արյունահոսքի ցուցանիշի փոփոխությունները [11]:

Որպես ՏՈԻԱՀ-ի ելակետային արժեք ընդունվել է այն ցուցանիշը, որը գրանցվել էր նախքան ԱԿԶԿ-ը, որից հետո ն/ո ներարկվել է պատրաստուկը (12,5մգ/կգ դեղաչափով): Ցիտիկոլինի ներարկումից հետո մոնիտորինգը շարունակվել է առաջիկա 60ր-երի ընթացքում:

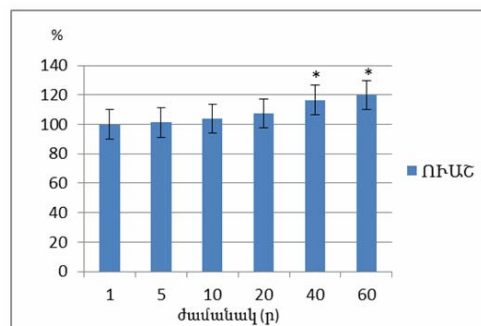
Հետազոտության ընթացքում նաև չափվել է առնետների արյան սիստոլիկ ճնշումը (ԱՍՃ), արյան դիաստոլիկ ճնշումը (ԱԴՃ) և արյան միջին ճնշումը (ԱՄՃ): Վերջիններս չափելու համար կիրառվել է ճնշման չափման Tail-Cuff եղանակը [12]: Այս եղանակը տարբերվում է մյուսներից իր բարձր զգայունությամբ օժտված սրտի հաճախականությունը (ՍՀ) գրանցող ցուցիչի և արյան միջին ճնշումը (ԱՄՃ) չափելու հնարավորության շնորհիվ: Կենդանիների արյան ճնշումը և ՍՀ-ը չափվել են նորմալում և դեղի ն/ո ներարկումից հետո 60ր-երի ընթացքում առանց ընդհանուր անզգայացման: Հարկ է նշել, որ ճնշման

չափիչ սարքը միացված է ջերմակարգավորիչին [4]: Նախքան արդյունքների գրանցումը կենդանիները նախօրոք ադապտացվել են վերոնշյալ պայմաններին:

Հաշվարկները կատարվել են Microsoft excel 2010 ծրագրի միջոցով: Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակումը իրականացվել է ըստ ANOVA միագործոն դիսպերսված անալիտիկ մեթոդի [2] : Ստացված արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Ստյուդենտի t-չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկում

Ինչպես վկայում են կատարված փորձերի արդյունքները, ցիտիկոլինը օժտված է ուղեղային արյան շրջանառությունը խթանելու հատկությամբ: Այսպես դեղի ներմուծումից արդեն իսկ 5 րոպե անց նկատվում է տեղային արյունահոսքի (ՏՈԻԱՀ) աճ, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում ներմուծման 40-րդ րոպեին (16,6%), պահպանվելով գրեթե նույն մակարդակի վրա ավելի քան 90 րոպեների ընթացքում (նկ. 1):



Նկար 1. Ցիտիկոլինի ազդեցությունը ՌԻԱՀ վրա, (n=6), $M \pm SD$, *-p<0,05

Ցիտիկոլինի ազդեցության ուսումնասիրությունը ուղեղի ՌԻԱՀ վրա, վերջինիս խանգարման պայմաններում, ցույց տվեց, որ դեղի ազդեցությունը տվյալ դեպքում ավելի արտահայտված է (նկ. 2): Տվյալների վիճակագրական մշակումը ցույց տվեց, որ ԱԿԶԿ հետևանքով գրանցվել է ուղեղի կեղևի արյունահոսքի նվազում 23,7%-ով (p<0,05): Ցիտիկոլինի ն/ո ներմուծումից հետո նկատվում է արյունահոսքի խթանում, որի աճը 5, 10, 20, 40 և 60-րդ րոպեներում

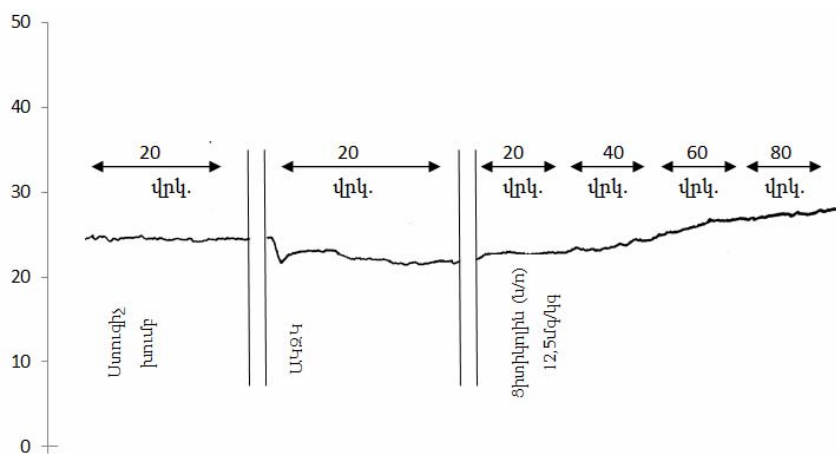
ԱԿԶԿ համեմատ կազմում է 7,5, 10,2, 17,8, 32,4 և 34,5% համապատասխանաբար (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ՈւԱՇ վրա, $*-p<0,05$

ՈւԱՇ, %	Ստուգիչ խումբ	ԱԿԶԿ	Ցիտիկոլին (ն/ն, 12,5մգ/կգ)				
			5 ր անց	10 ր անց	20 ր անց	40 ր անց	60 ր անց
	100	76,3±9,4*	82±11,4	84,1±12,3	89,9±12,2*	101,0±15,3*	102,6±14,1*

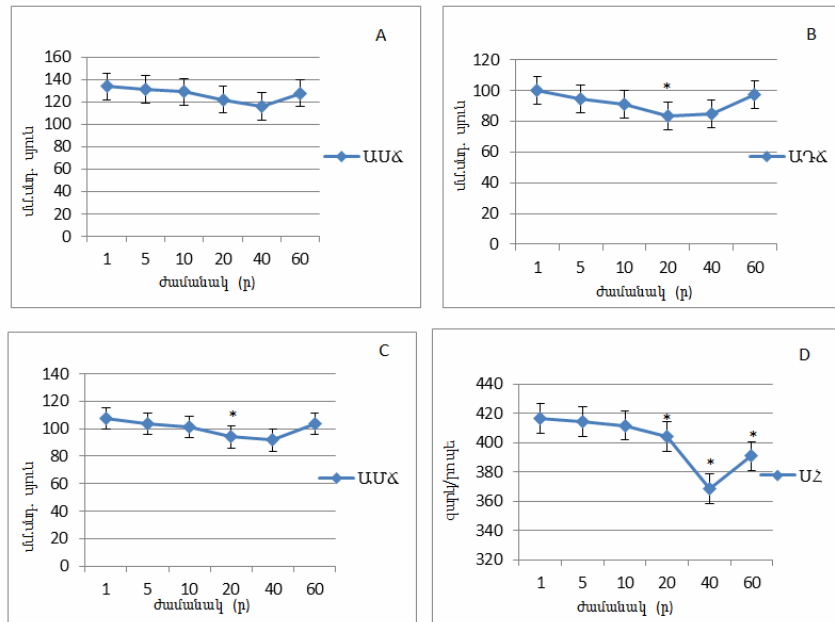
Այսպիսով, ինչպես վկայում են վերը բերված արդյունքները, ցիտիկոլինի կիրառումը՝ կենդանիների ԱԿԶԿ հետևանքով զարգացող ուղեղի արյունահոսքի խաթարման պայմաններում, նպաստում է արյան մատակարարման վերականգնմանը ընդհուպ մինչև ելակետային արժեքի:



Նկար 2. Առնետի ՏՈՒԱՀ-ը ԱԿԶԿ և ցիտիկոլինի ն/ն ներարկման պայմաններում

Հատկանշական է, որ ցիտիկոլինի ազդեցությունը ՈւԱՇ վրա ընթանում է առանց համակարգային ճնշման որևէ զգալի փոփոխության: Ինչպես վկայում են նկ. 3-ում բերված տվյալները, դեղի ներմուծումը չի ուղեկցվում ԱՍՃ, ԱԴՃ, ԱՄՃ և ՍՀ-ի առանձնակի շե-

դումներով, որոնց փոփոխությունները նորմայի համեմատ կրում են աննշան և հիմնականում վիճակագրորեն ոչ հավաստի բնույթ:



Նկար 3. Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ԱՍՀ(А), ԱԴՀ(В), ԱՍՀ(С) և ՍՀ(D) վրա միանվագ ներմուծումից հետո, (n=10), *-p<0,05

Ամփոփելով փորձերի արդյունքում ստացված տվյալները՝ կարելի է եզրահանգել, որ ցիտիկոլին-5-դիֆոսֆոխոլինը (ցիտիկոլին) բարելավում է ուղեղային արյան շրջանառությունը, հատկապես վերջինիս խաթարման պայմաններում, ընդ որում՝ առանց համակարգային արյան ճնշման վրա ազդեցության: Ստացված տվյալները ապացուցողական հիմք են հանդիսանում ցիտիկոլինի կիրառման համար ուղեղային արյան շրջանառության խանգարման ժամանակ:

Поступила 15.04.13

Влияние цитиколина на кровоснабжение мозговой ткани у крыс

Т.С. Григорян

Полученные результаты свидетельствуют о том, что цитиколин обладает способностью улучшать нарушенный церебральный кровоток.

Способность препарата стимулировать кровоснабжение мозговой ткани в условиях нарушений, вызванных односторонней окклюзией сонной артерии, проявляется без существенных изменений со стороны системного артериального давления. Таким образом, полученные результаты являются доказательной основой для применения цитиколина как средства для коррекции проходящих нарушений кровоснабжения мозга.

Influence of citicoline on cerebral circulation in rats

T.S. Grigoryan

The obtained data have shown that administration of citicoline improves cerebral blood flow in its disturbed conditions caused by carotid artery occlusion without any changes of arterial blood pressure. Thus, the presented results could serve as an evidence-based data for citicoline as an agent for correction of transient cerebral blood flow disorders.

Գրականություն

1. *Ричард Дж. Вуртман* Методы и результаты исследований в экспериментальной и клинической фармакологии, 1995, т. 17, доп. 1.
2. Analyzing ANOVA Designs. Biometrics Information Handbook 5, 1995, 07, p. 9.
3. *Antoni D., Julio S., J.* of the American Heart Association. Stroke, Citicoline Preclinical and Clinical Update 2009-2010, 2011;42:S36-S39.
4. *Bunag R.D. J.* Validation in awake rats of a tail-cuff method for measuring systolic pressure, Appl., Physiol., 1973;vol. 34, p. 279-282.
5. *Cansev M., Ilcol Y.O., Yilmaz M.S.* Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. Autonomic and Autacoid Pharmacology, 2008;28:41-58.
6. *Darwin R. L.* Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases: A Global Challenge, 2011;12-15.
7. *Daugherty A., Rateri G., Hong L. et al.* J. Vis. Exp. Measuring blood pressure in mice using volume pressure, recording a tail-cuff method, 2009;15;(27). pii: 1291.doi: 10.3791/1291.
8. *Galoian K., Scully S., Galoyan A.* Muc-oncogene inactivating effect of prolyne-Rich polypeptides (PRP-1) in the Human Chondrosarcoma JJ 012 cells. Neurochem. Res., 2009; vol. 34, p. 379-385.
9. *Jose A., Gustavo C.* Citicoline in Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia After Stroke, J. of American Heart Association, 2010;42:S40-S43.
10. *Kurtz T.W., Griffin K.A., Bidani A.K. et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association council on high blood pressure research: Hypertension, 2005;vol. 45, p. 299-310.
11. *Li Y., Lu Z., Keogh C.L. et al.* Erythropoietin-induced neurovascular protection, angiogenesis, and cerebral flow restoration after focal ischemia in mice. J. Cereb. Blood. Flow Metab., 2007, vol. 27 (5); p. 1043-1054.
12. *Nicholas T.Z., Michael H.L. and Makato N.* Neurotransmitters and the Normal and Ischemic Cerebral Circulation, N. Engl. J. Med., 1975, vol. 293, p.812-816.

13. *Olivia H., Maria A.M., Antonio C. et al.* Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiology of Disease*, 2005;18;336–345.
14. *Rand R.P., Burton A.C., Ing T.* The tail of the rat in temperature regulation and acclimatization. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1963; vol. 43, p. 257-267.
15. *Rosa Gimenez, Josep Raich and Juan Aguilar* Changes in brain striatum dopamine and acetylcholine receptors induced by chronic CDP-choline treatment of aging mice. *Br. J. Pharmacol.*, 1991;104:575-578.

УДК 616.9-036.22

Տուլարեմիայի էպիզոոտիկ-համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Շիրակի մարզում 1996-2012թթ.

Ա.Ա. Անդրյան

*ՀՀ ԱՆ ՊՀՀ տեսչության «Շիրակի մարզի փորձագիտական կենտրոն»
ՊՈԱԿ, հանրային առողջության բաժին,
ք. Գյումրի, Շիրակացու փ., 64*

Բանալի բառեր. տուլարեմիա, էպիզոոտիա, Գյումրիի մեզոջախ, ռիսկի տարածք, աշխարհագրական տեղեկատվական համակարգ, քարտեզագրում

Տուլարեմիան զոոնոզ, բնական օջախային, բազմազան կլինիկական դրսևորմամբ հիվանդություն է՝ կախված օրգանիզմ հարուցչի մուտքի դռներից և վիրուլենտությունից: Մարդիկ հիվանդանում են մեծամասամբ գյուղական վայրերում՝ կապված բնական օջախայնության հետ: Տուլարեմիան երբեմն արտահայտվում է բնկումների ձևով [1]:

Տուլարեմիա արձանագրվում է ամենուր՝ Հյուսիսային Ամերիկայում, Ճապոնիայում, Եվրոպական տարբեր երկրներում, Ասիայում և Աֆրիկայում: Հիվանդությունը գերազանցապես տարածված է Հյուսիսային կիսագնդի Բարեխառն կլիմայական գոտու լանդշաֆտներում: Ռուսաստանի դաշնությունում տուլարեմիա առաջին անգամ արձանագրվել է 1921թ.: Տնտեսությանը և անասնապահությանը տուլարեմիայի հասցրած վնասը ընդհանուր առմամբ մեծ չէ, քանի որ գյուղատնտեսական կենդանիների մոտ հիվանդության կլինիկական արտահայտությունը հազվադեպ է հանդիպում: Մակայն մեծ ծախսեր են պահանջվում հակատուլարեմիային միջոցառումների համար [5]:

Տուլարեմիայի բնական օջախայնությունը հաստատված է նաև Հայաստանի Հանրապետության տարածքում (մոտ 90%): Հայաստանի տարածքում վարակի աղբյուրը, հիմնականում, սովորական դաշտամկներն ու ջրային առնետներն են: Վարակը հիվանդ կենդանուց առողջ կենդանուն կամ մարդուն փոխանցվում է ավելի քան 55 տեսակի արյունածուծ հողվածոտանիների միջոցով, որոնցից համաճարակաբա-

նական մեծ նշանակություն ունեն իքսոդային տզերը [1]: ՀՀ-ում անցած տարիների ընթացքում արձանագրվել են տուլարեմիայով հիվանդացման եզակի դեպքեր, բացառությամբ 2003թ., երբ Կոտայքի մարզի Ֆանտան գյուղում արձանագրվեց տուլարեմիայի ջրային բռնկում՝ 151 դեպքով, կապված վարակված կրծողների արտաթորանքներով և դիակներով ախտոտված խմելու ջրի օգտագործման հետ [3]:

Աշխատանքի նպատակն է. գնահատել տուլարեմիայի առաջացման ռիսկը՝ աշխարհագրական տեղեկատվական համակարգչային ծրագրի կիրառմամբ քարտեզագրել ռիսկի տարածքները:

Նյութը և մեթոդները

Մեր կողմից իրականացվել է 1996-2012թթ. ժամանակահատվածում Շիրակի մարզում տուլարեմիայով հիվանդացման դեպքերի ընթացիկ և հետահայաց համաճարակաբանական վերլուծություն: Կիրառվել են աշխարհագրական տեղեկատվական համակարգի ArcView GIS 10.0 և Qyantum GIS համակարգչային ծրագրերի տարբերակները [2,7]:

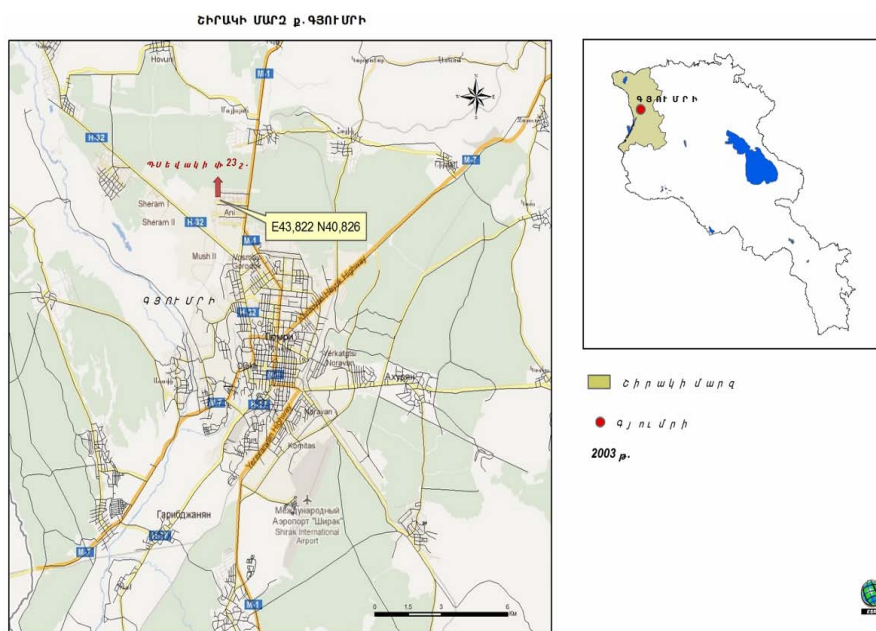
Գյումրիի մեզօջախում տուլարեմիայի տասնվեցամյա էպիզոտիկաների հաճախականության ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տվել բացահայտել տարածքի ռիսկայնությունը և աշխարհագրական տեղեկատվական համակարգի համակարգչային ծրագրի կիրառմամբ քարտեզագրվել է արձանագրված դեպքերն ու էպիզոտիկ իրավիճակները, ինչը շատ կարևոր է ժամանակին կանխարգելիչ միջոցառումներ իրականացնելու, հիվանդության նկատմամբ հսկողությունը ուժեղացնելու և հիվանդությունը ակտիվ հայտնաբերելու առումով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Շիրակի մարզում 1996-2012թթ. ընթացքում, մարդկանց շրջանում արձանագրվել են տուլարեմիայի հիվանդացման երկու դեպք՝ 2003թ. և 2007թ. համապատասխանաբար, Գյումրի քաղաքում և Ամասիայի տարածաշրջանի Ջրածոր գյուղում: Տասնվեցամյա ընթացաշարժում՝ 1996-2012թթ. ժամանակահատվածներում, տուլարեմիայի այլ դեպքեր չեն արձանագրվել:

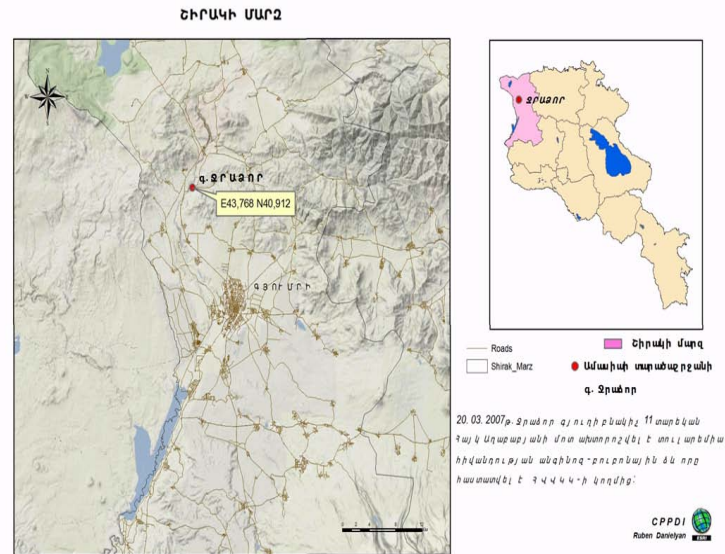
Տուլարեմիայով հիվանդացման առաջին դեպքը տեղի է ունեցել Գյումրի քաղաքի Անի թաղամասում, 2003թ-ի հուլիս-օգոստոս ամիսներին, հավանական աղբյուրը վարակված կամ վարակակիր կրծող-

ներն են, հավանական փոխանցման գործոնը ջրային՝ վարակված կրծողների արտաթորանքներով և դիակներով ախտոտված ջրամբարի ջրի կլման հետևանք է, ուղին՝ կրծողների հետ անուղակի շփումը (Գյումրիի մեզոօջախը համարվում է Ժանտախտի, տուլարեմիայի և այլ հատուկ վտանգավոր վարակների ակտիվ բնական օջախ): Դեպքը դասակարգվել է լաբորատոր հաստատված տուլարեմիայի դեպք՝ անգինոզ-բուբոնային կլինիկական ձևով ընթացող [քարտեզ 1]:



Քարտեզ 1. Տուլարեմիայի դեպք Գյումրիում 2003թ.

