

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, Ս.Բ. Սերեդենին (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-Пашаян, Р.С. Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, Н.М. Оганесян, Р.Г. Оганов (Россия), А.В. Прохоров (Беларусь), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия), З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян

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

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. 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. Mkrtchian, 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 616.127-005.8:616.124

**Աջ փորոք. մորֆոֆունկցիոնալ
առանձնահատկությունները****Կ.Գ. Ադամյան, Հ.Գ. Հայրապետյան**

*«Էրեբունի» ԲԿ, Մ.Հերացու անվ. ԵՊՀ հետբուհական և
շարունակական կրթության ֆակուլտետի սրտաբանության ամբիոն
0087, Երևան, Տիտոգրադյան, 14*

*Բանալի բառեր. աջ փորոք, անատոմիա, ֆիզիոլոգիա, միջփորոքային
փոխազդեցություն, միջնապատ*

Մինչև վերջին տասնամյակներն աջ փորոքի (ԱՓ) ֆիզիոլոգիական նշանակությունը եղել է թերագնահատված և այս փորոքը հիմնականում դիտարկվել է որպես «պասիվ» խողովակ, որի կծկողականությունը հեմոդինամիկական զգալի նշանակություն չունի [16]: Անցյալ դարին բնորոշ այսպիսի մոտեցումը կարելի է թերևս բացատրել այն հանգամանքով, որ, կախված ԱՓ-ի անատոմիական առանձնահատկություններից, վերջինիս ֆունկցիայի գնահատումը տեխնիկական տեսակետից բավական բարդ ու դժվար է [19]:

Սակայն, սկսած 1990-ական թվականներից, երբ լայնորեն ներդրվեց սրտի առանձին խոռոչների անատոմիական և ֆիզիոլոգիական գնահատման էխոսրտագրությունը (ԷխոՍԳ) և հետազոտության այլ ժամանակակից մեթոդները, պարզվեց, որ, ամբողջական սրտի նորմալ արտամղող ֆունկցիայի մեջ ԱՓ-ն ունի անփոխարինելի կեսնական նշանակություն:

Անատոմիորեն, ԱՓ-ը տեղակայված է կրծոսկրի անմիջապես ետևում, ձախ փորոքից (ՁՓ) առաջ և ներքև: Աջ և ձախ փորոքները միմյանց հետ կապված են մի շարք եղանակներով՝ ունեն ընդհանուր պատ (ի դեմս միջփորոքային միջնապատի), փոխադարձաբար միմյանց խաչվող էպիկարդիալ մկանաթելեր և ընդհանուր պերիկարդիալ տարածություն [1]:

ԱՓ-ը կիսալուսնաձև է, իսկ լայնակի հատույթում՝ մահիկաձև: ԱՓ-ի պատի հաստությունը կազմում է շուրջ 3-4 մմ, որը 3-5 մմ-ով ավելի բարակ է, քան ՁՓ-ի պատը [9]: Այնուամենայնիվ, ավելի բարակ

պատերով ԱՓ-ը արյունը դեպի փոքր կամ թոքային շրջանառության համակարգ արտամղում է գրեթե նույն ծավալով և հաճախականությամբ, ինչ ավելի հաստ պատերով ՁՓ-ը՝ դեպի մեծ շրջանառություն [5]:

ԱՓ-ի սրտամկանի զանգվածը կազմում է ՁՓ-ի նույն զանգվածի 1/6 մասը, որը բացատրվում է երկու փորոքների միջև բեռնվածությունների զգալի տարբերությամբ [17]: ԱՓ-ի սրտամկանը յուրացնում է ՁՓ-ի կողմից յուրացվող թթվածնի գրեթե կեսը, թեև սրտի հարվածային ծավալի և հաճախականության գրեթե նույն պայմաններում ԱՓ-ի կատարած աշխատանքը կազմում է ՁՓ-ի աշխատանքի միայն 25%-ը: Այսպիսի անհամապատասխանությունը բացատրվում է թոքային անոթային համակարգում արյան շրջանառության ավելի ցածր դիմադրողականությամբ, քան մեծ շրջանառությունում [11, 20]:

Անատոմիորեն և ֆունկցիոնալ տեսանկյունից ԱՓ-ը պայմանականորեն կարելի է բաժանել երկու ուղիների՝ ԱՓ-ի ներքերող (սինուսային) ուղի (ԱՓՆՈ) և ԱՓ-ի արտատար (կոնուսային) ուղի (ԱՓԱՈ): ԱՓ-ի այս երկու բաժինները միմյանցից բաժանված են հաստ մկանային վերփորոքային ծալքով [21]: Երկրորդ ներխոռոչային մկանը՝ մոդերատոր հյուսակը, հարում է ԱՓԱՈ-ին և ձգվում միջփորոքային միջնապատից մինչև ԱՓ-ի առաջային պատ: ԱՓ-ի գագաթային մասը խիստ տրաբեկուլյար է և զգալիորեն ավելի նվազ շարժուն [7]:

ԱՓՆՈ-ն կազմված է սուբէպիկարդում՝ շրջանաձև և սուբէնդոկարդում՝ երկայնաձիգ մկանաթելերից: Ինչ վերաբերում է ԱՓԱՈ-ին, ապա ինչպես սուբէնդոկարդիալ, այնպես էլ սուբէպիկարդիալ մկանաթելերն ունեն երկայնաձիգ տեղակայում՝ պտտաձև ձգվելով ԱՓ-ի աջ անկյունից մինչև վերջինիս երկար առանցք [9]:

ԱՓԱՈ-ն կարելի է նկարագրել որպես կոճղեզային (բուլբար) մկանուք, որն ինչպես անատոմիորեն, այնպես էլ ֆունկցիոնալ տեսանկյունից տարբերվում է ԱՓ-ի մյուս շրջաններից: Մինչ օրս ԱՓԱՈ ֆունկցիոնալ դերը մնում է ոչ լիարժեքորեն բացահայտված, թեև համոզմունք կա, որ ԱՓ-ում ճնշման բարձրացման դեպքում այն հանդես է գալիս որպես թոքային արյան շրջանառությունը սպասարկող շրջան [10]:

ԱՓ-ի պատի շարժումները խիստ բարդ են, ըստ որում, ԱՓ-ի հարվածային ծավալն ապահովելու մեջ ավելի մեծ ներդրում է ունենում երկայնաձիգ, քան կարճ առանցքով շրջանաձև կծկումը [13]: Միստոլայի փուլում, ԱՓՆՈ սահմաններում առաջ է գալիս փորոքի հիմքից դեպի գագաթ ձգվող երկայնաձիգ կծկում, որը ճառագայթաձև տարածվում է դեպի միջփորոքային միջնապատ [2]: Մկանաթելերի լրա-

ցուցիչ շրջանաձև կծկումն առաջ է բերում ԱՓ-ի թեթևակի պտտողական շարժում, իսկ իզովոլյումիկ կծկման փուլում սուբէպիկարդիալ մկանաթելերի ազդեցությամբ ԱՓ-ը շարժվում է շրջանաձև ուղղությամբ [3]:

ԱՓ-ի երկայնաձիգ կարճացումը հիմնականում ընթանում է սրտային ցիկլի արտամղման փուլում՝ սուբէնդոկարդիալ մկանաթելերի կծկման շնորհիվ: ԱՓ-ից արտամղումը ԱՓԱՈւ մակարդակում սկսվում է ԱՓՆՈւ կծկումից 25 մվրկ. ուշացմամբ, որն առաջ է բերում ընդհանուր պերիստալտիկ փորոքային շարժում [8]:

Միջփորոքային միջնապատի դերը վերոնշյալ գործընթացներին ինչպես նորմայում, այնպես էլ տարբեր ախտաբանական վիճակների դեպքում դեռևս մնում է անհայտ, սակայն ենթադրվում է, որ այն մասնակցում է թե ԱՓ-ի, թե ՁՓ-ի գործունեությանը և հանդիսանում է ԱՓ ընդհանուր ֆունկցիայի հիմնական որոշիչ գործոններից մեկը [6]:

Միջփորոքային միջնապատը հանդիսանում է նաև կառուցվածքային ընդհանուր տարր երկու փորոքների համար, որը, սակայն, նորմայում գործում է որպես ՁՓ-ի մի մաս: Միննույն ժամանակ, միջփորոքային միջնապատը մի փորոքից մյուսն է փոխանցում և այսպիսով ներդաշնակեցնում է միջխոռոչային ճնշումների միջև առկա տարբերությունները: Աջփորոքային ծավալային կամ ճշման գերբեռնվածությունների ժամանակ միջփորոքային միջնապատի շարժումները ենթարկվում են հետզարգացման և վերջինս սկսում է գործել որպես ԱՓ-ի մաս [12]:

ԱՓ-ի կծկողունակությունն էապես կախված է վերջինիս բեռնվածության վիճակից [4]: Մարդկանց ԱՓ-ի ճնշում-ծավալ փոխկապվածությունը նորմայում բնորոշվում է եռանկյունաձև կամ տրապեզոիդ կորով: ԱՓ-ի սուր իշեմիկ վնասման ժամանակ սովորաբար խանգարվում են իզովոլյումիկ կծկման և մասամբ իզովոլյումիկ թուլացման ժամանահատվածները [18]:

ԱՓ-ի ֆունկցիոնալ վիճակը գտնվում է ՁՓ-ի անմիջական ազդեցության ներքո և պայմանավորված է փորոքների միջև առկա փոխազդեցություններով [14]: Ահա թե ինչու ՁՓ-ի ազատ պատի դիսֆունկցիան կարող է նախանշել ԱՓ-ի դիսֆունկցիան [15]: Սրտի կծկման ընթացքում ՁՓ-ից դեպի ԱՓ կծկողական ուժի փոխանցման մեջ էական նշանակություն են ստանում միջփորոքային միջնապատը, պերիկարդը և ընդհանուր մկանաթելերը: Այնուամենայնիվ, ԱՓ-ի ներսում առաջացած ճնշման շուրջ մեկ երրորդն անմիջականորեն պայմանավորված է բուն ԱՓ-ի կծկողականությամբ [22]:

ԱՓ ապահովում է համարժեք թոքային պերֆուզիոն ճնշումը արյան շրջանառության և ՁՓ-ի ծանրաբեռնվածության տարբեր պայ-

մանների ներքո, ինչպես նաև պահպանում է համակարգային երակային ճնշման բավարար ցածր մակարդակ՝ այդպիսով ապահովելով հյուսվածքների և օրգանների կանգային վնասումը [20]:

Այսպիսով, ունենալով յուրահատուկ կառուցվածք, ԱՓ-ը կատարում է կարևորագույն դեր սրտանոթային համակարգի նորմալ գործունեության և հեմոդինամիկայի կայունության մեջ:

Поступила 28.08.13

Правый желудочек: морфофункциональные особенности

К.Г. Адамян, Г.Г. Айрапетян

В статье описываются структурные и функциональные особенности правого желудочка, его роль в обеспечении нормальной гемодинамики, анатомическая и функциональная взаимосвязь с левым желудочком.

Right ventricle: morpo-functional characteristics

K.G. Adamyan, H.G. Hayrapetyan

This article describes structural and functional characteristics of right ventricle, its role in maintaining normal hemodynamics as well as the anatomical and functional interrelations with the left ventricle.

Գրականություն

1. *Anderson R.H. et al.* Cardiac anatomy revisited. J. Anat., 2004 Sep; 205(3), p. 159–177.
2. *Buckberg G.D.* The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2006, Apr;29 Suppl 1:S272-8.
3. *Buckberg G.D. et al.* Cardiac motion and fiber shortening: the whole and its parts. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2006. Apr;29 Suppl 1:S145-9.
4. *Burger W. et al.* Influence of right ventricular pre- and afterload on right ventricular ejection fraction and preload recruitable stroke work relation. Clin. Physiol., 2001 Jan;21(1), p. 85-92.
5. *Dell'Italia L.* Anatomy and Physiology of the Right Ventricle. Cardiology Clinics, 2012. 30(2), p. 167-187.
6. *Flachskampf F.A., Voigt J.U.* The interventricular septum is functionally bilayered: a fresh look at a well known structure. Heart, 2005;91:1260-1261.
7. *Giusca S. et al.* Deformation imaging describes RV function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring (TAPSE). Heart, 2010. Feb;96(4), p. 281-8.

8. *Grant R.P. et al.* The Architecture of the Right Ventricular Outflow Tract in the Normal Human Heart and in the Presence of Ventricular Septal Defects. *Circulation*, 1991;24:223-235.
9. *Haddad F. et al.* Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008, 117, p. 1436-48.
10. *Ho S.Y., Nihoyannopoulos P.* Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*, 2006 April; 92(Suppl 1), p. i2-i13.
11. *Jurcut R. et al.* The echocardiographic assessment of the right ventricle: What to do in 2010? *Eur. J. Echocardiogr.*, 2010, 11, p. 81-96.
12. *Klima U. et al.* Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1998 Sep;14(3):250-5.
13. *Kukulski T.* Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2000 Mar;13(3):194-204.
14. *Lumens J. et al.* Early-Diastolic Left Ventricular Lengthening Implies Pulmonary Hypertension-Induced Right Ventricular Decompensation. *Cardiovasc. Res.*, 2012 (Nov 1), 96(2), p. 286.
15. *Osculati G. et al.* Left-to-right systolic ventricular interaction in patients undergoing biventricular stimulation for dilated cardiomyopathy. *J. Appl. Physiol.*, 2010(109), p. 418-423.
16. *Pettinari M. et al.* Are right ventricular risk scores useful? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, Oct., 42(4), p. 621.
17. *Pinsky M.* Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005(11): p. 235-239.
18. *Simon M., Pinsky M.* Right ventricular dysfunction and failure in chronic pressure overload. *Cardiol. Res. Pract.*, 2011 Mar 23, p. 2011.
19. *Sanz J. et al.* Imaging of the right ventricle. *Cardiol. Clin.*, 2012, May;30(2), p. 189-203.
20. *Voelkel N.F. et al.* Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*, 2006, 114, p. 1883-1891.
21. *Verzi M.P. et al.* The right ventricle, outflow tract, and ventricular septum comprise a restricted expression domain within the secondary/anterior heart field. *Dev. Biol.*, 2005. Nov 1;287(1), p. 134-45.
22. *Yamaguchi S. et al.* Comparative significance in systolic ventricular interaction. *Cardiovasc. Res.*, 1991, 25, p. 774-83.

УДК 618.3 -06

Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике

**А.Д.Макацария¹, Р.А.Абрамян², Д.Х.Хизроева¹,
Г.Р.Абрамян², Р.Р.Абрамян²**

*¹Кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*

*²Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии РА
0096, Ереван, ул. Маркаряна, 6/2*

Ключевые слова: активированный протеин С, эндотелиальный рецептор протеина С, лейденская мутация, APC-резистентность, тромбозы

Внедрение в клиническую практику знаний по теоретической и клинической гемостазиологии существенно углубило наши представления о патогенезе различных осложнений в акушерской практике. Одним из важных компонентов системы гемостаза, регулирующих как гемостаз, так и иммунную систему человека в ответ на сосудистое или воспалительное повреждение, является система протеина С.

Система протеина С является естественной антикоагулянтной системой организма, обеспечивающей регуляцию свертывания, поддержание текучего состояния крови, предупреждение тромбоза, предотвращая, таким образом, сосудистое повреждение и стресс. Ключевой протеазой системы протеина С является активированный протеин С (APC). Впервые протеин С был выделен в 1975 году доктором Johan Stenflo, шведским профессором кафедры клинической биохимии Лундского Университета (Швеция). До этого, в 1960 году, протеин С был открыт профессором Seegers, который и дал первое название протеину С – аутопротромбин Па, или фактор свертывания XIV. Позже профессор Stenflo, изучая протромбиновый профиль, выделил методом хроматографии несколько субстанций и третьим по счету протеином (пик С) был новый витамин К-зависимый белок, который, соответственно, и был назван протеином С. Дальнейшее изучение протеина С Stenflo продолжил уже в лаборатории д-ра John Suttie в Мэдисоне (Висконсин), где работал вместе с постдокторантом Charles Esmon, который конвертировал путем протеолиза трипсином (но не тромбином или фактором Ха) исходный неактивный протеин

С в его активную форму. Дальнейшие попытки определить свойства нового белка и его роль в реакциях свертывания и агрегации тромбоцитов привели группу ученых из Сиэтла (Kisiel, Ericsson and Davie) к выводу, что трипсин-активированный протеин С не повышает формирование тромбина или агрегацию тромбоцитов, а, напротив, проявляет довольно ощутимый антикоагулянтный эффект [12].

Кроме антикоагулянтной активности, APC оказывает цитопротективный и противовоспалительный эффекты на сосудистые эндотелиальные клетки, нейрональные клетки и различные клетки иммунной системы человека. Данные плейотропные эффекты системы протеина С на систему гемостаза и воспаления дали толчок новым исследованиям и привели к созданию рекомбинантного APC, который нашел применение в лечении тяжелого сепсиса (PROWESS trial).

Ген протеина С человека кодируется на 2-й хромосоме [8]. APC (гликопротеин с молекулярной массой 62 000 Da, предшественник сериновой протеазы) синтезируется в виде единой полипептидной цепи, содержащей легкую цепь с молекулярной массой 21 000 Da и тяжелую цепь с молекулярной массой 41 000 Da, соединенных дисульфидной связью. По аминокислотной последовательности и структуре он высокоомологичен с тромбином и другими витамин К-зависимыми коагуляционными факторами – FVII, FIX, FX. Минимальная его концентрация в плазме крови здоровых людей составляет примерно 3 мг/мл, что эквивалентно 60 нмоль/л.

Протеин С синтезируется в печени и состоит из легкой и тяжелой цепей, молекулярная масса 62 000 Da. Физиологическая протеолитическая активация APC тромбином осуществляется на поверхности эндотелиальных клеток с участием трипсина и двух мембранных рецепторов, тромбомодулина и эндотелиального рецептора протеина С (EPCR). Тромбомодулин является высокоаффинным рецептором тромбина. Связанный с тромбомодулином тромбин, в результате изменения конформации активного центра, меняет направленность своего действия. Тромбин приобретает повышенную чувствительность в отношении инактивации его антитромбином III и полностью теряет способность взаимодействовать с фибриногеном и активировать тромбоциты. В комплексе с тромбином тромбомодулин функционирует в качестве кофактора, ускоряя активацию протеина С. EPCR является ключевым рецептором протеина С в регулировании различных действий APC. Связывание тромбина с тромбомодулином способствует активации протеина С. Эта реакция усиливается при локализации протеина С на поверхности эндотелия в соединении с EPCR (рис.1). К примеру, активация протеина С комплексом тромбин – тромбомодулин в 1000 раз выше, чем активация просто тромбином в отсутствие тромбомодулина, и она усиливается еще в 10-20 раз больше, если протеин С соединен со своим рецептором EPCR [1].

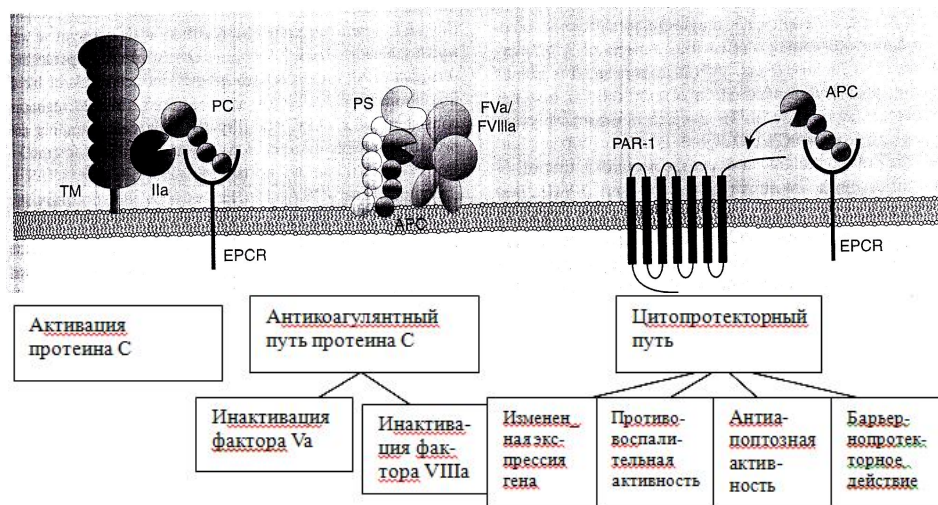


Рис. 1. Составные компоненты и эффекты системы протеина С. Три основные реакции протеина С, изображённые слева направо, – это активация протеина С, антикоагулянтный путь протеина С и цитопротекторный путь протеина С. Слева – активация протеина С. Физиологическая активация протеина С (PC) с помощью комплекса тромбина (IIa) – тромбомодулина (TM) на поверхности эндотелиальных клеток способствует EPCR. Посередине – антикоагулянтный путь протеина С. APC оказывает свои антикоагулянтные действия методом протеолитической инактивации FVa и FVIIIa с помощью PS на негативно заряженных фосфолипидных мембранах. Справа – цитопротекторный путь протеина С. APC, соединённый с EPCR, расщепляет PAR1 для инициирования внутриклеточных сигнальных путей с развитием цитопротекторного действия, которое включает противовоспалительную и антиапоптотическую активность, нарушение профиля генной экспрессии и барьерно-протекторных действий

Разъединение APC с EPCR приводит к его высвобождению в плазму, где APC инактивируется плазменными ингибиторами сериновых протеаз (серпинами), включающими ингибитор протеиназы a1 (a1-PI), ингибитор активатора пламиногена I (PAI-I), ингибитор протеина С (PCI) и др. PCI-опосредованное ингибирование APC усиливается действием гепарина, тогда как формирование комплекса APC-PAI-I ускоряется под влиянием витронектина. PCI может также подавлять связывание тромбина с TM. Обнаружение PCI в участках повреждения мозга у больных склерозом привело учёных к изучению потенциальной эффективности APC у мышей при склерозе и склерозоподобных заболеваниях.

Нейтрализация PAI-I в комплексе с APC увеличивает фибринолитический потенциал. Терапевтическое введение высоких доз APC ассоциируется со стимуляцией фибринолиза. Другой механизм усиления процесса фибринолиза активированным протеином С связан с антикоагулянтным эффектом APC на формирование тромбина, что приводит к снижению активации TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза) комплексом тромбин – тромбомодулин.

Антикоагулянтная активность протеина С

Как антикоагулянтный фермент APC путем протеолитического протеолиза инактивирует факторы Va (FVa) и VIIa (FVIIa). Циркулирующий неактивный FV потенциально может проявлять прокоагулянтную или антикоагулянтную активность в зависимости от модификации про- или антикоагулянтными энзимами. Под воздействием тромбина образуется активный FV, обладающий прокоагулянтной активностью. После протеолитической инактивации активированным протеином С FVa превращается в неактивный фактор – FVi. Расщепление FVa активированным протеином С начинается в сайте Arg 506, после чего FVa утрачивает способность взаимодействовать с FXa. Полная инактивация FVa происходит после расщепления в позиции Arg 306. Поскольку FVa усиливает выработку протромбиназы в ~10 000 раз, то инактивация FVa с помощью APC эффективно снижает образование тромбина. Инактивация FVa и FVIIa на отрицательно заряженных фосфолипидных мембранах осуществляется с помощью кофакторов – протеина S и фактора V (FVas). Важность протеина S подтверждается тем фактом, что недостаточность его в крови человека сопровождается тромбоэмболическими осложнениями. FVas образуется при активации FV активированным протеином С и обладает антикоагулянтной активностью. При этом образуется и кофактор активированного протеина С, участвующий вместе с протеином S в инактивации FVIIa. Для возникновения APC-кофакторной активности расщепление в сайте Arg 506 также принципиально важно. Фактор FVas под воздействием тромбина превращается в FVi [2].

Соответственно FV, FVIIa является важным кофактором для тиназного комплекса, который усиливает образование фактора Ха (FXa) приблизительно в 200 000 раз. Соответственно FVa, инактивация FVIIa с помощью APC происходит после расщепления при Arg336 и Arg562. В отличие от FVa, расщепление FVIIa на каком-либо месте приводит к полной потере активности протеина S и FVas, но не FVa, которые обеспечивают и усиливают APC-опосредованную инактивацию FVIIa.