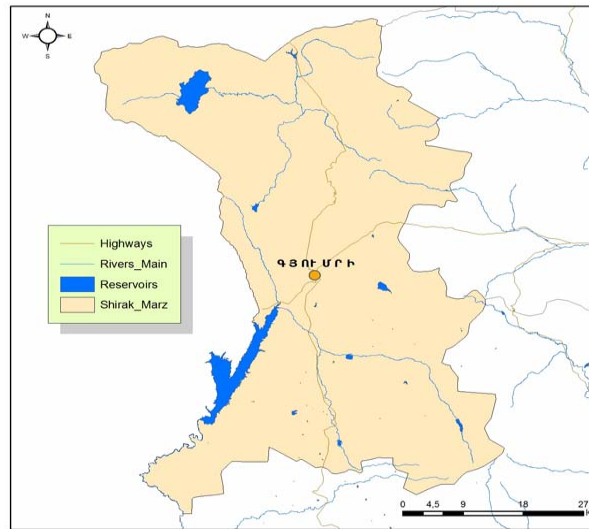
Տուլարեմիայով հիվանդացման երկրորդ դեպքը տեղի է ունեցել հիվանդի բնակավայրում՝ Ամասիայի տարածաշրջանի Ջրածոր գյուղահամայնքում (Ամասիայի տարածաշրջանը մտնում է Գյումրիի մեզոօջախի տարածք, որտեղ կան բոլոր նպաստավոր պայմանները հիվանդության հիմնական կրողի և հիմնական փոխանցողի գոյատևման և բազմացման համար), վարակի հավանական աղբյուրը՝ վարակված կամ վարակակիր կրծողներն են, հավանական փոխանցման գործոնը սննդային է՝ վարակված կրծողների արտաթորանքներով ախտոտված բանջարեղենն ու պանիրը, ուղին՝ կրծողների հետ անուղակի շփումը: Դեպքը դասակարգվել է լաբորատոր հաստատված տուլարեմիայի դեպք՝ անգինոզ-բուբոնային կլինիկական ձև [քարտեզ 2]:



Քարտեզ 2. Տուլարեմիայի դեպք Գյումրիում 2007թ.

Շիրակի մարզը մտնում է Անդրկովկասյան բարձր լեռնային ժանտախտի, տուլարեմիայի և այլ հատուկ վտանգավոր վարակների ակտիվ բնական օջախների աշխարհագրության մեջ: Գյումրիի մեզոօջախը զբաղեցնում է Անդրկովկասյան բարձր լեռնային օջախի հյուսիս-արևմտյան բարձրավանդակը: Գյումրիի մեզոօջախի աշխարհագրական դիրքը, բնակչության և պայմաններն ու առանձնահատուկ լանդշաֆտային տիպը ստեղծում են նպաստավոր պայմաններ կրծողների՝ սովորական դաշտամկան և հիմնական փոխանցողի՝ իքսոդային տզերի գոյատևման և բազմացման համար: ՀՀ-ի տարածքում առկա 327 տեսակի կրծողներից ավելի քան 17 տեսակը հանդիպում է Գյումրիի մեզոօջախի տարածքում, այս կրծողների էկոլոգիայի հետ կապված մոտ 20 տեսակի իքսոդային և 40-ից ավելի գամազային տիզ և ավելի քան 42 տեսակի լու: Սովորական դաշտամուկը համարվում է Անդրկովկասյան բարձր լեռնային օջախի, նաև Գյումրիի մեզոօջախի ժանտախտի, տուլարեմիայի հիմնական կրողը, իսկ տարածքը հատուկ վտանգավոր վարակների առումով պատկանում է ակտիվ օջախների շարքին: Շիրակի մարզը այս առումով համարվում է ռիսկային տարածք, քանի որ էպիզոոտիաների հաճախականությունը բարձր է: Մեզոօջախում հիմնական կրողի՝ սովորական դաշտամկան խտությունը վերջին հինգ տարիների ընթացքում տատանվել է 12-317 կրծող՝ 1 հեկտարում, իսկ հիմնական փոխանցողի խտությունը՝ 17-

130 նմուշ արյունածուծ հողվածոտանի՝ 1 հեկտարում: 1980-ական թվականներից մինչև 2002թ.-ը հիմնական կրողներից և փոխանցողների կենսաբանական հետազոտության արդյունքում անջատված կուլտուրաների թիվը տատանվել է 27-195-ի սահմանում, սակայն ընդհանուր առմամբ ունեցել է նվազման միտում: 1990թ.-ից կուլտուրաների թվի կտրուկ նվազումը պայմանավորված է եղել նաև բնական օջախներում հետազոտությունների թվի նվազմամբ՝ պայմանավորված ողջ հանրապետությունում հետերկրաշարժյան ժամանակաշրջանի սոցիալ-տնտեսական ծանր իրավիճակով: Այդ ընթացքում միաժամանակ նվազել էին կրծողների դեմ պայքարի միջոցառումները, որը կրկնակի մեծացրել էր բնական օջախներում էպիզոոտիաների հնարավոր ռիսկը: Այժմ Գյումրիի մեզոօջախում վարակի առավել բարձր ռիսկի տարածքում բնակվող 16850 անձից 3300-ը կազմում է բարձր ռիսկի քանակակազմը, ովքեր հիմնականում գյուղաբնակներ են [քարտեզ 3]:



Քարտեզ 3. Անդրկովկասյան բարձր լեռնային օջախի Գյումրիի մեզոօջախի Շիրակի մարզի տարածք

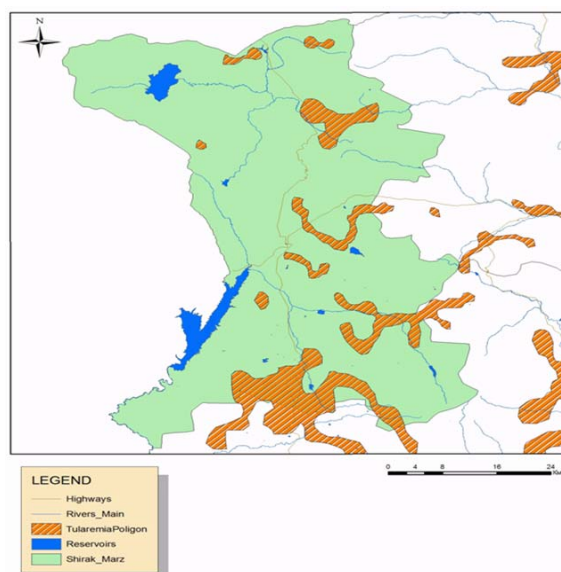
Գյումրիի մեզոօջախի տուլարեմիայի բնական օջախներում համաճարակաբանական և էպիզոոտիկ իրավիճակը վերահսկելի է, այստեղ վերջին անգամ տուլարեմիայի էպիզոոտիա արձանագրվել է 1989թ.-ին՝ Շիրակի մարզի Ախուրյանի, Արթիկի, Աշոցքի և Ամասիայի տարածաշրջաններում [քարտեզ 4], իսկ տուլարեմիայով մարդու

A map of Armenia divided into its administrative regions. The regions are labeled in Armenian: Gegharkunik (Գեղարքունի), Tavarushen (Տավուշ), Yerevan (Երևան), Aragatsotn (Արագածոտն), Tavush (Տավուս), Gegharkunik (Գեղարքունի), Araks (Արաքս), Gegharkunik (Գեղարքունի), Gegharkunik (Գեղարքունի), Gegharkunik (Գեղարքունի), Gegharkunik (Գեղարքունի). Major cities like Yerevan, Gyumri, Vanadzor, and others are marked with dots. The map shows the geographical distribution of these regions and their capital cities.

Տուլարեմիայի վերջին և միակ բռնկումը գրանցվել է 1954թ.-ին Գյումրիի (նախկին Լենինական քաղաքի) մսի կոմբինատում՝ Թուրքիայից բերված խոշոր եղջերավոր անասունների վրա գտնվող վարակված տզերից տուլարեմիայով հիվանդացել են 270 աշխատողներ: Ամբողջ Շիրակի մարզը ակտիվ բնական օջախ է (ՀՀ-ի 90% տուլարեմիայի առումով համարվում է անապահով), վերջին 15 տարիների ընթացքում ՀՎՎԿԿ ՓԲԸ -ի կողմից պարբերաբար ներկայացվել է տեղեկատվություն արձանագրված էպիզոոտիաների վերաբերյալ, այս կապակցությամբ մարզում ուժեղացվել է հսկողությունը հատուկ վտանգավոր վարակների առումով: Հատուկ վտանգավոր վարակների առաջացման ռիսկը գնահատելու նպատակով, ելնելով էպիզոոտոլոգիական տեղեկատվական տվյալներից, մեր կողմից կազմվել են էպիզոոտիկ ռիսկի տարածքներ՝ ըստ հիմնական կրողի տարածվածության և խտության և փոխանցողի բաշխվածության արեաների [քարտեզ 5]:

Կրթողներով և տգերով վարակվածության և բարձր խտության առաջին կարգի կամ բարձր ռիսկի տարածքներ են գնահատվել Գյումրի քաղաքի հյուսիս-արևմտյան հատվածը, Աշոցքի տարածաշրջանի Աշոցք, Վարդաղբյուր, Մ. Մեղասար, Բավրա, Ամասիայի տարածաշրջանի Ջրածոր, Պաղակն, Շաղիկ, Ախուրյանի տարածաշրջանի Հա-

ցիկ, Ջրածոր գյուղահամայնքները, Արթիկ քաղաքի արևմտյան հատվածը, Հոռոմ, Մանթաշ գյուղահամայնքները, Անիի տարածաշրջանի Մարալիկ քաղաքի հյուսիսային շրջանը, Իսահակյան, Բագրավան, Լանջիկ, Քարաբերդ գյուղերում: Երկրորդ կարգի էպիզոոտիկ կամ միջին ռիսկայնության տարածքներ են գնահատվել նշված բնակավայրերի հարակից 10 կմ շրջագծով տարածքները՝ ըստ միգրացիոն առավել զոնաների: Մյուս բոլոր չընդգրկված համայնքային տարածքները համարվում են երրորդ կարգի կամ թույլ ռիսկայնությամբ տարածքներ:



Քարտեզ 5. Տուլարեմիայի էպիզոոտիկ արձանագրված տարածքները Շիրակի մարզում

Այսպիսով, Շիրակի մարզը տուլարեմիայի առումով ռիսկային տարածք է: Էպիզոոտիկ օջախում մարդկանց հիվանդանալու ռիսկը փոքրացնելու համար, հակաէպիզոոտիկ միջոցառումներ իրականացնելուց բացի կանխարգելման միջոցառումները նախատեսում են օջախի էպիզոոտ-համաճարակաբանական հետազոտություն, հիվանդների ժամանակին հայտնաբերման, հոսպիտալացման և շարունակական հսկողության կարգի, իմունականիսարգելման, հակատուլարեմիային անընկալունակության կարգավիճակի նկատմամբ հսկողության ուժեղացում և առկա տեղեկատվության բազմագործառության վերլուծություն՝ ժամանակակից տեղեկատվական տեխնոլոգիաների

կիրառմամբ, բնակչությանը վարակի և նրա դեմ կանխարգելման միջոցառումների մասին իրազեկում:

Տվյալների աշխարհագրական տարածվածության քարտեզագրումը իրավիճակային վերլուծության լավագույն արտահայտություններից է: Հակահամաճարակային միջոցառումների նպատակաուղղված կազմակերպման արդյունքում, հնարավոր է խուսափել համաճարակային բարդություններից: Նոր մեթոդները և մոդելները կատարելագործում են համաճարակաբանական հսկողության համակարգը: Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վերլուծել համաճարակային գործընթացը՝ հաշվի առնելով վարակիչ հիվանդությունների էթիոլոգիական առանձնահատկությունները: Համաճարակների հետևանքների վերացման ամենակարևոր գործոններից է համաճարակային իրավիճակի վաղաժամ կանխատեսումը և կանխարգելիչ միջոցառումների վաղորոք կազմակերպումը:

Поступила 27.03.13

Эпизоото-эпидемиологические особенности туляремии в Ширакском марзе за 1996-2012гг.

А.А. Андриян

С целью оценки риска возникновения туляремии с применением компьютерной географической информационной программы и картографирования зон риска проведен текущий и ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости туляремией в Ширакской области за 1996-2012гг. Применены Arc View GIS 10,0 и Quantum GIS компьютерные программы.

Исходя из эпизоотологических данных, нами составлены территории эпизоотического риска по ареалу распространенности и численности основного носителя и распространенности переносчика.

Epizootic and epidemiological features of tularemia for the period 1996-2012 in Shirak region

A.A. Andryan

To form the areas of epizootic risk according to the prevalence and density of main carrier and distribution areas of the transmitter, for the assessment of the risk of special dangerous infections occurrence, we have made current and retrospective epidemiological analysis of the incidence of tularemia

during 1996-2012 in Shirak region using geographical information program system's Arc View GIS 10.0 and Qvantum GIS computer options .

We have formed areas of epizootic risk taking into account epizootical informational data, to assess the occurrence risk of special dangerous infections according to the prevalence and density of the main bearer and distribution of the transmitter.

Գրականություն

1. *Դավիդյանց Վ.Ա.* Վարակիչ հիվանդությունների համաճարակաբանական հսկողության ազգային չափորոշիչները (Վ. Ա. Դավիդյանցի խմբագրությամբ): Երևան, 2005:
2. *Դավիդյանց Վ.Ա., Անդրյան Ա.Ա., Անդրյան Վ.Ե.* Arc View GIS համակարգչային ծրագրի կիրառումը համաճարակաբանական գործառնություններում: Ուսումնամեթոդական ձեռնարկ, Երևան, 2007:
3. *Նազարյան Ա.Վ.* Արտակարգ իրավիճակների ժամանակ ավտոմատացված տեղեկատվական համակարգի և համակարգչային տվյալների բազայի վերաբերյալ: «Վարակիչ հիվանդությունների համաճարակաբանության արդիական հարցերը» գիտ. կոնֆ. նյութեր, Երևան, 2003, էջ 114-115:
4. *Հայրապետյան Ա.Օ.* Մահմանների անվտանգության ապահովման տեսակետից Հայաստանի հարակից պետությունների համաճարակաբանական աշխարհագրության ուսումնասիրության հարցի շուրջ: «Վարակիչ հիվանդությունների համաճարակաբանության արդիական հարցերը» գիտ. կոնֆ. նյութեր, Երևան, 2003, էջ 16-17:
5. *Бессарабов Б.Ф., Воронин А.А.* (под ред. А. А. Сидорчука). Инфекционные болезни животных. М., 2007.
6. *Гавериш В.Г.* Справочник ветеринарного врача, 4 изд. Ростов-на-Дону, 2003.
7. *Bregvadze T.Z., Tabagai S.I.* Geographic international systems for Public Health and Epidemiology. CDC. Morbid. Mortal. Wkly Rep., 2001, Vol. 48, 44, p.1009-1012.

Клиническая медицина

УДК 616-089:617.5

Хирургическое лечение тромбозов и ложных аневризм аллопротезов после первичных реконструктивных операций

А.С. Саркисян

*Кафедра сердечно-сосудистой хирургии ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: атеросклероз, тромбоз шунта, ложная аневризма, зона анастомоза

Облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей страдают 2-3% населения, среди которых критическая ишемия развивается в 35-64% случаев [1,10].

Прогноз при естественном течении атеросклероза неблагоприятный, это обусловлено, прежде всего, системным характером заболевания и его прогрессирующим течением. Реконструктивные операции прочно вошли в арсенал методов лечения больных с различными формами облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Успехи такого лечения несомненны. Тем не менее в различные сроки после операций нередко развиваются осложнения, которые приводят к рецидиву ишемии конечности [8, 9,12].

Для отбора больных на реконструктивную операцию большинство авторов используют различные показатели регионарной гемодинамики, опираясь при этом не только на данные предоперационного исследования состояния сосудистой системы (с помощью ангиографии, доплерографии и др.), но и на информацию, полученную во время вмешательства (осмотр, пальпация сосуда), после чего уже окончательно решается вопрос о возможности сосудистой реконструкции или ее адекватности [4,7, 13].

Принято выделять ранние и поздние послеоперационные осложнения. Тромбозы и ложные аневризмы анастомозов относят к группе поздних осложнений, хотя не исключено развитие тромбозов и в первые 6 месяцев после операции, которые можно отнести к ранним послеоперационным осложнениям.

Частота поздних тромбозов составляет 5-42% от числа реконструктивно-восстановительных операций. Среди всех осложнений послеоперационного периода на долю тромбоза приходится 79-84% в зависимости от сроков наблюдения за больными [6,11].

В 50% случаев причина развития тромботических осложнений – прогрессирование атеросклероза в дистальном направлении. У больных после аорто-бедренного шунтирования нарушение проходимости в бедренно-подколенном сегменте встречается в 4 раза чаще, чем в аортальном сегменте [3].

Ложные аневризмы анастомозов считаются одним из наиболее частых осложнений, связанных с имплантацией сосудистого трансплантата. Этиопатогенетические факторы развития ложных аневризм подразделяются на первичные и вторичные.

К первичным факторам относятся изменения артериальной стенки вследствие прогрессирования атеросклероза. Вторичным фактором развития ложных аневризм анастомозов являются инфекционные осложнения, которые имеют место в развитии поздних ложных аневризм. По данным некоторых авторов, определенное значение имеет и гидродинамический удар в зоне анастомоза, артериальная гипертензия и высокое периферическое сопротивление [5].

Ложные аневризмы преимущественно (60-70%) локализуются в зоне дистального анастомоза протеза с бедренной артерией, особенно когда восстановление кровотока в нижнюю конечность осуществляется через систему глубокой артерии бедра или реконструкция сочетается с эндартерэктомией [2].

Ложные аневризмы дистальных анастомозов являются причиной около 6% всех поздних тромботических осложнений. До настоящего времени диагностика и лечение ложных аневризм анастомозов представляют сложную и нерешенную проблему реконструктивной сосудистой хирургии.

Материал и методы

В исследовании проанализировано 208 случаев хирургического лечения больных, перенесших реконструктивные вмешательства на аорте и магистральных артериях нижних конечностей за 2006-2009 гг. в отделении сердечно-сосудистой хирургии АОЗТ «Институт хирургии Микаелян» (г. Ереван). Возраст больных колебался от 25 до 80 лет.

Из этого числа 178 составили первичные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, 30 больным потребовались повторные реконструкции по поводу тромбозов и ложных аневризм анастомозов в отдаленном периоде (срок наблюдения от 1 до 3 лет).

Исходя из степени ишемии нижних конечностей (по Фонтейну-Покровскому), больные были распределены следующим образом: II (б) стадия – 61, III стадия – 104, IV стадия – 43.

Таблица 1

Распределение больных по возрасту в зависимости от локализации поражения

Локализация	Возраст, лет				
	25-35	36-46	47-57	58-68	69-80
Аорто-подвздошная зона (n=96)		4	29	47	16
Подвздошно-бедренная зона (n=60)	1	6	17	23	13
Бедренно-подколенная зона (n=52)	4	3	11	23	11
Всего	5	13	57	93	40

Как видно из табл.1, большинство (63,9%) прооперированных были пациенты пожилого и старческого возрастов (от 58 до 80 лет). У 100 (48%) больных имелись различные сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет). У 30 больных (14,4%) наблюдалось сочетание 2 и более заболеваний.

Таблица 2

Распределение больных по этиологическому фактору

Облитерирующий атеросклероз	120	67,4%
Облитерирующий тромбангиит	38	21,3%
Аорто-артериит	20	11,3%
Всего	178	100%

Ведущей причиной нарушения кровообращения нижних конечностей (табл. 2) являлся атеросклероз (67,4%). Всем пациентам, помимо клинического, лабораторного исследований, в обязательном порядке проводилась доплерография сосудов нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и дуплексное сканирование. Последнее выполнялось также в динамике, раннем и отдаленном послеоперационном периоде, а при развитии послеоперационных осложнений – до и после их коррекции. Контрастная ангиография проводилась 10 пациентам для уточнения диагноза.

Наиболее частыми видами хирургического вмешательства явились: АББШ (20,8%), АББП (17,4%) при окклюзии терминального отдела аорты и подвздошных артерий, резекция аневризмы брюшной аорты с протезированием (10,6%), а также шунтирование подвздошно-бедренного (15,7%) и бедренно-подколенного (11,8%) сегментов (табл. 3).