Цитопротекторные свойства APC обусловлены его способностью ингибировать экспрессию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул, предотвращать адгезию лейкоцитов. Функции APC, как модулятора воспаления, реализуются через его рецепторы — эндотелиальный рецептор EPCR и рецептор, активируемый протеазой 1 (PAR1) на клетках эндотелия, моноцитах и других клетках. APC ингибирует апоптоз и блокирует воспаление, изменяя профиль экспрессии генов в эндотелиальных клетках, снижает образование провоспалительных цитокинов активированными моноцитами, осуществляет защиту эндотелиальной барьерной функции [5,6]. APC индуцирует протективные гены, активируя либо EPCR, либо каскад рецепторов EPCR-PAR1 [1]. APC-медирированное цитопротекторное сигнализирование требует совместной локализации

PAR1 и EPCR в липидных скоплениях, обогащённых кавеолом-1, или кавеолах, возможно появляющихся в результате заполнения EPCR и инициирующихся в то время, когда APC, связанный с EPCR, активирует PAR1 [7–9]. В дополнение ко многим исследованиям, свидетельствующим о том, что PAR1 и EPCR требуются для реализации протекторных эффектов APC на клетки, другие рецепторы, такие как сфингозин-1-фосфатный рецептор 1 (S1P1), рецептор 2 аполипопротеина E (ApoER2), гликопротеина Ib, CD11b/CD18 (α M β 2; Mac-1; CR3), PAR-3 и Tie2 также могут, как по одиночке, так и совместно, способствовать APC-инициированному сигнализированию на эндотелиальных и других клетках [9–11]. Известно около 20 генов, экспрессию которых APC повышает, и 20 генов, экспрессию которых APC подавляет. К первым относятся гены с противовоспалительной и антиапоптозной активностью, к последним — с провоспалительной и проапоптозной. APC оказывает противовоспалительный эффект на эндотелиальные клетки и лейкоциты. Влияние на клетки эндотелия осуществляется путем ингибирования высвобождения провоспалительных медиаторов и снижения молекул адгезии сосудистого эндотелия. Это уменьшает адгезию лейкоцитов, инфильтрацию в тканях и ограничивает очаг разрушения подлежащих тканей. APC поддерживает барьерную функцию эндотелия и снижает хемотаксис. APC ингибирует высвобождение медиаторов воспалительного ответа в лейкоцитах, так же как и в эндотелиальных клетках, снижая ответ цитокинов и уменьшая системный воспалительный ответ, как это наблюдается при сепсисе. APC оказывает нейтропротективный эффект. Антиапоптозное действие APC было поводом для назначения препаратов рекомбинантного APC в схему лечения сепсиса, так как снижение степени апоптоза коррелировало с более высокой выживаемостью септических пациентов. APC защищает эндотелиальный барьер. Известно, что нарушение эндотелиального барьера и соответствующее повышение проницаемости эндотелия ассоциируется с отеками, гипотензией, воспалением, которые сопутствуют сепсису.

Значение системы протеина C лучше всего иллюстрируется протромботическими и провоспалительными осложнениями, обусловленными дефицитом протеина C или нарушением его функции при таких состояниях, как ишемический инсульт, воспалительные заболевания, атеросклероз, акушерские проблемы и др. Дефицит протеина C может быть генетическим или приобретенным.

Наследственный дефицит протеина C является аутосомно-доминантным и повышает риск развития тромбозов, степень которого зависит от гомозиготного или гетерозиготного носительства мутации. В настоящее время известно около 200 различных мутаций гена протеина C. Некоторые из них приводят к почти полной потере функции гена и развитию неонатальной фульминантной пурпуры, другие незначительно влияют на функцию белка и несколько повышают риск развития тромбофилии. Экс-

прессия мутаций гена протеина С, по-видимому, в значительной степени зависит от наличия других, в том числе наследственных, факторов риска, поскольку одни и те же мутации в различных семьях могут повышать риск тромбообразования в гетеро- или только в гомозиготном состоянии. Гомозиготное носительство дефицита протеина С встречается достаточно редко и способствует развитию неонатальной фульминантной пурпуры или ДВС-синдрома в младенческом возрасте, с высоким уровнем смертности при отсутствии замещающей терапии протеином С. Гетерозиготные носители склонны к венозному тромбоэмболизму [2]. Кроме того, у лиц с гетерозиготой варфарин может вызывать подобный феномен вследствие резкого снижения уровня протеина С. И, несмотря на антикоагулянтную функцию варфарина, в этой ситуации он провоцирует прокоагулянтный статус и способствует тромбообразованию в мелких сосудах кожи.

Различают два типа дефицита протеина С: I тип (истинный, количественный) встречается наиболее часто и характеризуется снижением уровня иммунологической и функциональной активности протеина С; II тип (дисфункциональный) — нормальная иммунологическая и сниженная функциональная активность протеина С.

Гетерозиготный дефицит протеина С встречается у 3,7% лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и 0,2—0,4% общей популяции. Дефицит протеина С повышает риск тромбообразования в 5—8 раз [3].

Протеин С — витамин К-зависимый гликопротеин. Дефицит протеина С ассоциируется с повышенным риском некроза кожи у пациентов, принимающих варфарин. Протеин С обладает коротким временем полужизни ($T_{1/2}$) и составляет 6ч по сравнению с другими витамин К-зависимыми факторами. Риск варфаринового некроза кожи не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта. Это осложнение чаще всего обусловлено дефицитом протеина С. Поскольку $T_{1/2}$ протеина С значительно короче по сравнению с $T_{1/2}$ факторов свертывания, а варфарин подавляет синтез всех витамин К-зависимых факторов, то у лиц с наследственным дефицитом протеина С варфарин вызывает прежде всего резкое снижение концентрации протеина С. Это приводит к временному повышению свертываемости крови и тромбозу сосудов кожи с последующим инфарктом.

Как описывалось выше, протеин С активируется тромбином, связанным с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток. Рецептор эндотелиального протеина С/активированного протеина С (EPCR) представляет собой гликопротеин, экспрессируемый на мембране эндотелиальных клеток сосудов, который специфически и с высоким сродством связывается с протеином С и APC. Для функционирования EPCR должен быть связан с фосфолипидной мембраной, которая стабилизирует его трехмерную структуру. Связывание протеина С с EPCR усиливает его

активацию под действием комплекса тромбин — тромбомодулин. EPCR обнаруживается, в основном, на мембране крупных сосудов. Кроме того, он интенсивно экспрессируется синцитиотрофобластом, что предупреждает развитие тромбоза и играет определенную роль в сохранении беременности. В плазме некоторых людей присутствует растворимая форма EPCR (sEPCR), который отличается от обычного EPCR отсутствием трансмембранного домена и цитоплазматического «хвоста». sEPCR связывает протеин С и APC с таким же сродством, как и EPCR, однако это связывание с APC подавляет антикоагулянтную активность протеина С из-за блокирования соединения APC с фосфолипидной поверхностью, что делает APC неспособным инактивировать фактор Va. В отличие от мембран-ассоциированной формы EPCR, протеин С, связанный sEPCR, не приводит к усилению активации протеина С комплексом тромбин — тромбомодулин. sEPCR-зависимая активация протеина С, напротив, является тромбогенной. Нарушение функции EPCR может быть обусловлено наличием мутаций/полиморфизмов, приводящих к снижению количества мембранного EPCR (такого рода точечные мутации встречаются очень редко) и мутаций/полиморфизмов в гене EPCR, приводящих к повышенному содержанию в крови sEPCR. Известно около 13 полиморфизмов в гене EPCR. 6936 A/G полиморфизм EPCR гена ассоциируется с повышенным риском тромбозов, инфаркта миокарда, невынашиванием беременности. Также было отмечено, что полиморфизм гена может играть роль в развитии малярийной инфекции и ассоциируется с большим риском онкологических заболеваний [3, 4, 7].

Резистентность к активированному протеину С (APC-R) означает неспособность протеина С расщеплять и инактивировать факторы Va и/или VIIIa. Разнообразные пусковые факторы могут быть причиной резистентности к протеину С, которая может быть наследственно обусловленной или приобретенной. Наиболее распространенным примером генетически обусловленной APC-R является мутация FV Лейден.

Впервые APC-R как причина наследственной тромбофилии была описана в 3 разных семьях Dahlbaeck et al. в 1993 году. Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. Как было сказано выше, в условиях нормы APC ингибирует коагуляцию путём расщепления ограниченного числа пептидных связей как в интактном, так и в активированном FV (FV/FVa), а также в VIII факторе (FVIII/FVIIIa). APC-зависимое расщепление FVa стимулируется протеином S и протеолитически модифицированного FV—под действием APC. Таким образом, в норме FV потенциально опосредует две противоположные функции: а) прокоагулянтную — после кливажа тромбином или фактором Ха (FXa) и б) антикоагулянтную — после кливажа APC. Протромботический эффект APC-R при лейденской мутации имеет по меньшей мере 2 объяснения:

- Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
- Нарушение в процессе деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синергичной APC-кофакторной активности FV наряду с протеином S в деградации фактора VIIIa.

Наряду с описанными выше эффектами лейденская мутация весьма значима на фибринолиз. В настоящее время хорошо известны профибринолитические свойства APC. Нарушение профибринолитического ответа на APC у пациентов с лейденской мутацией является TAFI-зависимым. Этот феномен представляет один из немаловажных механизмов протромботической тенденции у пациентов с лейденской мутацией.

Вскоре после описания APC-R стала довольно часто (20-60%) обнаруживаться среди пациентов с тромбозами в западном мире. Наоборот, не было слышно о ней в Азии. Причина оказалась в том, что аллель FV:Q506, вызывающий APC-R, обнаруживался лишь у европеоидной расы и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего FV, произошла около 30 000 лет назад, т.е. после миграции населения из Африки 100 000 лет назад, и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет частоту мутации в Европе и отсутствие её в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки [3,9].

Риск тромбозов при APC-R чрезвычайно велик. Среди больных с этим осложнением лейденская мутация составляет 25-40%. При этой мутации риск тромбозов почти в 8 раз выше, чем в отсутствие мутации, а при гомозиготном носительстве почти в 90 раз.

По некоторым данным (A. Gerhardt et al., 2000), лейденская мутация наблюдалась у 44% женщин из 119 с тромбоэмболическими осложнениями при беременности.

По данным других авторов (J. Meinardi et al., 1999), среди 228 носителей мутации риск прерывания в 2 раза выше, чем в группе женщин с невынашиванием, но не носителей мутации, 80% потерь беременности у носителей мутации были в I триместре и до 16 недель.

В недавнем исследовании Bare S.N. et al. (2000) сообщили, что риск выкидыша и бесплодия в 2,5 раза выше для носителей лейденской мутации.

Антифосфолипидные антитела (АФА) обладают способностью ингибировать систему протеина С несколькими путями (рис. 2):

- ингибируют формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс);
- ингибируют активацию протеина С через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);

- ингибируют APC активность (приобретенная резистентность APC), что может достигаться: а) через ингибцию сборки протеинов комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных матриц; б) через прямую ингибцию APC активности; в) через ингибцию кофакторов Va и VIIIa;
- антитела влияют на уровень протеина С и/или протеина S (приобретенный дефицит).

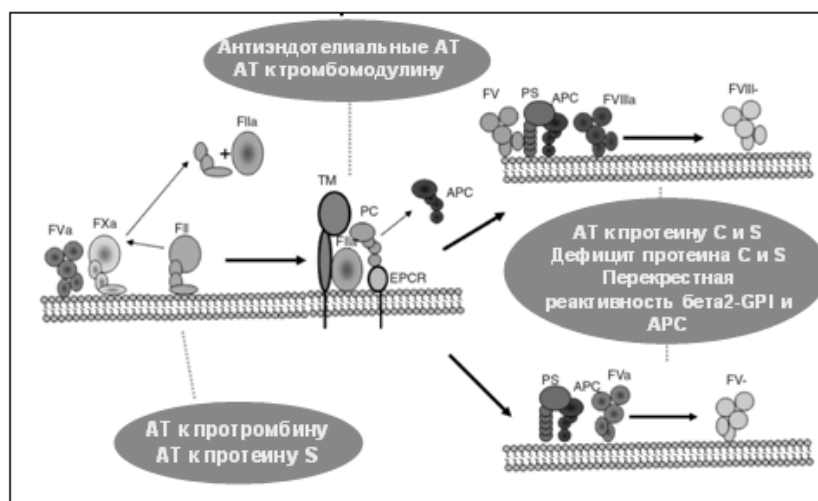


Рис. 2. Пути ингибирования системы протеина С антифосфолипидными антителами

Так называемый «тромбиновый парадокс» связан с тем, что тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза. При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация естественного антикоагулянта — протеина С. В этот момент тромбин — антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. АФА ингибируют низкие уровни формирования тромбина, которые наблюдаются в норме, и снижают уровни циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровня циркулирующего APC становится недостаточно для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону.

Состояния, сопровождающиеся низким уровнем протеина С (приобретенный дефицит), включают в себя:

- терапию варфарином;
- заболевания печени (цирроз печени);
- дефицит витамина К;
- свежий тромбоз;

- длительную антибиотикотерапию с недостаточным приемом пищи;
- метастазирующие опухоли;
- ДВС-синдром;
- тяжелую бактериальную инфекцию в молодом возрасте.

У взрослых приобретенный дефицит протеина С не всегда ведет к тромбозу, потому что в этих условиях уровень других факторов свертывания также часто понижен. У детей приобретенный дефицит протеина С чаще всего обусловлен бактериальной инфекцией, особенно менингеальной, и в таких условиях риск тромбозов достаточно высок.

Уровень протеина С всегда низкий у пациентов, принимающих варфарин. Нет необходимости в определении уровня протеина С у таких пациентов. При необходимости контроля необходимо отменить варфарин за 14 дней до проведения анализа. При сохранении риска тромбоза на время отмены варфарина следует назначить препараты низкомолекулярного гепарина.

Так как протеин С вырабатывается в печени, то пациенты с заболеваниями печени также имеют низкий уровень протеина С.

Концентрация протеина С в плазме здоровых новорожденных составляет около 40 МЕ/дл. В крови здоровых взрослых людей уровень протеина С в норме составляет 65-135 МЕ/дл.

Нам представляется, что оценка системы протеина С имеет важное диагностическое и прогностическое значение для множества патологических состояний в акушерско-гинекологической практике. В частности, при циркуляции АФА и в условиях APC может иметь место образование антител ко всем компонентам сборки системы протеина С (тромбомодулину, протеину S, протеину C); система протеина С практически всегда повреждается у женщин с гомозиготной или гетерозиготной формой лейденской мутации, при наследственной и приобретенной форме недостаточности протеина С. Речь идет о таких заболеваниях и осложнениях в акушерстве, как преэклампсия/эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, привычное невынашивание, преждевременные роды, многоплодная беременность, синдром потери плода, тромбозы, тромбоэмболии, синдром задержки развития плода, печеночная недостаточность, синдром гиперстимуляции яичников, неудачи ЭКО, септические состояния, септический шок и пр.

К сожалению, до настоящего времени в клинической и акушерской практике далеко не всегда скрининговыми методами оценивается система протеина С, следствием чего является недостаточная информация о функциональном состоянии гемостаза.

Определение протеина С может быть выполнено различными методами:

- ИФА-определение уровня протеина С (нет оценки функциональной активности).

- Определение уровня антител к протеину С.
- Определение функциональной активности протеина С амидолитическими или коагулометрическими методами (глобал-тест). Оба функциональных теста основаны на применении активатора протеина С из яда щитомордника. Под действием активатора протеин С активируется и в присутствии своего кофактора S вызывает протеолиз факторов Va и VIIIa. Поэтому после добавления активатора к нормальной плазме происходит удлинение времени свертывания. При недостаточном количестве протеина С, протеина S или при APC-R удлинение выражено в меньшей степени. На результаты влияют состояния, сопровождающиеся витамин К недостаточностью (прием не прямых антикоагулянтов, обтурационная желтуха и другие заболевания печени). При недостатке витамина К некарбоксилированные молекулы протеина С теряют антикоагулянтную активность, определяемую коагулометрическим методом, однако сохраняют амидолитическую и антигенную активность.

В клинической практике в случаях недостаточности протеина С появилась возможность заместительной терапии препаратами протеина С (сепротин, дротрекогин альфа), которые обладают как антикоагулянтными и профибринолитическими эффектами (влияние на систему гемостаза), так и противовоспалительными и антиапоптозными эффектами (цитопротективное действие). Однако имеющиеся данные свидетельствуют о крайне важной необходимости контроля за гемостазом при проведении терапии.

Поступила 01.11.13

Պրոտեին C-ի համակարգը և օրգանիզմի ախտաբանական վիճակները, մասնավորապես մանկաբարձական պրակտիկայում

**Ա.Դ. Մակացարիա, Ռ.Ա. Աբրահամյան, Դ.Խ. Խիզրոևա,
Գ.Ռ. Աբրահամյան, Ռ.Ռ. Աբրահամյան**

Ակտիվացած պրոտեին C-ի (APC) փոխազդեցությունը պրոտեին C-ի էնդոթելիալ պրոտեազներով (PAR) ակտիվացած, ինչպես նաև ապոլիպոպրոտեին E2 ռեցեպտորների և ինհիբիտորների միջև, առաջացնում է տարբեր փոփոխություններ օրգանիզմի հեմոստազում՝ համակարգի ֆունկցիոնալության և իմունային համակարգում (ցիտոպրոտեկտոր ազդեցություն)։

Պրոտեին C համակարգի կարևոր նշանակությունը ամենից լավ արտացոլվում է նախաթրոմբային և բորբոքային բարդությունների դեպքում, որը պայմանավորված է պրոտեին C-ի դեֆիցիտով կամ նրա

ֆունկցիայի խանգարմամբ: Վերջինս կլինիկական պրակտիկայում արտահայտվում է իշեմիկ ինսուլտով, բորբոքային գործընթացներով, աթերոսկլերոզով, անոթային և մանկաբարձական բարդություններով: APC-ի կենսաբանական ֆունկցիաների ուսումնասիրությունը և իմացությունը թույլ կտան իրականացնել հսկողություն մակարդեղիության և բորբոքային պրոցեսների վրա, անհրաժեշտության դեպքում՝ կիրառել պրոտեին C-ի պրեպարատները որպես հակամակարդեղիչ և ցիտոպրոտեկտոր միջոց:

Protein C system and pathological conditions of organism, particularly in obstetric practice

A.D. Makatsaria, R.A. Abrahamyan, D.Kh. Khizroeva, G.R. Abrahamyan, R.R. Abrahamyan

Interaction of activated protein C (APC) with protein C endothelial, activated by proteases (PAR) receptors and receptors of apolipoprotein E2 and inhibitors, causes different changes in immunological and coagulation systems of organism hemostasis (cytoprotective effect).

The importance of system of protein C is evident in cases of prothrombotic and inflammation complications due to deficiency or dysfunction of protein C. Its manifestation in clinical practice is ischemic stroke, inflammation, atherosclerosis, vascular and obstetric complications. The study and knowledge of biological functions of APC will allow to carry out monitoring of coagulation and inflammation processes and to use protein C medications as anticoagulants and cytoprotectors.

Литература

1. Горбачева Л.Р. Нейропротективное действие протеиназ гемостаза. Автореф. дис... докт. биол. наук. М., 2008.
2. Гусина А.А., Гусина Н.Б. Генетические дефекты про- и антикоагулянтных белков как факторы риска венозных тромбозов. Медицинские новости, 2006, 9, с. 10-14.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
4. Chen X.D., Tian L., Li M. et al. Relationship between endothelial cell protein C receptor gene 6936A/G polymorphisms and deep venous thrombosis. Med. J. (Engl), 2011, Jan; 124 (1):72-5.
5. Griffin J.H., Zlokovic B.V., Mosnier L.O. Protein C and cytoprotective pathways. Int. J. Hematol., 2012 Apr;95(4):333-45. doi: 10.1007/s12185-012-1059-0. Epub., 2012 Apr 5.
6. Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. Blood, 2007 Apr 15;109(8):3161-72.
7. Patraccchini P., Aiello V., Palazzi P., Calzolari E., Bernardi F. Sublocalization of the human protein C gene on chromosome 2q13-14. Hum.Genet., 1989, vol. 81, p. 191-192.

8. *Saposnik Beatrice, Reny Jean-Luc, Gaussem Pascale, Emmerich Joseph, Aiach Martine and Gandrille Sophie.* A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. *Blood*, February 15, 2004, vol. 103, 4, p. 1311-1318.
9. *Spek C. A., Reitsma P. H.* *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, vol. 71, p. 51–61.
10. *Torben B.L., Lassen J.F., Brandslund I.* *Thrombosis Research*, 1998, vol. 89, p. 211-215.
11. *Voetsch B., Loscalzo J.* *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, vol. 24, p. 216-229.
12. *Weiler H.* Multiple receptor-mediated functions of activated protein C. *Haemostasiologie*, 2011 (3), p.185-195.

УДК 930.26

Факторы внешней среды в образовании нозокомплексов у древнего населения Армении

**А.Ю. Худавердян¹, З.А. Каралян², А.А. Енгибарян³,
Р.Ш. Матевосян³, Ш.А. Варданян³**

¹ *Институт археологии и этнографии НАН РА*

² *Институт молекулярной биологии НАН РА*

³ *ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Чаренца, 15*

Характерной чертой современного этапа развития любой отрасли знания о человеке является экологический подход, подразумевающий исследование любого явления с точки зрения единства среды и организма. В сущности этот подход представляет собой разновидность системного (человек – среда), где человек рассматривается в качестве доминанты. Качественные, функциональные и природные границы второго компонента экосистемы определяются через связи человека с окружающей действительностью. С точки зрения экологии, каждая этническая культура экологична, ибо она сформировалась во взаимодействии человека с определенной природно-ландшафтной средой путем адаптации к ней. Поэтому экологическая культура этноса есть олицетворение его традиционной культуры. Если природа необходима человеку для его жизни, то культурная среда столь же необходима для его духовной, нравственной жизни, для его “духовной оседлости”, привязанности к родным местам, для его социальности и самодисциплины [13]. Хозяйственное освоение жизненного пространства неразрывно связано с освоением духовным, с его очеловечиванием. Выражением последнего является почитание и обожествление *родной природы*. Памятники культуры маркируют территорию обитания популяции, вместе с тем являясь свидетельством материального и духовного освоения ими своей ойкумены, а значит, и наличия у нее развитой экологической культуры, носившей характер устойчивой традиции. Последняя воспроизводилась и передавалась из поколения в поколение в течение длительного исторического периода, насчитывающего тысячелетия. Чувство освоенного пространства, родного дома крепло у древних людей с появлением на земле следов их деятельности, будь то укрепленные городища или поселения с жилищами, возделанные поля с ирригационными сооружениями и т.д. Словом, с формированием окультуренного ландшафта у древних людей четче обозначилось осознание экологии естест-

венной и экологии культурной и их органичного слияния в одном понятии *родной земли*. По данным R.M. and C.H. Berndts [25], земля фокусирует связи между людьми, составляющими локальную наследственную группу: человек наследует от отца не только прочные связи с членами своей локальной наследственной группы, но и прочные связи с определенным участком территории, и именно территория локальной наследственной группы является основой для сплочения ее членов.

Совершенно очевидно, что в таком своеобразном культурно-историческом регионе, как Армения в прошлом существовал свой особый, специфический тип отношения человека к природной среде, т.е. своеобразная экологическая культура. Ее характерные черты были определены особенностями исторического развития этого региона, его природно-географических условий, традиционных для его обитателей методов ведения хозяйства и т.д. Изучение скелетов людей разных эпох с учетом условий их жизни и труда дает в руки исследователя богатейший материал для построения такой анатомии древнего человека, которая ставит своей целью вскрытие закономерностей специфической эволюции человека и его индивидуальной изменчивости, обусловленных конкретным влиянием природных и социальных условий его жизни. Оценка такого подхода базируется на взаимосвязи особенностей механизмов адаптации человека к различным условиям существования в зависимости от индивидуальных свойств организма, а также его неспецифической резистентности.

Под адаптацией понимают совокупность биосоциальных особенностей и свойств организма, обеспечивающих его устойчивое существование в определенной среде обитания. Процесс приспособления организма к природной среде, как одной из главных составляющих биологической истории человечества, представляет универсальное явление. Происходящие в организме в ходе адаптации сдвиги касаются всех уровней – от клеточного и молекулярного до целого организма. Адаптивные свойства организма, будь то форма, физиология или характер поведения, неотделимы от той среды, в которой он обитает. Приспособительные реакции человека на внешнесредовые воздействия могут осуществляться на уровне акклиматизаций, генетически определяемых нормой реакции и на уровне эволюционных адаптаций, обусловленных действием естественного отбора. В ходе эволюционной адаптации как наиболее длительного процесса приспособления к среде, осуществляемого на протяжении многих поколений, происходит перераспределение уже имеющейся и накопление новой генетической информации. Сохраняя сбалансированность функциональных реакций, генетический багаж позволяет в наиболее полной степени обеспечивать приспособление организма к постоянно изменяющимся условиям природной и социальной среды. Отмечаемое в современных популяциях многообразие физиологических и морфологических особенностей является основным условием существования вида *Homo sapiens*, широко

расселившегося по всей ойкумене, и следствием большой внутрииндивидуальной, межиндивидуальной и межгрупповой изменчивости, характеризующей этот вид. Вероятно, “эта изменчивость сыграла роль основного механизма приспособления человеческих популяций к условиям разнообразной географической среды, ибо трудно представить, что расселение человечества по земному шару даже при высокой технической организации могло бы быть успешным без механизмов биологической адаптации, обеспечивающей состояние равновесия популяции и среды, т.е. гомеостаза” [1]. Адаптация представляет собой процесс поддержания морфофункционального состояния гомеостатических систем и организма в целом, обеспечивающий его развитие, максимальную продолжительность жизни в неадекватных условиях [10].

Существование выраженной экологической изменчивости многих биологических особенностей у человека позволяет дифференцированно подходить к характеристике “нормы” того или иного маркера, принимая за норму значения, наиболее адекватные к определенным условиям [2,3]. Как динамическая характеристика, норма выявляет границы, в рамках которых могут осуществляться отдельные количественные изменения процессов жизнедеятельности, не приводящие в конечном счете к качественным изменениям в состоянии организма. Индивидуальная фенотипическая адаптация, формирующаяся в процессе взаимодействия субъекта с окружающей его средой обитания, обеспечивается специфическими для этой среды физиологическими изменениями. Генетические факторы создают основу, которая детерминирует потенциальные возможности организма, позволяя ему адекватно реагировать на внешние воздействия и в значительной степени определять здоровье человека. Поскольку очевидно, что не каждое стрессовое состояние организма оставляет зримый след на скелетах, а в распоряжении антропологов и патологов в качестве объекта исследования находятся исключительно костные останки и зубы древних людей, мы ограничимся лишь теми аспектами вышеобозначенной темы, которые могут помочь в определении сути проблемы.

Данная работа представляет собой анализ совокупности краниологических выборок с территории Армении, относящихся к разным хронологическим периодам. Представляется весьма актуальным изучение истории распространения патологий среди древнего населения Армении и установление факторов, определявших их динамику. Настоящая работа принята авторами как шаг в этом направлении.

Нами было изучено 325 черепов с территории Армении. Антропологический материал из рассматриваемых некрополей организован в три хронологические совокупности. Первая объединяет погребения, относящиеся к отдельным этапам эпохи бронзы (Ланджик, Капс /IV-III тыс. до н.э./, Лори Берд, Черная Крепость /1400 – 1200 гг. до н.э./, Сарухан, Арцвакар, Норадуз /XI-IX/VIII вв. до н.э./). Вторая совокупность включает

данные позднего периода эпохи железа (Ширакаван /IX-V вв. до н.э./, Лори Берд /VI-V вв. до н.э./). Третье объединение составляет антропологические материалы из могильников эпохи античности (Бениамин, Вардбах, Черная Крепость I, Айкадзор, Ширакаван I /I в. до н.э. – III в. н.э./).

Палеоэкологические аспекты изучения антропологических материалов применяются для реконструкции образа жизни в древних обществах и для исследования процессов биологической адаптации. Моделируются результаты и причины физиологического стресса, возникающего под воздействием этих факторов [6,7,28,29]. Оценка уровня и характера патологии скелета проводилась при помощи учета выраженных деструктивных перестроек, представляющих собой определенные состояния костной ткани, обусловленные выходом постоянно протекающих в ней процессов костеобразования, костеразрушения за пределы физиологической нормы вследствие различных инфекционных, травматических, дистрофических и других поражений. Удалось проанализировать две группы маркеров: маркеры эпизодического стресса (отражающие воздействие на определенном этапе развития организма, как правило, в детском возрасте) и группа маркеров, связанных с различными специфическими реакциями организма (отражающими то или иное заболевание) [6,7,28,29,39].

Фиксация *cribra orbitalia* производилась согласно принятой схеме балльной оценки: следы признака, признак выражен слабо и признак выражен резко. Описание встречаемости эмалевой гипоплазии проводилось визуально. Фиксировалось пять типов проявления эмалевой гипоплазии: линейные горизонтальные бороздки, линейные вертикальные бороздки, линейные, горизонтально расположенные ямки, нелинейный порядок расположения ямок и следы ямок. Зубной камень регистрировался на букальной и лингвальной поверхности каждого зуба.

Анализ маркеров *анемии (cribra orbitalia)*, рис. 1) на палеоантропологическом уровне демонстрирует влияние природных факторов и условий среды обитания [7,9,24,35], а также позволяет судить о распространенности анемии в различные исторические эпохи. Поротический гиперостоз формируется в детском возрасте и чаще всего ассоциируется с железодефицитной анемией, которая развивается при хроническом течении инфекционных и паразитарных заболеваний [8,27,33]. По мнению Р. Stuart-Macadam [40], дефицит железа в крови представляет собой адаптивную реакцию организма в условиях хронической патогенной нагрузки. В этой связи поротический гиперостоз необходимо рассматривать как индикатор повышенной патогенной нагрузки в условиях конкретной среды обитания. Следует отметить, что любая врожденная или приобретенная форма анемии приводит в условиях высокогорья к более серьезным последствиям, чем на уровне моря. В результате географического анализа выяснилось, что частота наличия *cribra orbitalia* зависит от географиче-

ческой широты – чем ближе к экватору, тем значительнее степень распространения маркера, т.е. выше число анемических людей [32].



Рис. 1. Cribra orbitalia

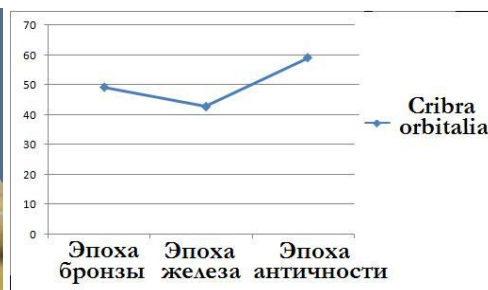


Рис. 2. Кривая эпохальной изменчивости *cribra orbitalia* в суммарных группах из Армении

Специфические изменения на верхней внутренней поверхности глазницы (*cribra orbitalia*) зафиксированы в эпоху бронзы (Капс – 33.4%, Лори Берд – 33.4%, Норадуз – 37.5%, Арцвакар – 42.9%, Черная Крепость – 53.9%, Сарухан – 63.7%, Ланджик – 80%). Частота данного маркера понижается в эпоху железа (Ширакаван – 42.9%, Лори Берд – 42.5%). Следует обратить внимание на абсолютные частоты встречаемости *cribra orbitalia* в эпоху античности (рис. 2, Бениамин – 28.95%, Черная Крепость I – 37.1%, Ширакаван I – 44.5%, Вардбах – 84.7%, Айкадзор – 100%). Ни у одного из исследованных субъектов, однако, не выражено сильное развитие признака анемии. Слабо выраженные признаки *cribra orbitalia* не всегда служат проявлением адаптивной реакции на анемию, они могут возникать также при локальных воспалительных процессах [45]. Какие из широкого спектра вызывающих этот признак стрессовых факторов наиболее значимы? В античное время группы с территории Армянского нагорья в наибольшей степени испытывали воздействие генного потока. Киммерийцы, саки, скифы, сарматы и другие племена с VIII в. до н.э. просачивались на Армянское нагорье. Многие урартские, античные города и поселения были разрушены скифами или другими кочевыми племенами [16]. Сведения об эпизодических инфильтрациях подобного рода содержатся в античных и древнеармянских источниках, освещающих исторические события рассматриваемой эпохи [17,21].

При переселении мигрантов на новую территорию меняется привычный стереотип жизни, организм попадает в непривычную для него климато-географическую среду. Комплекс экологических факторов, климат, эмоциональное напряжение и т.д. неизбежно оказывает воздействие на переселенцев, охватывая многие стороны жизнедеятельности организма и различные уровни его биологической организации. У переселившихся наблюдаются различные психофизиологические сдвиги: гипок-

сия, утомляемость, невротические проявления, обусловленные, в своей основе, биофизическими и биохимическими изменениями на уровне клеточных структур. Эти же сдвиги становятся основой различных проявлений адаптивного напряжения, предпатологических даже патологических состояний. На многих детских скелетах (0-2лет) из античных могильников Армении (в частности, могильник Бениамин: 20 из 41) был обнаружен *cribra orbitalia* [22]. Причина высокой смертности детей может быть кроется в неблагоприятном воздействии условий среды на репродуктивную функцию [38]. Факт повышенной встречаемости признака среди детей младшего возраста, по мнению некоторых исследователей, отражает увеличение заболеваемости железодефицитной анемией среди детей в связи с отлучением от груди [37]. Повышенная восприимчивость детей к анемии в этот период обусловлена желудочно-кишечными инфекциями, часто сопровождающими переход от стерильного молока к пище и воде, содержащим микроорганизмы [43,44].

Снижение парциального давления кислорода в атмосферном воздухе является одним из факторов суровых климатических условий высокогорья. Низкая температура и влажность воздуха, ураганные ветры, возрастающая интенсивность солнечной радиации, особенно в ультрафиолетовой ее части, создают сложный комплекс погодных условий в горах, который оказывает стрессовое воздействие на организм человека. В связи с этим суровый климат высокогорья является реальным фактором риска возникновения криогенных повреждений. В палеоантропологических материалах чаще фиксируют васкулярные реакции костной ткани: широкие питательные отверстия, которые образуют рисунок, напоминающий пористую поверхность апельсиновой корки (рис. 3) [6].



Рис. 3. Сосудистая реакция на костях свода черепа

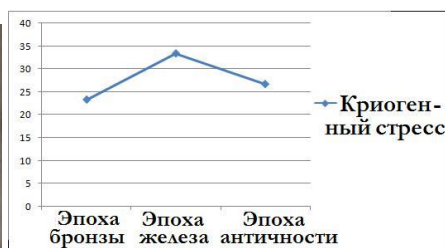


Рис. 4. Кривая эпохальной изменчивости криогенных повреждений в суммарных группах из Армении

У населения эпохи бронзы распространенность васкулярных изменений костной ткани имела невысокие значения (Норадуз – 2.9%, Сарухан – 8.4%, Ланджик – 30%, Лори Берд – 33.4%, Черная Крепость – 41.7%). В дальнейшем происходит увеличение данного маркера стресса на территории Армении (рис. 4, Лори Берд – 33.4%). Частота васкулярных измене-

ний костной ткани у населения эпохи античности уменьшается по сравнению с эпохой железа (Бениамин – 11.6%, Вардбах – 21.5%, Ширакаван – 22.3%, Черная Крепость I – 28%, Айкадзор – 50%). Значительно чаще встречаются проявления сосудистых реакций у взрослых мужчин. Очевидно, что долгому пребыванию на холодном воздухе в гораздо большей степени были подвержены мужчины. Такая направленность в распределении признака, прежде всего, объясняется образом жизни и различиями социальной роли мужчин и женщин в жизни.

В условиях криогенного стресса формируется тип хозяйства с высококалорийным рационом, содержащим большой процент белков и жиров. Напротив, с понижением холодовой экстремальности среды в рационе питания увеличивается удельный вес продуктов с высоким содержанием углеводов, что характерно для земледельческого типа хозяйства. Рацион питания обусловлен хозяйственно-культурным типом как в отношении количества и набора продуктов питания, так и в отношении пищевых традиций и привычек. Ряд заболеваний в той или иной мере провоцируется пищевыми стрессами. К числу негативных факторов мы относим недостаточное, малокалорийное питание, периоды голодания, нехватку тех или иных элементов в рационе и пр.



Рис. 5. Гипоплазия эмали

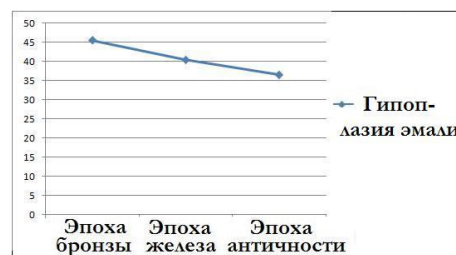


Рис. 6. Кривая эпохальной изменчивости гипоплазии эмали в суммарных группах из Армении

Гипоплазия эмали (рис. 5) – порок развития, проявляющийся в нарушении ее строения и являющийся результатом недостаточной или замедленной функции адамантобластов. Изменение их функции происходит в результате нарушения деятельности парашитовидных желез, что имеет место при таких болезнях, как корь, сифилис, скарлатина, рахит и т.д. Поражаются в этом случае несколько зубов, обызвествляющихся в один и тот же промежуток времени. Причиной гипоплазии может быть распространение воспалительного процесса от корня молочного зуба на зачаток постоянного. Эмалевая гипоплазия свидетельствует о резком стрессовом воздействии, испытанном субъектом в детском возрасте (как правило, в интервале от 6 мес. до 7 лет) [4,30].

Население эпохи бронзы (Норадуз – 26.7%, Лори Берд – 33.4%, Ланджик – 50%, Арцвакар – 55.6%, Черная Крепость – 61.6%) характеризуется высокой встречаемостью эмалевой гипоплазии. На зубах у погребенных эпохи железа также зафиксирован данный маркер стресса (Ширакаван – 23.6% и Лори Берд – 57.2%). Характерной особенностью представителей эпохи античности являются низкие показатели эмалевой гипоплазии (Бениамин – 7.4%, Черная Крепость I – 17.4%, Ширакаван I – 57.2%, Вардбах – 63.7%). Итак, данный признак на территории Армении имеет тенденцию к понижению (рис. 6). Анализ встречаемости данного маркера не позволил установить наличие этого признака у людей из могильников Капс, Сарухан и Айкадзор.

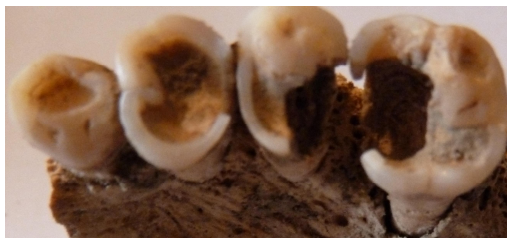


Рис. 7. Кариес

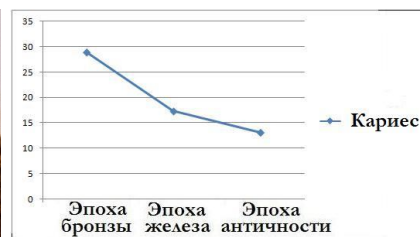


Рис. 8. Кривая эпохальной изменчивости кариеса в суммарных группах из Армении

В качестве одного из прямых маркеров пищевого стресса следует считать проявление *кариеса* в палеопопуляциях (рис. 7). Клинические данные связывают высокую частоту кариеса с потреблением большого количества углеводов [26]. Было выявлено, что бактерии, обитающие в зубном налете, расщепляют углеводы, в результате чего образуется молочная кислота, повреждающая поверхность зуба. Пища, богатая протеинами (белками) и жирами, наоборот, ассоциируется с низкой частотой кариеса. В мировом масштабе увеличение частоты кариеса в определенной мере коррелирует с развитием земледелия [42]. Помимо культивируемых злаков, высоким кариогенным потенциалом обладают дикие растения, имеющие богатые крахмалом клубни и корни [41]. Факторы, способствующие развитию кариеса: травма коронки зуба, низкое содержание в потребляемой воде и продуктах фтора (зубного протектора) [5, 12]. Так как кариес – инфекционное заболевание, то при поражении одного зуба вероятность поражения других зубов резко увеличивается (рис. 7). Ткани зуба в течение взрослого периода жизни не способны к регенерации, поэтому кариес является заболеванием, накапливающимся с течением времени и, значит, положительно скоррелированным с возрастом. Это накладывает на сравниваемые группы требование возрастного

сходства, что, в общем, выдержано в проводимом исследовании отбором взрослых индивидуумов при явном преобладании группы 25–45-летних.

Высокие частоты кариеса отмечены у индивидов из могильников эпохи бронзы (Черная Крепость – 30.8%, Ланджик – 33.4%, Арцвакар – 22.3%). Примечательно, что отсутствие и низкая частота встречаемости кариеса на территории Армении сконцентрированы в узкой экологической нише присеванского района (Норадуз, Сарухан). Таким образом, доля компонентов растительного происхождения в рационе питания населения Севанского бассейна была выше, чем у населения северо-западных районов Армении. Среди представителей эпохи железа заболеваемость кариесом уменьшается (Лори Берд – 28,6%, Ширакаван – 5,9%). Дальнейшее уменьшение заболеваемости наблюдается в совокупностях эпохи античности (Бениамин – 5.2%, Вардбах – 16.7%, Черная Крепость I – 17.4%). В эпоху античности кариес не выявлен у индивидов из могильников Ширакаван I и Айкадзор. Итак, у представителей эпохи бронзы встречаемость кариеса максимальна (рис. 8). Это звучит парадоксально, но, тем не менее, исследуя сегодня хронологию болезни, отмечается уменьшение частоты встречаемости кариеса у населения Армении.

Следующей патологией, рассматриваемой в ретроспективном аспекте, является *альвеолярный абсцесс (одонтогенный остеомиелит, рис. 9)* на альвеолярных отростках верхних и нижних челюстей. Альвеолярный абсцесс образуется в результате острого протекания воспаления тканей, окружающих верхушку зуба (перио-, пародонтиты), при этом формируется ограниченный очаг гнойного распада, приводящий к деструкции костной ткани. Причины возникновения воспаления могут быть травматические и инфекционные. Травматическая индукция воспаления возникает как в результате воздействия на зуб однократной травмы: удар, попадание твердого предмета, так и в результате менее сильной, но регулярно повторяющейся перегрузки зуба [15,18]. Проникновение инфекции в пародонт может происходить через корневой канал больного зуба или поврежденный в результате механического воздействия участок десны. На краниологическом материале последствия абсцесса фиксируются в виде каверн (полостей), располагающихся в области корней одного или нескольких смежных зубов.

Распространенность альвеолярных абсцессов среди населения эпохи бронзы достаточно высока (Черная Крепость – 10%, Норадуз – 13.4%, Сарухан – 25%, Арцвакар – 33.4%, Ланджик – 37.5%), в то время как для представителей эпохи железа показатели оказались низкие (Ширакаван – 5.9%, Лори Берд – 10%). Довольно высокий процент встречаемости одонтогенного остеомиелита наблюдается у погребенных эпохи античности (рис. 10, Вардбах – 8.4%, Ширакаван I – 14.3%, Черная Крепость I – 24%, Бениамин – 66.7%).



Рис. 9. Одонтогенный остеомиелит

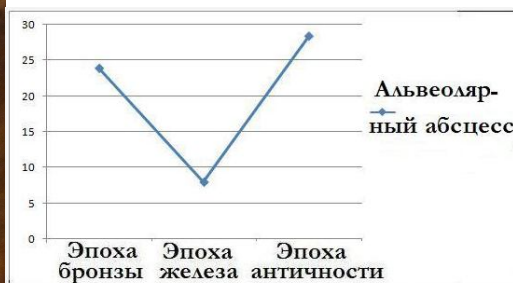


Рис. 10. Кривая эпохальной изменчивости одонтогенного остеомиелита в суммарных группах из Армении

Другая зубная патология характеризуется *прижизненным выпадением зубов* (рис. 11). Одна из распространенных причин осложнения – кариес, другая – усиленная нагрузка на зубо-челюстной аппарат, третья – связана с системными патологиями (например, эндокринными нарушениями или ранним подростковым пародонтозом). Потеря зубов при жизни может произойти и в результате механического воздействия (выбивание, удаление).



Рис. 11. Прижизненное выпадение зубов

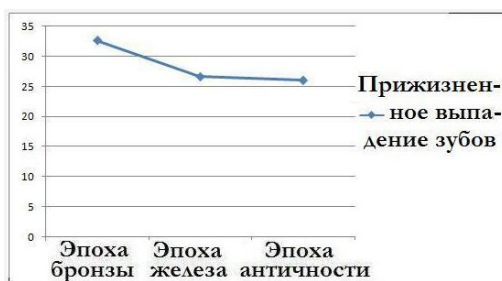


Рис. 12. Кривая эпохальной изменчивости прижизненного выпадения зубов у погребенных в суммарных группах из Армении

У представителей эпохи бронзы распространенность прижизненной утраты зубов максимальна (рис. 12, Норадуз – 13.4%, Арцвакар – 33.4%, Сарухан – 37.5%, Черная Крепость – 38.5%, Ланджик – 40%). В эпоху железа признак реже зафиксирован (Ширакаван – 16.7%, Лори Берд – 36.4%). При исследовании хронологии болезни выявлено уменьшение частоты встречаемости прижизненного выпадения зубов у населения Армении (Ширакаван I – 20%, Вардбах – 25%, Черная Крепость I – 26.1%, Бениамин – 28.9%).

Другим показателем пищевого стресса является наличие *зубного камня* (рис. 13). Образование зубного камня в немалой степени связано с особенностями диеты, однако связь эта неоднозначна. Отложение зубного камня зависит от pH слюны и усиливается при высоком уровне потребления белков вследствие увеличения во всех тканевых жидкостях концентрации мочевины [31,36], а также от абразивных свойств пищи, которые варьируют в очень широком диапазоне в зависимости от способов обработки и приготовления. При использовании зернотерок в пищу попадает большое количество мельчайших абразивных веществ, которые обеспечивают естественное очищение зубов от бактериального налета. Пища, приготовленная из цельных зерен или злаков, такими свойствами не обладает.



Рис. 13. Зубной камень, резорбция костной ткани (периапикальный абсцесс) у корней левого M_1

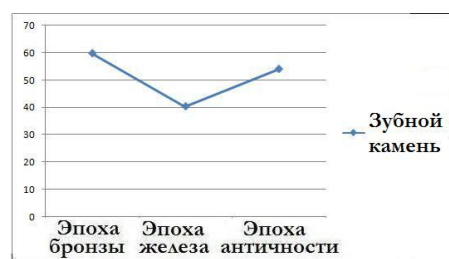


Рис. 14. Кривая эпохальной изменчивости зубного камня у погребенных в суммарных группах из Армении

Анализ патологии зубов показал, что очень высокая частота встречаемости индикатора отмечена в эпоху бронзы (Сарухан – 33.4%, Норадуз – 53.4%, Черная Крепость – 60%, Ланджик – 62.5%, Арцвакар – 88.9%). Показатели населения эпохи железа уменьшаются примерно в 2 раза (Ширакаван – 23.6%, Лори Берд – 57.2%). Частота данного стресса у населения эпохи античности повышается (рис. 14, Ширакаван I – 28,6 %, Вардбах – 58,3%, Черная Крепость I – 60%, Бениамин – 69%).

Челюстные экзостозы (рис. 15) имеют сложную этиологию и определяются как средовыми, так и генетическими факторами. У генетически предрасположенных индивидов челюстные экзостозы появляются лишь тогда, когда средовой стресс достигает определенного уровня. Средовым фактором, активирующим рост челюстных экзостозов, считают жевательную гиперфункцию. В соответствии с нашими данными эти утолщения бывают шишковидными и валикообразными. Протяженность этих утолщений была различной, чаще на уровне корней одного-двух зубов, реже – трех - четырех.

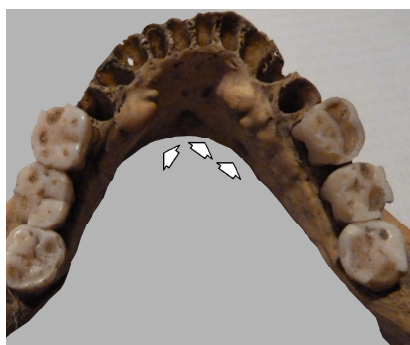


Рис. 15. Челюстные экзостозы

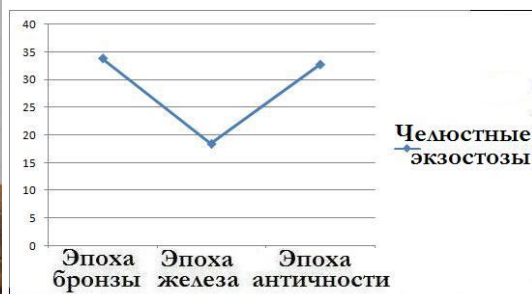


Рис. 16. Кривая эпохальной изменчивости челюстных экзостозов у погребенных в суммарных группах из Армении

Население эпохи бронзы (Ланджик – 54.2%, Норадуз – 53.4%, Черная Крепость – 16.4%, Арцавакар – 11.2%) характеризуется высокой встречаемостью челюстных экзостозов (рис. 16). Функции зубов у отмеченных индивидов, надо полагать, были многообразнее современных людей, а валики (торусы), возможно, являются следствием адаптации к большой нагрузке, которой подвергались челюсти этих людей. Снижение средних показателей признака фиксируется у населения эпохи железа (Ширакаван – 29.5%, Лори Берд – 7.2%). Частота встречаемости челюстных экзостозов у населения эпохи античности примерно два раза выше (Вардбах – 41.7%, Черная Крепость I – 40%, Ширакаван I – 25%, Бениамин – 23.8%), чем у погребенных эпохи железа.

Таким образом, динамика проявлений патологий в исторической последовательности показывает, что частота некоторых их признаков неизменно возрастает от эпохи бронзы к античному времени. Наряду с этим в палеопатологическом профиле различных популяций выявляются некоторые особенности, отражающие как местные природно-климатические условия, так и специфику социально-экономической ситуации. Так, в рассматриваемый временной отрезок распространенность *cribra orbitalia*, альвеолярных абсцессов возросла. Ранее нами была предпринята попытка систематизации показателей физиологического стресса в различных территориальных группах с территории Евразии [34]. Оказалось, что очень высоки частоты отмеченных стрессовых маркеров в армянских, туркменских и ближневосточных выборках. В этих группах, в эпоху бронзы, даже кариес встречается беспрецедентно часто. Как правило, у скотоводов Евразийских степей в эпоху бронзы кариес встречался очень редко [11,14,19,20,23].

У населения Армении встречаемость инфекционных заболеваний зубо-челюстной системы крайне высока, как в эпоху бронзы, так и в

античное время. Вместе с тем у населения Армении отмечается снижение частоты встречаемости кариеса, прижизненной утраты зубов и эмалевой гипоплазии. Совместное рассмотрение анализируемых патологий позволяет акцентировать внимание на существенных деталях их проявлений. По результатам хронологической изменчивости уровня кариеса можно заключить, что такие факторы, как использование природных консервантов, определенный режим термальной обработки пищи, появление новых продуктов влияли на изменение структуры рациона в целом, что существенным образом сказалось на состоянии зубов населения Армении. Это звучит парадоксально, но, тем не менее, исследуя сегодня хронологию болезни, отмечается уменьшение частоты встречаемости кариеса и прижизненного выпадения зубов у населения Армении. Если в античной совокупности кариозные поражения крайне малочисленны на территории Армении, то в это же время острые проявления воспалительных процессов достаточно широко распространены.