Таблица 3

Виды хирургического вмешательства

Виды первичных реконструкций	Абс. ч.(%)
Аорто-бедренное бифуркационное аллошунтирование (АББШ)	37 (20,8)
Аорто-бедренное бифуркационное аллопротезирование (АББП)	31 (17,4)
Резекция аневризмы брюшной аорты с линейным аллопротезированием	19 (10,6)
Аорто-подвздошное аллопротезирование	2 (1,1)
Аорто-бедренное аллошунтирование	4 (2,2)
Общеподвздошно-общебедренное аллошунтирование	28 (15,7)
Общеподвздошно-наружноподвздошное аллошунтирование	3 (1,7)
Бедренно-подколенное аллошунтирование	21(11,8)
Подключично-бедренное аллошунтирование	5 (2,8)
Бедренно-бедренное перекрестное аллошунтирование	10 (5,6)
Эндартерэктомия из общей бедренной артерии с переходом на глубокую бедренную артерию, профундопластика с аллозаплатой	9 (5,0)
Общебедренно-поверхностнобедренное шунтирование	1(0,56)
Линейное протезирование брюшной аорты с перекрестным бедренно-бедренным шунтированием	2(1,1)
Бедренно-заднеберцовое шунтирование	2(1,1)
Резекция аневризмы поверхностной бедренной артерии.Ушивание ПБА конец в конец	1(0,56)
Резекция аневризмы общей бедренной артерии с ушиванием дефекта	1(0,56)
Резекция аневризмы подколенной артерии с ее аллопластикой	2 (1,1)
Всего	178(100)

Результаты и обсуждение

Согласно поставленной задаче исследования, были проанализированы случаи возникновения тромбозов и ложных аневризм в ранних и отдаленных сроках после первичных реконструктивных вмешательств. Осложнения в раннем и позднем послеоперационном периоде возникли у 27 (12,9%) пациентов.

В табл. 4 представлена структура послеоперационных осложнений. Как видно из таблицы, наиболее часто тромбозы аллопротезов выявлены в бедренно-подколенном сегменте (6 случаев) и после аорто-бедренного аллошунтирования (4 случая).

Хотелось бы отметить, что в 3 случаях тромбоз аллопротеза в бедренно-подколенном сегменте обнаружен через 6 месяцев после первичной реконструкции. Причиной послужило нарушение свертывающей системы

крови, а именно склонность к гиперкоагуляции. Тромбоэмболические осложнения обнаружены у 4 больных в бассейне подвздошной и поверхностной бедренной артерии.

Таблица 4

Тромбозы и ложные аневризмы сосудистых аллопротезов

Осложнение	Локализация	n
Тромбоз аллопротеза	бедренно-подколенного шунта	6
	бранши бифуркационного аорто-бедренного шунта	4
	подключично-бедренного шунта	1
	тромбоз поверхностной бедренной артерии после аорто-бедренного бифуркационного шунтирования	1
	эмболическая окклюзия поверхностной бедренной и подколенной артерии	1
	тромбоэмболия подвздошной артерии после подвздошно-бедренного шунтирования	1
Ложная аневризма	дистального анастомоза аорто-бедренного шунта	1
	дистального анастомоза подвздошно-бедренного шунта	1
	проксимал. анастомоза аорто-бедренного шунта	1
	надрыв аневризмы дистального анастомоза аорто-бедренного шунта	1
Аррозивное кровотечение	из дистального анастомоза подвздошно-бедренного шунта	3
	из дистального анастомоза бедренно-подколенного шунта	2
	из дистального и проксимального анастомоза аорто-бедренного шунта	1
	после профундопластики	1

У данной категории больных в анамнезе имели место ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, артериальная гипертензия.

Ложные аневризмы анастомозов выявлены в 5 наблюдениях, в основном после аорто-бедренного бифуркационного шунтирования. Развитие ложной аневризмы дистальных анастомозов после АББШ у 2 пациентов наблюдалось через 1,5 года после первичной реконструкции.

Основным видом повторной операции при тромбозах аллопротезов была тромбэктомия с реконструкцией анастомоза (табл.5). Этот вид реконструкции был выполнен у 10 больных. У 4 больных после тромбэктомии из бедренно-подколенного шунта получен адекватный антеградный и ретроградный кровоток. Реконструкции дистального или проксимального анастомоза в этой ситуации не потребовалось.

При тромбозе аорто-бедренного аллошунта произведены тромбэктомия из одной или обеих бранш аллопротеза. В 2 случаях выполнена

реконструкция дистального анастомоза с включением в кровоток глубокой бедренной артерии.

Таблица 5

Повторные операции после осложнений

Виды повторных операций	n
Тромбэктомия из бедренно-подколенного (4) и аорто-бедренного шунта (3)	7
Непрямая и прямая тромбэктомия из поверхностной, общей и глубокой бедренной артерии	1
Тромбэндартерэктомия из общей бедренной и подвздошной артерии с аллопластикой	1
Резекция ложной аневризмы с протезо-глубокобедренным аллопротезированием	1
Резекция ложной аневризмы с протезо-поверхностнобедренным аллопротезированием	1
Поверхностнобедренно-подколенное шунтирование комбинированным шунтом	1
Глубокобедренно-подколенное шунтирование	1
Общебедренно-поверхностнобедренное перекрестное шунтирование	2
Протезо-протезное перекрестное шунтирование (после АББШ)	1
Иссечение ложной аневризмы. Перевязка бранши протеза, поверхностной и глубокой бедренной артерии	1
Удаление гематомы, резекция дистальной части аллопротеза, протезо-глубокобедренное аллопротезирование	1
Резекция аневризмы подколенной артерии с аллопластикой	2
Ревизия брюшной полости с ушиванием дефекта проксимального анастомоза	2
Реконструкция дистального анастомоза с тромбэктомией из аорто-бедренного (2) и подключично-бедренного (1) шунта	3
Резекция аневризмы поверхностной бедренной артерии с аллопластикой	1
Резекция аневризмы общей бедренной артерии с ушиванием дефекта	1

В раннем послеоперационном периоде (6 месяцев после операции) средняя величина ЛПИ у пациентов данной группы составила $0,7 \pm 0,2$.

Устранение ложной аневризмы аллопротезов производилось чрезбедренным и лапаротомным доступом путем резекции и реконструкции дистального и проксимального анастомоза, соответственно у 4 и 2 больных.

При ложной аневризме анастомозов основным видом повторной реконструкции явились перекрестное общебедренно-поверхностнобедренное и протезо-глубокобедренное аллошунтирование.

По поводу кровотечений в раннем послеоперационном периоде бы-

ло оперировано 7 больных. Кровотечение из области дистального и проксимального анастомоза одновременно было зафиксировано у 1 больного после аорто-бедренного шунтирования, обусловленное техническими недостатками наложения анастомоза.

После повторных операций у 4(13,3%) больных наблюдались отрицательные результаты. Нагноение аллопротеза после повторного вмешательства обнаружено у 2 больных. В обоих случаях протезы были удалены, а конечности ампутированы. Летальные исходы зафиксированы у 2 (6,7%), в связи с нарастающей полиорганной недостаточностью.

Остальные оперированные пациенты – 26(86,7%) были выписаны в хорошем состоянии с компенсированным кровообращением нижних конечностей. В послеоперационном периоде количество койко-дней в среднем составляло 20 ± 3 суток.

По результатам нашего исследования установлено, что отсутствие патологических изменений в области проксимального анастомоза и наличие адекватных путей оттока в большинстве случаев позволяют ограничиваться тромбэктомией и реконструкцией дистального анастомоза.

Неудовлетворительные результаты при повторных реконструкциях обусловлены травматичностью вмешательств, поражением дистального русла и наличием сопутствующей патологии.

Поступила 30.01.13

Առաջնային վերականգնողական վիրահատություններից հետո զարգացող թրոմբոզների և կեղծ անևրիզմաների վիրահատական բուժումը

Ա.Ս. Մարգարյան

Հետազոտության նպատակն է գնահատել ստորին վերջույթների զարկերակային համակարգի առաջնային վերականգնողական վիրահատություններից հետո զարգացող ալոպրոթեզի թրոմբոզների և կեղծ անևրիզմաների վիրահատական բուժման արդյունքները: Վերլուծվել են ընդհանուր առմամբ 208 հիվանդների հիվանդության պատմագրերը և վիրահատության տեխնիկական առանձնահատկությունները: Հիվանդներից 30-ը ենթարկվել են կրկնակի վիրահատության՝ թրոմբոզների և կեղծ անևրիզմաների զարգացումով պայմանավորված: Կրկնակի վիրահատություններից հետո հիվանդներից 26(86,7%)-ի մոտ արձանագրվել են դրական արդյունքներ՝ ստորին վերջույթների զարկերակային արյան շրջանառության բարելավումով: Հետվիրահատական շրջանում մահճակալ օրերի քանակը կազմել է 20 ± 3 օր:

Surgical treatment of allograft thrombosis and pseudoaneurysms after primary reconstructive operations

A.S.Sargsyan

The study aimed to evaluate the results of surgical treatment of allograft thrombosis and false aneurysms after primary reconstructive operations. We analyzed 208 patients' medical histories and features of surgical interventions. 30 patients underwent a recurrent intervention conditioned by allograft thrombosis and false aneurysms formation. After recurrent intervention 26(86,7%) patients had positive results with improvement of blood supply of lower limb. In the post-operative period the bed-days made 20 ± 3 .

Литература

1. Аракелян В.С., Демидова О.А., Сергеев С.Ю. Современная стратегия лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: трансатлантический международный консенсус. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2009, 3, с.127-133.
2. Артюхина Е.Г., Щербюк А.Н., Улянов Д.А., Фролов К.Б. Лечение ложных аневризм сосудистых анастомозов. *Военно-медицинский журнал*, 2003, 1, с. 46-49.
3. Белов Ю.В., Степаненко А.Б. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях .М., 2009.
4. Дадвани С.А., Артюхина Е.Г., Улянов Д.А. Значение дуплексного сканирования для выбора хирургической тактики при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 1999, 2, с. 42-50.
5. Игнатъев И.М., Гаптрванов А.Г., Салимов Д.Р., Ахметзянов Р.В. Успешное лечение ложной аневризмы проксимального анастомоза аорто-бифemorального шунта, осложненной некрозом стенки сигмовидной кишки. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2008, 3, с.130-134.
6. Королев Б.А., Куропкина Н.А., Жариков В.И. и др. Повторные реконструктивные операции на аорто-бедренном сегменте. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 1997, 3, с.49-54.
7. Кохан Е.П., Савченко С.В., Чарушин Р.В. Ранние тромботические осложнения после оперативных вмешательств на бедренно-подколенном сегменте. *Хирургия*, 1994, 12, с. 42-44.
8. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Руководство для врачей. В 2-х томах. Под ред. А.В. Покровского. М., 2004.
9. Российский консенсус "Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей". М., 2002.
10. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В., Тарковский А.А. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 1996, 3, с.84-90.
11. Dobosz J., Czyzewski D., Wojtacha J. et al. Chirurgiczne leczenie niedroznosci aortalno-biodrowey metoda udroznienia. *Pol. Journal Surgery*, 2004, 2, p.181-197
12. Melillo E., Nuti M. et al. Major and minor amputation rates and lower critical limb ischemia. *Italian Heart J. Suppl.*, 2004, 10, p.794-805
13. Schillinger M., Diehm N., Baumgartner I., Minar E. TASC II section F on revascularization: commentary from an intervention's point of view. *J. Endovasc. Ther.*, 2007 Oct, 14(5), p. 734-742.

УДК 616.12 - 008'24'275.1 (575.2)

Շնչառության հարմարումը բարձրադիր գոտու պայմաններին

Ս.Ռ. Աղաջանյան, Մ.Ա. Կարապետյան, Ն.Յու. Աղամյան,
Ս.Վ. Ամիրյան

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

Բանալի բառեր. բարձրադիր գոտի, թոքերի օդափոխություն, շնչառական ծավալներ, հարմարվողական փոփոխություններ, շնչառական ռիթմ, զարկերակային անոթազարկ, անոթազարկային ճնշում

Մարդու օրգանիզմի՝ միջավայրի տարբեր պայմաններին հարմարվելու գործընթացում նկատվում են տարբեր ցուցանիշների որոշակի փոփոխություններ: Բարձրադիր գոտիներում ապրող մարդկանց թոքերի օդափոխության հարմարումը թթվածնաքաղցային պայմաններին պետք է բնութագրել շնչառական ծավալների մեծացմամբ: Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ երկար ժամանակ լեռներում ապրող մարդկանց թոքաբշտային օդափոխությունը զգալիորեն չի տարբերվում բնականոն պայմաններում ապրող մարդկանց թոքաբշտային օդափոխությունից: Այս երևույթը որոշ հեղինակներ [3, 10] բացատրում են շնչառության կարգավորման մեխանիզմների փոփոխմամբ: Հաշվի առնելով թթվածնաքաղցի պայմաններում օրգանիզմում որոշակի հարմարվողական փոփոխությունների անհրաժեշտությունը, մեր աշխատանքի նպատակն է եղել հետազոտել բարձրադիր գոտու բնակիչների շնչառության և սիրտանոթային համակարգի որոշ առանձնահատկություններ:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները կատարել ենք տարիքային երկու խմբում: Հետազոտել ենք Վարդենիսի (2000 մ ծ.մ. բարձր) 13-15 (I խումբ) և 16-17 (II խումբ) տարեկան աշակերտների (ընհանուր թվով՝ 40 աշակերտ)

շնչառական ռիթմը, սիստոլիկ և դիաստոլիկ ճնշումները, զարկերակային անոթագարկը, արյան մեջ հեմոգլոբինի պարունակությունը և հեմոգլոբինի թթվածնով հագեցվածությունը: Որպես ստուգիչ խմբեր հետազոտել ենք Ստեփանավանի (1300 մ ծ.մ. բարձր) նույնատարիք աշակերտների (ընդհանուր թվով՝ 23) համապատասխան ցուցանիշները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները ցույց են տվել հետազոտված բոլոր ցուցանիշների զգալի տարբերություններ ստուգիչ և փորձարարական խմբերում (Աղյուսակ): Ըստ Ստեփանավանի ստուգիչ խմբում իրականացված հետազոտությունների ամփոփ արդյունքների՝ շնչառական շարժումների հաճախականությունը առաջին խմբում կազմել է $16,33 \pm 0,41$ զարկ/րոպե, երկրորդ խմբում՝ $15,09 \pm 0,34$: Ըստ Վարդենիսի փորձարարական խմբերում իրականացված հետազոտությունների՝ շնչառական ռիթմը երկու խմբերում կազմել է համապատասխաաբար $19,25 \pm 0,93$ ($p < 0,001$) և $23,91 \pm 0,74$ ($p < 0,001$):

Աղյուսակ

Ցածրադիր (1300 ծ.մ. բարձր) և բարձրադիր (2000 ծ.մ. բարձր) գոտիներում ապրող աշակերտների որոշ ցուցանիշները

Ցուցանիշ	Խումբ	Ստուգիչ (Ստեփանավան)	Փորձարարական (Վարդենիս)
Շնչառական ռիթմը (շարժ/րոպե)	I	$16,33 \pm 0,41$	$19,25 \pm 0,93^{***}$
	II	$15,09 \pm 0,34$	$23,91 \pm 0,74^{***}$
Սրտի կծկումների հաճախականությունը	I	$78,33 \pm 2,09$	$82,08 \pm 3,88$
	II	$83,27 \pm 2,59$	$98,45 \pm 2,99^{**}$
Անոթագարկային ճնշումը (մմ ս.ս.)	I	$40,83 \pm 3,61$	$51,77 \pm 4,23^{***}$
	II	$37,72 \pm 10,59$	$48,91 \pm 14,06^*$
Արյան մեջ Hb-ի պարունակությունը (գ/լ)	I	$124,80 \pm 1,16$	$123,30 \pm 2,25$
	II	$125,50 \pm 3,05$	$118,90 \pm 3,16$

Ծանուցում. աստղիկներով նշված է հետազոտվող չափանիշի փոփոխությունների հավաստիությունը (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Ստացված տվյալները վկայում են ստուգիչ և փորձարարական խմբերի աշակերտների անոթագարկային ճնշման հավաստի տարբե-

բությունները. ստուգիչ առաջին խմբում այն կազմում է $40,83 \pm 3,61$, երկրորդ խմբում՝ $37,72 \pm 10,59$, իսկ փորձարարական խմբերում, համապատասխանաբար՝ $51,77 \pm 4,23$ ($p < 0,001$) և $48,91 \pm 14,06$ ($p < 0,05$): Արյան մեջ հեմոգլոբինի պարունակության, ինչպես նաև շնչառական ծավալների հավաստի տարբերություններ ստուգիչ և փորձարարական խմբերում չեն նկատվել:

Շնչառության վերահսկումը կարող է իրականանալ շնչառության քեմոռեֆլեքսային և ոչ քեմոռեֆլեքսային կարգավորմամբ: Քեմոռեֆլեքսային կարգավորումն իր հերթին կարող է լինել կենտրոնական և ծայրամասային:

Համաձայն որոշ հեղինակների [11, 17] հետազոտությունների տվյալների՝ ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ ծայրամասային քեմոռենկալիչները զգայուն են միջավայրում ջրածնի իոնների խտության նկատմամբ, ընդ որում, ծայրամասային քեմոռենկալիչները՝ շնորհիվ թթվածնաքաղցով հրահրված ջրածնի իոնի հանդեպ զգայունության փոփոխությունների, զգայուն են նաև արյան մեջ ածխաթթու գազի խտության նկատմամբ [4, 7, 17]: Հետևաբար, օդափոխության փոփոխությունների չափանիշ հանդիսացող արյան թթվածնի և ածխաթթու գազի լարվածության խիստ տատանումները հնարավորություն են տալիս գնահատելու շնչառության քեմոռեֆլեքսային վերահսկումը [5]:

Շնչառական դրդումն իրականանում է շնչառական կենտրոնում քեմոռեֆլեքսային և ոչ քեմոռեֆլեքսային դրդումների գումարման արդյունքում, որն էլ գործարկելով շնչառական մկանների աշխատանքը փոխում է արյան մեջ թթվածնի և ածխաթթու գազի լարվածությունները:

Թթվածնաքաղցն ազդում է շնչառության վրա քեմոռենկալիչների միջոցով անուղղակի՝ մեծացնելով շնչառության զգայունությունը ջրածնի ընկալիչների նկատմամբ, կամ ուղղակի՝ մեծացնելով ընկալիչների ընդհանուր ընկալունակությունը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ բարձրադիր գոտու պայմանների նկատմամբ կլիմայավարժեցման պարագայում փոփոխվում է ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ ծայրամասային քեմոզգայունությունը: Սակայն տարբեր հեղինակների եզրահանգումները խիստ տարբեր են: Համաձայն մի շարք հեղինակների աշխատանքների՝ կենտրոնական քեմոզգայունությունը աճում է [2, 6, 13] կամ մնում անփոփոխ [1, 12, 16], ինչպես և ծայրամասային քեմոզգայունությունը՝ աճում է [1] կամ մնում անփոփոխ [16]:

Այլ հեղինակներ [15] գրանցել են կլիմայավարժեցված մարդկանց օրգանիզմում ոչ քեմոռեֆլեքսային դրդման ճնշում շնչառության ելքային բարձր ցուցանիշներով [14], և ածխաթթու գազի նկատմամբ ավելի նվազ զգայունություն՝ համեմատած ցածրադիր գոտիներում:

ապրող մարդկանց համապատասխան ցուցանիշների հետ: Նման երևույթը հեղինակները բացատրում են քրոնիկ թթվածնաքաղցի նկատմամբ օրգանիզմում տեղի ունեցող հարմարման գործընթացներով: Նկատի ունենալով այս փաստը, որոշ հեղինակներ կարծիք են հայտնում բարձրադիր գոտիներում ապրողների ծայրամասային քեմոզայունության բացակայության մասին [9], ինչի ապացույցը կարող է լինել կարոտիայան մարմնիկների գործառնությունների փոփոխումը՝ կապված նրանց նկատելի գերաճի հետ [8]: Այստեղից հեղինակները [9] եզրակացնում են, որ թթվածնաքաղցը քեմոզայունության վրա թողնում է արգելակիչ ազդեցություն, սակայն այդ ազդեցության մեխանիզմը դեռևս պարզ չէ: Գրանցվել է նաև օդափոխության ուժգնության փոփոխման շեմքի նվազում՝ ի պատասխան թթվածնաքաղցի ազդեցության [9, 14], չնայած որոշ դեպքերում օդափոխությունն աճել է՝ առանց քեմոզայունության կամ օդափոխության շեմքի փոփոխման, ինչը հետագա պարզաբանման կարիք ունի:

Մեր կողմից ստացված տվյալները ևս վկայում են ստուգիչ խմբերի համեմատ՝ բարձրադիր գոտում երկարատև ապրողների օրգանիզմում նկատվող տարբերությունների հարմարվողական բնույթի մասին, ինչի ապացույցն է շնչառական խիստ բարձր ռիթմը՝ առանց շնչառական ծավալների զգալի փոփոխման: Սակայն հետազոտվողների հեմոգլոբինի թթվածնով հագեցվածության (միջին հաշվով՝ 0,85%) բնականոն ցուցանիշները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ հարմարվողական գործընթացների հիմքում ընկած են այլ մեխանիզմներ, որն էլ ապացուցվեց սիրտանոթային համակարգի հետազոտմամբ: Անոթազարկային բարձր ճնշումը և զարկերակային անոթազարկի բարձր հաճախականությունը վկայում են բարձրադիր գոտում ապրող աշակերտների սիրտանոթային համակարգի գերձանրաբեռնվածության մասին: Վերոհիշյալի վկայությունն են նաև բուժսպասարկման կենտրոններից ստացված տվյալները՝ տարիքային այդ խմբերում սիրտանոթային խանգարումների (միոկարդիա, տախիկարդիա, շնչառական առիթմիա, հաղորդչական համակարգի տարբեր հատվածների արգելափակում) բավականին բարձր տոկոսը:

Поступила 10.12.12

Адаптация дыхания к условиям высокогорья

С. Р. Агаджанян, М.А. Карапетян, Н.Ю. Адамян, С.В. Амирян

В организме людей, живущих в условиях высокогорья, должны наблюдаться определенные изменения. Полученные нами данные свидетельствуют о приспособительном характере различий между контроль-

ной и экспериментальной группами, доказательством чего является значительно высокий дыхательный ритм, без выраженного изменения дыхательных объемов. Однако высокое пульсовое давление и большая частота артериального пульса свидетельствуют о высокой нагрузке на сердечно-сосудистую систему.