Наличие у древнего населения Армении, как правило, нерезко выраженной множественной эмалевой гипоплазии, отражающей воздействие частого, но не сильного физиологического стресса, было обусловлено сезонными колебаниями в поступлении пищевых ресурсов. Отсутствие четкой разницы между обсуждаемым показателем у взрослых и детей свидетельствует о том, что этот стресс, в основной своей массе, не приводил к гибели.

Представленные тенденции лишь очерчивают круг серьезных проблем, связанных с влиянием экологических, социальных факторов на развитие человеческих популяций. Этот вопрос требует серьезного всестороннего исследования. В нашей работе изучение древнего населения Армении показало очевидное увеличение показателей инфекций, пищевого стресса. Реконструкция причин в каждом конкретном случае требует сложного комплексного анализа с применением данных истории, археологии и других наук. В целом в основе межгрупповых различий показателей физиологического стресса лежат генетические механизмы, отражающие биологическую историю формирования конкретных популяций. Каждый из факторов – этнический и экологический – вносит свой вклад в характер адаптивной реакции организма.

Поступила 20.06.13

Հայաստանի հնադարյան մարդկանց մոտ նոզոկոմպլեքսների առաջացումը բնապահպանական գործոնների ազդեցության ներքո

**Ա.Յու. Խուդավերդյան, Ջ.Ա. Կարալյան, Ա.Ա. Ենգիբարյան,
Ռ.Շ. Մաթևոսյան, Շ.Ա. Վարդանյան**

Աշխատանքում իրականացված է Հայաստանի տարբեր դարաշրջանների հուշարձաններից հայտնաբերված հնադարյան մարդկանց հնէաախտաբանական նյութի համալիր ուսումնասիրություն: Մեզ հնարավորություն է ընձեռնվել ուսումնասիրել զանգաբանական հավաքածուները, որոնց հետազոտումը չափազանց ուսանելի է ախտաբանական փոխհատուցողական (կոմպենսացիոն) փոփոխությունների բացահայտման համար:

Environmental factors in formation of nozocomplexes among the ancient population of Armenia

**A.Yu.Khudaverdyan, Z.A. Karalyan, A.A. Yengibaryan,
R.Sh. Matevosyan, Sh.A. Vardanyan**

The study of stress indicators in biological anthropology allows to move away from the identification of specific diseases to a more general analysis of malnutrition and infection in ancient populations. This paper reviews the current literature and discusses the methodological problems behind scoring and recording these conditions. Suggestions are made on how these problems may be addressed in the future.

Литература

1. *Алексеева Т.И.* Географическая среда и биология человека. М., 1977.
2. *Алексеева Т.И.* Географическая изменчивость морфофизиологических признаков в связи с проблемой адаптации. Вопросы антропологии, 1979, 60, с. 15-23.
3. *Алексеева Т.И.* Адаптивные процессы в популяциях человека. М., 1986.
4. *Алексеева Т.И., Бужилова А.А.* Население древнерусских городов по данным антропологии: происхождение, палеодемография, палеоэкология. Российская археология, 1996, 3, с. 58-72.
5. *Боровский Е.В., Леонтьев В.К.* Биология полости рта. Н. Новгород, 2001.
6. *Бужилова А.П.* Древнее население (палеопатологические аспекты исследования). М., 1995.
7. *Бужилова А.П.* Палеопатология в биоархеологических реконструкциях. В сб.: Историческая экология человека. Методика биологических исследований. М., 1998, с. 87-146.

8. Бужилова А.П. Болезни в средневековой Руси (антропологический обзор). В сб.: Восточные славяне. Антропология и этническая история. М., 1999, с. 243-254.
9. Бужилова А.П. Адаптивные процессы у древнего населения Восточной Европы (по данным палеопатологии). Автореф. дис... докт. ист. наук. М., 2001.
10. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск, 1980.
11. Круц С.И. Палеоантропологические исследования Степного Приднепровья (эпоха бронзы). Киев, 1984.
12. Лангле Р.П., Миллер К.С. Атлас заболеваний полости рта. М., 2008.
13. Лихачев Д.С. Прошлое – будущему. В сб.: Экология культуры. Статьи и очерки. II. Память. Л., 1985, с. 49-63.
14. Медникова М.Б. Данные антропологии к вопросу о социальных особенностях и образе жизни населения восточного бассейна р. Маныч в эпоху бронзы (по материалам из раскопок могильника Чограй-IX). Вестник антропологии, 2006, 14, с. 41-51.
15. Овруцкий Г.Д. Болезни зубов и полости рта. В сб.: Справочник практического врача. М., 1991, т. 2, с. 290-299.
16. Пиотровский Б.Б. Ванское царство (Урарту). М., 1959.
17. Страбон. География в 17-ти книгах. Пер. Стратановского Г.А. М., 1964.
18. Струков А.И., Кременецкая Л.Е. Болезни зубочелюстной системы и органов полости рта. В кн.: Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. М., 1993, с. 635-662.
19. Тур С.С., Рыкун М.П. Палеоэкология населения афанасьевской культуры. В сб.: Эпоха энеолита и бронзы Горного Алтая. Барнаул, 2006, с. 60-113.
20. Тур С.С., Краскова Т.А. Население пазырыкской культуры Средней Катуни: зубные индикаторы палеодиеты. Барнаул, 2008, с. 216-220.
21. Хоренаци М. История Армении. Новый перевод Н.О. Эмина (с примечаниями и приложениями). Посмертное издание. М., 1893.
22. Худавердян А.Ю. Население Армянского нагорья в античную эпоху (по антропологическим данным Бениаминского могильника). Ереван, 2000.
23. Anthony D.W., Brown D., Brown E. et al. The Samara Valley Project: Late Bronze Age economy and ritual in the Russian steppes. Eurasia Antiqua, 2005, 11, p. 395-417.
24. Aufderheide A.C., Rodriguez-Martin C. The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology. Cambridge, 1998.
25. Berndt R.M., Berndt C.H. The World of the First Australians. Sydney, 1977.
26. DePaola D.P. The Influence of Food Carbohydrates on Dental Caries. In.: Food Carbohydrates. Westport, 1982, p. 134-152.
27. Formicola V. Interproximal Grooving of Teeth: Additional Evidence and Interpretation. Current Anthropology, 1988, 29, p. 41-43.
28. Goodman A.H., Martin D.L., Armelagos G.J. Indications of stress from bone and teeth. In.: Paleopathology at the Origin of Agriculture. Orlando, 1984, p. 13-44.
29. Goodman A.H., Brook R.T., Swedlund A.C., Armelagos G.J. Biocultural perspectives on stress in prehistoric, historical and contemporary population research. Yearbook Physical Anthropology, 1989, 31, p. 45-97.
30. Goodman A.H., Rose J.C. Assessment of systemic physiological perturbations from dental enamel hypoplasias and associated histological structures. Yearbook of Physical Anthropology, 1990, 33, p. 59-110.
31. Jin Ye, Yip H. Supragingival Calculus: Formation and Control. Critical Review, Oral Biological Medicine, 2002, 13, 5, p. 426-441.
32. Hengen O.P. Cribra orbitalia. Pathogenesis and Probable Ethiology. Homo, 1971, 22, p. 57-76.
33. Hotz G. Cribra orbitalia, Schmelzhypoplasie und Lebenserwartung der 20 jährigen als sozial- und geschlechtsspezifische Stressindikatoren bezüglich der Gesundheitssituation einer frühmittelalterlichen Bevölkerung. Anthropol. Anz., 2004, 62, p. 291-299.
34. Khudaverdyan A. An analysis of physiological stress indicators in the ancient populations of the Armenian Highlands and Eurasia. Anthropologie, 2010, XLVIII (1), p. 13-18.

-
35. *Larsen C.S.* Bioarchaeology: Interpreting Behavior from the Human Skeleton. Cambridge, 1997.
 36. *Lieverse A.R.* Diet and the Aetiology of Dental Calculus. *International Journal of Osteoarchaeology*, 1999, 9, p. 219–232.
 37. *Mittler D.M., Van Gerven D.P.* Developmental, diachronic, and demographic analysis of cribra orbitalia in the medieval christian populations of Kulubnarti. *American Journal of Physical Anthropology*, 1994, 93, p. 287–297.
 38. *Monge C.* Acclimatization in the Andes: Historical confirmations of “climatic aggression” in the development of Andean man. Baltimore, 1948.
 39. *Ortner D.J.* Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains. London, 2003.
 40. *Stuart-Macadam P.* Porotic hyperostosis: a new perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 1992, 87, p. 39–47.
 41. *Temple D.H.* Dietary Variation and Stress Among Prehistoric Jomon Foragers From Japan. *American Journal of Physical Anthropology*, 2007, 133, p. 1035–1046.
 42. *Turner II C.G.* Dental Anthropological Indications of Agriculture Among the Jomon People of Central Japan. *American Journal of Physical Anthropology*, 1979, 51, p. 619–636.
 43. *Walker L.P.* Diet, Dental Health and Cultural Change among Recently Contacted South American Indian Hunter-Horticulturalists. *Human Dental Development, Morphology and Pathology: A Tribute to Albert A. Dahlberg*, 1998, 54, p. 380.
 44. *Walker P.L.* Porotic Hyperostosis in a Marine-Dependent California Indian Population. *American Journal of Physical Anthropology*, 1986, 69, p. 345–354.
 45. *Wapler U., Crubezy E., Schultz M.* Is Cribra Orbitalia Synonymous with Anemia? Analysis and Interpretation of Cranial Pathology in Sudan. *American Journal of Physical Anthropology*, 2004, 123, p. 336–338.

УДК 616-056.7+616-003821:616.379-008.64

Структурно-функциональное состояние инкреторного отдела поджелудочной железы у больных периодической болезнью и амилоидозом

**Э.Е. Назаретян, Л.Х. Хачатрян, Л.Г.Симонян,
М.Г.Симонян, Н.Г.Мартirosян, С.В. Шекоян**

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

Ключевые слова: периодическая болезнь, амилоидоз, поджелудочная железа, углеводный обмен, сахарный диабет

Изучение периодической болезни (ПБ), начавшееся с 40-х годов прошлого столетия в виде единичных сообщений с описанием определенного клинического симптомокомплекса, в последние десятилетия стало носить систематический характер. Однако, несмотря на проведенные всесторонние исследования этиологии, патогенеза, морфологии и клинических проявлений ПБ, многие вопросы, касающиеся этой патологии, остаются до сих пор открытыми. В частности, интерес представляют некоторые аспекты инкреторной функции поджелудочной железы и возможность развития сахарного диабета у больных ПБ.

В литературе, касающейся ПБ, удалось найти следующие сведения по изучению углеводного обмена, являющегося важным показателем функционального состояния островкового аппарата поджелудочной железы.

Н.Г.Шонова [14] отмечает, что уровень сахара в крови детей с ПБ почти всегда в норме, лишь в редких случаях (в 3 из 37) может наблюдаться его некоторое снижение, однако гипергликемический коэффициент иногда обнаруживает тенденцию к повышению. А.А.Айвазян [2] у 120 больных ПБ изучал гликемические кривые, полученные под влиянием сахарной нагрузки и количества сахара в крови натощак. У большинства больных обнаружены патологические гликемические кривые (уплощенные, торпидные, двугорбые), тенденция к гипогликемии, понижение гипергликемических и постгипергликемических коэффициентов.

На нарушение углеводного обмена у больных ПБ указывает и исследование Р.Е.Шахгалдяна [13], основанное на изучении 200 случаев ПБ. В работе обсуждаются и возможные механизмы, приводящие к нарушению углеводного обмена при ПБ. У 18 из 60 обследованных

выявлены изменения глюкозотолерантного теста преимущественно по типу плоских, реже сомнительных гликемических кривых. При сопоставлении клинических проявлений ПБ с типами сахарных кривых было замечено, что в группе больных с плоской и сомнительной сахарной кривой отмечались частые пароксизмы болезни, которые протекали преимущественно по вагоинсулярному типу и сопровождались сильным болевым синдромом, увеличением и болезненностью печени, высокой температурой (39-40°), жидким стулом в конце приступа. Кроме того, в этой группе больных выявлены признаки гипоталамо-гипофизарной недостаточности. У больных ПБ с нарушенным глюкозотолерантным тестом наблюдалась совокупность факторов, которые могли привести к функциональному и относительному гиперинсулинизму: дисфункция гипоталамуса и угнетение функции эндокринных желез, вырабатывающих контринсулярные гормоны (надпочечники), нарушение всасывания в кишечнике, поражение печени, усиленное потребление глюкозы тканями при частой лихорадке и др. Подтверждением сказанному служит достоверно низкий уровень экскреции глюкокортикоидов в суточной моче (снижение 17-ОКС в среднем на 50%) и умеренное повышение уровня инсулина и С-пептида в сыворотке крови во время пароксизма ПБ.

Согласно данным А.Симон Зугера [10], концентрация сахара в крови больных ПБ вне приступа меньше нормы при смешанном варианте с давностью заболевания до 10 лет, при отсутствии осложнений, и может быть несколько выше нормы у больных с амилоидозом. Гликемические кривые после сахарной нагрузки имели следующие процентные соотношения: нормальные – у 73,1%, сомнительные – у 14,8%, плоские – у 11,1% и диабетические – у 3,7%. При этом у больных с амилоидозом гликемические кривые были более плоскими и не имели второго пика. Во время пароксизма наблюдалась умеренная гипергликемия, более выраженная в первые 2 дня приступа. У больных с амилоидозом гипергликемия была менее выраженная, но более продолжительная. Во время приступа ПБ результаты проведения сахарной нагрузки различны. Приблизительно у 50% больных наблюдались патологические гликемические кривые (плоские, сомнительные, диабетические). При наличии амилоидоза патологические гликемические кривые составляли 67%, а при отсутствии амилоидоза – 50%.

Есть данные о некотором уменьшении уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови во время приступа у детей, больных ПБ. Вне приступа количество иммунореактивного инсулина повышено [3].

Имеются сведения о значительной функциональной и морфологической лабильности β -клеток панкреатических островков при воздействии на организм экстремальных факторов (инфекции, интоксикации, приступ ПБ). В частности, при острых кишечных инфекциях содержание инсулина в периферической крови повышено, однако уровень С-пептида

значительно снижен, что свидетельствует о гипофункции β -клеток поджелудочной железы. Повышение концентрации инсулина в плазме крови, по мнению авторов, указывает не на увеличение его продукции поджелудочной железой, а является следствием вовлечения в патологический процесс печени, что приводит к снижению расщепления в ней инсулина [12].

Нарушения углеводного обмена были также замечены при амилоидозе панкреатических островков. Впервые амилоидоз островков поджелудочной железы (АОПЖ) был отмечен E.L.Orie [21], описавшего в 1901 году у больного сахарным диабетом отложение по ходу капилляров островков однородной белковой массы в виде стекловидных тяжей и глыбок, которые ошибочно считал гиалином. В 1938 году Е.И.Лебединский, Бек и Н.Геллерстедт [6] нашли, что так называемый гиалиноз островков при диабете является изолированным амилоидозом островков. N.Gellerstedt [18] на основании некоторых тинкториальных особенностей отнес его к параамилоидозу. В настоящее время АОПЖ рассматривают как одно из проявлений старческого амилоидоза.

Связь амилоидоза панкреатических островков с возрастом общепризнана [4,5,8,9,15,22]. Он встречается у 4,1% людей старше 50 лет. С возрастом его частота значительно возрастает. Достоверное увеличение частоты АОПЖ отмечается после 80 лет, притом в 2 раза чаще у мужчин [5,7].

Амилоидоз островков поджелудочной железы наблюдается при инсулиннезависимом сахарном диабете и не встречается при инсулинзависимом [5,23].

Решающая роль в построении амилоидоза островков принадлежит β -клеткам, т.е. АОПЖ относится к так называемому АПУД-амилоидозу – эндокринному амилоидозу, основным признаком которого является участие апудоцитов в создании амилоидных фибрилл из молекул пептидных гормонов, их предшественников или метаболитов [8]. Из островкового амилоида при инсулиннезависимом диабете, а затем и в норме у человека и кошек был выведен амилоидный пептид, называемый амилином, который обнаруживается в секреторных гранулах β -клеток и принимает значительное участие в формировании амилоида островков. Доказано, что этот пептид обладает гормональной активностью и содержится в панкреатических островках не только при инсулиннезависимом диабете, но и в норме. Иммуногистохимически амилин обнаруживается в тех же гранулах β -клеток островков, что и инсулин. Считают, что образование амилоида в островках у стариков связано с высокой локальной концентрацией амилина, а не с повреждением ее первичной структуры [17]. Отложения амилоида в островках бывают от минимальных до полного замещения их амилоидным веществом. При электронномикроскопическом исследовании амилоидные фибриллы толщиной 10-12 нм

определяются на цитомембране β -клеток, в ее инвагинатах и интрацеллюлярно. Количество секреторных гранул в клетках уменьшается. Скопления фибрилл амилоида встречаются также вокруг капилляров и между ними и эндокринными клетками [4,9]. Гистохимические исследования островкового амилоида показали, что он резистентен к щелочному гуанидину при 2-часовой обработке, что сближает белки амилоида островков с белком АА, характерным для вторичной формы амилоидоза [5].

В настоящее время доказано, что амилоидоз, развивающийся на фоне ПБ, является одним из случаев семейного АА-амилоидоза. Предшественник фибриллярного амилоидного белка А, так называемый белок SAA (serum amyloid A – сывороточный амилоид А), – это белок острой фазы воспаления, синтезируемый в печени и входящий в состав ЛПВП в качестве непостоянного компонента (apoSAA). SAA, не связанный с ЛПВП, обладает хемотаксической активностью и поэтому может усиливать воспалительную реакцию. Поскольку синтез SAA запускается вырабатываемыми при воспалении цитокинами (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α), лечение воспалительных заболеваний позволяет предотвратить накопление этого белка [19].

В отношении соответствия между наличием и степенью выраженности амилоидоза островков и клинических симптомов диабета имеется ряд противоречивых данных.

Существует точка зрения об отсутствии прямой связи между АОПЖ и сахарным диабетом. При этом, не отрицая значения амилоидоза островков в развитии диабета, они придают существенное значение характерному для старческого возраста преобладанию глюкагонпродуцирующих α -клеток над β -клетками [1]. Надо отметить, что указанные авторы учитывали лишь клинически манифестированные формы сахарного диабета (не учитывали латентные формы сахарного диабета) и что в проводимых нами наблюдениях преобладали случаи, в которых имелась явная зависимость между амилоидозом островков и диабетом.

Большинство исследователей находили прямую зависимость между амилоидозом островков и сахарным диабетом. По данным P.Westermark et al. [23], параллельно появлению внутри- и внеклеточного амилоидоза в островках у больных с инсулиннезависимым диабетом уменьшается количество β -клеток, содержащих амилоидный пептид. В обезьяней модели инсулиннезависимого диабета отложение амилоида в островках предшествует гипергликемии, и степень ее повышается в соответствии со степенью выраженности толерантности к глюкозе. Клинические признаки диабета у кошек связаны с повышением продукции островкового амилоидного пептида и отложением амилоида в островках поджелудочной железы [20]. По данным Л.Д.Зыковой и соавторов [5], при старческом АОПЖ клинические проявления сахарного диабета встречаются в 66,6% случаев, при

этом существует прямая зависимость между степенью тяжести сахарного диабета и степенью амилоидоза островков. Эти данные указывают на первичность амилоидоза островков и вторичность сахарного диабета в старческом возрасте. Того же мнения придерживаются и Н.В.Понова с соавт. [11].

У млекопитающих (люди, кошки, собаки), у которых может развиться спонтанный инсулиннезависимый диабетоподобный синдром, образуется островковый амилоид, который не встречается в случаях отсутствия диабета [16].

В настоящее время дискуссию о взаимоотношениях сахарного диабета с амилоидозом островков поджелудочной железы, начатую с первого его описания еще в 1901 году, можно считать законченной – речь идет не о диабетическом амилоидозе островков, а об амилоидном диабете [9].

Все эти наблюдения свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи островкового амилоидоза и инсулиннезависимого сахарного диабета.

Поступила 17.04.13

Ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր բաժնի կառուցվածքաձևաբանական վիճակը պարբերական հիվանդությամբ և ամիլոիդոզով հիվանդների մոտ

**Է.Ե.Նազարեթյան, Լ.Խ.Խաչատրյան, Լ.Հ.Միմոնյան, Մ.Հ.Միմոնյան,
Ն.Հ.Մարտիրոսյան, Ս.Վ. Շեկոյան**

Զնայած անցկացրած ՊՀ էթիոլոգիայի, պաթոգենեզի, մորֆոլոգիայի և կլինիկական արտահայտությունների բազմակողմանի հետազոտություններին, այս պաթոլոգիային վերաբերվող շատ հարցեր մնում են չճշտված: Մասնավորապես հետաքրքրություն են ներկայացնում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ֆունկցիայի որոշ ասպեկտները և ՊՀ հիվանդների մոտ շաքարային դիաբետի զարգացման հնարավորությունը: Մի շարք հետազոտողներ նշում են ածխածնային փոխանակության խանգարման զարգացում ՊՀ հիվանդների մոտ: Ածխածնային փոխանակության խանգարում դիտվում է նաև ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի ժամանակ: Ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի կապը տարիքի հետ ակնհայտ է: Սակայն կղզյակների ամիլոիդոզի և շաքարային դիաբետի միջև կապի վերաբերյալ առկա են մի շարք վիճահարույց տվյալներ: Գոյություն ունեն տարբեր տեսակետներ ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամիլոիդոզի և շաքարային դիաբետի միջև ուղիղ կապի առկայության վերաբերյալ: Վիճահարույց է նաև

կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի ախտահարման առաջնայնության հարցը: Ներկայումս բանավեճերը ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի փոխադարձ կապի վերաբերյալ կարելի է համարել ավարտված՝ խոսքը գնում է ոչ թե՛ կղզյակների դիաբետիկ ամփոփողի, այլ ամփոփողային դիաբետի մասին: Այս բոլոր հետազոտությունները վկայում են կղզյակների ամփոփողի և շաքարային դիաբետի միջև անմիջական կապի մասին:

Structural and functional state of endocrine function of pancreas in patients with FMF

E.Ye.Nazaretyan, L.Kh.Khachatryan, L.H.Simonyan, M.H.Simonyan, N.H.Martirosyan, S.V. Shekoyan

Despite the comprehensive study of etiology, pathogenesis, morphology and clinical implications of FMF many questions concerning this disease still remain open, particularly, some aspects of the endocrine function of the pancreas and the possibility of the development of diabetes in patients with FMF. A number of studies indicate the disturbance of carbohydrate metabolism in patients with FMF. Carbohydrate metabolism was also observed in amyloidosis pancreatic islets. The dependence of islet amyloidosis on the age is well-known. Connection between the development and degree of islet amyloidosis and clinical symptoms of diabetes is unknown. There is a view that there is no direct connection between the pancreatic islet amyloidosis and diabetes. Most researchers have found a direct relationship between the islet amyloidosis and diabetes. In the ongoing discussion about the relationship of diabetes with islet amyloidosis (AOPZH), first given in 1901, is now complete, it is not a diabetic islet amyloidosis, but amyloid diabetes. These observations suggest a direct relationship between islet amyloidosis and insulin-independent diabetes mellitus.

Литература

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М., 1990.
2. *Айвазян А.А.* Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
3. *Антоян Ф.Х.* Функциональное состояние поджелудочной железы при ПБ у детей. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 1993.
4. *Зыкова Л.Д.* Старческий амилоидоз, клинико-морфологический аспект проблемы. Автореф. дис... докт.мед.наук. М., 1989.
5. *Зыкова Л.Д., Серов В.В., Секамова С.М.* Старческий амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. Клин. мед., 1988, т. 66, 12, с. 80-84.
6. *Лебединский Е.И., Бек, Геллерстедт Н.* (цит. по Абрикосову А.И.) Руководство по патологической анатомии. М., 1957, т. 4, кн. 2, с. 458-459.

7. *Седов В.М.* Клиническая классификация ишемической болезни органов пищеварения. Клин. мед., 1987, 5, с. 81-84.
8. *Серов В.В., Виноградова О.М., Кочубей Л.И., Васильева Н.А., Бекетова Т.П.* АПУД-амилоид и формы локального эндокринного амилоидоза. Клин. мед., 1994, 11, с. 14-19.
9. *Серов В.В., Зыкова Л.Д.* Старческий амилоидоз. Тер. архив, 1987, 8, с. 14-20.
10. *Симон Зугер А.* О некоторых особенностях углеводного обмена при ПБ. Автореф. дис... канд. мед.наук., Ереван, 1991.
11. *Понова Н.В., Цветков О. В., Лебедева А.Н., Проскурьева Е.П.* Изолированный амилоидоз островков поджелудочной железы и сахарный диабет. Архив патологии, 1994, 1, с.77-79.
12. *Фабрикова А.П., Дорофеева С.Д., Шишкина С.Н.* Функциональное состояние эндокринной части поджелудочной железы у больных с острыми кишечными инфекциями. Тер. архив, 1991, т. 63, 11, с. 25-27.
13. *Шахгалдян Р.Е.* Эндоркинные проявления ПБ. Автореф. дис... канд. мед.наук. 1989.
14. *Шонова Н.Г.* Функциональное состояние печени при ПБ у детей. Труды I съезда детских врачей Армении. Ереван, 1965, с. 224-227.
15. *Ishii T., Hosoda Y., Ikegami N., Shimada H.* Senile amyloid deposition. J.Pathol., 1983 Jan., 139(1): 1-22.
16. *Cooper G.J., Leighton B., Willis A.C., Day A.J.* The amylin superfamily: a novel grouping of biologically active polypeptides related to the insulin A-chain. Prog. Growth Factor Res., 1989, 1920: 99-105.
17. *Cooper G.J., Willis A.C., Clark A. et al.* Purification and characterization of a peptide from amyloid rich pancreases of type 2 diabetic patients. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987 Dec., 84(23):8628, 32.
18. *Gellerstedt N.* Die elective, insulare (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldruse, Beitr. Z. Path. Anat. U. allg. Path., 1938, 101.
19. *Harrison.* Harrison`s Principles of Internal Medicine. 17th edition, 2008.
20. *Johnson K.H., O`Brein T.D., Jordan K., Westermark P.* Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. Am. J. Pathol., 1989 Aug., 135(2):245-50.
21. *Opie E.L.* J. Exp. Med., 1901, v. 5, 9. 527-540. Цитируется по Серову В.В., Зыковой Н.Д. Старческий амилоидоз. Терап. Архив, 1987, 8, с. 14-20.
22. *Pitkanen P., Westermark P., Cornwell G.G.* Senile systemic amyloidosis. Am. J. Pathol., 1984 Dec., 117(3):391-9.
23. *Westermark P., Wilander E., Westermark G.T., Johnson K.H.* Islet amyloid polipeptide-like immunoreactivity in the islet is cells of type 2. Diabetologia, 1987, v. 30, p. 887-892.