Breathing adaptation to high altitude

S.R. Aghadjanyan, M.A. Karapetyan, N.Yu. Adamyan, S.V. Amiryan

The organism of people living at high altitude has to be changed to adapt to high altitude conditions. The obtained by us data suggest that there are differences in the control and experimental groups indicating to the adaptive character of changes, particularly high rhythm of breathing without changes in the respiratory volume. However, the high pulse tension and heart rhythm testify to hyperloading of the cardiovascular system.

Գրականություն

1. *Ainslie P.N., Burgess K.R.* Cardiorespiratory and cerebrovascular responses to hyperoxic and hypoxic rebreathing: effects of acclimatization to high altitude. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2008, 161, p. 201-209.
2. *Ainslie P.N., Kolb J.C., Ide K., Poulin M.J.* Effects of five nights of normobaric hypoxia on the ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2003, 138, p. 193-204.
3. *Brutsaert T.D.* Population genetic aspects and phenotypic plasticity of ventilatory responses in high altitude natives. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2007, 158, p. 151-160.
4. *Cunningham D.J.* Studies on arterial chemoreceptors in man. *J. Physiol.*, 1987, 384, p. 1-26.
5. *Duffin J.* Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J. Physiol.*, 2007, 584, p. 285-293.
6. *Fatemian M., Robbins P.A.* Human ventilatory response to CO₂ after 8 h of isocapnic or poikilocapnic hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 1998, 85, p. 1922-1928.
7. *Kumar P., Bin-Jaliah I.* Adequate stimuli of the carotid body: more than an oxygen sensor? *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2007, 157, p. 12-21.
8. *Lahiri S., Rozanov C., Cherniack N.S.* Altered structure and function of the carotid body at high altitude and associated chemoreflexes. *High Alt. Med. Biol.*, 2000, 1, p. 63-74.
9. *Mohan R., Duffin J.* The effect of hypoxia on the ventilatory response to carbon dioxide in man. *Respir. Physiol.*, 1997, 108, p. 101-115.
10. *Moore L.G.* Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir. Physiol.*, 2000, 121, p. 257-276.
11. *Nattie E., Li A.* Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites. *J. Appl. Physiol.*, 2009, 106, p. 1464-1466.
12. *Sato M., Severinghaus J.W., Powell F.L., Xu F.D., Spellman M.J. Jr.* Augmented hypoxic ventilatory response in men at altitude. *J. Appl. Physiol.*, 1992, 73, p. 101-107.

13. Schoene R.B., Roach R.C., Hackett P.H., Sutton J.R., Cymerman A., Houston C.S. Operation Everest II: ventilatory adaptation during gradual decompression to extreme altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1990, 22, p. 804-810.
14. Slessarev M., Mardimae A., Preiss D., Vesely A., Balaban D. Y., Greene R., Duffin J., Fisher J. A. Differences in the control of breathing between Andean highlanders and lowlanders after 10 days acclimatization at 3850 m. *J. Physiol.*, 2010, 588, p. 1607-1621.
15. Slessarev M., Prisman E., Ito S., Watson R., et al. Differences in the control of breathing between Himalayan and sea-level residents. *J. Physiol.*, 2010, 588, p. 1591-1606.
16. Somogyi R.B., Preiss D., Vesely A., Fisher J.A., Duffin J. Changes in respiratory control after 5 days at altitude. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2005, 145, p. 41-52.
17. Torrance R.W. Prolegomena. Chemoreception upstream of transmitters. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996, 410, p. 13-38.

УДК 615.43

Հայաստանում վայրի աճող շուշանբանջար պալարավորի (*Chaerophyllum bulbosum* L.) ֆարմակոգնոստիկ հետազոտումը

Ն.Բ.Չիչոյան, Կ.Հ. Դումանյան, Ն.Հ. Ղուկասյան

*Մ.Հերացու անվ. ԵՊՀ ֆարմակոգնոզիայի՝
բուսաբանության հետ ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. դեղաբուսական հումք (դրհ), շուշանբանջար պալարավոր, որակի թվային ցուցանիշներ

Դեղաբուսական հումքի (դրհ) ստանդարտավորումը և բուսական ծագման դեղերի որակի հսկման մեթոդների կատարելագործումը համարվում է ֆարմակոգնոզիայի գլխավոր խնդիրներից մեկը:

Ներկայումս թե՛ գիտական, թե՛ ժողովրդական բժշկության մեջ կիրառվում են զգալի քանակությամբ բուսական հումքեր, այդ թվում և՛ սննդային նշանակության, որոնց համար նույնիսկ չկան առանձին ֆարմակոպեական հոդվածներ, իսկ դեղագործության մեջ գործող օրենսդիր ձեռնարկներում (ՊՖ XI, PHEur) որակի նկատմամբ պահանջները շարադրված են ավելի քիչ դեղաբուսական հումքերի համար, քան իրականում դրանք կան:

Այս տեսանկյունից ուշադրության են արժանանում Հայաստանի ֆլորայում վայրի աճող սննդային նշանակության որոշ բուսատեսակներ, որոնց հայթայթումը և ներդրումը ներկայիս բժշկադեղագիտական գործունեության մեջ դառնում է հեռանկարային:

Հայաստանում վաղուց կիրառում են բազմաթիվ վայրի աճող ուտելի բույսեր, որոնցից է շուշանբանջար պալարավորը՝ *Chaerophyllum bulbosum* L.: Սննդային նպատակներով վերջինիս տերևներից պատրաստում են աղցաններ և ապուրներ, իսկ ցողունները օգտագործում են թարմ կամ եփած վիճակում: Պալարներն օգտագործում են թարմ, եփած կամ տապակած: Չորացրած ծաղիկները հաճախ ավելացնում են ձմեռային կերակուրներին՝ բուրավետ դարձնելու նպատակով:

Ժողովրդական բժշկության մեջ շուշանբանջարը կիրառվում է որպես ախորժաբեր և մարսողությունը լավացնող միջոց:

Գոյություն ունի շուշանբանջարի գրեթե 40 տեսակ, որոնցից Հայաստանում հանդիպում են սոխուկավոր (*Cherophyllum bulbosum* s *Cherophyllum caucasicum*) և ոսկեգոծ (*Cherophyllum aureum*) տեսակները: Որպես մոլախոտեր տարածված են Շիրակի, Լոռու, Տավուշի, Արագածոտնի, Գեղարքունիքի, Վայոց Ձորի, Սյունիքի, Երևանի մարզերում [12, 14]:

Ներկայումս սննդային նպատակներով լայնորեն կիրառվող շուշանբանջարն ունի ստանդարտավորման կարիք:

Այս տեսանկյունից, մեր հետազոտության նպատակը դարձավ Հայաստանի տարբեր կլիմայական գոտիներում աճող շուշանբանջար պալարավորի հումքի նախնական ստանդարտավորումը և կիրառման հնարավորությունների ուսումնասիրումը՝ ձևաբանական և անատոմիական կառուցվածքի ուսումնասիրման, ապրանքագիտական (որակի թվային ցուցանիշներ) և նախնական քիմիական վերլուծության եղանակով:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութ է ծառայել 2010 թ մայիս-հունիս ամիսներին Հայաստանի տարբեր շրջաններից (Կապան, Ապարան, Եղեգնաձոր) ծաղկման սկզբում հավաքված շուշանբանջար պալարավորի վերգետնյա մասը՝ խոտը (*herba Cherophylli*): Մթերման գործընթացը կազմակերպվել է ԱՀԿ-ի GACP համապատասխան հրահանգների համաձայն [9]:

Ապրանքագիտական վերլուծությունը՝ փորձանմուշի ընտրումը և որակի թվային ցուցանիշները (էքստրահվող նյութեր, մոխիր, 10% HCl-ում չլուծվող մոխիր, գունազրկված և սևացած տերևներ, 1մմ տրամագծով անցնող մասնիկներ, օրգանական խառնուրդներ, հանքային խառնուրդներ) որոշվել են ըստ XI ՊՖ-ի [2-4,8]: Միջին փորձի զանգվածը կազմել է 250 գ:

Առաջնային մշակումից (օրգանական և հանքային խառնուրդներից մաքրում, լվացում) և բնական՝ ստվերային պայմաններում (30°C) չորացումից հետո, մթերված հումքը ենթարկվել է տեսակավորման և պիտակավորման՝ ըստ հավաքի վայրի և ժամկետի [7]:

Հումքի նախնական ստանդարտավորման սկզբնական փուլում իրականացվել է վերլուծության մանրադիտակային մեթոդը, որն իրականացվել է լուսային եռօկուլյար “Micros” մակնիշի մանրադիտակով (10x10; 10x40) [10]:

Հումքում եթերայուղի պարունակությունը որոշվել է ըստ Գինգ-բուրգի մեթոդի [2, 4, 8]:

Ֆլավանոլիդների հանրագումարը որոշվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով: Ստանդարտ նմուշներ են ծառայել ռուտինը և կվերցետինը, որոնց քանակական պարունակությունները հաշվարկվել են օդային չոր հումքի համար [1]:

Դաբաղանյութերը որակապես հայտնաբերվել են գունավորման (երկաթի օքսիդի աղերի հետ գունավորման ռեակցիա) և նստվածքային (նստեցում ժելատինով և խինինի քլորիդի լուծույթով) փոխադրեցություններով: Դաբաղանյութերի քանակական պարունակությունը որոշվել է տիտրման եղանակով [4]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ներկայումս դբի-ի ստանդարտավորումը և որակի հսկումը իրականացվում է ընդհանուր և մասնավոր ֆարմակոպեական հոդվածների համաձայն, որոնցում կարևորվում է մանրադիտակային ուսումնասիրությունը: Վերջինիս օգնությամբ որոշում են հումքի իսկությունը և բացահայտում խառնուրդների առկայությունը:

Ժամանակակից արտերկրյա (Գերմանիայի ֆարմակոպեայում) ֆարմակոգնոստիկ գործունեության մեջ դբի-ի իսկության որոշման մեջ չափազանց բարձր է գնահատվում մանրադիտակային վերլուծությունը՝ մասնավորապես, այդ շրջանակներում իրականացվում է 1-2 հիմնական տարբերակիչ հատկանիշների քանակական (չափերի որոշում) բնութագրում [6]:

Հումքի հետազոտման գործընթացում մանրադիտակի կիրառումը հնարավորություն է տալիս ունենալու դբի-ի անատոմիական տարբերակիչ հիմնական հատկանիշների ճիշտ գնահատականը [10]:

Ստանդարտավորման մեջ հաշվի առնելով նշված գործընթացի անհրաժեշտությունը, մանրադիտակային վերլուծության ենթարկվեցին Կապանից, Եղեգնաձորից և Ապարանից մթերված շուշանբանջար պալարավորի տերևները:

Վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին, որ Ղափանի շրջանից մթերված շուշանբանջարի տերևի մանրապատրաստուկին առավել բնորոշ են էպիդերմիսի ողջ մակերեսով տարածված պարզ, միաբջիջ մազիկները: Միաժամանակ, լավ արտահայտված են մազիկին հարակից վարդակ առաջացնող կլորավուն բջիջները: Եզրերում նկատելի են նոսր, կարճ, ծնկաձև մազիկներ, որոնք չափերով զիջում են էպիդերմիսի մազիկներին: Պարզ երևում են պարուրաձև և համրիչաձև անոթները, բջջապատի հաստացումները (նկ.1-3):

Ապարանի տարածքից մթերված հումքի մանրապատրաստուկին առավել բնորոշ են ամբողջ մակերեսով տարածված մեծ խտությամբ պարզ միաբջիջ մազիկները, եզրերում՝ խոշոր ծնկաձև մազիկները և համրիչաձև անոթները (նկ. 4, 5):

Եղեգնաձորից մթերված հումքի նմուշից պատրաստված մանրապատրաստուկի տեսադաշտում ամբողջ մակերեսով երևում են միաբջիջ մազիկներ, որոնք բավականին լավ արտահայտված են եզրերում: Մանրապատրաստուկին բնորոշ էին մեծաքանակ գլխիկավոր մազիկները՝ միաբջիջ գլխիկով և ոտիկով: Անոթները համրիչաձև են (նկ. 6-8):



Նկ. 1. Կապանի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Պարուրաձև և համրիչաձև անոթներ:



Նկ. 2. Կապանի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Պարզ մազիկ: Մազիկին հարակից վարդակ առաջացնող կլորավուն բջիջներ:



Նկ. 3. Կապանի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Եզրային ծնկաձև մազիկներ



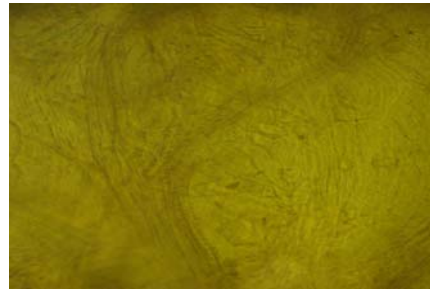
Նկ. 4. Ապարանի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Եզրային ծնկաձև մազիկներ:



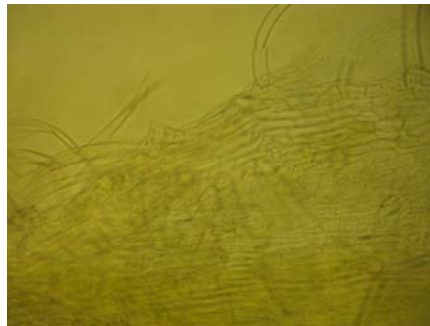
Նկ. 5. Ապարանի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Պարզ միաբջջիչ մազիկներ: Համրիչաձև անոթներ:



Նկ. 6. Եղեգնաձորի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Ամբողջ մակերեսով տարածված պարզ միաբջջիչ մազիկներ:



Նկ. 7. Եղեգնաձորի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Համրիչաձև անոթներ: Գլխիկավոր մազիկներ:



Նկ. 8. Եղեգնաձորի շրջանից մթերված հումքի մանրապատրաստուկ: Եզրային պարզ մազիկներ:

Ապրանքագիտական վերլուծության շրջանակներում հումքի օրգանների քանակական հարաբերությունները հետազոտելիս հաս-

տատվեց, որ հումքի հիմնական զանգվածը կազմում են ցողունները և տերևները, որոնց քանակական հարաբերությունները յուրաքանչյուր նմուշի համար ներկայացված են աղյուսակում

Հումքում ծաղիկները բացակայում էին (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Տարբեր շրջաններից մթերված Chaerophyllum bulbosum L. վերգետնյա մասի օրգանների հարաբերությունը

Հումքի մթերման շրջանը	Ցողուն, %	Տերև, %	Ծաղիկ, %
Ապարան	32.7	67.3	-
Եղեգնաձոր	37.25	62.75	-
Կապան	36.7	63.3	-

Յուրաքանչյուր դեհ-ի ապրանքագիտական վերլուծության մեջ որակի թվային ցուցանիշներից կարևորվում է մոխրի որոշումը: Այն փաստում է բույսերին բնորոշ հանքային նյութերի որոշակի պարունակության կամ մթերման ու չորացման գործընթացում հումքի մեջ անցած կողմնակի հանքային խառնուրդների (փոշի, ավազ, հող և այլն) առկայությունը:

Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ի տարբերություն Ապարանի և Կապանի հումքերի (որոնց համար ընդհանուր մոխրի պարունակությունները համապատասխանաբար կազմեցին 15.5% և 18.8%), Եղեգնաձորից մթերված հումքում դիտվեց մոխրի բարձր պարունակություն (19.8%): Ըստ XI ՊՖ-ի “որակի թվային ցուցանիշներ” հոդվածի, յուրաքանչյուր դեհ-ի նախնական ստանդարտավորման գործընթացի կարևոր նախապայման է հանդիսանում էքստրահվող նյութերի որոշումը:

Էքստրահվող նյութերի բավականին բարձր պարունակությամբ աչքի ընկավ Կապանից մթերված հումքը, որում բացարձակ չոր հումքի ցուցանիշը կազմեց 39.5%: Մինչդեռ, Ապարանից և Եղեգնաձորից մթերված հումքերում էքստրահվող նյութերի ցուցանիշները համապատասխանաբար կազմեցին 30% և 20.3%: Կենսաբանորեն ակտիվ և ուղեկցող նյութերի հանրագումարի առկայությունը հաստատող այս քանակները եզրահանգումներ կատարելու առումով բավականին լուրջ ցուցանիշներ են, քանի որ դրանք միանշանակ հաստատում են շուշանբանջար պալարավորի հումքի լավորակությունը:

Ապրանքագիտական վերլուծության վերը նշված ցուցանիշները ներկայացված են ստորև (աղ. 2): Կատարված հետազոտությունների արդյունքում հաստատվեցին տարբեր գոտիականության շրջաններից

մթերված *Chaerophyllum bulbosum* L. հումքի որակի ապրանքագիտական հետևյալ ցուցանիշները՝ խոնավություն՝ 10%-ից ոչ ավելի, ընդհանուր մոխիր 10%-ից ոչ ավելի, գունազրկված, սևացած տերևներ՝ 5%-ից ոչ ավելի, օրգանական խառնուրդ՝ 1%-ից ոչ ավելի, հանքային խառնուրդ՝ 0.5%-ից ոչ ավելի:

Աղյուսակ 2

Տարբեր շրջաններից մթերված *Chaerophyllum bulbosum* L. վերգետնյա մասի ապրանքագիտական վերլուծության արդյունքները

Հում- քի մթեր- ման վայրը	Էքստ- րահ վող նյու- թեր, %	Խոնավու- թյուն (հումքի զանգվա- ծի կո- րուստը չորացնե- լիս), %	Ընդհա- նուր մոխիր, %	Գունազ- րկված, սևացած տերևներ, %	1մմ մաղով անցած մասնիկ- ներ, %	Օրգ. խառ- նուրդ, %	Հանքա- յին խառ- նուրդ, %
Ապա- րան	30	8,27	15,5	1,54	1,07	0,25	0,09
Կապան	39,5	7,54	18,8	0,54	0,16	0,16	0.10
Եղեգ- նաձոր	20,3	8,89	19,8	1,51	2,12	0,71	0,22

Հայտնի է, որ ֆենոլային դասի կենսաբանորեն ակտիվ բնական միացությունների շարքում որպես հզոր հակաօքսիդիչներ կարևորվում են ֆլավանոլիդները և պոլիֆենոլային միացությունները:

Այս միացությունների կարևորագույն առանձնահատկություններից է հիդրօքսիլ խմբերի առկայությունը, որոնք “թակարդ” են հանդիսանում ազատ ռադիկալների համար: Ֆլավանոլիդներից առավել ուժեղ հակաօքսիդիչներ են հանդիսանում կվերցետինը, ռուտինը [5, 13]:

Հետևաբար, շուշանբանջարի հումքում ֆլավանոլիդների՝ մասնավորապես, ռուտինի և կվերցետինի հայտնաբերումը կարող է նպաստել վերջինիս՝ որպես արդյունավետ հակաօքսիդիչի կիրառման հնարավորությունների ուսումնասիրմանը:

Ինչպես ցույց տվեցին հետազոտության արդյունքները, Ապարանից մթերված շուշանբանջարի հումքում հայտնաբերված ֆլավանոլիդների հանրագումարը կազմեց 0.5%, Կապանից մթերված հումքում՝ ֆլավանոլիդների հանրագումարում որոշվեցին նաև ռուտինի և կվերցետինի քանակները, որոնք համապատասխանաբար կազմեցին 1.6%, և 0.12%: Ֆլավանոլիդների պարունակության բավականին բարձր ցուցանիշ գրանցվեց Եղեգնաձորից մթերված շուշանբանջարի հումքում, որը կազմեց 3.2%, ռուտինը՝ 2%, կվերցետինը՝ 0.24%:

Դաբաղային նյութերի՝ տանինների առկայության որակաքանակական վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին, որ բոլոր նմուշներում պարունակվում են կոնդենսված շարքի տանիններ, որոնք Կապանից և Եղեգնաձորից մթերված հումքերում համապատասխանաբար կազմեցին 2.6% և 3%: Այս ցուցանիշները կարող են նպաստել դաբաղային նյութերով պայմանավորված հնարավոր կենսաբանական ակտիվության (հակամիկրոբային, հակաօքսիդիչ, հակաբորբոքային) հետագա ուսումնասիրություններին [11, 13]:

Հետազոտության արդյունքներից ելնելով կարելի է եզրակացնել, որ Հայաստանի տարբեր վայրերում աճող միևնույն տեսակի նմուշների որակի տարբեր թվային ցուցանիշները մատնանշում են բնակլիմայական գործոնների անմիջական ազդեցությունը բուսական օրգանիզմում կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի ձևավորման և կուտակման դինամիկայի վրա, որն էլ իր հերթին անդրադառնում է հումքի որակի ապրանքագիտական ցուցանիշների վրա:

Поступила 10.07.12

Фармакогностическое исследование бутеня клубневидного дикорастущего (*Chaerophyllum bulbosum* L.) на территории Армении

Н. Б. Чичоян, К. Г. Думанян, Н. О. Гукасян

Проведен фармакогностический анализ травы бутеня клубневидного, собранной в мае-июне 2010 года в начале цветения из разных регионов Армении (Апаран, Капан, Егегнадзор).

Все образцы подверглись микроскопическому и фитохимическому анализу. Были обнаружены флавоноиды (рутин, кверцетин) и конденсированные танины.

The pharmacognostic research of bulbous-rooted chervil (*Chaerophyllum bulbosum* L.) wildy growing in RA

N. B. Chichoyan, K. H. Dumanyan, N. H. Ghukasyan

A pharmacognostic analysis of bulbous-rooted chervil was carried out. The grass was collected in May-June, 2010, at the beginning of flowering from different regions of RA (Kapan, Aparan, Eghegnadzor).

All samples were subjected to microscopic and phytochemical analysis. Flavanoids (rutin, quercetin) and condensed types of tannins were found in the samples.

Գրականություն

1. *Георгиевский Б. П., Комисаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е.* Биологически активные вещества лекарственных растений. Харьков, 1990, с.234-235.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып.1. Общие методы анализа. МЗ СССР, 11-е изд. М., 1987, с.336.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып.2. Общие методы анализа. МЗ СССР, 11-е изд. М., 1990, с.397.
4. *Ковалев В. Н., Попова В. Н. и др.* Практикум по фармакогнозии. Харьков, 2004, с. 194, 236-237.
5. *Мкртчян Т. А., Снапян Г. Г. и др.* Растительные ресурсы как источник пищевых антиоксидантов. Актуальные проблемы ботаники в Армении. Мат. Междунар. конференции, Ереван, 2008, с.294-298.
6. *Потанина О. Г.* К вопросу микроскопии травы золототысячника. Мат. 3-й Междунар. науч.-практ. конф. "Здоровье и образование в XXI веке", 29-31 марта 2002г. М., 2002, с. 331.
7. Правила сбора и сушки лекарственных растений. Сборник инструкций. М., 1985, с. 217.
8. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. Под ред. проф. И. А. Самылиной. М., 2007.
9. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора /GACP/ лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2003, с.86.
10. *Самылина И. А., Аносова О. Г.* Фармакогнозия. Атлас, т. 1. М., 2010, с.8-10.
11. *Смирнова Л. П., Николаева С. С., Сампиев А. М., Давитаян Н. А.* Количественное определение флавоноидов, изофлавоноидов и фенолкарбоновых кислот в траве стальника полевого. Химико-фармацевтический журнал, 2009, 7, с. 25-31.
12. *Тахтаджян А. Л., Федоров Ан. А.* Флора Еревана. Л., 1972, с.184.
13. *Bors W., Michel C.* Chemistry of the antioxidant effect of polyphenols. Ann.N.Y. Acad.Sci., 2002, Vol. 957, p. 57-69.
14. *Chichoyan N. B., Ghukasyan N. H.* Pharmacognostic research of bulbous rooted chervil wildly growing in Armenia. The New Armenian Medical Journal, Vol. 4, 3, p.103.

УДК 616.-036.2+616.5-002

Некоторые эпидемиологические особенности атопического дерматита в Армении

А.В.Саркисян, Ю.Т.Алексян

*НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б.Алексяна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: atopический дерматит, эпидемиология, провоцирующие факторы, климатогеографические зоны, госпитализация, тяжесть

Иммунитет – способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации. Аллергия – иммунная реакция организма, сопровождающаяся повреждением собственных тканей [4]. Для того, чтобы иммунная реакция трансформировалась в аллергическую, нужны определенные условия. В данной работе мы рассматриваем atopический дерматит.

Атопический дерматит(АтД) – это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся выраженным зудом, отеком, мокнутием, шелушением и образованием корок. Частые расчесы вызывают лихенизацию. Кожа больных АтД, даже вне очагов поражения, склонна к сухости [11]. Код по МКБ – 10; L20.Атопический дерматит. L20.8. Другие atopические дерматиты. L20.9. Атопический дерматит неуточненный. L28.0.Ограниченный нейродермит [13]. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии предложила вместо термина “атопический дерматит” использовать термин “синдром atopической экземы/дерматита”. В 2003г. E.Galli et al. классифицировали АтД по фенотипу на “чистый тип” и “смешанный тип” – с сопутствующими аллергическими респираторными заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит). “Чистый тип” подразделяли на 2 субтипа: “extrinsic” (с IgE-опосредуемым механизмом) и “intrinsic” (с IgE-неопосредуемым механизмом)[1]. В течение последних лет отмечается рост заболеваемости АтД как среди детского, так и взрослого населения[8,11–14]. Использование программы ISAAC(Международное исследование аллергии и астмы у детей) в 155 клинических центрах Европы, Азии, Африки, Австралии и Америки показало, что распространенность АтД колеблется от 1 до 46%, причем в возникновении аллергических заболеваний существенная роль принадлежит климатогеографическим осо-

бенностям, техногенному уровню, состоянию экономики страны и качеству жизни населения [6]. Показатель заболеваемости достигает 15 и более на 1000 населения. АтД – одно из наиболее распространенных заболеваний у детей [9].

АтД является мультифакторным заболеванием. Отмечается сочетание нарушений иммунологической реактивности (атопия и иммунодефицит), вегетативно-сосудистых и нейроэндокринных нарушений с наследственной предрасположенностью к заболеванию по аутосомно-доминантному типу [10]. В настоящее время актуально понятие нейроиммуноэндокринологии. Иммунная система распознает внешние и внутренние антигенные сигналы разной специфичности, запоминает и передает информацию через кровоток с помощью цитокинов в центральную нервную систему (ЦНС), которая, обработав сигнал, оказывает регуляторное действие на иммунную систему с помощью нейропептидов и гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Доказана возможность действия интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6), интерферонов, фактора некроза опухолей (ФНО) на нейроглиальные клетки и нейроны. В свою очередь, нейроны способны продуцировать ИЛ-2 и ИЛ-6. Установлено, что мембраны нейронов и лимфоцитов снабжены одинаковыми рецепторами для кортикотропина, вазопрессина и бета-эндорфина. Таким образом, с помощью общих клеточных рецепторов и растворимых гормонов, нейропептидов и цитокинов иммунная система и ЦНС обмениваются информацией между собой. Известно также, что на мембране Т-лимфоцитов и нейронов имеется общий антиген Тх-1, что еще раз свидетельствует в пользу общности этих систем [3]. Удельный вес АтД всех возрастных групп, обратившихся за амбулаторной помощью по поводу заболеваний кожи, составляет около 30%, а среди госпитализированных – до 70% [2]. В Армении эпидемиологических исследований по поводу АтД не проводилось и мы имеем только данные, полученные в других странах [6,7,9]. В этой работе мы рассматривали только случаи госпитализации, поэтому говорить о заболеваемости в целом будет некомпетентно, так как для этого нужны масштабные исследования.

Целью данной работы являлось изучение некоторых эпидемиологических факторов в Армении, их роль в развитии АтД и возможное влияние на течение болезни.

Материал и методы

Проведено эпидемиологическое исследование на примере одной детской больницы г. Еревана за период 2008-2012гг. Материалом послужили стационарные карты госпитализированных детей с диагнозом АтД.

Были использованы эпидемиологические методы исследования, а полученные результаты подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Всего за 5 лет было выявлено 347 случаев госпитализации с диагнозом АтД. Из них 197 мальчиков (57%) и 150 девочек (43%). По данным литературы, среди больных АтД преобладает женский пол [1]. Однако имеются также данные, что в возрасте до 10 лет аллергия в 2 раза чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. В возрасте до 20 лет уровень заболеваемости мальчиков и девочек выравнивается [15]. Данные о распределении пола больных по годам представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных АтД по полу

Пол	2008г.	2009г.	2010г.	2011г.	2012г.	Всего
Мальчики n(%)	39 (56)	29 (54)	31 (56)	48 (53)	50 (65)	197 (57)
Девочки n(%)	31 (44)	25 (46)	24 (44)	43 (47)	27 (35)	150 (43)
Всего	70	54	55	91	77	347

В этиологии АтД одним из ключевых факторов является наследственный: семейный аллергологический анамнез. По данным литературы, почти у половины больных АтД отягощен семейный анамнез[10]. Интересно то, что у детей риск заболевания выше, если АтД страдает мать [11]. По нашим данным, из 347 случаев только у 137(40%) имелся отягощенный семейный анамнез. Среди них первостепенное родство (мать, отец, оба родителя) имело 58,4%, второстепенное – 14% и у 27% больных была особо отягощенная наследственность(родственники первой и второй степени родства вместе). У трех мам аллергическая реакция развилась во время беременности и прошла после родов. У одного ребенка отец болел псориазом. У 206 больных(60%) не было выявлено положительного аллергологического анамнеза. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Наследственный фактор у больных АтД

Мать n (%)	Отец n (%)	Оба родителя n (%)	Родство второй степени n (%)	Особо отяго- щенная наследст- венность n (%)	Псориаз	Аллергич. реакция во время беремен- ности	Нет семейного анамнеза n (%)	Всего
45(13)	23 (7)	12 (3,5)	20 (5,8)	37 (10,7)	1	3	206 (60)	347

Рассмотрим иммунологию детского возраста и сравним ее с началом заболевания. Формирование и становление иммунной системы – это процесс, который определяется взаимодействием организма с факторами внешней среды – антигенами. Первым критическим периодом является период новорожденности (до 6 недель), когда организм встречается с огромным количеством антигенов. На этот же период приходится первая волна заболеваемости АтД – 17,6% среди выявленных случаев. Второй критический период (3-6 месяцев) характеризуется ослаблением пассивного гуморального иммунитета в связи с катаболизмом материнских антител. Максимум случаев заболеваемости приходится на этот период времени – 28%. Третий критический период – 2-й год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребенка, получившего навыки свободного передвижения, с внешним миром [15]. Это совпадает со второй по величине волной заболеваемости АтД среди выявленных случаев. Четвертый (4-6-й год жизни) критический период отмечается вторым перекрестом в содержании форменных элементов крови. Данный период характеризуется повышением частоты аллергических, паразитарных, иммунокомплексных заболеваний. По нашим данным, заболеваемость не так выражена в это время. Пятый, подростковый, период мы не смогли охватить полностью, так как больных этого возраста было зарегистрировано немного. Данные о сравнении иммунологических характеристик возрастных периодов с началом клинического проявления АтД представлены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение критических периодов иммунологии раннего возраста и первого клинического проявления АтД

1-й КП (до 6 недель) n (%)	2-й КП (3-6 месяцев) n (%)	3-й КП (2-й год) n (%)	4-й КП (4-6-й год) n (%)	5-й КП (12-15 лет) n (%)	2 месяца n (%)	7-11 месяцев n (%)	2-3 года n (%)	6-12 лет n (%)
61 (17,6)	98 (28)	73 (21)	17 (5)	2 (0,6)	18 (5,2)	41 (11,8)	27 (7,8)	12 (3,5)

Примечание. КП – критический период иммунологии раннего возраста

Определенной сезонности, по данным литературы, при АтД не наблюдается. Однако нами было решено все же сравнить данные госпитализации по месяцам в разные годы (табл. 4).

Таблица 4

Госпитализация больных АтД по месяцам

Месяц	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Всего
2008г.	1	11	10	10	10	8	1	4	1	3	5	6	70
2009г.	7	4	7	1	8	8	3	0	4	3	6	3	54
2010г.	2	6	6	5	4	13	7	8	0	1	2	1	55
2011г.	12	8	11	9	8	12	3	4	3	5	8	8	91
2012г.	15	12	10	9	4	3	8	2	1	3	5	5	77

Примечание. Приведенные в таблице цифры обозначают количество случаев госпитализации

Учитывая приведенные данные и данные анамнеза, можно сказать, что обострения чаще наблюдаются поздней осенью – зимой и поздней весной – в начале лета. На рисунке представлена динамика госпитализации больных по годам.

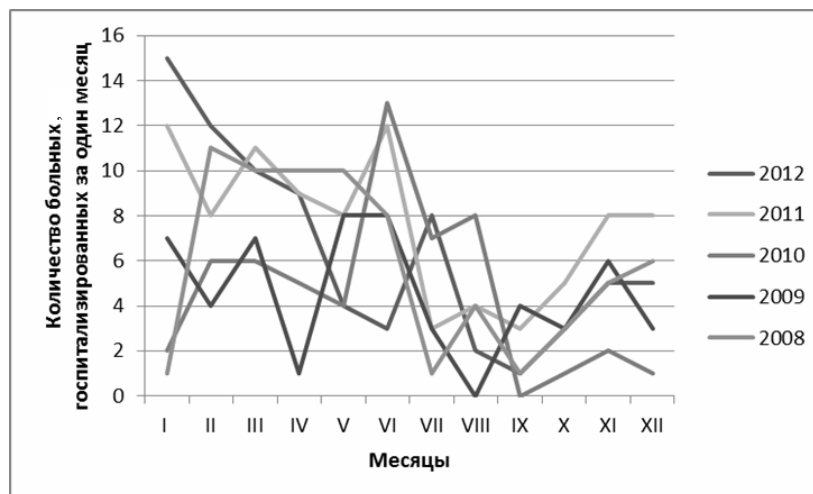


Рисунок. Количество случаев госпитализации в разные годы

В литературе выделяется роль климатогеографического фактора как одного из предрасполагающих для развития АтД и влияющих на его течение. Например, в 2010 году была почти бесснежная зима и мы видим на таблице уменьшение случаев госпитализации в эти месяцы по сравнению с другими годами. В Армении на территории одного марза можно встретить несколько климатических зон. Мы составили карту по марзам Армении среди выявленных случаев госпитализации. Из полученных данных следует, что преобладает сухой и умеренно континентальный и

холодный и умеренный горный климат. В табл. 5 представлено количество зарегистрированных случаев госпитализации за 2008-2012гг. по ареалу проживания.

Таблица 5

Случаи госпитализации по марзам РА

Область	Количество больных (n)
Ереван	165
Котайк	45
Арарат	28
Гегаркуник	21
Армавир	18
Сюник	18
Лори	16
Тавуш	15
Арагацотн	7
Вайоц Дзор	3
Ширак	2

Примечание. По месту проживания за пределами Армении было зарегистрировано 9 случаев, из них 8 в Нагорном Карабахе, 1 в Грузии

В последнее время стали уделять внимание пассивному курению, как предрасполагающему фактору проявления АтД [8,13].

Госпитализация подразумевает случаи среднетяжелого и тяжелого течения. Для оценки тяжести проявлений используются следующие шкалы: SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), EASI (Eczema Area and Severity Index) и SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score)[5]. Из 347 больных 46 были приняты в стационар в тяжелом состоянии, 275 – в среднетяжелом, 21 – в удовлетворительном и 5 – в стадии ремиссии (для уточнения диагноза). Мы сравнили средний показатель проведенных в стационаре дней у больных с тяжелым(8,9) и среднетяжелым(8,2) течением болезни. Так как эти два показателя особенно не отличаются, то можно сделать вывод, что количество проведенных дней в стационаре не зависит от тяжести заболевания.

Поступила 22.05.13

Ատոպիկ դերմատիտի որոշ համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Հայաստանում

Ա.Վ.Սարգսյան, Յու.Թ. Ալեքսանյան

Աշխատանքում նկարագրվել են ատոպիկ դերմատիտի որոշ համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Հայաստանում, հիմք ընդունելով 2008-2012թթ. ք.Երևանի մեկ ստացիոնարում հոսպիտալացված երեխաների հիվանդության քարտերը: Տվյալները վերանայվել են ըստ տարիքի, սեռի, ժառանգականության, ամիսների, մարզերի, կլիմատիկ գոտիների, ծանրության աստիճանի: ՀՀ պայմաններում հատկանշական է ավելի մեծ քանակի հիվանդների հոսքը հիմնականում չոր և չափավոր չոր, ցամաքային ու ցուրտ և բարեխառն լեռնային գոտիներից: Ընդհանուր առմամբ 5 տարվա ընթացքում մինչև 16 տարեկան հասակի հոսպիտալացված երեխաների թիվը կազմել է 347: Վերջին տարիներին առանձնացվում է նաև պասիվ ծխելու գործոնը: Այն համարվում է ալերգիայի արտահայտմանը նպաստող գործոն:

Some epidemiological features of atopic dermatitis in Armenia

A.V. Sargsyan, Yu.T. Alexanyan

The article presents some epidemiological features of atopic dermatitis in Armenia, based on the research of the medical records of children hospitalized in one of the Yerevan hospitals during the years 2008-2012. The data analysis has been performed according to the age, sex, heredity, months, regions, climate zones, severity factors. Within the frames of the Republic of Armenia it is noteworthy that the patient flow is mainly coming from the dry and moderately dry, cold and temperate mountainous climate zones. In general, during 5 years there were 347 hospitalized children under 16. The factor of passive smoking becomes more salient. It is considered to be one of the contributing factors of allergy manifestation.

Литература

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. М., 2006, с.424.
2. Данилов С.И. Аллергические и инфекционные заболевания кожи. СПб., 2001, с.17.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса, 1999, с.187-188.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология. СПб., 2001, с.143.
5. Колхир П.В. Доказательная аллергология и иммунология. М., 2010, с.315.
6. Кубанова А.А. Дерматовенерология. М., 2006, с.14.

7. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберг П.А. Аллергические болезни. М., 2000, с.299.
8. Педиатрия. Национальное руководство, т. 2. М., 2009, с.34.
9. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит. М., 2002, с.8.
10. Сергеев Ю.В. Там же, с.13.
11. Стенли М.Нагуа, М. Эрик Гершвин. Секреты аллергологии и иммунологии. М.,2004,с.133.
12. Феденко Е.С. Факторы риска развития атопического дерматита. М., 2002, №4, www.lvtyach.ru
13. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. М., 2009, с.436.
14. Шабалов Н.П. Детские болезни, т. 1. СПб., 2008, с.528.
15. Щербина А.Ю., Пашинов Е.Д. Иммунология детского возраста. М., 2006, с.377.

УДК 616, 72; 616-056

Анализ случаев поздней диагностики периодической болезни

Л.С. Оганесян, А.А. Айвазян

*Кафедра терапии N1 ЕГМУ им.М.Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: периодическая болезнь, сакроилеит, спондилоартрит, болезнь Бехтерева, воспалительные заболевания кишечника

Проблема диагностики и лечения периодической болезни (ПБ) весьма актуальна, несмотря на весомые достижения в этой области. Разработка диагностических критериев, генетическое исследование, выявление маркеров провоспалительных медиаторов в формировании ауто-воспалительного процесса, гистологическое исследование тканей открывают большие возможности для диагностики и лечения ПБ. И несмотря на это возникают диагностические трудности, когда ПБ дебютирует атипичными клиническими проявлениями и арсенал диагностических критериев недостаточен для своевременной диагностики.