УДК 616/618.037

Мониторинг минимальной остаточной болезни в гематологической клинике

**С.С. Дагбашян, Л.С. Саакян, А.Г. Захарян,
Э.Е. Кабасакалян, М.Г. Анастасиади, А.А. Пепанян**

*Гематологический центр МЗ РА,
Кафедра гематологии ЕГМУ им. М. Гераци
0014, Ереван, ул. Нерсисяна, 7*

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия, лейкозы

Под минимальной остаточной болезнью (МОБ), или минимальной резидуальной болезнью (МРБ, Minimal residual diseases) понимают популяцию опухолевых клеток, оставшуюся в организме после достижения клинко-гематологической ремиссии (когда количество бластных клеток в миелограмме менее 5%). МОБ является основной причиной рецидивов болезни и дальнейшая консолидирующая или поддерживающая терапия бывает направлена именно на уничтожение остатков опухолевых клеток [2, 4].

Однако мониторинг МОБ одновременно может служить нескольким целям: оценке эффективности терапии, сравнению различных лечебных протоколов, контролю за сохранением ремиссии и максимально раннему обнаружению рецидивов для своевременной коррекции тактики лечения. Необходимо отметить, что отслеживание МОБ возможно только при идентификации лейкозного клона, то есть выявлении особых фенотипических и генотипических характеристик лейкозных клеток, которые позволяют отличить их от нормальных гемопоэтических клеток-предшественниц. Как правило, объем остаточной массы лейкоэмических клеток лежит за пределом чувствительности световой микроскопии.

Наибольшее значение имеет оценка МОБ по завершении первого этапа терапии [7, 8, 15]. В серии крупных исследований было убедительно показано, что статус МОБ по завершении 4–6 нед. интенсивной терапии является наиболее значимым прогностическим фактором, позволяющим выявить группу с низкой вероятностью рецидива (<5%) и группу с вероятностью рецидива, превышающей 75%. Как и ранний ответ на терапию, исследование МОБ является интегральным отражением биологических особенностей опухоли, ее чувствительности к проводимой терапии, а

также индивидуальных вариаций метаболизма химиопрепаратов. В большинстве современных протоколов окончательное определение группы риска проводится в соответствии со статусом МОБ на исходе первого этапа терапии. Дополнительный контроль МОБ на более отдаленных сроках позволяет выявить группу пациентов, которым необходима максимальная интенсификация терапии, вплоть до выполнения пересадки кроветворных стволовых клеток в первой ремиссии [18, 20, 21].

Важным практическим приложением технологий мониторинга МОБ является клиническое исследование новых противоопухолевых препаратов. Принимая во внимание хорошие результаты стандартной терапии, внедрение в терапию новых препаратов представляет существенные организационные и этические трудности. Демонстрация эффективности нового препарата в группе пациентов с первичным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на основании стандартных критериев оценки, таких как общая и бессобытийная выживаемость, потребует нереалистично большой выборки и длительных сроков наблюдения. Использование МОБ в качестве суррогатного маркера эффективности терапии представляется перспективным и, возможно, позволит в более короткие сроки оценить потенциал новых медикаментов в лечении ОЛЛ у детей.

Количественная диагностика МОБ важна практически на всех стадиях лечения гемобластозов [10]. При использовании современных препаратов на ранних этапах лечения содержание лейкозных клеток быстро снижается до цитологически недетектируемого уровня, и определение МОБ на этом этапе лечения служит прогностической информацией, превосходящей все известные классические прогностические факторы [27]. Исследования показали, что пациенты с недетектируемой МОБ имеют отличный прогноз и являются хорошими кандидатами для деинтенсификации лечения или, по крайней мере, не должны подвергаться дальнейшей интенсификации лечения, в отличие от пациентов с высоким уровнем МОБ, которые нуждаются в экстренной необходимости интенсификации лечения и даже использовании для новых терапевтических подходов [26, 27]. Предпосылками успешной пересадки костного мозга являются максимальное снижение МОБ до пересадки и благоприятные результаты отслеживания кинетики МОБ после пересадки костного мозга [25]. Особенно важно следить за МОБ в ремиссии для раннего обнаружения и предотвращения надвигающегося рецидива [7, 18].

Принимая все это во внимание, можно сделать вывод, что отслеживание МОБ важно не только для контроля течения и прогноза заболевания, но также для выбора наиболее эффективной и сопряженной с меньшим риском стратегии лечения [18], и поэтому определение МОБ необходимо включать во все протоколы лечения с целью выяснения эффективности выбранной лечебной процедуры для данного пациента [27].

Методы, используемые для определения МОБ, должны отвечать следующим требованиям: высокая чувствительность, специфичность, точное измерение количества маркера, техническая осуществимость (простота стандартизации и быстрое получение результатов для клинического применения), а также внутрилабораторная и межлабораторная воспроизводимость [27].

Существует несколько принципиально различных методов выявления МОБ. Каждый из них обладает определенными преимуществами и недостатками, и выбор метода диктуется клинической ситуацией и задачей исследования [17]. Мишенью при исследовании МОБ, как уже было отмечено выше, является клоноспецифичная характеристика лейкоэмических клеток, позволяющая достоверно выявить и количественно охарактеризовать небольшую опухолевую популяцию на фоне избытка нормальных форменных элементов крови или костного мозга.

Материалом для исследования служит, как правило, костный мозг. Важным исключением являются Т-ОЛЛ, при котором существует абсолютная корреляция между уровнем МОБ в костном мозге и периферической крови. При выборе метода определения МОБ необходимо учитывать такие характеристики, как чувствительность, универсальность, т.е. применимость к значительной части образцов, а также трудоемкость и стоимость исследования [23].

В настоящее время основными методами, позволяющими идентифицировать остаточные лейкозные клетки, являются цитогенетика (метод бандирования, FISH-флюоресцентная *in situ* гибридизация, определение ploidy хромосом, метод полимеразной цепной реакции (PCR) на выявление транслокаций, выявление экспрессии генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов с помощью иммуноблоттинга) и иммунофенотипирование (проточная цитофлюориметрия).

При выявлении продуктов реаранжировки генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора в качестве мишени используется уникальная последовательность нуклеотидов, образующаяся в результате перестройки в указанных локусах. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность, достигающая 1×10^5 , и возможность применения у подавляющего большинства (до 98%) пациентов. К недостаткам относят трудоемкость, обусловленную необходимостью детального молекулярно-биологического анализа первичного образца и определения уникальной мишени для каждого пациента.

Общей проблемой при использовании аберрантного иммунофенотипа и продукта реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов в качестве маркера МОБ является нестабильность мишени, которая может привести к ложноотрицательным результатам и делает необходимым одновременное исследование нескольких маркеров.

Наиболее чувствительным методом диагностики резидуальной болезни при острых лейкозах является метод PCR. Количественное определение остаточных лейкозных клеток после проведения терапии индукции ремиссии, консолидации ремиссии и ранней интенсификации – основа выработки стратегии и тактики лечения больного острым лейкозом. Невозможность выявления с помощью молекулярно-биологических методов исследования лейкозных клеток является основным критерием прекращения лечения и установления факта выздоровления больного от лейкоза. Мониторинг течения болезни с использованием метода PCR обладает высокой чувствительностью и позволяет обнаруживать неопластические клетки в крови даже тогда, когда количество их весьма невысоко и не превышает 1×10^3 или 1×10^6 [22].

Метод PCR с большим успехом используется в гематологической практике уже около 10 лет. В частности, RT-PCR (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) позволяет выявлять отдельные лейкозные клетки, персистирующие во время ремиссии, то есть дает возможность проводить мониторинг МОБ. Это очень важно для детекции и количественного учета химерных генов, образовавшихся в результате специфических хромосомных транслокаций или инверсий.

Известно, что для большинства клинико-морфологических типов гемобластозов характерны неслучайные изменения кариотипа, чаще всего хромосомные транслокации, приводящие к формированию химерных генов. Показано, что в тех случаях заболевания, при которых лейкозные клетки характеризуются наличием специфических химерных генов и, соответственно, их химерных продуктов (транскриптов химерных генов), достижение терапевтической ремиссии сопровождается значительным снижением уровня химерного транскрипта в крови и костном мозге больных, нередко вплоть до полного исчезновения: наступает так называемая молекулярная ремиссия. Установлено также, что на любом этапе гематологической ремиссии может наблюдаться резкое повышение содержания химерного транскрипта в крови или костном мозге больного, то есть возникает молекулярный рецидив. Вслед за этим обязательно следует гематологический рецидив, как правило, 4-6 месяцев спустя. Общеизвестно, что применение молекулярно-генетических методик создает возможность значительно более ранней диагностики рецидива, чем стандартные клинико-лабораторные тесты [16, 19].

Достигнутые в последние годы успехи в лечении лейкозов в значительной мере обусловлены подбором терапевтических протоколов в соответствии с результатами хромосомного анализа на момент постановки диагноза. В основе этого подхода лежит вывод о том, что кариотип лейкоэмических клеток представляет собой важнейший прогностический признак [4].

Метод проточной цитометрии основан на том, что лейкозные клетки имеют аномальный иммунофенотип – LAIP (leukemia-associated aberrant immuno pheno types). Процедура определения МОБ с его помощью состоит в выделении ядерных клеток крови или костного мозга, с дальнейшей их инкубацией с моноклональными антителами, специфичными к поверхностным антигенам лейкозных клеток и меченными флуоресцентными группами. При пропускании полученных проб через проточный цитометр, регистрируется флуоресцентный сигнал от клеток, несущих антитело. Наиболее точные результаты получают с помощью мультипараметрической проточной цитометрии при использовании 4-6 антител, меченных разными флуорофорами [5]. К достоинствам метода относят применимость в тех ситуациях, когда отсутствуют генетические маркеры (химерные гены или другие генетические аномалии), относительную дешевизну и быстроту (1–2 дня) [6].

Теоретически чувствительность метода может достигать 10^{-6} , но на практике она гораздо ниже [6]. К факторам, снижающим чувствительность проточной цитометрии, относят: недостаточное различие антигенных профилей опухолевых и нормальных клеток, существование нескольких субпопуляций лейкозных клеток, некоторые из которых малочисленны и поэтому трудно определяемы, неспособность отследить изменение иммунофенотипа лейкозных клеток в период между диагнозом и рецидивом, необходимость подсчета большого числа клеток и использования высококвалифицированных кадров, потеря клеток, зависящая от типа клеток и процедуры, используемой для их выделения [12].

Если иммунофенотип лейкозных клеток достаточно отличим от иммунофенотипа нормальных клеток, то чувствительность составляет 10^{-4} . В остальных случаях, когда иммунофенотипы лейкозных и нормальных клеток частично перекрываются, чувствительность детекции понижается до 10^{-3} [24].

Для достижения бóльшей специфичности раньше предлагалось для каждого пациента определять индивидуальный иммунофенотип лейкозных клеток, используя большой набор антител, и сравнивать этот иммунофенотип с иммунофенотипом нормальных клеток костного мозга того же пациента для нахождения максимальной разницы. Однако на конференции в Бетезде в 2006г. пришли к выводу, что даже при таком подходе в 50% случаев использования проточной цитометрии не удастся получить достоверные результаты. В целях сокращения финансовых затрат Международный Консенсус рекомендовал сводить к минимуму первоначальные исследования и направлять усилия на более интенсивный анализ образцов тех пациентов, у которых при первоначальных исследованиях выявляется ярковыраженный аберрантный иммунофенотип, при этом для первичного скрининга предлагается использовать около 30 видов антител [9].

Изменчивость иммунофенотипа лейкозных клеток в период между диагнозом и рецидивом, которая наблюдается у 90% пациентов, – еще более серьезная проблема, часто приводящая к невозможности детекции МОБ и возникающая, вероятно, либо из-за нестабильности генома злокачественных клеток, либо из-за экспансии при рецидиве небольшого пула лейкозных клеток, фенотипически отличающегося от основного и недектируемого при постановке диагноза [27].

Вероятно, со временем удастся выявить закономерности изменения иммунофенотипов лейкозных клеток, сопоставив эти изменения с рекуррентными генетическими нарушениями, свойственными тому или иному виду лейкоза, как, например, это удалось выявить для хромосомной транслокации t(15;17) (PML-RARA) [13].

Несмотря на это, в настоящее время метод проточной цитометрии принято считать наиболее быстрым и простым способом выявления МОБ. Наибольшую ценность метод проточной цитометрии имеет при Т-линейных ОЛЛ, так как возможность его применения составляет 90%. Для диагностики МОБ наиболее информативны следующие иммунофенотипические комбинации клеточных маркеров. Для Т-линейных ОЛЛ – TdT/цитоплазматический CD3. Для В-линейных ОЛЛ – следующие комбинации: TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD13, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD33, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CDw65, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/ CD21, TdT-CD10 (или CD19-CD34)/CD56, TdT/цитоплазматический μ /CD34. Для ОНЛЛ – следующие комбинации: CD34/CD56, CDw65/CD34/TdT. Гетерогенная экспрессия антигенов опухолевыми клетками и изменения иммунофенотипа во время терапии делают необходимым применение для определения МОБ широкой панели моноклональных антител, включающей в себя CD19, CD10, CD34, CD45, CD20, CD38 и CD58, а также, в некоторых случаях, дополнительные лейкоз-ассоциированные антигены [11, 14].

Клиническая значимость определения МОБ в гематологической клинике методом проточной цитометрии показана различными исследовательскими группами. Чаще всего они используют различные подходы к определению остаточных опухолевых клеток [1, 3, 26, 28]. Поэтому, несмотря на определенный опыт применения проточной цитометрии для мониторинга МОБ, накопленный к настоящему времени, крайне редки публикации, в которых бы описывался четкий алгоритм анализа данных цитометрического исследования при лейкозах. Кроме того, постоянно появляются новые маркеры, потенциальное применение которых для определения МОБ представляется перспективным. Одним из таких антигенов, например, является NG2, экспрессия которого специфична для ОЛЛ, ассоциированных с перестройками гена MLL [20]. В то же время, некоторыми исследователями предлагаются упрощенные подходы для мониторинга МОБ методом проточной цитометрии [27]. Применимость

таких методов пока остается недостаточно изученной. Кроме того, конкретные методики мониторинга МОБ могут применяться только в рамках конкретного протокола лечения. Методология определения МОБ во время терапии по одному протоколу может не удовлетворять условиям другого протокола. Это может быть обусловлено различиями в изменении иммунофенотипа опухолевых клеток под воздействием различных препаратов, разным временем заселения костного мозга нормальными клетками-предшественниками, а также другими факторами, напрямую связанными с терапевтическим режимом.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что исследование оптимальных методов мониторинга МОБ в гематологии продолжается. Прогресс в медицине и смежных с ней науках стремителен, и есть основания для надежды, что онкогематологические заболевания в скором времени перейдут из разряда пугающих своим фатальным исходом во вполне «нормальные», поддающиеся лечению. Есть основания предполагать, что в решение этих задачи весьма существенный вклад внесет мониторинг МОБ, который может стать основой эффективных методов скрининга и ранней диагностики, выяснения действенности лекарственных препаратов у конкретного пациента в гематологической клинике.

Поступила 11.06.13

Մինիմալ մնացորդային հիվանդության մոնիտորինգը արյունաբանական կլինիկայում

**Ս.Ս. Դաղբաշյան, Լ.Ս. Սահակյան, Ա.Հ. Զախարյան,
Է.Յ. Կաբասակալյան, Մ.Գ. Անաստատիադի, Ա.Ա. Պեպանյան**

Ակնարկում ամփոփված են ժամանակակից պատկերացումները մինիմալ մնացորդային հիվանդության ախտորոշման հիմնական եղանակների և արյունաբանական կլինիկայում նրանց կիրառության հիմնահարցերի վերաբերյալ:

Minimal residual disease monitoring in hematological clinics

**S.S. Daghbashyan, L.S. Sahakyan, A.H. Zakharyan, E.Y. Kabasakalyan,
M.G. Anastasiady, A.A. Pepanyan**

The review summarizes current understanding of minimal residual disease, comparison of the basic methods of diagnosis and their application and monitoring in hematologic clinics.

Литература

1. *Бутлицкий Д.А.* Молекулярно-генетический мониторинг минимальной остаточной болезни у пациентов с хроническим миелолейкозом. Дис...канд.мед. наук, СПб., 2006.
2. *Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Москаленко М.В., Абдулкадыров К.М.* Острый миелоидный лейкоз и минимальная резидуальная болезнь. Бюл. СО РАМН, 2011, т.31, 2, с.6-13.
3. *Попов А.М., Цаур Г.А., Вержбицкая Т.Ю.* Сравнение результатов определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии и выявления химерного транскрипта полимеразной цепной реакцией у детей, больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Гематология и трансфузиология, 2010, 2, с. 3-9.
4. *Цаур Г.А., Наседкина Т.В., Попов А.М.* Время достижения молекулярной ремиссии как фактор прогноза у детей первого года жизни с острым лимфобластным лейкозом. Онкогематология, 2010, 2, с. 46-54.
5. *Al-Mawali A., Gillis D., Hissaria P., Lewis I.* Incidence, sensitivity and specificity of leukemia associated phenotypes in acute myeloid leukemia using specific five-color multiparameter flow cytometry. Am. J. Clin. Pathol., 2008, 129, p.934-945.
6. *Al-Mawali A., Gillis D., Lewis I.* The role of multiparameter flow cytometry for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Am. J. Clin. Pathol., 2009, 131(1), p.16-26.
7. *Bassan R., Spinelli O., Oldani E. et al.* Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood, 2009, 113(18), p.4153-4162.
8. *Béné M.C., Kaeda J.S.* How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European Leukaemia Net. Haematologica, 2009, 94(8), p.1135-1150.
9. *Calvo K.R., McCoy C.S., Stetler-Stevenson M.* Flow Cytometry Immunophenotyping of Hematolymphoid Neoplasia. Flow Cytometry Protocols, Methods in Molecular Biology, 2011, vol.699, p.295-316.
10. *Campana D.* Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematol. Oncol. Clin. North. Am., 2009, 23(5), p.1083-1098.
11. *Coustan-Smith E., Song G., Clark C. et al.* New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2011, p.6267-6276.
12. *Craig F.E., Foon K.A.* Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood, 2008, 11(8), p.3941-3967.
13. *Dimov N.D., Medeiros L.J., Ravandi F., Bueso-Ramos C.E.* Acute Promyelocytic Leukemia at Time of Relapse Commonly Demonstrates Cytogenetic Evidence of Clonal Evolution and Variability in Blast Immunophenotypic Features. American Journal of Clinical Pathology, 2010, 133, p.484-490.
14. *Domingo E., Moreno C., Sánchez-Ibarrola A. et al.* Enhanced sensitivity of flow cytometry for routine assessment of minimal residual disease. Haematologica, 2010, vol.95, 4, p.691-692.
15. *Fábián A., Vereb G., Szöllösi J.* The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: Markers, pathways and therapy. Cytometry. Part A, 2013, vol.83A, is.1, p.62-71.
16. *Gujral S., Badrinath Y., Kumar A. et al.* Immunophenotypic Profile of Acute Leukemia: Critical Analysis and Insights Gained at a Tertiary Care Center in India. Cytometry, Part B, 2009, 76, p.199-205.
17. *Gulley M.L., Shea T.C., Fedoriw Y.* Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. J. Mol. Diagn., 2010, 12, p. 3-16.
18. *Kern W., Schoch C., Haferlach T., Schnittger S.* Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 2005, N56(2), p.283-309.
19. *Liu X., Hsieh H.B., Campana D., Bruce R.H.* A new method for high speed, sensitive detection of minimal residual disease. Cytometry. Part A, 2012, 81, p.169-175.

20. Novoa V., Núñez N.A., Carballo O.G., Lessa C.F. Aberrant immunophenotypes in acute leukemia in a Buenos Aires' hospital population. *Medicina (B. Aires)*, 2013, vol.73, 1, p.315-324.
21. Patkar N., Abu Alex A., Bargavi B, et al. Standardizing minimal residual disease by flow cytometry for precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia in a developing country. *Cytometry. Part B: Clinical Cytometry*, 2012, vol. 82B, 4, p.252–258.
22. Pedreira C.E., Costa E.S., Almeida J. et al. A Probabilistic Approach for the Evaluation of Minimal Residual Disease by Multiparameter Flow Cytometry in Leukemic B-Cell Chronic Lymphoproliferative Disorders. *Cytometry. Part A*, 2008, 73A, p.1141-1150.
23. Seegmiller A.C., Kroft S.H., Karandikar N.J., Mc Kenna R.W. Characterization of immunophenotypic aberrancies in 200 cases of B acute lymphoblastic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2009, 132, p.940-949.
24. Shook D., Coustan-Smith E., Ribeiro R.C. et al. Minimal residual disease quantitation in acute myeloid leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma*, 2009, 9, suppl. 3, p.281-285.
25. Spinelli O., Peruta B., Tosi M. et al., Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2007, vol. 92, 5, p.612-618.
26. Stow P., Key L., Chen X. et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2010, 115(23), p.4657–4663.
27. Szczepański T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia*, 2007, 21(4), p.622-626.
28. Zangrando A., Intini F., te Kronie G., Basso G. Validation of NG2 in identifying BP-ALL patients with MLL-rearrangements using qualitative and quantitative flow cytometry: a prospective study. *Leukemia*, 2008, vol. 22, p.858-861.