Суставной синдром является одним из кардинальных проявлений ПБ, третьим по частоте признаком после серозита и лихорадки, образуя триаду больших диагностических критериев. При ПБ суставной синдром наблюдается в 49,3%, а в 27,4% является дебютом ПБ [1]. Поражение крестцово-подвздошных суставов (сакроилеит) и спондилит составляют от 17-32% [1-3,7]. Есть данные о более высокой частоте (40%) [9]. Серонегативные сакроилеиты и спондилиты, которые ассоциируются с антигеном HLA-B₂₇, занимают важное место в клинике анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как болезнь Крона, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Рейтера [4, 5, 8, 10]. Поражение периферических суставов в этой группе заболеваний колеблется от 30-70% в зависимости от локализации артрита [3-5]. Из внесуставных проявлений важно отметить системный амилоидоз, узловую эритему, синдром малабсорбции, увеит. Частота выявления антигена HLA-B₂₇: НЯК–70%, болезнь Крона–55%, АС–90%, болезнь Рейтера–40% [3, 4, 6, 8].

Все вышеперечисленные нозологии, ассоциированные с антигеном HLA-B₂₇, имеют сходные с ПБ клинические проявления: сакроилеит, спондилоартрит, периферические артриты, кожные проявления, системный

амилоидоз, синдром малабсорбции. Логичен интерес изучения данного аспекта.

Целью настоящего сообщения является описание 3 случаев больных ПБ с атипичным дебютом, сложности возникли при диагностике и неадекватном лечении, которое явилось причиной развития осложнений.

Произведен ретроспективный анализ 30 историй болезни больных с диагнозом ПБ (истории болезни взяты из архива Университетской клиники "Мурацан" г.Еревана) за период 2009-2012 гг.

В трех случаях, что составляет 10% обследованных больных, окончательный диагноз ПБ был поставлен в сроки от 7 до 25 лет после начала заболевания. Больные получали неадекватное лечение, что явилось причиной серьезных осложнений. В этих случаях имели место дебюты, сходные с вышеуказанными ревматическими заболеваниями. Ниже приводятся выписки из историй болезни.

Больной Акопян Т., 22 года. Дебютом заболевания были симптомы ВЗК: боли в животе, диарея, кишечные кровотечения, затем присоединились суставные проявления: острый артрит голеностопных суставов и мелких суставов стопы, поражение кожи (эритема). Специфическое лечение было неэффективным. Через 7 лет появились классические абдоминальные приступы, сопровождающиеся лихорадкой, стереотипные, частотой 2 раза в месяц. Еще через год выявлена массивная протеинурия и нефротический синдром. На основании клиники, генетического исследования (мутации М 694 V) и биопсии прямой кишки поставлен диагноз: ПБ, абдоминальная форма, системный амилоидоз с преобладанием поражения почек и кишечника в 2012 году.

Больной Восканян А., 37 лет. Болезнь дебютировала в 2001 году болями и скованностью в поясничном отделе позвоночника, ограничением подвижности. Поставлен диагноз: анкилозирующий спондилоартрит, центральная форма. Диагноз был поставлен на основании клинических и рентгенологических данных: сужении суставной щели в области крестцово-подвздошных сочленений больше справа. HLA-B₂₇ – отрицателен. Классические абдоминальные приступы, сопровождающиеся лихорадкой, появились через 10 лет после суставного дебюта. Диагноз: ПБ, абдоминальная форма, правосторонний сакроилеит был поставлен на основании клинических данных (серозит, лихорадка, сакроилеит) и генетического исследования в 2012 году.

Больной Сагателян Ж., 60 лет. Поступил в клинику с выраженными отеками лица и нижних конечностей. Выявлены: экссудативный перикардит, массивная протеинурия > 3 г/л, выраженная гипопротеинемия за счет гипоальбуминемии (26,3 г/л), креатинин – 157 ммоль/л. В анамнезе с 15-летнего возраста наблюдаются редкие абдоминальные приступы, эпизоды лихорадки без болевого синдрома, по поводу которых больной не

обследовался. Имеется наследственная отягощенность (дядя по материнской линии страдал подобными приступами, у дочери наблюдаются абдоминальные приступы). Поставлен диагноз: ПБ, абдоминальный вариант, системный амилоидоз. Нефротический синдром ХПН в 2012 году. Диагноз поставлен на основании клиники и биопсии прямой кишки, при которой обнаружены амилоидные включения, и генетического анализа.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что при ПБ и ревматических заболеваниях, ассоциированных с антигеном HLA-B₂₇, много сходных клинических симптомов. Внушительный арсенал диагностических критериев на практике недостаточен для своевременной диагностики, особенно в тех случаях, когда ПБ начинается атипично. Логично предположить, что в подобных случаях целесообразно использование таких диагностических критериев, как национальная принадлежность, тщательный семейный анамнез, обязательный генетический анализ, гистологическое исследование и углубленный дифференциальный диагноз с ревматическими заболеваниями, ассоциированными с антигеном HLA-B₂₇.

Поступила 27.03.13

Պարբերական հիվանդության ուշացված ախտորոշման դեպքերի վերլուծությունը

L.Ս. Հովհաննիսյան, Ա.Ա. Այվազյան

Պարբերական հիվանդությունը և HLA-B₂₇ անտիգենի հետ ասոցացված ռևմատիկ հիվանդություններն ունեն մի շարք նմանատիպ կլինիկական ախտանիշներ: Երբեմն ախտորոշիչ չափանիշները բավարար չեն ճշգրիտ և ժամանակին ախտորոշման համար, հատկապես եթե պարբերական հիվանդության առաջին արտահայտություններն ասիայիկ են:

Հոդվածում ներկայացված են այն մոտեցումները, որոնք հնարավորություն կտան ժամանակին ախտորոշել պարբերական հիվանդությունը և կանխել հնարավոր բարդությունները:

Analysis of the cases of late diagnosis of familial Mediterranean fever

L.S. Hovhannisyan, A.A. Ayvazyan

Familial Mediterranean fever (FMF) or periodic disease and HLA-B₂₇ antigen-associated rheumatic diseases have a number of similar clinical symptoms. Occasionally, the diagnostic criteria are not sufficient for accurate and timely diagnosing, especially if the initial symptoms of FMF are atypical. The article presents the approaches that make possible timely diagnosing and prevention of possible complications of periodic disease.

Литература

1. Назаретян Э.Е., Оганесян Л.С. и др. Вторичный сакроилеит как одно из проявлений суставного синдрома при периодической болезни. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 1, с. 58-59.
2. Оганесян Л.С. Вторичный сакроилеит как одно из проявлений суставного синдрома при периодической болезни. Сб. науч. трудов ЕрГМИ им.М.Гераци. 2005, с.445-447.
3. Amor B., Dongados M. et al. Management of refractory ankylosing spondylitis and retalive spondyloarthropathies, Rheum. Dis. North Am., 1995, 21:117.
4. Calin A. How to characterize Reiter's syndrome and reactive arthritis. J.Musculoskel. Med., 1986; 314:21.
5. De Vos M., Cuvelies C. et al. Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropathy. Gastroenterology, 1989 ; 96, 339-344.
6. Fietta P. Antiinflammatory disease the hereditary periodic fever syndromes. Acta Biol. Med. Ateneo. Parmense, 2004; 75:92-99.
7. Hovhannisyan L. Seronegative spondyloarthritis as clinical feuture of Familial Mediterranean Fever. Clin. and Exper. Rheum., 2008; Vol. 26, 2, p. 194.
8. Mc Guigan L.E., Hart H.H. et al. Functionale significance of sacroileitis and ankylosing spondylitis in Reiter's syndrome. Clin. Exp. Rheum., 1985; 3:311.
9. Tsulata M., Polianskaia G. et al. Familial Mediterranean Fever and HLA. Clin. and Exper. Rheum., 2008; Vol. 26, 2 p. 197.
10. Weiner S.R. Clarke Y. et al. Rheumatic manifestations on inflammatory bowel disease. Semin. Arthritis Rheum., 1991; 20, 353 – 366.

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-085

Эффективность интравитреальной инъекции раствора таурина у больных с диабетической макулопатией

А.Г. Варданян, Т.Г. Костанян, Т.А. Оганесян, Э.А. Софян

*Офтальмологический центр им. С.В. Малаяна
0048, Ереван, ул. Фучика, 30*

Ключевые слова: диабетическая макулопатия, таурин, неоваскуляризация, ОКТ

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных заболеваний и главной причиной развития слепоты у лиц среднего возраста. Наиболее частым и грозным осложнением сахарного диабета является диабетическая ретинопатия, которая занимает первое место среди причин слепоты и слабовидения. Одной из главных причин снижения остроты зрения при диабетической ретинопатии является поражение макулярной области – диабетическая макулопатия. В связи с анатомическими и функциональными особенностями макулярной зоны, её лечение нуждается в относительно обособленном от лечения диабетической ретинопатии подходе. В настоящее время основными принципами лечения диабетической макулопатии являются интравитреальные инъекции (синтетические аналоги глюкокортикостероидов, препараты, блокирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста), лазеркоагуляция сетчатки и хирургия. Но, несмотря на все проводимые мероприятия, у части пациентов зрение продолжает неуклонно снижаться. В связи с этим актуальным является поиск новых методов терапии диабетической макулопатии, которые в комплексе с уже разработанными методами улучшат эффективность лечения данной патологии.

Начиная с 70-х годов XX века стало ясно, что таурин является антиоксидантом естественного происхождения, который наряду с Vit A и E может быть частью защитной системы сетчатки глаза [5]. Таурин – это эссенциальная серосодержащая аминокислота, конечный продукт метаболизма L-цистеина, которая представлена в высоких концентрациях в возбуждающих клетках и тканях, чувствительных к оксидации (мозг, нервная ткань, сердце, сетчатка, нейтрофилы и тромбоциты) [8]. Начиная с первого описания таурина в 1827 г. Freidrich Tiedemann & Leopold Gmelin [9] диапазон биологических функций, включающих данную субстанцию, прогрессивно расширился. В настоящее время установлено, что в разных

органах и системах таурин имеет различные функции. В частности, в печени, вероятно, важным является связывание таурина с жёлчными кислотами и жирами, в сердце – взаимодействие таурина с Ca^{+2} [1, 2]. Большое количество таурина (10-40 mM) характерно для сетчаток разных видов животных. Наибольший уровень таурина в сетчатке (50-80 %) был обнаружен в рецепторах [3].

За последние годы широко изучаются свойства и возможное применение таурина в лечении диабетической ретинопатии. Ряд работ показал положительные результаты интравитреального введения раствора таурина в комбинации с хирургическим лечением при пролиферативной и непролиферативной формах диабетической ретинопатии [10, 11], это объясняется тем, что таурин является одним из важнейших компонентов сетчатки [5], способствует регенерации сетчатки [4], его применение минимизирует световое повреждение сетчатки [7], посредством образования таурета таурин может способствовать регенерации родопсина и защищать сетчатку в экстренных ситуациях [6].

Материал и методы

В исследование включено 15 пациентов (5 мужчин и 10 женщин) с пролиферативной диабетической ретинопатией невысокого риска (ETDRS), которые должны были иметь либо неоваскуляризацию за пределами диска зрительного нерва (NVE), либо клинически значимый макулярный отек (CSME). Критерием исключения являлись наличие диабетической ретинопатии высокого риска (наличие неоваскуляризации диска зрительного нерва, кровоизлияние в стекловидное тело), какая-либо интравитреальная инъекция за последние 30 дней, ранее проведенная витрэктомия на данном глазу. Средний возраст больных составил 62 года, исходная острота зрения у всех больных была 0,1 или ниже.

Пациенты наблюдались в течение 150 дней. Было установлено 12 визитов (0, 1, 7, 30, 31, 37, 60, 61, 67, 90, 120 и 150-й день). При каждом визите проводилась визометрия, биомикроскопия щелевой лампой, тонометрия, непрямая офтальмоскопия с широким зрачком, оптическая когерентная томография, В-скан сонография. Дополнительно проводились фотографирование глазного дна, флюоресцентная ангиография и электроретинография (7, 30, 60, 90, 120 и 150-й день).

Пациенты получили 3 интравитреальных инъекций – 2.5мг/100мл (0.10cc) раствора таурина в стерильном изотоническом растворе, с заданным pH 6.5 (1, 30, 60-й день визита). Пациентам назначались глазные капли антибиотика за 3 дня до инъекции и неделю после инъекции. Инъекция проводилась с учетом соблюдения всех канонических асептики, обезболивание проводилось местно, каплями анестетика. Раствор таурина

вводился в полость стекловидного тела 30 или 31 gauge иглой, через pars plana в 3,5-4 мм от лимба. Раствор вводился строго в центр стекловидного тела.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности таурина у пациентов с диабетической пролиферативной ретинопатией оценивалась исходя из:

- улучшения остроты зрения по сравнению с исходными данными,
- уменьшения толщины центральной области сетчатки, по данным оптической когерентной томографии,
- уменьшения активной неоваскуляризации (NVE), по данным клинического обследования и флюоресцентной ангиографии.

У всех пациентов исходная острота зрения была 0,1 и ниже и в среднем составила 0,09. Острота зрения фиксировалась при каждом визите и на 150-й день исследования в среднем составила 0,16. У трех пациентов (20%) наблюдалось ухудшение остроты зрения по сравнению с исходными данными (у 2 пациентов с 0,1 до 0,08 и у одного – с 0,1 до 0,07). Самое значительное улучшение остроты зрения составило с 0,1 до 0,4.

Исходная толщина центральной области сетчатки, по данным ОКТ, у пациентов была от 138 до 796 мкм и в среднем составила $527,6 \pm 13$ мкм. У одного пациента (6,5%) наблюдалось увеличение толщины центральной области сетчатки по сравнению с исходными данными с 367 до 623 мкм. Во всех остальных случаях толщина макулярной области, по данным ОКТ, уменьшилась и на 150-й день исследования в среднем составила $385,4 \pm 21$ мкм. Ниже представлены компьютерные томограммы пациента в первый (рис. 1) и на 150-й день обследования (рис. 2). На первой томограмме ви-

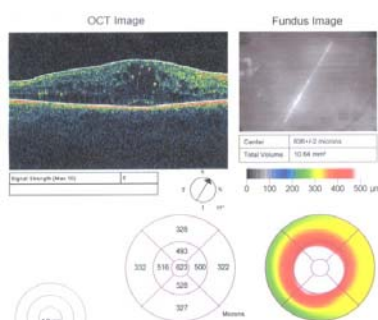


Рис. 1

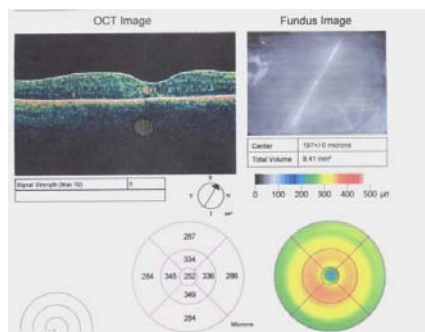


Рис. 2

ден выраженный диффузно-кистозный отек макулы без тракционного компонента, толщина центральной области сетчатки составила 636 ± 2

мкм, острота зрения до инъекции составляла 0,1. На второй томограмме видно значительное уменьшение толщины центральной области сетчатки, она составила 197 ± 0 мкм, что более чем в три раза меньше исходной величины, сформировалась центральная лумка, исчезли выраженные кистозные изменения и острота зрения у данного пациента улучшилась до 0,3.

За весь период наблюдения у всех пациентов не зафиксирована отрицательная динамика активной неоваскуляризации, по данным клинического обследования и флюоресцентной ангиографии. У трех пациентов зафиксирована незначительная положительная динамика активной неоваскуляризации, по данным флюоресцентной ангиографии. Ниже представлены фотографии глазного дна пациента до инъекции (рис. 3) и на 150-й день исследования (рис. 4). На рис. 3 отчетливо видны интравитреальные кровоизлияния в виде точек (кровь во внутреннем ядерном слое) и мазков (кровь в слое нервных волокон) в макулярной зоне и на средней периферии. По сравнению с этим на фундус фотографии на 150-й день обследования наблюдается значительное уменьшение интравитреальных кровоизлияний, что является последствием улучшения метаболических процессов в сетчатке.

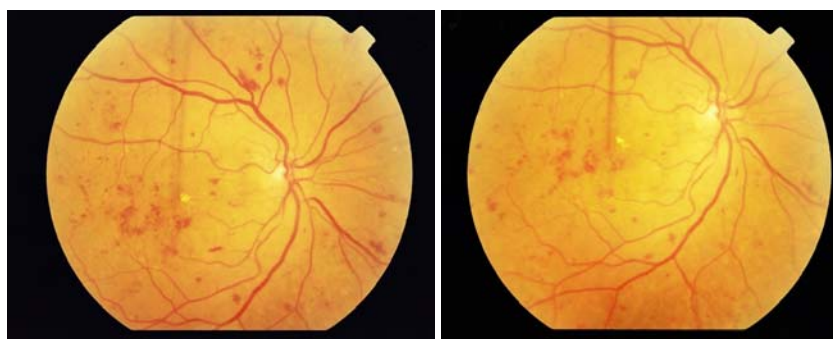


Рис. 3

Рис. 4

В ходе исследования не было зафиксировано никаких осложнений, связанных с интравитреальным применением таурина.

Основательный анализ свойств и биологических действий таурина дал основание исследовать действие таурина на пораженную сахарным диабетом сетчатку. С 1999 года на базе ОЦ им. С.В.Малаяна проводились различные исследования по изучению эффективности таурина у больных с различными формами диабетической ретинопатии. Полученные положительные и многообещающие результаты сподвигли на данную работу, где таурин применяется не как вспомогательное средство в хирургическом

лечении диабетической макулопатии, а как самостоятельный метод в виде периодических интравитреальных инъекций.

Полученные данные дали основание заключить, что таурин, в виде интравитреальных инъекций, положительно влияет как на функциональное состояние сетчатки, так и на архитектуру макулярной области у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. У пациентов зафиксировано улучшение остроты зрения в среднем на 77%, а также уменьшение толщины центральной области сетчатки, по данным оптической когерентной томографии, в среднем на 27%. Динамические изменения активной неоваскуляризации (отсутствие отрицательной динамики и незначительное улучшение у трех пациентов) могут свидетельствовать о благотворном влиянии таурина на процесс неоваскуляризации, однако данное утверждение требует дальнейшего изучения.

Поступила 15.02.13

Տաուրինի ինտրավիտրեալ ներարկումների արդյունավետությունը դիաբետիկ մակուլոպաթիայով հիվանդների մոտ

Ա.Հ. Վարդանյան, Տ.Հ. Կոստանյան, Թ.Ա. Հովհաննիսյան, Հ.Ա. Սոֆյան

Այս հետազոտության նպատակն է հանդիսացել գնահատել տաուրինի ինտրավիտրեալ ներարկումների արդյունավետությունը դիաբետիկ մակուլոպաթիայով հիվանդների մոտ: Աշխատանքի մեջ ներառվել են տարբեր սեռի 15 հիվանդներ, որոնք ունեն պրոլիֆերատիվ դիաբետիկ անգիոռետինոպաթիա՝ կլինիկորեն արտահայտված մակուլյար այտուցով: Բոլոր հիվանդներին կատարվել է տաուրինի լուծույթի երեք ինտրավիտրեալ ներարկում, մեկ ամսվա ինտերվալով: Հետազոտման ժամկետը կազմել է 150 օր: 80% հիվանդների մոտ գրանցվել է տեսողության սրության լավացում, միջինը՝ 77%-ով, 93,5% հիվանդների մոտ՝ օպտիկական կոհերենտ տոմոգրաֆիայի տվյալներով նվազել է ցանցենու կենտրոնական հատվածի հաստությունը միջինը՝ 27%-ով: Տաուրինի կիրառման հետ կապված որևէ կողմնակի երևույթներ չեն գրանցվել:

Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ տաուրինի ինտրավիտրեալ ներարկումը պրոլիֆերատիվ դիաբետիկ ռետինոպաթիայով հիվանդների մոտ դրական ազդեցություն է ունեցել, ինչպես ցանցաթաղանթի ֆունկցիոնալ վիճակի, այնպես էլ մակուլյար կառուցվածքի վրա: Հետագա հետազոտման կարիք ունի տաուրինի ազդեցությունը անոթների նորագոյացման պրոցեսի վրա:

Efficacy of intravitreal injection of taurine solution in patients with diabetic maculopathy

A.H. Vardanyan, T.H. Kostanyan, T.A. Hovhannisyan, H.A. Sofyan

The aim of this investigation was to evaluate the efficacy of intravitreal injection of taurine in patients with diabetic maculopathy. 15 patients of both genders with diabetic proliferative retinopathy with clinically significant macular edema were included in the investigation. All the patients were given intravitreal injection of taurine solution with a month interval. The duration of the observation was 150 days. In 80% of patients improvement of visual acuity was registered by 77% on average, in 93,5% patients thickness of the macular area decreased on average by 27%, according to OCT data. In 3 patients neovascularization regression was noted. No side effect of taurine was registered.

On the base of this study one can conclude that intravitreal injection of taurine has a positive effect both on the functional state of the retina and on the architectonics of the macular area in patients with proliferative diabetic retinopathy. The influence of taurine on neovascularization process is also possible.

Литература

1. *Azuma J. et al.* Clinical evaluation of taurine in congestive heart failure. In: Taurine and the heart. Acad. Publ., Boston, 1988, p. 75-97.
2. *Franconi F. et al.* Interaction between organic calcium-channel blockers and taurine in vitro and in vivo. J. Pharm. Pharmacol., 1982, 34: 329-330.
3. *Lake N., Verdon-Smith C.* Immunocytochemical localization of taurine in the mammalian retina. Current Eye Research, 1989, 8: 163-173.
4. *Lima L. et al.* Taurine: Func. Neurochem. Physiol. & Cardiol. Prog. Clin. Biol. Res., 1990, 351: 103.
5. *Miliante J., Lombardini J.* Taurine: Evidence of Physiological Function in the Retina. Nutritional Neurosci., 2002, 5: 75-90.
6. *Petrosian A.M., Haroutounian J.E.* Taurine as a universal carrier of lipid soluble vitamins: a hypothesis. J. Amino Acids, 2000, 19:409.
7. *Petrosian A.M., Haroutounian J.E.* Taurine: Func. Neurochem. Physiol. & Cardiol. Prog. Clin. Biol. Res., 1990, 351: 471-475.
8. *Shuller-Levis G.B., Park E.* Taurine : New implication for an old amino acid. FEMS Microbiology Letters , 2003, 226: 195-202.
9. *Tiedemann F., Gmelin L.* Einige neue Bestandtheile der Galle des Ochsen. Annalen der Physik., 1827, 85 (2): 326-37.
10. *Vardanyan A.H. et al.* efficiency of one time intravitreal taurine administration on chronic macular edema in non- proliferative retinopathy patients after pars plana vitrectomy with removal of posterior hyaloid membrane, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2008;49: E-Abstract 3496.
11. *Vardanyan A.H., Petrosian A.M.* The effects of one time intravitreal administration of taurine in proliferative diabetic retinopathy patients after pars plana vitrectomy. Invest. Ophthalmol. & Visual Sci., Abst. of ARVO Ann. Meet., 2002.

УДК 614.2:616.31-084-036.22

**Эффективность проведения профилактики основных
стоматологических заболеваний среди детей
административного округа Нор Норк
г. Еревана РА**

М.Е. Манрикян

*Кафедра управления и экономики здравоохранения ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: распространенность и интенсивность кариеса зубов,
заболевания пародонта, гигиена полости рта

Ряд исследований последних лет свидетельствуют, что стоматологическая заболеваемость в Республике Армения достаточно разнообразна. Это связано с различными климатическими и географическими условиями, плотностью населения, наличием разных социальных и демографических факторов и национальными особенностями [1,3,4].

Кариес зубов и заболевания пародонта продолжают относиться к числу социально значимых болезней во многих странах мира. Вместе с тем в экономически благополучных странах, благодаря разработке и внедрению программ профилактики, наблюдается тенденция к снижению интенсивности кариеса и болезней пародонта [6-8].

В Республике Армения высокий уровень стоматологической заболеваемости детского и взрослого населения в ряде регионов остается актуальной проблемой [4].

До настоящего времени при изучении стоматологической заболеваемости взрослого и детского населения Республики Армения отдельными авторами [2,5] отсутствовали единые подходы реальной оценки сложившейся ситуации и разработки лечебно-профилактических мероприятий, что не давало возможности проследить за эффективностью внедренных профилактических программ.

Крупномасштабные стоматологические обследования населения различных возрастных групп по унифицированным критериям ВОЗ [9] позволяют оценить стоматологический статус населения, определить потребность во всех видах стоматологической помощи, разработать и внедрить, а также вести мониторинг эффективности программ лечебно-профилактических мероприятий. Получаемая при этом информация об уровнях стоматологической заболеваемости позволяет разрабатывать адаптирован-

ные для конкретного региона программы профилактики стоматологических заболеваний. Высокая распространенность стоматологических заболеваний с тенденцией к ежегодному увеличению данного показателя во всех возрастных группах населения диктует необходимость активного внедрения профилактического направления стоматологии.

Материал и методы

Нами обследовано 219 детей обоих полов в трех ключевых возрастных группах – 6,12,15 лет. В каждую группу входило в среднем от 50 до 100 человек. Обследования проводили в медицинских кабинетах школ с использованием карты стоматологического статуса ВОЗ (1995). Оценивали показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ, кп и КПУ+кп, заболеваний пародонта – по индексу CPI, определяли уровень гигиены полости рта по индексу ОНI-S Грина-Вермиллиона. Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ Биостат (2006) по методике Стентон-Гланц (1999). Полученные результаты сравнивали с банком данных за 2004г.

Результаты и обсуждение

Распространенность кариеса зубов в 2004 году у детей основных возрастных групп 6,12,15 лет, проживающих в административном округе Нор Норк соответственно составила 86; 86.8 и 81.8%. Интенсивность кариеса соответственно была равна 7.44; 4.09 и 3.42 (рис. 1,2).

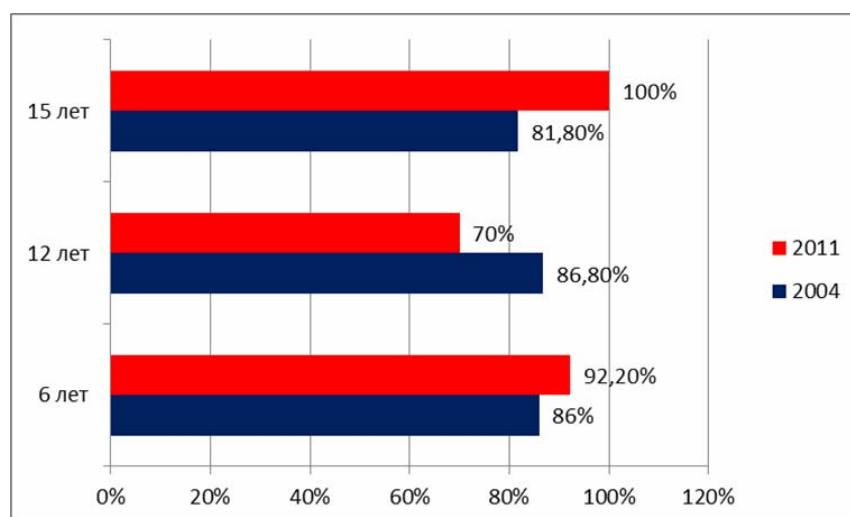


Рис. 1. Динамика распространенности кариеса зубов

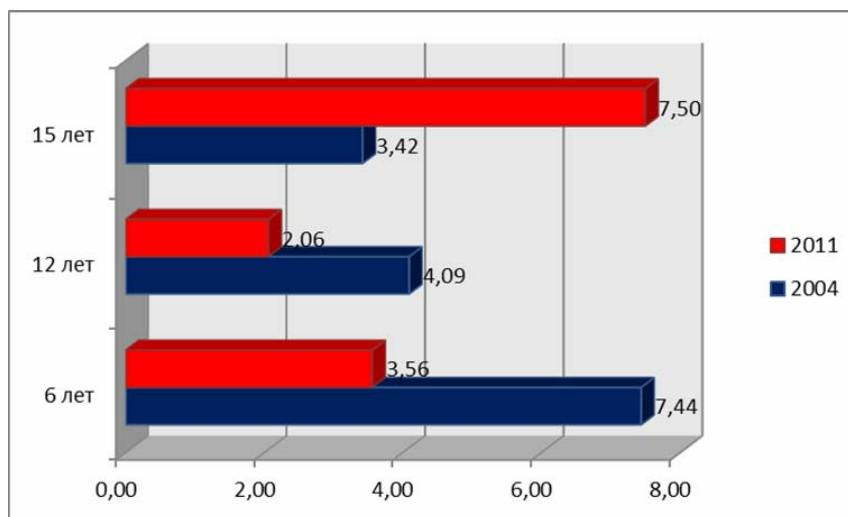


Рис. 2. Динамика интенсивности кариеса зубов

Повторный осмотр пациентов основных возрастных групп в 2011г. позволил наблюдать изменения интенсивности заболеваний полости рта на фоне стоматологического просвещения, гигиены полости рта, индивидуальных и групповых лечебно-профилактических мероприятий, которые были внедрены в РА с 2006г. Распространенность кариеса зубов у обследуемых детей, проживающих в административном округе Нор Норк, где в течение 5 лет проводилась комплексная программа профилактики, соответственно составила в 2011г. в 6 лет – 92.2%; в 12–70% и 15 лет – 100%.

Интенсивность кариеса зубов у школьников различных возрастных групп на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий соответственно составила у 6-летних детей – 3.56 ± 2.2 , у 12-летних – 2.06 ± 2.02 , у 15-летних – 7.5 ± 2.7 . Анализ структуры индекса интенсивности кариеса показал, что преобладающим компонентом во всех возрастных группах являлся нелеченый кариес (от 2.4 ± 2.1 до 5.03 ± 2.8), у 6-летних школьников был диагностирован кариес постоянных зубов (0.23 ± 0.7) и запломбированные первые моляры (0.02 ± 0.2). В группе школьников 15 лет был выявлен компонент “удаление” – 0.14 ± 0.4 .

Внедрение комплексной программы профилактики не дало положительных результатов, что подтверждается выборочным осмотром детей в школах. Сравнивая сегодняшние показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов с результатами исследований, которые проводились 5 лет назад, можно увидеть, что число детей со здоровыми зубами в административном округе Нор Норк, к сожалению, не увеличилось.

Распространенность заболеваний пародонта у детей 6,12,15 лет соответственно составила 68 ± 0.85 ; 64.2 ± 0.73 ; $90.9 \pm 1.22\%$. При осмотре в

динамике отмечалось значительное улучшение состояния тканей пародонта по индексу CPI и распространенность заболеваний пародонта соответственно составила 7.8; 36 и 81.4%. Низкий уровень распространенности заболеваний пародонта у 6-летних школьников можно объяснить наличием большого количества исключенных (непрорезавшихся) секстантов – 2.05 ± 1.8 ; однако уже в этом возрасте отмечались секстанты с кровоточивостью (0.04 ± 0.2) и зубным камнем (0.05 ± 0.3).

У 12-летних количество секстантов с кровоточивостью и зубным камнем достигало соответственно 0.5 ± 1.0 и 0.08 ± 0.3 , а у 15-летних определялись исключенные (удаленные) секстанты до 0.01 ± 1.3 .

Состояние гигиены полости рта соответственно в 6,12,15 лет составило 1.7 ± 0.09 ; 1.85 ± 0.09 ; 1.4 ± 0.08 (в 2004г.). Данные мониторинга 2011г. показали незначительное улучшение гигиены полости рта у детей 6 и 12 лет (1.3 ± 0.6 в обеих возрастных группах) и ухудшение в группе 15-летних (2.01 ± 0.4). Гигиена полости рта характеризуется как удовлетворительная в возрасте 6 и 12 лет и плохая в возрасте 15 лет (рис. 3).

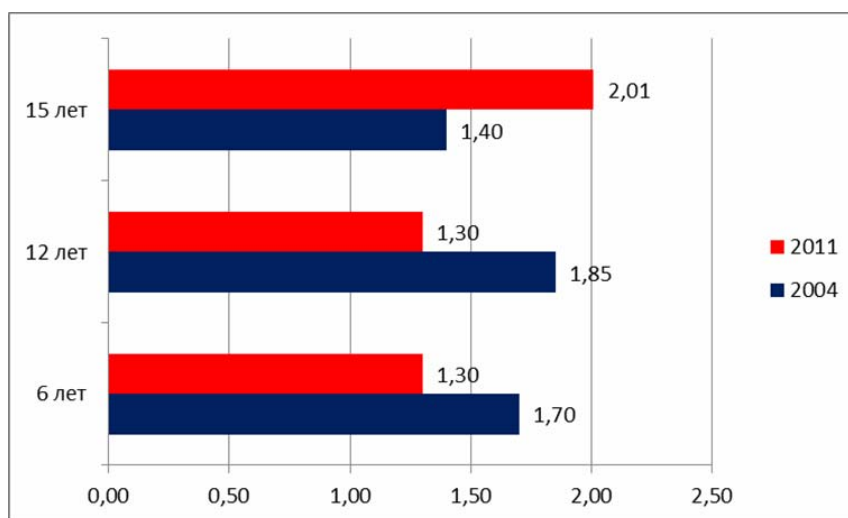


Рис. 3. Динамика индекса гигиены полости рта

По-видимому, те традиционные методы гигиенического ухода за полостью рта, применяемые среди школьников, недостаточны для эффективной профилактики кариеса и заболеваний пародонта.

Большое внимание в процессе перестройки системы здравоохранения Республики Армения должно уделяться вопросам медицинской профилактики и объективной оценки уровня стоматологического здоровья населения. Для достижения цели решение поставленных задач возможно лишь с учетом и одновременным вовлечением социального аспекта про-

филактической медицины, что может послужить основой индивидуальной и общественной профилактики.

Поступила 16.03.12

**Հիմնական ստոմատոլոգիական հիվանդությունների
կանխարգելման արդյունավետությունը ՀՀ Երևան քաղաքի Նոր
Նորք վարչական շրջանի երեխաների մոտ**

Մ.Ե. Մանրիկյան

Հեղինակի կողմից հետազոտվել է Նոր Նորք վարչական շրջանի 6, 12 և 15 տարեկան 219 երեխա: Վերլուծելով ստացված տվյալները, գրանցվել է կարիեսի ցուցանիշների բարձրացում: Կանխարգելման ծրագրի ներդրումը դրական արդյունքներ չի տվել, ինչը հաստատվում է դպրոցներում երեխաների ընտրովի զննումներով: Ըստ կատարված մոնիթորինգի տվյալների՝ բերանի խոռոչի հիգիենան 6 և 12 տարեկանների մոտ բնորոշվում էր որպես «բավարար», իսկ 15 տարեկանների մոտ՝ անբավարար (վատ):

Այսպիսով, Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության համակարգի ստոմատոլոգիական կանխարգելման հարցերով վերականգնման համար մեծ ուշադրություն պետք է դարձնել բնակչության ստոմատոլոգիական առողջության օբյեկտիվ գնահատման մակարդակին՝ հաշվի առնելով կանխարգելիչ բժշկության սոցիալական ոլորտը, որը կարող է հիմք հանդիսանալ անհատական և հասարակական կանխարգելման համար:

**The effectiveness of main stomatological diseases' prophylaxis
realization among the children of Nor Nork administrative district of
Yerevan, RA**

M.E. Manrikyan

We have examined 219 children of both sexes in three key-age groups (6, 12, 15-year-old) living in Nor Nork administrative district. The analysis of dental caries indices showed their increase. The introduction of preventive complex program didn't have positive results, which is confirmed by the spot-check inspection of children in school.

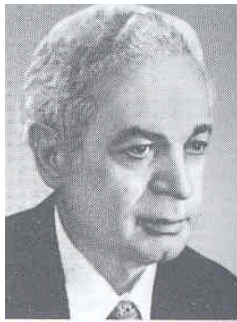
According to the monitoring the oral cavity hygiene is characterized 'satisfactory' at the ages of 6 and 12 and 'bad' at the age of 15 years.

In the process of public health system reconstruction of Republic of Armenia a great attention must be paid to the questions of medical prophylaxis and objective appraisal of the population's stomatological health level with social aspect of preventive medicine, which may serve as a basis for individual and public prophylaxis.

Литература

1. *Аветисян Т.Б.* Профилактика кариеса при лечении несъемными ортодонтическими конструкциями. Автореф. дис....канд.мед.наук, Ереван, 2006.
2. *Бадеян Э.А.* Исследование состояния полости рта детей одного из промышленных районов Республики Армения. Вестник Рос. Университета Дружбы Народов, 2008, 7, с.726-727.
3. *Варданян И.Ф.* Эпидемиология и профилактика основных стоматологических заболеваний у школьников г. Еревана. Дис. ... канд. мед. наук, Ереван, 2004.
4. *Маркарян М.М.* Мониторинг стоматологической заболеваемости и его роль в разработке программ профилактики для населения Республики Армения. Дис... докт.мед.наук, Ереван, 2005.
5. *Мелкумов В.А., Казарян Т.А., Хачатрян И.Л.* Результаты обследования полости рта и зубов школьников региона Шенгавит г. Еревана. Proceedings of the First National Medical Congress of Armenia – Yerevan, 2003. – P.150-152.
6. *Степанова Л.В.* Эффективность внедрения программы профилактики стоматологических заболеваний у школьников. Автореф. дис... канд.мед.наук, Пермь, 2003.
7. *Celeste R.K., Nadanovsky P., De Leon A.P.* Association between preventive care provided in public dental services and caries prevalence. Rev. Saude Publica, 2007, Oct; 41(5):830-8.
8. *Kallestal C., Flink A., Allebeck P., Holm A.K., Wall S.* Evaluation of caries preventive measures. Swed. Dent.J., 2000, 24(1-2), p.1-11.
9. WHO: The World Oral Health Report, Geneva: WHO, 2003.

ԱՎԱԴԵՄԻԿՈՍ ՍՈՒՐԵՆ ԽԱՉԱՏՈՒՐԻ ԱՎԴԱԼԲԵԿՅԱՆԻ ՀԻՇԱՏԱԿԻՆ



2013թ. մարտի 10-ին մահացավ Սուրեն Խաչատուրի Ավդալբեկյանը՝ բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր, ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, Մ. Հերացու առաջին մեդալակիր, ԽՍՀՄ ԱՆ Բժիշկների կատարելագործման Երևանի պետական ինստիտուտի (այժմ ՀՀ ԱՆ ակադեմիկոս Ս.Խ.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ) հիմնադիր, հայկական վիրաբուժության հանրաճանաչ դասականը: Կյանքից հեռացավ մարդ, որն իր ողջ կյանքը նվիրել էր մարդկանց բժշկելուն, բժշկական կրթությանը և գիտությանը, իր երկրի առողջապահության զարգացմանը:

Սուրեն Ավդալբեկյանը ավարտել է Երևանի պետական բժշկական ինստիտուտի բուժական ֆակուլտետը 1943թ.: Դեռ ուսանողական տարիներին նա սկսեց տարվել վիրաբուժությամբ և հետաքրքրություն ցուցաբերեց գիտական աշխատանքի նկատմամբ: Դրա նախադրյալներն էին աննախադեպ բնական տաղանդը, մեծ աշխատասիրությունը և սերը բժշկության հանդեպ:

Ս. Ավդալբեկյանի բժշկական գործունեության սկիզբը համընկավ ամենածանր Հայրենական Մեծ պատերազմի տարիների հետ: Լինելով Մոսկվայի ռազմական շրջանի էվակոհոսպիտալի առաջատար վիրաբույժ, Ս. Ավդալբեկյանը ցուցաբերեց ծառայության ղեկավարի մեծագույն պատասխանատվություն, վիրաբույժի վարպետություն, ուշադրություն, բարություն և կարեկցանք հիվանդների նկատմամբ:

Զորացրումից հետո, 1945թ.-ից Սուրեն Ավդալբեկյանն աշխատել է Երևանի բժշկական ինստիտուտի ֆակուլտատիվ վիրաբուժության կլինիկայում: Լինելով օրդինատոր-վիրաբույժ, գործնական գործունեության հետ մեկտեղ պարապում էր ուսանողների հետ և անցկացնում գիտական հետազոտություններ: 1948 թ.-ից նա սկսեց զբաղվել ինտուբացիոն նարկոզով և հանդիսանում է հանրապետությունում էնդոտրախեալ նարկոզի ներդրման պիոները:

1949թ. Ս. Ավդալբեկյանն առաջիններից էր, որ արձագանքեց հեռավոր շրջաններից մեկում վիրաբուժական ծառայության բարձրաց-

ման վերաբերյալ Հայրենիքի կանչին և ինքնական մեկնեց Ղափանի շրջան, որտեղ աշխատում էր գլխավոր բժիշկ և վիրաբուժական բաժանմունքի վարիչ:

Արդեն լինելով փորձառու մասնագետ նա կատարեց մեծ և պտղաբեր աշխատանք՝ խոշորագույն լեռնահանքային կոմբինատի բանվորներին և ինժինեռատեխնիկական անձնակազմին և ողջ շրջանի բնակչությանը բուժ-կանխարգելիչ և մասնագիտացված բժշկական օգնության ցուցաբերման ուղղությամբ: Համեմատաբար կարճ ժամկետում նա կարողացավ բարձր մակարդակի բարձրացնել շրջանի վիրաբուժական ծառայությունը:

1951թ. Ս. Ավդալբեկյանը վերադառնում է Երևան, որտեղ պրոֆեսոր Ռ.Հ.Յուլյանի ղեկավարությամբ կատարում է առաջին քայլերը դեռ չհետազոտված կրծքային վիրաբուժության ոլորտում և առաջինը Հայաստանում ներդնում է էնդոտրախեալ նարկոզը:

1952թ. Ս. Ավդալբեկյանը մրցույթով ընդունվում է աշխատանքի Երևանի բժշկական համալսարանի ֆակուլտետի վիրաբուժության ամբիոն: Մոսկվայում ՄՈՆԻԿ-ում՝ պրոֆեսոր Բ.Է.Լիմբերգի կլինիկայում մասնագիտացումից հետո իր բոլոր գիտելիքները և ունակությունները Ս. Ավդալբեկյանն օգտագործել է ի բարօրություն իր երկրի:

Սկսած 1951թ.-ից Ս. Ավդալբեկյանը պլանաչափ զբաղվում է կրծքային վիրաբուժությամբ և նրան գրավում է այդ ժամանակ հանրապետությունում թոքերի տարածված էխինոկոկոզի բուժման խնդիրները:

Ամփոփելով բազմամյա գիտագործնական գործունեության փորձը, Ս. Ավդալբեկյանը 1956թ. հաջողությամբ պաշտպանում է թեկնածուականատենախոսություն՝ «Թոքի հիդատիդոզ էխինոկոկ» թեմայով և 1968թ.՝ դոկտորականատենախոսություն՝ «Բրոնխոէկտազների ֆունկցիոնալ հետազոտման և վիրաբուժական բուժման ժամանակակից հարցերը» թեմայով:

Դժվար է թվարկել ինչ է կատարվել նրա կողմից առաջին անգամ՝ թոքերի ռեզեկցիա, միջնորմի վիրահատություն, էլետրոստիմուլյատորի ներդնում սրտի մեջ, թոքերի խոռոչների տրանսպարիետալ կաթետերավորում, ենթաստամոքսային գեղձի բջիջների փոխպատվաստում և այլն:

Գիտության մեջ մեծ ավանդ ունեն Ս. Ավդալբեկյանի աշխատանքները նվիրված սրտի էլեկտրամեխանիկական ակտիվությանը, սրտի լայնակի բլոկադայով հիվանդների էլետրոստիմուլյացիայի ուսումնասիրմանը, թոքերի կոմպենսատոր պրոցեսների ձևաբանության, արյան մակարդման և ֆիբրինոլիտիկ համակարգերի, անգիո-

պուլմոնոգրաֆիայի եղանակով արյան փոքր շրջանառության, արտաքին շնչառության ֆունկցիայի հետազոտմանը: Առաջին անգամ ԽՍՀՄ-ում կիրառել է թոքերի սուր թարախակույտների խոռոչների տրանսպարիետալ կաթետերավորում:

Վարպետության աճի հետ զուգահեռ Ս.Ավդալբեկյանը քաջ գիտակցում էր, որ եթե բժիշկը մշտապես չի կատարելագործվում, չի կարող բավարարվել ինստիտուտում ստացած գիտելիքներով: Եվ Ս. Ավդալբեկյանը հանդիսացավ ԵրՊԲԻ-ին կից բժիշկների կատարելագործման ֆակուլտետի ստեղծման նախաձեռնողներից մեկը և նշանակվեց ֆակուլտետի ղեկան:

1958թ.-ից Սուրեն Խաչատուրի Ավդալբեկյանի անունը սերտորեն կապված է հետդիպլոմային կրթության հետ՝ սկզբում բժիշկների կատարելագործման ֆակուլտետում, ապա Բժիշկների կատարելագործման Երևանի պետական ինստիտուտում:

Կարճ ժամանակաշրջանում ԵրՊԲԻ-ին կից Ս.Ավդալբեկյանի ղեկավարությամբ ֆակուլտետը դարձավ միութենական նշանակության հզոր գիտամանկավարժական կենտրոն, բարձր որակավորմամբ կադրերի դարբնոց, որտեղ կատարելագործվում էին ոչ միայն նախկին Խորհրդային Միության բժիշկները, այլև պատրաստվում էին մասնագետներ, գիտության դոկտորներ և թեկնածուներ Հայաստանի համար:

Ս.Խ.Ավդալբեկյանի ծառայությունները բարձր է գնահատել ԽՍՀՄ և Հայաստանի կառավարությունը: Նա պարգևատրվել է «Աշխատանքային Կարմիր դրոշի», «Փառքի նշան» շքանշաններով, վեց մեդալներով, պատվոգրերով, կրում էր «Հայկական ԽՍՀ վաստակավոր բժիշկ» պատվավոր կոչումը:

Հանրապետության, ժողովրդի առջև ունեցած վաստակի համար Հայաստանի Առողջապահության ազգային ինստիտուտը, Ա.Լ.Միքայելյանի վիրաբուժության ինստիտուտի կրծքային բաժանմունքը, «Շտապ օգնության» ԳԲԿ-ի կրծքային և երկու վիրաբուժական բաժանմունքները, որտեղ նա աննկուն աշխատում էր առ այսօր, կրում են ակադեմիկոս Ս.Խ. Ավդալբեկյանի պատվավոր անունը:

Ակադեմիկոս Ս.Խ.Ավդալբեկյանի հիշատակը մշտապես վառ կմնա իր աշխատակիցների, հիվանդների և աշակերտների սրտերում:

ՀՀ ԳԱԱ նախագահություն

ՀՀ «Հայաստանի բժշկագիտություն» հանդեսի խմբագրություն

Բովանդակություն

Ակնարկներ

<i>Թավադյան Զ.Դ., Բակունց Հ.Հ.</i>	
Դեպրեսիան և տագնապը Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ	3
<i>Դումանյան Դ.Հ., Եղիազարյան Հ.Վ., Սողոմյան Ա.Ֆ.</i>	
ՀՀ առողջապահական համակարգի լիցենզավորման հիմնական տեղեկությունները	13

Փորձաքարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Ավագյան Հ.Խ., Ալչուջյան Ն.Խ., Մովսեսյան Ն.Հ., Աղաբաբովա Ա.Ա., Մովսեսյան Հ.Ա., Հովհաննիսյան Մ.Ռ., Բարսեղյան Կ.Ա., Գևորգյան Գ.Ա.</i>	
Ենթաբջջային նյութափոխանակության առանձնահատկությունները և բակտերիալ բուժման ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի ժամանակ. արգինինի Հադորդում 1	22
<i>Ավագյան Հ.Խ.</i>	
Ենթաբջջային նյութափոխանակության առանձնահատկությունները և բակտերիալ բուժման ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի ժամանակ. կրեատինի Հադորդում 2	34
<i>Բալասանյան Մ.Գ., Չիտչիյան Ա.Ա., Գասպարյան Հ.Վ.</i>	
Ատամի կակղանի մորֆոգենեզիոնալ վիճակի հետազոտում β-գլիցերետինաթթվի ազդեցության տակ դենտինի փորձարարական հիպերէսթեր- գիայի մոդելում	45
<i>Տեր-Թադևոսյան Լ.Պ., Առաքելյան Լ.Ն., Երանոսյան Լ.Ա., Չախլյան Մ.Գ., Գալոյան Ա.Ա.</i>	
Առնետների հյուսվածքներում նեյրոհորմոն PRP-1-ի միջոցով գլիկոգեն ֆոսֆո- րիլազի ակտիվության կարգավորման ուղիների որոնումը	54
<i>Գևորգյան Լ.Ռ., Չավուշյան Վ.Ա., Սավայան Ա.Ա., Դանիելյան Ս.Հ.</i>	
Նուկլեո ՑՄՖ-ի և սողացող ուրցի նյարդապաշտպան արդյունավետության ուսում- նասիրությունը նստանյարդի վնասման դեպքում	61
<i>Գրիգորյան Տ.Ս.</i>	
Ցիտիկոլինի ազդեցությունը առնետների ուղեղային արյան շրջանառության վրա	74
<i>Անդրյան Ա.Ա.</i>	
Տուլարեմիայի էպիզոտիկ-համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Շիրակի մարզում 1996-2012թթ.	78

Կլինիկական բժշկություն

<i>Սարգսյան Ա.Ս.</i>	
Առաջնային վերականգնողական վիրահատություններից հետո զարգացող թրոմ- բոզների և կեղծ աննրիզմաների վիրահատական բուժումը	87
<i>Աղաջանյան Ս.Ռ., Կարապետյան Մ.Ա., Աղամյան Ն.Յու., Ամիրյան Մ.Վ.</i>	
Շնչառության հարմարումը բարձրադիր գոտու պայմաններին	95
<i>Չիչոյան Ն.Բ., Դումանյան Կ.Հ., Ղուկասյան Ն.Հ.</i>	
Հայաստանում վայրի աճող շուշանբանջար պալարավորի (<i>Chaerophyllum bulbo- sum</i> L.) ֆարմակոգնոստիկ հետազոտումը	101

<i>Մարգարյան Ա.Վ., Ալեքսանյան Յու.Թ.</i> Ատոպիկ դերմատիտի որոշ համաճարակաբանական առանձնահատկությունները Հայաստանում	110
<i>Հովհաննիսյան Լ.Ս., Այվազյան Ա.Ա.</i> Պարբերական հիվանդության ուշացված ախտորոշման դեպքերի վերլուծու- թյունը	118
<i>Վարդանյան Ա.Հ., Կոստանյան Տ.Հ., Հովհաննիսյան Թ.Ա., Սոֆյան Հ.Ա.</i> Տաուրինի ինտրավիտրեալ ներարկումների արդյունավետությունը դիաբետիկ մա- կուլոպաթիայով հիվանդների մոտ	122
<i>Մ.Ե. Մանրիկյան</i> Հիմնական ստոմատոլոգիական հիվանդությունների կանխարգելման արդյունա- վետությունը ՀՀ Երևան քաղաքի Նոր Նորք վարչական շրջանի երեխաների մոտ	128
Ակադեմիկոս Սուրեն Խաչատուրի Ավդաբեկյանի հիշատակին	134

Содержание

Обзоры

<i>Тавадян З.Д., Бакунц Г.О.</i> Депрессия и тревога при болезни Паркинсона	3
<i>Думанян Д.Г., Егиазарян А.В., Согоян А.Ф.</i> Основная информация о лицензировании системы здравоохранения Республики Армения	13

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Авагян О.Х., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Агабабова А.А., Мовсесян О.А., Оганнисян М.Р., Барсегян К.А., Геворкян Г.А.</i> Особенности субклеточного метаболизма и влияние бактериальной терапии при асцитной карциноме Эрлиха: аргинин. Сообщение 1	22
<i>Авагян О.Х.</i> Особенности субклеточного метаболизма и влияние бактериальной терапии при асцитной карциноме Эрлиха: креатин. Сообщение 2	34
<i>Баласанян М.Г., Читчян А.А., Гаспарян Г.В.</i> Влияние β-глицирретиновой кислоты на морфологические сдвиги в пульпе зубов на модели экспериментальной гиперестезии дентина	45
<i>Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Ераносян Л.А., Чаилян С.Г., Галоян А.А.</i> Поиск нейрогуморальных путей регуляции активности гликоген-фосфоорилазы тканей крыс при участии ПБП-1	54
<i>Геворкян Л.Р., Чавушян В.А., Саваян А.А., Даниелян М.А.</i> Изучение нейропротекторной эффективности нуклео ЦМФ и тимьяна ползучего при раздавливании седалищного нерва	61
<i>Григорян Т.С.</i> Влияние цитиколина на кровоснабжение мозговой ткани у крыс	71
<i>Андрян А.А.</i> Эпизоото-эпидемиологические особенности туляремии в Ширакском марзе за 1996- 2012гг.	78

Клиническая медицина

<i>Саркисян А.С.</i> Хирургическое лечение тромбозов и ложных аневризм аллопротезов после первичных реконструктивных операций	87
<i>Агаджанян С. Р., Карапетян М.А., Адамян Н.Ю., Амирян С.В.</i> Адаптация дыхания к условиям высокогорья	95
<i>Чичоян Н. Б., Думанян К. Г., Гукасян Н. О.</i> Фармакогностическое исследование бутены клубневидного дикорастущего (<i>Chaerophyllum bulbosum</i> L.) на территории Армении	101
<i>Саркисян А.В., Алексанян Ю.Т.</i> Некоторые эпидемиологические особенности атопического дерматита в Армении ..	110
<i>Оганесян Л.С., Айвазян А.А.</i> Анализ случаев поздней диагностики периодической болезни	118
<i>Варданян А.Г., Костанян Т.Г., Оганесян Т.А., Софян Э.А.</i> Эффективность интравитреальной инъекции раствора таурина у больных с диабетической макулопатией	122
<i>Манрикан М.Е.</i> Эффективность проведения профилактики основных стоматологических заболеваний среди детей административного округа Нор Норк г. Еревана РА	128
Памяти академика <i>С.Х. Авдалбекяна</i>	134

Contents

Reviews

<i>Tavadyan Z.D., Bakunts H.H.</i> Depression and anxiety in Parkinson's disease	3
<i>Dumanyan D.H., Yeghiazaryan H.V., Soghoyan A.F.</i> The main information on licensing of health system of the Republic of Armenia	13

Experimental and Preventive Medicine

<i>Avagyan H.Kh., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Aghababova A.A., Movsesyan H.A., Hovhannisyan M.R., Barseghyan K.A., Kevorkian G.A.</i> Subcellular metabolism peculiarities and effect of bacterial therapy in Ehrlich ascites carcinoma: arginine. Report 1	22
<i>Avagyan H.Kh.</i> Subcellular metabolism peculiarities and effect of bacterial therapy in Ehrlich ascites carcinoma: creatine. Report 2	34
<i>Balasanyan M.G., Chitchiyan A.A., Gasparyan H.V.</i> Research of the morphofunctional state of tooth pulp under the influence of β -glycyrrhetic acid in experimental model of dentine hyperesthesia	45
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Yerosyan L.A., Chailyan S.G., Galoyan A.A.</i> The neurohormonal regulation of glycogen phosphorylase in rat tissues by hypothalamic neurohormone PRP-1	54
<i>Gevorgyan L.R., Chavushyan V.A., Savayan A.A., Danielyan M.H.</i> The study of neuroprotective effectiveness of Nucleo CMF and thymus serpyllum in case of the sciatic nerve injury	61

<i>Grigoryan T.S.</i>	
Influence of citicoline on cerebral circulation in rats	71
<i>Andryan A.A.</i>	
Epizootic and epidemiological features of tularemia for the period 1996-2012 in Shirak region	78
Clinical Medicine	
<i>Sargsyan A.S.</i>	
Surgical treatment of allograft thrombosis and pseudoaneurysms after primary reconstructive operations	87
<i>Aghadjanyan S.R., Karapetyan M.A., Adamyan N.Yu., Amiryan S.V.</i>	
Breathing adaptation to high altitude	95
<i>Chichoyan N.B., Dumanyan K.H., Ghukasyan N.H.</i>	
The pharmacognostic research of bulbous-rooted chervil (<i>Chaerophyllum bulbosum</i> L.) wildy growing in RA	101
<i>Sargsyan A.V., Alexanyan Yu.T.</i>	
Some epidemiological features of atopic dermatitis in Armenia	110
<i>Hovhannisyan L.S., Ayvazyan A.A.</i>	
Analysis of the cases of late diagnosis of familial Mediterranean fever	118
<i>Vardanyan A.H., Kostanyan T.H., Hovhannisyan T.A., Sofyan H.A.</i>	
Efficacy of intravitreal injection of taurine solution in patients with diabetic maculopathy	122
<i>Manrikyan M.E.</i>	
The effectiveness of main stomatological diseases' prophylaxis realization among the children of Nor Nork administrative district of Yerevan, RA	128
In the memory of academician Souren Kh. Avdalbekyan	134

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

“Հայաստանի բժշկագիտություն” հանդեսում տպագրվում են օրիգինալ հոդվածներ և ակնարկներ, որոնք լուսաբանում են փորձարարական, կանխարգելիչ և կլինիկական բժշկագիտության հարցերը:

Հոդվածների ձևավորումը

1. Հոդվածը ներկայացվում է 3 տպագիր օրինակից՝ հայերեն, ռուսերեն կամ անգլերեն լեզվով, գիտական դեկլարի մակագրությամբ, ինչպես նաև ուղեգրով՝ այն հիմնարկությունից, որտեղ կատարվել է աշխատանքը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել նաև հոդվածի էլեկտրոնային տարբերակը կոմպակտային սկավառակի (CD) վրա (Microsoft Word for Windows 2000; Unicode Times New Roman տառատեսակով ռուսերեն և անգլերեն լեզուների և Sylfaen՝ հայերենի համար):

2. Գիտական հոդվածի ծավալը չպետք է գերազանցի 10 տպագիր էջը, ներառյալ աղյուսակները, նկարները, սեղմագրերը և գրականության ցանկը: Ակնարկների ծավալը կարող է լինել մինչև 20 էջ:

3. Ելքային տվյալները ներկայացվում են հետևյալ կերպ. ձևի ցուցիչը, հոդվածի վերնագիրը, հեղինակների անունների և հայրանունների սկզբնատառերը և ազգանունները, ապա՝ հիմնարկության անվանումը, հասցեն և բանալի բառերը (8-10): Հոդվածի վերջում դրվում են հեղինակների ստորագրությունները և հեռախոսահամարները:

4. Գիտական հոդվածը բաղկացած է հետևյալ մասերից, ա/ ներածական մաս: բ/ նյութը և մեթոդները: գ/ արդյունքները և քննարկումը: Սեղմագրերը՝ հայերեն կամ ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով ներկայացվում են առանձին էջերի վրա:

5. Գրականության ցանկը տրվում է հոդվածի վերջում՝ առանձին էջով, այբբենական կարգով՝ նախ հայերենական, ապա օտարերկրյա հեղինակներին: Հոդվածի տեքստում հղումները բերվում են քառակուսի չափերտների մեջ թվերով:

6. Խմբագրությանը իրավունք է վերապահվում ուղղելու, խմբագրելու կամ կրճատելու ցանկացած հոդվածի տեքստը:

7. Չի թույլատրվում ներկայացնել տպագրության հոդվածներ, որոնք նախկինում տպագրվել են կամ ներկայացվել այլ հանդեսներ հրապարակման համար:

8. Հանդեսին բաժանորդագրվել կարող են ինչպես առանձին անհատները, այնպես և հիմնարկությունները:

Профиль журнала

В журнале “Медицинская наука Армении” публикуются оригинальные и обзорные статьи, освещающие вопросы экспериментальной, профилактической и клинической медицины.

Оформление статей

1. Статья должна представляться в трех распечатанных экземплярах на русском, армянском или английском языке, сопровождаться направлением учреждения, где она выполнена, иметь визу научного руководителя. Необходимо также представление статьи на компактном диске (CD), в текстовом редакторе Microsoft Word for Windows 2000, (шрифтом Unicode Times New Roman для русского и английского и Sylfaen – для армянского языка).

2. Объем научных статей не должен превышать 10 страниц машинописи, включая таблицы, рисунки, резюме и библиографию. Объем обзорных и проблемных статей допускается до 20 страниц, включая список литературы.

3. Выходные данные указываются в следующей последовательности: индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнена работа, адрес, ключевые слова (8-10). В конце статьи должны быть подписи авторов, а также номера телефонов.

4. Статья должна включать следующие разделы: а) введение, б) материал и методы, в) результаты и обсуждение. Резюме на английском и армянском языках прилагаются на отдельных страницах.

5. Библиография приводится в конце статьи на отдельной странице в алфавитном порядке, сначала отечественная, затем зарубежная. Ссылки на источники в тексте приводятся в квадратных скобках в виде цифровых обозначений.

6. Редакция оставляет за собой право исправлять, сокращать статьи.

7. Не допускается направление в редакцию статей, опубликованных ранее или направленных для печати в другие журналы.

8. Подписчиками могут быть как частные лица, так и учреждения и предприятия.

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original articles and reviews concerning the problems of experimental, preventive and clinical medicine.

Design of the articles

1. Three copies of the article must be presented, written in Russian, Armenian or English, provided with the permit of the institution where the work has been conducted and the visa of the scientific adviser. It is also necessary to submit the text on a CD (Microsoft Word for Windows 2000 editor; font – Unicode Times New Roman for Russian and English and Sylfaen– for Armenian).

2. The scientific articles should not exceed 10 typed pages including tables, figures, summaries and bibliography. The summarising article may have a volume up to 20 pages including the references.

3. In the printer's imprint the UDK (ÓÂÊ) index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article

the signatures, addresses and telephone numbers of the authors should be written.

4. The article must include following parts; a) introduction, b) material and methods, c) results and discussion. The abstracts must be presented in English and Armenian, or Russian, if the paper is in Armenian. The abstracts are presented on separate pages.

5. The references should be in the end of the paper on a separate page. The list of the literature must be given in alphabetical order, first the native and then the foreign sources. References to them (in numbers) in the text must be written in square brackets.

6. The editorial staff has a right to shorten and correct the articles.

7. The papers submitted to other journals for publication, or published before are not admitted by the editorial house.

8. Each person or institution can become a subscriber of the journal.

Редактирование и корректирование
И.Г. Апкарян, Г.Р. Стамболцян
Компьютерная верстка В.Х. Папян

Изд. заказ N 442
Сдано в производство 14.06. 2013г.
Формат 70x100¹/₁₆. Печ. лист 9.
Тираж 150.
Цена договорная.
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831, www.flib.sci.am