УДК 616.71-007.234

Կյանքի որակը և օստեոպորոզը**Հ.Ժ. Վարդանյան***“Մուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ” ԲԿ ծննդատուն
0056, Երևան, Գյուրջյան փ., 6*

Բանալի բառեր. կյանքի որակ, օստեոպորոզ, կոտրվածք, ոսկրերի հանքային խտություն, դաշտանադադար, սոցիալական գործառույթ, ֆունկցիոնալ սահմանափակում, դեպրեսիա

Ըստ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) բնորոշման «Առողջությունը անձի լրիվ ֆիզիկական, սոցիալական և հոգեբանական բարեկեցիկ վիճակն է, այլ ոչ թե հիվանդության բացակայությունը» [75]: Ահա այս առումով, առողջության հետ կապված՝ կյանքի որակը (ԿՈ) ժամանակակից բժշկության հիմնական հասկացողություններից մեկն է, որը թույլ է տալիս իրականացնել մարդու առողջության կարևոր բաղադրիչների վերլուծություն՝ համապատասխան ԱՀԿ-ի առողջության չափանիշներին:

Գոյություն ունեն ԿՈ-ի բազմաթիվ բնորոշումներ, որոնցից յուրաքանչյուրը լրացնում և կոնկրետացնում է այն, սակայն առ այսօր չկա համընդհանուր տարածում գտած որևէ մեկ բնորոշում [7,22,23,27,30,35,55]:

Օստեոպորոզով (ՕՁ) հիվանդների մոտ կյանքի որակի հետ կապված խնդիրներն ունեն առաջնահերթ նշանակություն:

Օստեոպորոզը և դրա հետևանքով առաջացած կոտրվածքները առողջապահական կարևոր խնդիրներ են, քանզի կապված են բնակչության զգալի հատվածի հիվանդացության, հաշմանդամության, մահացության և ֆինանսական ծախսերի հետ [1, 10, 18, 67]: Ամբողջ աշխարհում առաջիկա 50 տարիների ընթացքում մեծահասակների թվի մեծացմանը զուգահեռ կկրկնապատկվի կամ կեռապատկվի կոտրվածքների թիվը: Նախնական հաշվումներով ազդրի կոտրվածքների թիվը 1990թ. 1,66 միլիոնից կհասնի 6,26 միլիոնի 2050 թվականին [25]: Հետևաբար, ՕՁ-ի և դրա հետևանք հանդիսացող կոտրվածքների մեծ հաճախությունը ձեռք են բերում կարևոր առողջապահական նշանակություն:

Ըստ գոյություն ունեցող տվյալների, ՕԶ-ի վերաբերյալ կլինիկական հետազոտությունները հիմնված են պատկերների (imaging) թեստերի վրա [16]: Սակայն այս ցուցանիշները ոչ ադեկվատ են արտահայտում ՕԶ-ի ազդեցությունը առօրյա ակտիվության վրա և էլ ավելի ոչ ադեկվատ են՝ գնահատելու ՕԶ-ի ախտանիշները և անգործունակությունը: Վերոհիշյալը ևս հիմնավորում է ԿՌ-ի գնահատման անհրաժեշտությունը ՕԶ-ի դեպքում [8]:

Այսօր մշակված են ՕԶ-ի դեպքում ԿՌ-ի գնահատման հատուկ հարցաշարեր, [15,16,28,38,41,49,51,56,63], որոնք տարբերվում են միմյանցից հետազոտվող դոմենների քանակով, գնահատումների քանակով դրանցից յուրաքանչյուրում, հուսալիությամբ և զգայունությամբ, թիրախ խմբով և արագ արձագանքելու ունակությամբ:

Մոտ 50% դեպքերում ՕԶ-ն ընթանում է անախտանիշ կամ աղքատիկ, ոչ յուրահատուկ ախտանիշներով, մինչդեռ կլինիկական պատկերը հստակ է կոտրվածքների առկայության դեպքում: Առավել վտանգավոր բարդություն է ազդրի վզիկի կոտրվածքը, որն ազդում է ոչ միայն անձի, այլ նաև հասարակության վրա [39, 43, 44, 52, 57]:

Ընդհանուր առմամբ ՕԶ-ով հիվանդների 21%-ը նշում են ԿՌ-ի վատթարացում [17]: Salaffi F. և համահեղ. գնահատել են տեղամասային պոլիկլինիկա դիմած հետդաշտանադադարային (ՀԴԴ) տարիքի 961 կանանց ԿՌ [68]: Նրանցից 244-ի մոտ (միջին տարիքը $68,1 \pm 9,9$ տ) ախտորոշվել է ՕԶ, 234-ի մոտ (միջին տարիքը $69,0 \pm 6,9$ տ)՝ ՕԶ և ողնաշարի կոտրվածք: Հսկիչ խումբ են կազմել 483 կանայք (միջին տարիքը $69,1 \pm 10,1$ տ): Ըստ տարիքի հետազոտված կանանց խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի դիտվել: Արձանագրվել է ԿՌ-ի վատթարացում առողջության հետ կապված ԿՌ-ի բոլոր դոմեններում ՕԶ-ով և ողնաշարի կոտրվածքով կանանց խմբում ($p < 0,01$): Համաձայն de Oliveira F. և համահեղ. տվյալների դիտվում է ԿՌ-ի վատթարացում ՕԶ-ով կանանց մոտ բոլոր դոմեններում [29]: Առկա է նաև հակառակ կարծիք: Այսպես, ըստ Sanfelix-Genoves I. և համահեղ. չի արձանագրվել ԿՌ-ի տարբերություն ՕԶ-ով, առանց կոտրվածքների և ոսկրերի նորմալ հանքային խտությամբ կանանց խմբերի միջև [69]:

Մի շարք հեղինակներ փորձել են գնահատել օստեոպորոտիկ կոտրվածքների ազդեցությունը ԿՌ-ի վրա: Իրականացվել է 57141 ՀԴԴ տարիքի (55 տ և ավել) 10 տարբեր երկրներում բնակվող՝ 17 հետազոտությունների մեջ ընդգրկված կանանց տվյալների վերլուծություն: Պարզվել է, որ ողնաշարի, ազդրի պարանոցի և ազդրի կոտրվածքները բերում են ԿՌ-ի առավել վատթարացման՝ ի համեմատ կոտրվածք չունեցող կանանց: Վերը նշված 3 տեղակայման կոտրվածքներ ունե-

ցող, ինչպես նաև նախկինում բազմաթիվ կոտրվածքներ ունեցող կանանց մոտ դիտվում է ԿՈ-ի այնպիսի վատթարացում, ինչպես խրոնիկ հիվանդությունների (շաքարախտ, արթրիտ, թոքերի հիվանդություններ) ժամանակ: Հեղինակները եզրակացրել են, որ նախորդ, տարբեր տեղակայման կոտրվածքները, մասնավորապես ողնաշարի, ազդրի պարանոցի և ազդրի, կամ նույնիսկ մեկ կոտրվածքը բերում են ԿՈ-ի զգալի վատթարացման [12]:

Hall S.E և համահեղ. հետազոտել են ողնաշարի կոտրվածքով 100 հիվանդներ, որոնց տվյալները համեմատվել են նույն տարիքային խմբի 100 կանանց տվյալների հետ [36]: Հեղինակների կարծիքով, ողնաշարի կոտրվածքն ազդում է ԿՈ-ի վրա՝ բերելով վերջինիս վատթարացման: ԿՈ-ն ավելի վատ է ողնաշարի կոտրվածքով կանանց խմբում ի համեմատ ՕԶ-ով կանանց [69]: Մինչդեռ Ozgocmen S. և համահեղ. նշում են ԿՈ-ի տարբերության բացակայություն հսկիչ խմբի, ՕԶ-ով տառապող և ՕԶ-ով ու կոտրվածքներ ունեցող կանանց խմբերի միջև [60]: Ըստ ԿՈ-ի տարբերություն դիտվել է միայն մտավոր ունակությունների դոմենում: Այն եղել է ավելի վատ հսկիչ խմբի կանանց մոտ: F. de Olivira և համահեղ. տվյալներով ողնաշարի կոտրվածքը չի ցուցաբերում որևէ էական ազդեցություն ԿՈ-ի վրա [29]: Այսպես, ըստ ԿՈ-ի չի դիտվում տարբերություն ողնաշարի կոտրվածքով (23) և առանց ողնաշարի կոտրվածքի (87) կանանց միջև: Միաժամանակ ԿՈ-ն եղել է ավելի վատ առանց ողնաշարի կոտրվածքի կանանց խմբում՝ ի համեմատ հսկիչ խմբի կանանց ($p<0,05$): Նույն կարծիքն են արտահայտել նաև Lombardi I. և համահեղ.՝ հետազոտելով ՀԴԴ տարիքի 55 կանանց, որոնցից 35-ի մոտ ախտորոշվել է ՕԶ [48]: Ողնաշարի կոտրվածք արձանագրվել է ՕԶ-ով 15 կանանց մոտ: Հսկիչ խումբ են կազմել նույն տարիքի 20 կանայք: Ըստ տարիքի չի դիտվել տարբերություն հետազոտված կանանց 3 խմբերի միջև: Հեղինակները արձանագրել են ԿՈ-ի տարբերության բացակայություն հետազոտված կանանց 3 խմբերի միջև:

Ըստ Angin E. և Erden Z. ևս չի արձանագրվում ԿՈ-ի տարբերություն ՕԶ-ով տառապող կանանց խմբերում՝ անկախ ողնաշարի կոտրվածքի առկայությունից [14]:

Վերոհիշյալին հակառակ Romagnoli E. և համահեղ. արձանագրել են ԿՈ-ի վատ ցուցանիշներ ՕԶ-ով և ողնաշարի կոտրվածքով կանանց մոտ՝ ի համեմատ ՕԶ-ով կանանց [66]: ԿՈ-ի վատթարացում արձանագրվել է ֆիզիկական ($p<0,002$) և սոցիալական ($p<0,001$) գործառույթների բնագավառում: Ընդհանուր առողջությունը նույնպես գնահատվել է վատ՝ ՕԶ-ով և ողնաշարի կոտրվածքով կանանց կողմից ($p<0,01$):

Ուշադրության է արժանի van Schoor N.M. և համահեղ. Աշխատանքը [74]: Նրանք գնահատել են ԿՈ-ի փոփոխությունները՝ կապված ՕԶ-ի և ողնաշարի կոտրվածքի հետ տարբեր տարածաշրջաններում: ԿՈ-ն եղել է ավելի վատ Աֆրիկայի, Ասիայի և Եվրոպայի երկրների հարցված անձանց մոտ՝ ի համեմատ այլ երկրների բնակիչների: ԿՈ-ն բարձր է գնահատվել Հյուսիսային Ամերիկայի և Օվկիանիայի բնակիչների մոտ: ԿՈ-ի վատթարացում դիտվել է ողնաշարի կոտրվածքով Աֆրիկայի, Ասիայի, Օվկիանիայի և Հարավային Ամերիկայի բնակիչների մոտ՝ ի համեմատ ողնաշարի կոտրվածքի բացակայությամբ անձանց: Ողնաշարի կոտրվածքով անձանց մոտ ԿՈ-ն եղել է ավելի լավ Եվրոպայում՝ ի համեմատ ողնաշարի կոտրվածք չունեցող անձանց:

Oleksik A. և համահեղ. կողմից իրականացված հետազոտության մեջ են ընդգրկվել ՀԴԴ տարիքի 751 կանայք [58]: Նրանցից 302-ի մոտ ախտորոշվել է ՕԶ, իսկ 449-ի մոտ՝ ՕԶ և ողնաշարի կոտրվածք: ԿՈ-ն եղել է ավելի վատ ողնաշարի կոտրվածքով կանանց մոտ բոլոր դոմեններում ($p < 0,001$), բացի մտավոր ունակությունից: Ըստ ստացված տվյալների մտավոր ունակությունը կապ չունի ՕԶ-ի, ինչպես նաև կոտրվածքների առկայության կամ բացակայության հետ: Այս փաստը շատ կարևոր է, քանզի այն համահունչ է այն հիպոթեզի հետ, որ հիվանդության հետևանք հանդիսացող ֆիզիկական խանգարումները, այլ ոչ թե մտավոր ունակության խանգարումներն են բերում ֆիզիկական, հետագայում նաև սոցիալական սահմանափակումների և ընդհանուր առողջության ընկալման փոփոխության:

Որոշ հեղինակներ գտնում են, որ ԿՈ-ը կապ ունի ողնաշարի կոտրվածքի տեղակայման հետ [58, 70]: Առկա է ուժեղ կապ ողնաշարի կոտրվածքի, գոտկատեղի ցավերի և ֆունկցիոնալ սահմանափակումների միջև: Մյուս կողմից, նման կոտրվածքները նվազեցնում են թոքերի, սրտի, ստամոքսի, միզապարկի կենսական ծավալը՝ բերելով ԿՈ-ի ավելի արտահայտված վատթարացման [59]:

Առանձնացվում են 3 կարևոր գործոններ, որոնք պայմանավորում են ԿՈ-ն ողնաշարի ՕԶ-ի դեպքում. 1. ֆիզիկական և ծառայողական գործունեության սահմանափակում՝ ֆիզիկական փոփոխությունների և ցավի հետևանքով, 2. սոցիալական աջակցությունը, հասարակական գործունեությունը և դեպրեսիվ վիճակը, 3. արտաքին տեսքը և անհանգստությունը [8]:

Նշանակություն է տրվում նաև կոտրվածքների քանակին: Այսպես, եզակի կոտրվածքը ԿՈ-ի վրա չի ազդում այնպես, ինչպես 2 և ավելի կոտրվածքները [45]:

Կոտրվածքներն ունեն երկարատև բացասական ազդեցություն

ԿՈ-ի վրա [26]: Այսպես, ԿՈ-ն ավելի վատն է նախկինում կոտրվածք ունեցող կանանց մոտ: Միաժամանակ պարզվել է, որ ԿՈ-ն ավելի վատ է ողնաշարի կոտրվածքով և ցավային համախտանիշ ունեցող կանանց մոտ: Նախկինում կրած կոտրվածքները ևս ունեն երկարատև ազդեցություն ԿՈ-ի վրա: Ընդ որում ողնաշարի, ազդրի և կողերի կոտրվածքները ցուցաբերում են նույնատիպ ազդեցություն ԿՈ-ի վրա անկախ տարիքից (65տ-ից երիտասարդ կամ մեծ) ($p<0,001$): Մինչդեռ նախաբազկի նախկին կոտրվածքը ազդում է ԿՈ-ի վրա 65տ-ից երիտասարդ անձանց խմբում [19]:

Մեկ այլ հետազոտությամբ Hallberg I. և համահեղ. փորձել են գնահատել տարբեր տեղակայման կոտրվածքների երկարատև ազդեցությունը ԿՈ-ի վրա [37]: Ողնաշարի կոտրվածքով կանանց խմբում 7 տարվա դիտարկումները բացահայտել են ԿՈ-ի վատթարացում բոլոր դոմեններում, բացառությամբ ընդհանուր առողջության և հոգեկան առողջության դոմենների: Պարզվել է նաև, որ 64-82 տարիքային խմբում ողնաշարի կոտրվածքը բերում է ավելի արտահայտված բացասական ազդեցության ԿՈ-ի վրա: Ազդրի կոտրվածքով հիվանդների 7 տարվա դիտարկումները չեն արձանագրել ԿՈ-ի առանձնահատուկ փոփոխություններ: Ողնաշարի կոտրվածքով կանանց մոտ դիտվել են ցավային, կենսունակության, դերային գործառնությունների և հոգեկան առողջության ավելի ցածր ցուցանիշներ, քան ազդրի կոտրվածքով կանանց խմբում:

Քանի որ կոտրվածքներն ունեն երկարատև ազդեցություն կնոջ ԿՈ-ի վրա, ուստի այդ տվյալները կարևորվում են ՕԶ-ի տնտեսական և բուժման արժեք-արդյունավետության ողողությամբ հետազոտություններ իրականացնելու առումով և ընդգծում են ՕԶ-ով պայմանավորված կոտրվածքների ժամանակին ախտորոշման և բուժման կարևորությունը [29, 64, 69]:

ՕԶ-ով կանանց մոտ, անկախ կոտրվածքի առկայությունից, դիտվում է ֆիզիկական հնարավորությունների և սոցիալական ակտիվության սահմանափակում, վատ ինքնազգացողություն, մասնագիտական գործունեության հետ կապված խնդիրներ [17,21,32,33,50]:

Ողնաշարի կոտրվածքի հետևանքով առաջացած ֆունկցիոնալ սահմանափակումները նվազեցնում են ամենօրյա աշխատանք և ինքնախնամք իրականացնելու հիվանդի ունակությունը, ինչը մեծացնում է ընկնելու և նոր կոտրվածք ստանալու ռիսկը [36,40]:

Tsao J.Y. և համահեղ. գնահատել են հիվանդների ֆունկցիոնալ վիճակը օստեոպենիայի և ՕԶ-ի դեպքում [73]: Պարզվել է, որ երկու դեպքերում էլ արձանագրվում է ամենօրյա գործունեության սահմանափակում ($p<0,05$):

Ֆունկցիոնալ սահմանափակումները հատկապես մեծ կարևորություն են ձեռք բերում բազմաթիվ կոտրվածքներով, արտահայտված ոսկրային դեֆորմացիաներով մեծահասակ հիվանդների համար, քանի որ շարժունակության սահմանափակումը, մկանային թուլությունը ազդում են առօրյա գործունեության արդյունավետության, ինքնասպասարկման վրա: Ըստ որոշ հեղինակների, ողնաշարի կոտրվածքը բերում է ԿՌ-ի վատթարացման՝ բացասաբար անդրադառնալով ֆիզիկական գործառույթի (վատթարացում 8-10%-ով) և հուզական կարգավիճակի վրա [58,69,70]: Ըստ Romagnoli E. և համահեղ. (2004) վիճակագրորեն հավաստի առավել արտահայտված ԿՌ-ի վատթարացում արձանագրվել է ֆիզիկական ($p<0,002$) և սոցիալական ($p<0,001$) գործառույթների բնագավառում ՕԶ-ով և ողնաշարի կոտրվածքով կանանց մոտ՝ ի համեմատ ՕԶ-ով կանանց [69]:

Երկու կամ ավել կոտրվածք ունեցող ՕԶ-ով հիվանդների մոտ դիտվում է ֆունկցիոնալ ակտիվության ավելի արտահայտված սահմանափակում, քան մեկ կոտրվածքով անձանց մոտ: Ողնաշարի ՕԶ-ին բնորոշ ֆունկցիոնալ սահմանափակումը կոռելյացվում է ողնաշարի դեֆորմացիայի հետ: Սակայն ՕԶ-ի կլինիկական ընթացքը և ողնաշարի դեֆորմացիան չեն կոռելյացվում ռենտգենաբանական տվյալների հետ: Ուստի առաջարկվում է հիվանդության գնահատման և բուժման նպատակով անպայման համադրել կլինիկական և ռենտգենաբանական տվյալները [45]: Հեղինակները եզրակացրել են, որ ԿՌ-ի պարամետրերի փոփոխությունը (ֆիզիկական և հոգեբանական վիճակ) կոռելյացվում է ՕԶ-ի ժամանակ ողնաշարի դեֆորմացիայի կլինիկառենտգենաբանական նշանների հետ:

Ողնաշարի, ազդրի կամ նախաբազկի կոտրվածքի հետևանքով առաջացած ֆիզիկական, հուզական և ֆիզիոլոգիական անկարողությունը, ցավի հետ համակցված, կարող են բերել ԿՌ-ի վատթարացման [34]:

Օստեոպորոզի սոցիալական հետևանքները դրսևորվում են դերային գործունեության փոփոխությամբ կամ սահմանափակմամբ, հասարակության կողմից հիվանդների սատարման անհրաժեշտությամբ, ինչն ընդգծում է հիվանդության սոցիալական նշանակությունը [21]: Եթե ՕԶ-ի դեպրեսիվ ախտանիշները դիտվում են որպես բժշկական խնդիր և ենթակա են բուժման, ապա սոցիալական հետևանքները գտնվում են բժիշկների հսկողությունից դուրս:

Իրականացվել են հետազոտություններ պարզելու ՕԶ-ի և դրա հետևանքների ազդեցությունը անձանց սոցիալական ֆունկցիայի վրա: Այսպես, մեջքի շրջանի խրոնիկ ցավը, ինչն առաջանում է կիֆոզի հետևանքով, երբեմն կարող է լինել ոչ խիստ արտահայտված, սակայն

խիստ սահմանափակում է հիվանդի սոցիալական ակտիվությունը [52]: ՕԶ-ի պատճառով առաջացած անկախության կորուստը ազդում է նաև միջանձնյա փոխհարաբերությունների վրա, ստիպում մարդկանց փոխել աշխատանքը [17, 33]:

Prior J. et al. փորձել են գնահատել խմբակային վարժանքների ազդեցությունը որպես ՕԶ-ով տառապող անձանց սոցիալական մեկուսացման նվազեցման հնարավորություն [62]: Ստացված տվյալների համաձայն նման պարապմունքները ոչ միայն հանդիսանում են աջակցության ձև, այլ հնարավորություն են ընձեռում շփվել նմանատիպ բժշկական խնդիրներ ունեցող անձանց հետ:

Պարզված է, որ կոտրվածքներ ունեցող անձիք զգում են ավելի արտահայտված սոցիալական մեկուսացում, քան կոտրվածք չունեցողները [46]: Ցավն առաջացնում է ավելի մեծ դժվարություններ հիվանդի համար, քան հոգեբանական, սոցիալական և ֆունկցիոնալ խնդիրները, քանի որ հենց այն կարող է առաջացնել վերը նշված բոլոր 3 խանգարումները:

Հայտնի է, որ նույնիսկ ողնաշարի կոտրվածքի ժամանակ ոչ միշտ են հիվանդները ունենում ցավ [25]: Մինչդեռ ըստ Bianchi M. և համահեղ. ՕԶ-ով տառապող և կոտրվածք ունեցող կանանց 66%-ը զանգատվել է ցավից, իսկ 40%-ը՝ անկախ կոտրվածքի առկայությունից: Հենց խրոնիկ ցավային համախտանիշն է կայուն ձևով փոխում հիվանդի ԿՈ-ն՝ սահմանափակելով ամենօրյա ակտիվությունը և սոցիալական ֆունկցիաները, ի վերջո պայմանավորելով հոգեբանական փոփոխությունները: Ցավն ուղղակի ազդեցություն չի թողնում ինքնազնահատականի իջեցման վրա, դեպրեսիվ ախտանիշների կամ նյարդահոգեկան լարվածության նշանների առաջացման վրա, բայց ունակ է սրացնել այդ ախտանիշները, եթե դրանք արդեն կան [11, 31]:

Ներկայումս ընդունված է այն փաստը, որ չբուժված ցավը վեր է ածվում հիվանդության հիվանդության մեջ և բերում դեպրեսիայի [54, 72]:

ՕԶ-ով հիվանդների հոգեբանական փոփոխություններից առավել հաճախ հանդիպում է դեպրեսիան, որը դրսևորվում է ուժերի թուլությամբ և անհուսալի վիճակով [23, 77]: Դեպրեսիայի ախտանիշները կարող են դրսևորվել քնի խանգարմամբ, ախորժակի անկմամբ, ամենօրյա պարտականությունների, ընտանիքի անդամների և ընկերների նկատմամբ անտարբերությամբ: Կոտրվածքների հետևանքով առաջացած արտահայտված երկարատև ֆունկցիոնալ խանգարումների դեպքում նկատվում են լարվածություն և նյարդային վիճակ, սեփական անձի անօգտակարության և անօգնականության զգացում, հարազատների առաջ մեղքի զգացողություն, վախեր [23, 77]:

Պարզելու համար կապը ոսկրերի հանքային խտության (ՈՀԽ) և դեպրեսիայի միջև Michelson D. et al. հետազոտել են ՆԴԴ տարիքի 24 կանանց, որոնք հետազոտման պահին կամ նախկինում ունեցել են դեպրեսիա [33]: Հսկիչ խումբ են կազմել նույն տարիքի, նույն մարմնի զանգվածով, դաշտանադադարային (ԴԴ) կարգավիճակով 24 կանայք: Պարզվել է, որ ՈՀԽ-ն եղել է ավելի ցածր դեպրեսիայով կանանց խմբում՝ ի համեմատ դեպրեսիա չունեցողների: Այլ հեղինակների տվյալներով ՕԶ-ով կանանց 47%-ի մոտ դիտվում է դեպրեսիա [24]: Robbins J. և համահեղ., հետազոտելով 65տ և մեծ 1500 կանանց, եկել են այն եզրահանգման, որ առկա է կապ ՕԶ-ի և դեպրեսիայի ախտանիշների միջև [65]: Wholley M. և համահեղ. փորձել են վեր հանել կապը դեպրեսիայի ախտանիշների և ոսկրերի կոտրվածքների միջև՝ վերլուծելով 7000 կանանց տվյալները [76]: Պարզվել է, որ ՈՀԽ-ի մեծությոնները նույնն են դեպրեսիայով և առանց դեպրեսիայի կանանց խմբերում: Միաժամանակ նրանք պարզել են, որ դեպրեսիայի ախտանիշներով կանայք ավելի հաճախ են ընկնում և ունեն ողնաշարի և կմախքի այլ ոսկրերի կոտրվածքների ավելի մեծ ռիսկ:

Համաձայն Bianchi M և համահեղ. տվյալների ՕԶ-ով հիվանդների 40%-ի մոտ դիտվում է դեպրեսիա, ինչն արտահայտվում է հիմնականում տրամադրության անկմամբ: Միաժամանակ նրանց մոտ արձանագրվում է ԿՈ-ի վատթարացում [17]:

Պետք է նշել, որ ԴԴ շրջանը համարվում է վճռորոշ կնոջ կյանքի համար: Այս շրջանում տեղի է ունենում օրգանիզմի տարիքային նեյրոէնդոկրին վերակառուցում: Վերջինս բավականին երկարատև գործընթաց է, ինչն անդրադառնում է կնոջ սոմատիկ և հոգեկան վիճակի վրա:

Համաձայն Волчкова Н.С. և համահեղ. տվյալների (2010) տարբերում են ԴԴ-ին շրջանի դեպրեսիայի երեք հիմնական տեսակներ. 1. ԴԴ-ին դեպրեսիա, որը զարգանում է ՆԴԴ տարիքում (39-56տ), կապ ունի ախտաբանական ԴԴ-ի արտահայտվածության աստիճանի հետ, բնութագրվում է տրամադրության անկմամբ, ապագայի նկատմամբ վախով, սեփական առողջության հանդեպ անհանգստությամբ: Այս տիպի դեպրեսիայի պատճառն էստրոգենային անբավարարությունն է: 2. Պսիխոգեն դեպրեսիա, որն առաջանում է ծանր հոգեկան տրավմայից հետո և կապ չունի ԴԴ սոմատովեգետատիվ դրսևորումների հետ: 3. Էնդոգեն դեպրեսիա, որն առաջանում է առանց նախորդ հոգեկան տրավմայի, կապ չունի ԴԴ դրսևորման աստիճանի հետ: Վերջինս արտահայտվում է դեպրեսիային բնորոշ այնպիսի ախտանիշներով, ինչպիսին են տրամադրության անկումը, թախիծը, նախկին հետաքրքրությունների կորուստը, էներգիայի պակասը [2]:

Փաստորեն, արդեն ԴԴ շրջանում կանանց մոտ կարող են ի հայտ գալ դեպրեսիայի ախտանիշներ, իսկ ՕԶ-ը և դրա հետևանքով առաջացած կոտրվածքները կարող են էլ ավելի խորացնել նման վիճակը:

Հետաքրքիր է նաև այն փաստը, որ ԿՈ-ի փոփոխությունն դիտվում է կնոջ կյանքի տարբեր շրջաններում: Իրականացվել է տարբեր տարիքային խմբերի կանանց ԿՈ-ի գնահատում [9]: Բացահայտվել է ԿՈ-ի բարձր մակարդակ վերարտադրողական շրջանում՝ 30-40 տ կանանց խմբում, երբ արձանագրվում է գրավչության գագաթնակետ, երիտասարդ, առողջ օրգանիզմի բարձր կենսական ակտիվություն: Շուրջդաշտանադարային շրջանում (41-50 տ) ԿՈ-ն զգալիորեն վատանում է, քանզի տեղի է ունենում օրգանիզմի նեյրո-էնդոկրին վերակառուցում: Աստիճանաբար նվազում է էստրոգենների մակարդակը, դրսևորվում են ԴԴԶ-ի ախտանիշները: ԿՈ-ի հետագա վատթարացում տեղի է ունենում 50-55 տարեկանում: Ավելի ուշ (60 տ) դիտվում է գրավչության որոշ վերելք՝ հղիանալու վախի բացակայության պատճառով, թեև օրգանիզմում շարունակվում են ծերացման հետ կապված անդառնալի փոփոխությունները: Այսպիսով, շուրջդաշտանադարային վերակառուցումները կնոջ օրգանիզմում ուղեկցվում են ԿՈ-ի վատթարացմամբ, իսկ ԴԴ-ն էլ ավելի է խորացնում այն:

Ֆիզիոլոգիական ԴԴ-ի ընթացքով կանայք զգում են բավարարվածություն կյանքի բոլոր ոլորտներով, ինչը և պայմանավորում է ԿՈ-ի բարձր մակարդակը նրանց մոտ և վկայում օրգանիզմի բարձր հարմարողականության մասին: Մինչդեռ ախտաբանական ԴԴ-ի ընթացքով կանայք բացասական են գնահատում առողջության ընդհանուր վիճակը, ֆիզիկական և հոգեկան հարմարավետությունը: Վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ օվարիէկտոմիայից հետո դիտվում է կյանքի գրեթե բոլոր ոլորտների հանդեպ անբավարարվածություն, ինչը և պայմանավորում է ցածր ԿՈ-ը: Նրանց մոտ դիտվում է ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական դիսադապտացիա [5]:

Н.А.Липлавк և համահեղ. հետևյալ կերպ են ներկայացնում ոսկրային հյուսվածքի վիճակի ազդեցությունը ԿՈ-ի վրա. ստերոիդային հորմոնների անբավարարության մակարդակը պայմանավորում է ոսկրային հյուսվածքի փոփոխությունների արտահայտվածության աստիճանը: Վերջինս դրսևորվում է մի կողմից ողնաշարի և կմախքի ծայրամասային ոսկրերի ոսկրացավային համախտանիշի ձևով՝ մեծամասամբ բացասաբար անդրադառնալով ԿՈ-ի վրա: Մյուս կողմից, ՈՀԽ-ի նվազումը մինչև ՕԶ-ի աստիճանը ուղեկցվում է կոտրվածքների առաջացմամբ՝ էլ ավելի վատթարացնելով ԿՈ-ը [6]:

Գրականության տվյալներով կարևորվում է նաև ԴԴ-ի տարիքը և այն հանգամանքը, որ ԴԴ-ը պայմանավորված է տարիքային գործո-

նով, թե հանդիսանում է վիրաբուժական միջամտության հետևանք: Այսպես, հետազոտությունները ցույց են տվել, որ երկկողմանի օվարի-էկտոմիայից հետո ԴԴ թևակոխած կանանց ԿՈ-ն ավելի ցածր է՝ ի համեմատ բնական ԴԴ-ով կանանց: Առկա է որոշակի փոխկապակցվածություն ԴԴ ախտանիշների, ոսկրամկանային համակարգում ցավերի ուժգնության, արտասեռային հիվանդությունների և ՈՀԽ-ի միջև [3]: Ըստ Занько Ю.В., Радецкая Л.Е. տվյալների վիրաբուժական միջամտությունը (արգանդի էքստիրպացիա հավելումներով) բերում է ԿՈ-ի լավացման վիրահատությունից հետո առաջին տարվա ընթացքում [4]: Հետագա 2 տարիների ընթացքում տեղի է ունենում ԿՈ-ի վատթարացում՝ ի հաշիվ ֆիզիկական ակտիվության և սեռական ֆունկցիայի սահմանափակման: ԿՈ-ի վատթարացումը ուղեկցվում է տրիդոթիրոնինի մակարդակի նվազմամբ, ազատ թիրօքսինի մակարդակի բարձրացմամբ՝ թիրեոտրոպ հորմոնի անփոփոխ մակարդակի պայմաններում: Դիտվում են մարմնի զանգվածի ցուցիչի մեծացում, գոտկատեղի շրջագիծ - ազդրի շրջագիծ փոխհարաբերության մեծացում (մեծ 0,8-ից) 83% դեպքերում, զարկերակային ճնշման բարձրացում (63% դեպքերում), միզասեռական ուղիների (68% դեպքերում) և հենաշարժական համակարգի ախտաբանություն:

ԿՈ-ի գնահատումը դիտվում է որպես ՕԶ-ով և կոտրվածքներով հիվանդների կլինիկական գնահատման կարևոր մարկեր [13, 42, 61]: Ենթադրվում է, որ կոտրվածքների առաջացման ռիսկի և ԿՈ-ի վրա դրանց ազդեցության մանրակրկիտ գնահատումը հանդիսանում է անցկացվող բուժական ծրագրերի արդյունավետության անհրաժեշտ մաս [74]:

ԿՈ-ի գնահատումը պետք է իրականացնել յուրաքանչյուր կոտրվածքից հետո կատարվող կենսաքիմիական և ռենտգեն-ռադիոլոգիական հետազոտությունների հետ համատեղ՝ որպես ՕԶ-ի ելքի չափորոշիչ [47]: ՕԶ-ով հիվանդների ԿՈ-ը պետք է մանրակրկիտ ուսումնասիրվի անգամ կոտրվածքների բացակայության դեպքում, մշակելու համար համապատասխան վարման պլան (խորհրդատվություն, աջակցություն, բուժում, խնամք) հիվանդության տարբեր փուլերում [21]:

ՕԶ-ի և դրա հետևանք հանդիսացող կոտրվածքների կանխարգելումը կօգնեն խուսափել կյանքի որակի վատացումից [71]:

Поступила 22.05.13

Качество жизни и остеопороз

Р.Ж. Варданян

Литературный обзор посвящен вопросам качества жизни при остеопорозе.

Представлены данные о влиянии остеопороза и остеопоротических переломов на физическое, социальное и психологическое функционирование людей.

Анализируются данные литературы о долгосрочном влиянии остеопоротических переломов на качество жизни в зависимости от их локализации и количества.

Обоснована необходимость оценки качества жизни для ведения пациентов с остеопорозом.

Quality of life and osteoporosis

H.J. Vardanyan

The literature review is dedicated to the quality of life in osteoporosis.

The data on the effect of osteoporosis and osteoporotic fractures on the physical, social and psychological functioning of people are presented.

The literature data on the long-term impact of osteoporotic fractures on quality of life, depending on their location and number are analyzed.

The necessity of assessing the quality of life for the management of patients with osteoporosis is justified.

Գրականություն

1. Беневоленская Л.И. Consilium Medicum, 2004, т. 06, 2. www.consilium-medicum.com/medicum/article/12624.
2. Волčkova Н.С., Субханкулова С.Ф., Субханкулова А.Ф. Вестник современной клинической медицины, 2010, т. 3, вып. 3, с. 52-56.
3. Зазерская И.Е., Дячук А.В., Ниаури Д.А. и соавт. Журнал акушерства и женских болезней, 2005, т. LIV, вып. 4, с. 35-49.
4. Занько Ю.В., Радецкая Л.Е. Вестник ВГМУ, 2007, т. 6, 3, с. 56-62.
5. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Герасимов А.А., Судницын Р.А. Новые медицинские технологии, 2004, 2, с. 56-57.
6. Липлавк Н. А., Звычайный М. А., Трельская Н. Ю. УрМЖ Гигиена и эпидемиология, 2008, 8(48), с. 51-56.
7. Новик А.А., Ионова Т.И., Каинд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб., 1999.
8. Новик А.А., Цыган Е.Н., Ионова Т.И. Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии, 2004, т. 3, 4, с. 20-26.
9. Ошерова Е. И., Ивanyan А. Н., Харитонов Е. В. и соавт. Электронный математический и медико-биологический журнал, 2000, т. 3, вып. 3, с. 129-136.

10. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. Киев, 2004.
11. Риззз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. М.-Спб., 2000.
12. Adachi J. D., Adami S., Gehlbach S. et al. Mayo Clin Proc., 2010 Sep; 85(9):806-13. doi:10.4065/mcp.2010.0082.
13. Adachi J.D., Ioannidis G., Olszynski W.P. et al. BMC Musculoskelet. Disord., 2002 Apr. 22; 3:11.
14. Angin E., Erden Z. Acta Orthop. Traumatol. Turc., 2009, 43(4):343–350.
15. Badia X., Diez-Perez A., Alvarez-Sanz C. et al. Qual. Life Res., 2001; 10:307– 17.
16. Badia X., Diez-Pérez A., Lahoz R., Lizán L. et al. Health and Quality of Life Outcomes, 2004, 2:41 doi:10.1186/1477-7525-2-41.
17. Bianchi M., Orsini M., Saraifoger S., Ortolani S. et al. Health Qual. Life Outcomes, 2005, 3(1):78 doi:10.1186/1477-7525-3-78.
18. Bilezikian J., Raisz L.G., John Martin T. Principles of Bone Biology. 3-rd edition. Academic Press, USA, 2008, p. 1942.
19. Brenneman SK, Barrett-Connor E., Sajjan S., Markson L.E. et al. J. Bone Miner. Res., 2006 Jun; 21(6):809-16.
20. Bulpitt C.J., Fletcher A.E. Pharmacoeconomics, 1994 Dec; 6(6):523-35.
21. Burckhardt C.S., Anderson K.L. Health Qual. Life Outcomes, 2003 Oct 23; 1:60.
22. Cella DF. J. Pain Symptom Manag., 1994 Apr; 9(3): 186-192.
23. Cizza G., Primm S., Coyle M., Gourgiotis L. et al. Horm. Metab. Res., 2010 Jun; 42(7):467-82. doi: 10.1055/s-0030-1252020.
24. Coelho R., Silva C., Maia A. et al. J. Psychosom. Res., 1999; 46:29–35.
25. Cooper C. Am. J. Med., 1997 Aug 18; 103(2A):12S-17S.
26. Cortet B., Blotman F., Debiais F., Huas D. et al. BMC Musculoskeletal Disorders, 2011 Jan 12;12:7. doi: 10.1186/1471-2474-12-7.
27. Cronin L., Guyatt G., Griffith L., Wong E. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998 Jun; 83(6):1976-87.
28. De la Loge C., Sullivan K., Pinkney R., Marquis P. et al. Health Qual. Life Outcomes, 2005 Nov 10; 3:69. doi:10.1186/1477-7525-3-69.
29. de Oliveira F.N., Arthuso M., da Silva R., Pedro AO et al. Maturitas, 2009, 62(1):85–90.
30. Felce D. J. Intellect. Res., 1997, April; 41(Pt 2) 126-135.
31. Gold D.T., Roberto K.A. Geriatr. Nurs., 2000 Sep-Oct; 21(5):270-3.
32. Gold D.T. Clin. Geriatr. Med., 2003 May; 19(2):271-80.
33. Gold D.T. Bone, 1996 Mar; 18(3 Suppl):185S-189S.
34. Greendale G.A., Barrett-Connor E., Ingles S., Haile R. J. Am. Geriatr. Soc., 1995 Sep; 43(9):955-61.
35. Haas B.K. Image J. Nurs. Sch., 1999; 31(3):215-220.
36. Hall S.E., Criddle R.A., Comito T.L., Prince R.L. Osteoporos. Int., 1999; 9(6):508-15.
37. Hallberg I., Bachrach-Lindström M., Hammerby S., Toss G. et al. BMC Musculoskelet. Disord., 2009 Nov 3; 10:135. doi: 10.1186/1471-2474-10-135.
38. Helmes E., Hodsman A., Lazowski D., Bhardwaj A. et al. J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 1995 Mar; 50(2):M91-8.
39. Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P. et al. Endocr. Pract., 2003; 9:544-564.
40. Huang C., Ross P.D., Wasnich R.D. Arch. Intern. Med., 1996 Nov 25; 156(21):2469-75.
41. Ioannidis G., Gordon M., Adachi J.D. Nurs. Clin. North. Am., 2001, Sep; 36(3):481-9.
42. Kanis J.A., Minne W.H., Meunier P.J., Ziegler R. et al. Osteoporos. Int., 1992 Jul; 2(4):161-3.
43. Kosecoff J., Kahn K.L., Rogers W.H. et al. JAMA, 1990, 264:1980–1983.
44. Leibson C.L., Tosteson A.N., Gabriel S.E. et al. J. Am. Geriatr. Soc., 2002, 50: 1644–1650.
45. Leidig-Bruckner G., Minne H.W., Schlaich C., Wagner G. et al. J. Bone Miner. Res., 1997 Apr; 12(4):663-75.

-
46. Lips P., Cooper C., Agnusdei D. et al. Osteoporos. Int., 1999; 10:150–60.
 47. Lips P., van Schoor N.M. Osteoporos. Int., 2005 May; 16(5):447–55.
 48. Lombardi I., Oliveira L.M., Mayer A.F., Jardim J.R. et al. Osteoporos. Int., 2005.16(10):1247–1253.
 49. Lydick E., Zimmerman SI, Yawn B., Love B. et al. J. Bone. Miner. Res., 1997 Mar;12(3):456–63.
 50. Madureira M.M., Ciconelli R. M., Pereira R. M. R. clinics, 2012; 67(11):1315–132 DOI:10.6061/clinics/2012(11)16.
 51. Marquis P., Cialdella P., De la Loge C. Qual. Life Res., 2001; 10(6):555–66.
 52. Melton L. J.III, Therneau T.M., Larson D. R. Osteoporos. Int., 1998, 8, 1, 68–74.
 53. Michelson D., Stratakis C., Hill L. et al. N. Engl. J. Med., 1996; 335:1176–81.
 54. Mitchell C. Br. J. Nurs., 2001 Mar 8-21; 10(5):296–304.
 55. Moons P. Eur. J. Cardiovasc. Nurs., 2004 Dec;3(4):275–277
 56. Murrell P., Todd C.J., Martin A., Walton J. et al. Osteoporos. Int., 2001; 12(8):672–9.
 57. National Osteoporosis Foundation. NOF;2010.<http://www.nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf>.
 58. Oleksik A., Lips P., Dawson A., Minshall M.E. et al. J. Bone. Miner. Res., 2000, 15(7):1384–1392.
 59. Oleksik A.M., Ewing S., Shen W., van Schoor N.M. et al. Osteoporos. Int., 2005 Aug;16(8):861–70. Epub 2004 Nov 19.
 60. Ozgocmen S., Kaya H., Fadillioglu E., Aydogan R. et al. Mol. Cell. Biochem., 2007, 295(1–2): 45–52
 61. Papaioannou A., Kennedy C.C., Ioannidis G., Brown J.P. et al. Osteoporos. Int., 2006; 17(3):355–63. Epub 2005 Dec 9.
 62. Prior J.C., Barr S.I., Chow R., Faulkner R.A. CMAJ., 1996 Oct 1; 155(7):940–4.
 63. Ramírez Pérez E., Clark P., Wachter N.H., Cardiel M.H. et al. Clin. Rheumatol., 2008 27(2):151–161.
 64. Randell A.G., Nguyen T.V., Bhalerao N., Silverman S.L. et al. Osteoporos. Int., 2000; 11(5):460–6.
 65. Robbins J., Hirsch C., Whitmer R. et al. J. Am. Geriatr. Soc., 2001; 49:732–6.
 66. Romagnoli E., Carnevale V., Nofroni I., D'Erasmus E. et al. Osteoporos. Int., 2004 15(12):975–980.
 67. Rosen C.J., Glowacki J., Bilezikian J. The aging skeleton. Academic Press, USA, 1999.
 68. Salaffi F., Cimmino MA, Malavolta N., Carotti M. et al. J. Rheumatol., 2007 Jul;34(7): 1551–60.
 69. Sanfèlix-Genovés J., Hurtado I., Sanfèlix-Gimeno G., Reig-Molla B. et al. Health Qual. Life Outcomes, 2011;9:20.
 70. Silverman S.L., Minshall M.E., Shen W., Harper K.D. et al. Arthritis Rheum., 2001, 44:2611–2619.
 71. Silverman S.L. Qual. Life Res., 2000; 9:767– 74.
 72. Smith M.T., Edwards R.R., Robinson R.C., Dworkin R.H. Pain, 2004 Sep; 111(1-2): 201–8.
 73. Tsao J.Y., Chien M.Y., Yang R.S. Osteoporos. Int., 2002; 13(6):456–60.
 74. van Schoor N.M., Yu H., Bobula J., Lips P. Osteoporos. Int., 2009 Oct; 20(10):1759–66. doi: 10.1007/s00198-009-0853-x.
 75. WHO: ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, 2001 [<http://www.who.int/classifications/icf/en/>].
 76. Whooley M.A., Kip K.E., Cauley J.A. et al. Arch. Intern. Med., 1999; 159:484–90.
 77. Yirmiya R., Bab I. Biol. Psychiatry, 2009 Sep 1;66 (5):423–32. doi:10.1016/j.biopsych. 2009.03.016.

УДК 577.15:616.24

Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний

Л.Г. Симонян

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

Ключевые слова: липиды, фосфолипиды, бронхолегочные заболевания, легкие, клеточные мембраны, легочные заболевания

Легкие рассматриваются как чрезвычайно сложный орган с высокой интенсивностью обмена. В них содержится набор ферментов, необходимых для синтеза жирных кислот, триглицеридов, холестерина. В то же время в легких протекают липолитические процессы благодаря наличию высокоактивных фосфолипаз, липопроотеидлипаз, диацилглицеролов и триглицероллипаз. Липиды, главным образом фосфолипиды, синтезированные в ткани легкого и депонируемые из крови, используются для синтеза сурфактанта. Сурфактантом легких принято называть липидо-белково-углеводный комплекс, который в виде биклеточного слоя располагается в альвеолах на границе с воздухом и регулирует поверхностное натяжение при изменении их объема [6].

Сегодня большинство заболеваний рассматривают как состояния, сопряженные с поражением, прежде всего, клеточных мембран, поскольку дестабилизация молекулярной ультраструктуры мембран при патологических процессах приводит к потере их функциональной компетентности, изменению жизнедеятельности клеток в целом и, в конечном счете, к их гибели.

Биологическим мембранам принадлежит ключевая роль в обеспечении и регуляции физиологической активности клетки. Хорошо известно, что липиды клеточных мембран являются не только формой депонирования метаболического топлива и основным компонентом клеточных структур, но и системой биологических эффекторов, регуляторов и медиаторов, участвующих практически во всех физиологических процессах клетки [5].

Результаты изучения поверхностно-активных веществ легких позволили установить, что выстилающий комплекс по своему химическому составу является сложным образованием, содержащим около 20 компонентов, причем наибольшей поверхностной активностью обладают фосфолипиды. Липидная часть сурфактантной системы легкого содержит следующие вещества: фосфатидилхолины, фосфатидилинозиты, фосфатидил-

этанолламины, фосфатидилсерины, сфингомиелины, лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты [22].

Особый интерес представляет обмен сфинголипидов. Это связано с тем, что сфингомиелин и продукты его ферментативного гидролиза играют определяющую роль в сигнальной трансдукции, регулирующей ведущие клеточные процессы – иммунный ответ, пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [2].

Многообразие функций сфингомиелина и его производных прямо или косвенно связано с важнейшими клеточными событиями в норме и при патологии.

В регуляции состояния мембран клеток принимают участие процессы перекисного окисления липидов, фосфолипазы, ферменты протеолитической системы. Изучение их активности является важным диагностическим критерием общего состояния организма, характеристикой адаптивных процессов при неблагоприятных воздействиях, компенсаторных возможностей организма [20].

Функциональная активность лимфоцитов зависит от состояния биологических мембран. Выявленные изменения липидного состава мембран лимфоцитов крови являются одним из основных факторов, снижающих функциональную активность лимфоцитов.

Нарушения в обмене сфинголипидов могут приводить к дисбалансу в липидном обмене мембран лимфоцитов. Это является одним из основных факторов, обуславливающих нарушение функциональной активности лимфоцитов, формирование иммунодефицита и, как следствие, присоединение инфекционных заболеваний.

Биологическим мембранам принадлежит ключевая роль в обеспечении и регуляции физиологической активности клетки. В последние два десятилетия в результате многочисленных исследований было установлено, что липиды клеточных мембран являются не только формой депонирования метаболического топлива и основным компонентом клеточных мембран [2, 8], но и системой биологических эффекторов, регуляторов и медиаторов, участвующих практически во всех физиологических процессах клетки [10, 19].

Важное значение липидов в жизнедеятельности организма доказано многочисленными исследованиями. Фосфолипидам принадлежит основная роль в построении универсальной структуры клеточных мембран. Они участвуют в проведении импульса, так как связаны с активным транспортом ионов через клеточные и субклеточные мембраны. Фосфолипиды, составляя 90% от всех липидов митохондрий, являются обязательными компонентами многих ферментов дыхательной цепи переноса электронов.

Установлено, что при удалении из митохондрий фосфолипидов происходит полная потеря их ферментативной активности и они утрачивают способность переносить электроны. Фосфолипиды являются акти-

ваторами ряда ферментов. Фосфолипидные компоненты плазматических мембран преимущественно представлены диацильными формами, т.е. содержат две гидрофобные цепи на одну полярную головку. Моноацильные формы – лизофосфолипиды в норме встречаются лишь в незначительных количествах. Взаимопревращение диацильных липидов в моноацильные является одним из регуляторных механизмов, с помощью которого модифицируются свойства мембран. В результате проводимых исследований все полнее вырисовывается разносторонняя функциональная роль этих важнейших соединений в жизнедеятельности организма [7, 12, 14, 21].

Избыток катехоламинов в крови может приводить к активации перекисного окисления липидов, активации фосфолипаз, детергентному действию высоких концентраций лизофосфолипидов в липидном бислое мембран, к лабильности мембран лизосом и освобождению из них протеолитических ферментов с последующим повреждением клетки. Блокада адренорецепторов, через которые реализуется эффект катехоламинов, может ограничить повреждение клеток, вызванное избытком катехоламинов [17].

Лизофосфолипиды – чрезвычайно цитотоксичные вещества, способные разрывать структуру биологических мембран [9].

В регуляции состояния биологических мембран также принимают участие протеолитические ферменты. Уровень протеолитической активности существенно влияет на состояние клеточного метаболизма. В основе деструктивных процессов, развивающихся после действия патологических факторов, лежит активация аутолиза, обусловленная избыточным содержанием лизосомальных ферментов в цитоплазме клетки.

Предупреждение необратимого разрушения биомембран клеток может успешно реализоваться сочетанным или отдельным использованием факторов – ингибиторов фосфолипаз, липаз, блокаторов кальциевого канала и т. д. [17].

Известно, что синдром отмены сопровождается увеличением содержания катехоламинов в крови [3].

Соединение катехоламинов с адренорецепторами приводит к увеличенному образованию цАМФ и этот "второй передатчик" активирует протеинкиназы – ферменты, фосфорилирующие белки, и прежде всего белки медленного канала транспорта Ca^{2+} . Большие дозы катехоламинов, действуя опосредованно через аденилатциклязную систему, вызывают увеличенное входение в клетки Ca^{2+} , избыток которого в сочетании с избытком свободных жирных кислот приводит к разобщению окисления с фосфорилированием в митохондриях и снижению содержания АТФ в клетках.

Вместе с этим установлено, что фосфолипиды являются основными структурными компонентами легочного сурфактанта (антиателектатического фактора). Синтез и метаболизм фосфолипидов легочной ткани очень

чувствительны к воздействию токсических и токсико-инфекционных факторов, которые имеют место при заболеваниях легких [1].

Особый интерес представляет изучение метаболизма мембранных фосфолипидов при патологии легких [15, 23, 24]. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных изучению липидов при заболеваниях органов дыхания. Множество работ посвящено изучению патогенеза хронических неспецифических заболеваний легких с точки зрения патологии биомембран [4, 11, 13]. Некоторые исследователи рассматривают нарушение липидного обмена при неспецифических заболеваниях легких в качестве важного показателя при диагностике и прогнозировании исхода заболевания [16].

Установлено, что развитие бронхолегочных воспалительных процессов сопровождается изменениями липидного состава свободных жирных кислот крови.

В настоящее время в основе возникновения любых патологических процессов в клетках, тканях и органах большинство заболеваний рассматривают как состояния, сопряженные с поражением клеточных мембран, поскольку происходит дестабилизация структурно-функциональных свойств биологических мембран под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, что приводит к потере их функциональной компетентности, изменению жизнедеятельности клеток в целом и, в конечном счете, к их гибели [20]. Трансформация физиологических функций биомембран может быть вызвана изменением состава фосфолипидов, как основного компонента липидной фракции, а это, в свою очередь, может происходить как при некоторых заболеваниях, так и при действии всевозможных ксенобиотиков [18].

Поступила 17.04.13

Լիպիդները եւ դրանց դերը թոքերի հիվանդությունների զարգացման մեջ

Լ.Հ. Միմոնյան

Ներկայումս ցանկացած պաթոլոգիական պրոցեսների զարգացումը բնորոշվում է հյուսվածքներում եւ օրգաններում շատ հիվանդությունների ժամանակ դիտարկվում է որպես վիճակ, որը կապված է առաջին հերթին բնորոշ թաղանթի հետ, քանի որ դիտվում է կենսաբանական թաղանթների կառուցվածքաֆունկցիոնալ հատկությունների դեստաբիլիզացիա արտաքին եւ ներքին միջավայրի բացասական գործոնների ազդեցության ներքո, ինչը բերում է բջջի կենսագործունեության փոփոխմանը, ընդհանուր առմամբ, և ի վերջո՝ նրա մահվանը: Բիոթաղանթների ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների տրանսֆոր-

մացիան կարող է կապված լինել ֆոսֆոլիպիդների հետ՝ որպես լիպիդային ֆրակցիայի հիմնական բաղադրիչի: Այս բոլոր պրոցեսները կարող են դիտվել ինչպես որոշ հիվանդությունների ժամանակ, այնպես էլ տարբեր քսենոբիոտիկների ազդեցության տակ:

Lipids and their role in the development of lung disease

L.H. Simonian

At present, the basis of any pathological processes in cells, tissues and organs in most diseases is considered as a state connected first of all with the defeat of cell membranes, as the destabilization of the structural-functional properties of biological membranes under the influence of adverse external and internal environment factors leading to loss of functional competence changes the activity of cells in general, and, finally causes their death. Transformation of the physiological functions of biological membranes can be caused by changing composition of phospholipids, as of the main component of the lipid fraction. This, in turn, can occur in some diseases, and under the action of various xenobiotics.

Литература

1. *Алексеевко А.С.* Вопросы клиники и терапии внутренних болезней. Караганда, 1967.
2. *Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я.* Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма. Вестник РАМН, 1988, 7, с. 29 - 32.
3. *Арушанян Э.Б., Бейер Э. В.* Психотропные свойства β -адреноблокаторов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1994, т.57, 2, с. 63 - 68.
4. *Базикян Г.К.* Территориальные особенности онкологической заболеваемости населения Армении. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с.63-70.
5. *Бершова Т.В., Гордеева Г.Ф., Васильева Е.М.* Нарушение мембранных механизмов регуляции кальциевого гомеостаза при аритмиях сердца у детей. Вопросы мед. химии, 1994, 1, с. 39-41.
6. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.* Современная химиотерапия множественной миеломы. Актуальные вопросы гематол. и трансфузиол., 2000, 4, с.30-38.
7. *Бурлакова Е.Б.* Роль липидов в процессах передачи информации в клетке. В кн.: Структура, биосинтез и превращения липидов в организме человека и животных. Тез. докл. Л., 1978.
8. *Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощапов А.Н.* Мембранные липиды как переносчики информации. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с.21-37.
9. *Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко К.М. и др.* Патогенетическое, клиническое и диагностическое значение фосфолипазы A2 в патогенезе панкреатитов (обзор литературы). Клини. лабораторная диагностика, 2000, 5, с. 3 - 8.
10. *Дятловицкая Э.В.* Сфинголипиды и злокачественный рост. Биохимия, 1995, т.60, 6, с. 843-849.
11. *Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Алещенко С.М., Мурашева Л.А.* Поиск неродственного донора российским регистром доноров костного мозга. Тер. архив, 2002, 7, с. 30-35.

12. Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Адонц К.Г. и др. Изучение фосфолипид-фосфолипидных соотношений и динамика свободнорадикального окисления липидов в биологических системах при аллоксановом диабете. Вопросы мед. химии, 1982, т.28, 5, с. 56-60.
13. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999.
14. Кребс Е.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
15. Курейт А.К., Волков Н.Ф., Карась Я.Ю. Влияние андрогенов и анаболических стероидов на липидный обмен у больных ИБС с исходной липидемией. Тез. стенод. сообщ. V Всесоюз. биохим. съезда, 1986, т.3, с.116.
16. Кубанов А.К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме. Пульмонология, 2000, 2, с.13-19.
17. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Тер. архив, 1991, 11, с. 85.
18. Назаров П.В. Качественный и количественный состав фосфолипидов биомембран в условиях токсического действия фенола и корректирование витаминами К и Е. Автореф. дис... канд. мед. наук. Уфа, 1997.
19. Русаков С.А., Филиппова Г.Н., Пушкарёва М.Ю. и др. Влияние фактора некроза опухоли на уровень свободного сфингозина и активность сфингомиелиназы в клетках и ядрах печени мышей. Биохимия, 1993, т.58, 5, с.724-731.
20. Тарховская Т.И., Халимов Э.М., Фертинская Е.С. и др. Влияние спектра липопротеидов плазмы крови на уровень холестерина мембран эритроцитов. Вопросы мед. химии, 1985, 4, с. 83-87.
21. Хачатрян С.А., Карагезян К.Г., Казарян П.А. и др. Динамика количественных изменений фосфолипидов и активности свободнорадикального окисления липидов в мембранах эритроцитов при умирании и оживлении организма. Тр докл. III Всесоюз. съезда патофизиол. М., 1982.
22. Bottcher S., Ritgen M., Pott C. et al. Comparative analysis of minimal residual disease detection using four-colour flowcytometry, consensus IgH-PCR, and quantitative IgH PCR in CLL after allogenic and autologous stem cell transplantation. Leukemia, 2004, Oct., №18(10), p.1637-1645.
23. Burton L.W., Jorgolf K.U. Antioxidation of biological membranes. The antioxidants activity of vitamin E and related chainbreaking phenolic antioxidants in vitro. Jacs, 1981, v. 103, N21, p. 6472-6477.
24. Shimizu T., Kondo K., Hayaishi O. Role of prostaglandin endopeptides in the serum tiobarbituric acid reaction. Arch. Biochem. Biophys., 1981, v.206, N2, p.272-277.

УДК 616-001-07-08 (035)

Хирургическое лечение многооскольчатых переломов мышцелков большеберцовой кости

А. К. Григорян

*Кафедра травматологии и ортопедии ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: перелом, мыщелок, большеберцовая кость,
внутрисуставной перелом

Частота переломов мыщелков большеберцовой кости составляет 1% всех переломов и 6% – в старших возрастных группах [9]. Среди всех внутрисуставных переломов они составляют от 6 до 12,1% [1,2] и нередко приводят к длительной нетрудоспособности пациентов.

Различные типы переломов мыщелков сопровождаются повреждением коллатеральных и крестообразных связок, особенно у молодых. Различные по локализации и характеру разрывы менисков выявляются в пределах 50% случаев [11]. При переломах мыщелков большеберцовой кости повреждение связочного аппарата выявляется в 60% случаев, из них 6-43% – это изолированное повреждение боковой связки, передней крестообразной связки – до 23%, а переломы-вывихи составляют 10 % [23].

Особую группу составляют пострадавшие с тяжелыми оскольчатыми переломами, встречающимися у больных с остеопорозом. Эту группу, в основном, составляют пострадавшие пожилого возраста, и в этой группе чаще встречаются импрессионные переломы мыщелков большеберцовой кости, так как субхондральная кость менее устойчива к осевой нагрузке [21]. По данным J. F. Keating [20], даже незначительная травма может привести к перелому суставной поверхности большеберцовой кости у 58% пострадавших старше 60 лет, а центрально вдавленные переломы наблюдаются в 20% случаев. Следует отметить, что у людей старшей возрастной группы травма усугубляет еще и дегенеративно-дистрофические процессы в хряще, и намного чаще развивается посттравматический деформирующий артроз. Поэтому особенно важно применение стабильных методов фиксации для исключения вторичного смещения отломков за счет резорбции костной ткани.

Наиболее частой причиной возникновения переломов мыщелков большеберцовой кости является транспортный травматизм – 42.3% [3]. В зависимости от положения конечности в момент травмы и особенностей

строения коленного сустава наблюдаются различные типы переломов. При согнутом положении коленного сустава часто возникают компрессионные переломы, а расщепленные типы – при разогнутом положении коленного сустава [16,18].

Большинство травматологов осуществляют выбор тактики лечения внутрисуставных переломов мыщелков бедренной или большеберцовой костей по оценке степени смещения отломков или их компрессии по данным рентгенологического исследования.

При небольшой степени смещения или смятия губчатой кости мета-эпифиза может быть выбран консервативный метод лечения – фиксация конечности шиной или гипсовой повязкой, скелетное вытяжение [12].

Ряд авторов при смещении суставной поверхности менее чем на 6 мм предпочтение отдают оперативному методу лечения. При значительных степенях компрессии или смещении отломков (более 6 мм), в зависимости от общего состояния, возраста, степени активности больного, может быть выбрано консервативное или оперативное лечение с репозицией смещенных фрагментов и восстановлением суставной поверхности мыщелков [22].

Более значительное смещение отломков, превышающее 10 мм, является показанием к оперативному вмешательству, заключающемуся в открытой репозиции с обязательным восстановлением конгруэнтности суставной поверхности [5].

Клиническими и экспериментальными исследованиями определены основные принципы остеосинтеза внутрисуставных переломов, которые заключаются в точной репозиции отломков, их плотном контакте, полной неподвижности до наступления сращения, раннего функционального лечения [8]. Основным принципом оперативного лечения, согласно данным группы АО/ASIF при внутрисуставных переломах мыщелков, образующих коленный сустав, должно быть точное восстановление анатомии и функции сустава.

К основным принципам оперативного лечения внутрисуставных переломов относятся:

- стабильная, постоянная и управляемая фиксация перелома, не ограничивающая движения мышц и функцию сустава;
- максимальное сохранение кровоснабжения тканей за счет нетравматичной операции и бережного к ним отношения;
- раннее и полноценное восстановление функции поврежденной конечности с дозированной нагрузкой.

Несоблюдение одного из этих принципов приводит к ухудшению результатов лечения.

Благодаря шарнирно-дистракционному аппарату, можно осуществлять полную динамическую разгрузку сустава, а также пассивные и активные движения в разгруженном аппаратом суставе. Шарнирно-дистракционные аппараты дают возможность разгрузить поврежденный сустав,

исключить осевые нагрузки на хрящ суставной поверхности, чем создаются идеальные условия для сращения переломов. Данный метод фиксации широко применялся при внутрисуставных переломах с наличием крупных костных фрагментов. При многооскольчатых переломах использование таких аппаратов очень затруднительно, так как сложно фиксировать все отломки в репонированном положении. Применение аппаратов ограничено также из-за большого числа осложнений [24]. Компрессионно-дистракционные аппараты дают возможность провести дополнительную коррекцию в послеоперационном периоде, постепенное формирование регенерата без костной пластики.

Однако остеосинтез компрессионно-дистракционными аппаратами часто осложняется инфицированием мягких тканей в местах проведения спиц, неврологическими и сосудистыми нарушениями, по данным различных авторов, от 10 до 83% [17], хотя достаточно часто используются спицевые и стержневые компрессионно-дистракционные аппараты или разнообразные наkostные или наkostно-внутрикостные конструкции [7].

Наkostный остеосинтез обеспечивает надёжную, относительно продолжительную и стабильную фиксацию, несмотря на то, что их применение диктует необходимость повторного, подчас травматичного, вмешательства с целью удаления металлоконструкции. При оперативном лечении важным фактором наравне с точной репозицией и надёжной фиксацией отломков остается сохранение мягкотканых суставных структур как чрезвычайно важного фактора в демпфировании и распределении нагрузки на сустав, а также снижение травматичности вмешательства, бережное отношение к мягким тканям и сочетание вышеперечисленных принципов с возможностью раннего реабилитационного лечения пострадавших.

Благодаря бурному развитию новых технологий, в последнее время очень активно развивается технология малоинвазивных оперативных вмешательств. Это дает возможность выполнять наkostный остеосинтез из небольших разрезов, что позволяет минимизировать травматизацию мягких тканей, тем самым снизить кровопотерю во время оперативного вмешательства и риск возникновения инфекционных осложнений. Современные флюороскопы дают возможность без артротомии и обнажения суставной поверхности восстановить суставную поверхность [11].

Биологические материалы (аллофиксаторы), выполненные из аллогенной костной ткани и консервированные, имеют свое преимущество над металлофиксаторами. При благоприятном исходе лечения не требуется повторного оперативного вмешательства с целью их удаления, но их недостатком считается то, что возможность рассасывания фиксатора до завершения перестройки костной мозоли может привести к вторичному смещению отломков.

Что касается костной пластики образовавшегося костного дефекта большеберцовой кости при импрессионных переломах, то, по

мнению отечественных и иностранных ученых, это необходимо делать для исключения замедленной консолидации перелома. Замедленная консолидация в этих случаях обусловлена не только костным дефектом, но и, по мнению S. Stevenson [30], недостаточной васкуляризацией, неудовлетворительной костно-хрящевой реакцией, недостаточной прочностью фиксации области перелома. Чаще всего отмечается комбинация этих причин.

Актуальным является вопрос заполнения образовавшегося костного дефекта после восстановления суставной поверхности при импрессионных переломах. Каждый год в мире используется более 2.2 миллионов костного трансплантата, из них 450 000 только в США. После имплантации аутокости, как только она пропитывается кровью, сразу активизируются биологические активные вещества, как например, фактор роста и цитокины. Благодаря активизации биологических веществ и сложным реакциям, идет перестройка и дифференциация мезенхимальных клеток [19]. Авторы также отмечают тот факт, что спонгиозная кость обладает большей остеогенной способностью, чем кортикальная. За счет большой порозности сосуды быстрее разрастаются через костную ткань, васкуляризация трансплантата происходит намного быстрее, и через 6 недель трансплантат обладает большой прочностью [13].

В послеоперационном периоде важно создать разгрузку сустава [4]. Этого можно достичь, исключив длительную ходьбу, поднятие тяжестей, долгое пребывание в одной рабочей или неудобной позе с напряжением мышц. Использование костылей и трости, снижение массы тела, ношение амортизирующей спортивной обуви существенно снижают повреждающее воздействие нагрузки на хрящ. Высокая нагрузка на тазобедренные и коленные суставы достигает 3-4-кратного коэффициента от массы тела, особенно при ходьбе по лестнице, когда усилие передается под углом. Очень важно научить пациента не повышать осевую нагрузку на сустав не только в динамике движения, но и при статическом положении и пребывании пациента в однообразной рабочей позе [4].

По сравнению с консервативным методом лечения и закрытым чрескостным остеосинтезом, открытая репозиция и стабильная фиксация является приемлемой у большинства пострадавших с закрытыми внутрисуставными переломами мыщелков большеберцовой кости. Использование на костного остеосинтеза позволяет значительно сократить сроки стационарного нахождения больного и избавляет от необходимости ношения громоздкого аппарата. При нормальном течении послеоперационного периода больной может быть выписан из стационара на 12-14-й день после операции.

По наблюдениям, осложнения при консервативном лечении составляют 10-12%, при оперативном лечении 1,5 – 4%. При консервативном лечении основные осложнения составляют тромбоэмболические осложне-

ния и гипостатическая пневмония, при лечении гипсовыми повязками – повреждение малоберцового нерва, а при оперативном лечении, в основном, инфекционные осложнения. Среди инфекционных осложнений поверхностная инфекция составляет 3-38%, глубокая – 2-9.5% [22].

Очень много факторов влияют на развитие посттравматического деформирующего артроза. Особенную роль играет деформация суставной поверхности и нестабильность сустава. У пострадавших в возрасте старше 50 лет риск развития посттравматического деформирующего остеоартроза после внутрисуставных переломов мыщелков большеберцовой кости увеличивается в 3-4 раза [15]. К тому же нарушение анатомической оси конечности приводит к развитию дегенеративных процессов в хряще и развитию деформирующего артроза [28].

Для раннего восстановления функции необходима стабильная фиксация переломов, поскольку при нестабильном остеосинтезе необходима дополнительная наружная иммобилизация. Для полноценной регенерации тканей необходимы сокращения мышц и упругие деформации. Сокращение мышц, как «мышечный насос», улучшает периферическое кровоснабжение, а упругие деформации оказывают гидродинамическое влияние на микроциркуляцию и являются необходимым фактором обеспечения тканевого гомеостаза [10]. Напряженная и укороченная мышца хорошо пальпируется и определяется визуально. Чем сильнее контурируется мышца, тем сильнее она напряжена. Увеличение физиологического поперечника мышцы приводит к увеличению силы, опосредованно влияющей на давление суставных поверхностей. Соединительнотканые образования мышцы (оболочка мышечного волокна, фасция) противодействуют сокращению мышечного волокна, накапливая энергию упругой деформации и затем отдавая её назад при возвращении мышцы в исходное состояние.

Как известно, развитие дегенеративно-дистрофических заболеваний связывают с потерей хрящом прочностных характеристик. Длинная молекула протеогликанов, составляющих основу матрикса хряща, теряет свою целостность. Наступает нарушение в синтезе гиалуроновой кислоты и гликозаминогликанов, возникает «разрыхление, разволокнение, отслойка и обнажение» суставной поверхности. Исследованиями установлено не только поражение суставной поверхности сустава, но и значительные изменения в субхондральных структурах и метаэпифизарных отделах кости. Поскольку трабекулярная структура метаэпифизарных отделов кости взаимосвязана с функцией сустава и является зеркальным отражением возникающих при движении сил, то нарушение движения, в итоге, приводит к изменению трабекулярной структуры костной ткани [25]. Структура губчатой кости напрямую участвует в механизме распределения сил, как «камера автомобильного колеса», приводя в действие механизм ремоделирования кости [6].

Биомеханическому фактору в возникновении дегенеративно-дистрофических заболеваний придается первостепенное значение, хотя и не единственное [4]. Среди биомеханических факторов авторы выделяют в первую очередь следующие: травмы суставов(внутрисуставные переломы, повреждения менисков и связок); ударно-толчковые и торсионные нагрузки высокой интенсивности(в результате трудовой деятельности или профессиональных занятий спортом), перегрузки отдельных участков сустава при дисплазиях и статических деформациях скелета, избыточную подвижность суставов вследствие врожденной гипермобильности или приобретенной нестабильности из-за дегенеративного поражения связочного аппарата, первичный асептический некроз подлежащей костной ткани и кистовидная перестройка метаэпифиза кости, ожирение(свыше 2/3 больных).

К сожалению, когда хрящ повреждается вследствие травмы или заболевания, его восстановительные способности ограничены. Дефекты суставной поверхности более 2-4 мм редко восстанавливаются, так как хрящ не имеет собственного кровоснабжения. В результате частичные дефекты суставной поверхности восстанавливаются за счет субхондральных структур [14]. Для улучшения регенерации хряща рекомендуется применять средства, улучшающие свойство синовиальной жидкости, механическое удаление некротизированных тканей, обнажение субхондральной зоны методом просверливания.

Для восстановления хряща предложено много способов, которые подразделяются на три основные группы: паллиативные, восстановительные и замена поврежденного хряща [26,29]. Одним из методов замещения дефекта является «хрящевой трансплантат», которым заполняется просверленный дефект. С целью заполнения массивных проникающих дефектов суставного хряща S. Kawamura et al. (1998) и LeBaron et al. (2000) разработали коллагеновый гель, обогащенный культивированными в нем аллогенными хондроцитами. Трансплантацию хондрогенных клеток с полилактозной кислотой использовал C.R. Chu et al. (1997), а хондроциты, взятые из костного мозга, использовал M. Butnariu-Ephrat et al. (1996). V. Bobic and J. Noble (2000) имплантировали хондроциты на биодеградирующей основе. Peterson et al. (2001) приводит пример 101 случая, где было выполнено заполнение дефекта хряща аллотрансплантатом и из них в 92% получены отличные результаты.

Комплексный подход обеспечивает успешный результат лечения. Применение лекарственных средств, действующих на разные звенья патогенеза остеоартроза, лечебная гимнастика, ранние движения при внутрисуставных переломах в поврежденном суставе и ограничения на поврежденную конечность до восстановления поврежденного хряща дают возможность добиться наилучших результатов.

Новая эра в лечении деформирующего остеоартроза открылась с внедрением хондропротекторов (хондрометаболических средств). Хондропротекторы обладают собственным обезболивающим и противовоспалительным действием не за счет подавления синтеза простагландинов, а за счет подавления активности лизосомальных ферментов и ингибиции супероксидных радикалов. Положительное влияние на хрящ хондропротекторов обуславливается подавлением катаболических процессов и стимуляцией анаболических процессов в хряще.

Применение хондропротекторов является патогенетически обоснованным способом ограничения процессов деструкции суставного хряща и стимуляции процессов репарации в нем и субхондральной кости [27]. Применение хондропротекторов является принципиально важным элементом комплекса мер по фармакопрофилактике деформирующего артроза.

После оперативного восстановления конфигурации суставной поверхности острое воспаление в суставе какое-то время остается и оно длится до тех пор, пока полость сустава не будет полностью санирована от тканевого детрита, фрагментов поврежденной ткани и её метаболитов. На этом фоне усиление активности протеолитических ферментов закономерно.

Проведенный аналитический обзор доступной нам литературы по проблеме повреждений проксимального отдела большеберцовой кости и внутрисуставных переломов подтвердил высокую актуальность выбранной темы. Стандартные подходы к лечению таких травмированных пациентов мало удовлетворяют хирургов, ввиду значительного числа неудовлетворительных исходов и осложнений. Несмотря на то, что при внутрисуставных переломах необходимо добиться идеального восстановления суставной поверхности, что обеспечивает успех оперативного лечения, при внутрисуставных переломах нужен комплексный подход. В дополнение к открытому восстановлению суставной поверхности в комплексе лечения необходимо включение патогенетической фармакологической защиты поврежденного хряща.

Поступила 03.05.13

Ուղքի կոճերի բազմաբեկոր կոտրվածքների վիրահատական բուժումը

Ա.Կ. Գրիգորյան

Հոդվածում քննարկվում են ուղքի ներհոդային կոտրվածքների հաճախականությունը, առաջացման մեխանիզմները, բուժման եղա-

նակները, բարդությունները՝ հիմնվելով գրականության տվյալների վրա:

Surgical treatment of comminuted proximal tibial fractures

A.K. Grigoryan

The questions concerning frequency, mechanisms of development, methods of treatment and complications of comminuted proximal tibial fractures are discussed in the article.

Литература

1. *Гуришин С.Г., Лазивили Г.Д.* Коленный сустав: повреждения и болевые синдромы. М., 2007.
2. *Илизаров Г.А., Карагодин Г.Е., Швед СИ., Шигарев В.М.* Остеосинтез множественных повреждений нижних конечностей. Метод. рекомендации. Курган, 1984.
3. *Каианский Ю. Б., Стрельцин В. Е.* Лечение внутрисуставных переломов мыщелков голени и бедра на этапах медицинской эвакуации. Тез. докл. Всесоюз. конф. Казань, 1989.
4. *Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Корнилов Н.В.* Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава. Травматол. и ортопед. России, 2002, 2, с.47-59.
5. *Миронов С.П., Городниченко А.И., Усков О.Н.* Чрескостный остеосинтез диафизарных переломов стержневыми аппаратами оригинальной конструкции. Ортопед., травматол. и протезир., 2001, 3, с. 5 - 8.
6. *Плоткин Г. Л., Хрыпов С. В., Парфеев С.Г.* Применение имплантатов с памятью формы при операциях на опорно-двигательном аппарате. Имплантаты с памятью формы в травматологии и ортопедии. Новокузнецк, 1993, с. 15-16.
7. *Попова Л.А.* Оперативное лечение посттравматической разгибательной контрактуры коленного сустава. Метод. рекомендации. Минздравмедпром. РНЦ "ВТО". Курган, 1994.
8. *Стецула В.И., Веклич В.В.* Основы управляемого чрескостного остеосинтеза. М., 2003.
9. *Bucholz, Robert W., Heckman, James D., Court-Brown, Charles M.* Rockwood & Green's Fractures in Adults. 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 111.
10. *Carter M.D., Gilbert J.A., Dahners L.E.* An evaluation of the bending stiffness of various tibial fixation methods. Clin. Orthopaed., 1982, Vol. 224, p.289-293.
11. *David I.* Orthopedic Traumatology . A Resident's Guide, Springer, 2006, p. 171-177, 356-363.
12. *Duwelius P.J., Rangitsch M.R., Colville M.R. et al.* Treatment of tibial plateau fractures by limited internal fixation. Clin. Orthop., 1997;(339):47-57.
13. *Finkemeier C.G.* Bone grafting and bone graft substitutes. J. Bone Joint Surg. Am., 2002;84A:454-464.
14. *Reinholz G. G., Lu L., Saris D. B., Yasemzki M. J. and O'Driscoll S. W.* Animal models for cartilage reconstruction. Biomaterials, 2004, 25(9): 1511-21.
15. *Gaston P., Will E.M., Keating J.F.* Recovery of knee function following fracture of the tibial plateau. J. Bone Joint Surg., 2005;87B:1233-1236.
16. *Harry B. Skinner* Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics. 2006, p. 245.

17. *Hutson J.J. Jr., Zych G.A.* Infections in periarticular fractures of the lower extremity treated with tensioned wire hybrid fixators. *J. Orthop. Trauma*, 1998;12(3):214-218.
18. *John T. Ruth* Fracture of the tibial plateau. *The American Journal of Knee Surgery*, 2001, Vol. 14, 2, p 125-128.
19. *Joyce M.E., Jingushi S., Bolander M.E.* Transforming growth factor beta in the regulation of fracture repair. *Orthop. Clin. North Am.*, 1990;21:199-209.
20. *Keating J.F.* Tibial plateau fractures in the older patient. *Bull. Hosp. Jt. Dis.*, 1999;58(1):19-23.
21. *Krober M.W., Lane N., Lotz J.C. et al.* Effects of early estrogen replacement therapy on bone stability of ovariectomized rats. A biomechanical and radiologic study of the tibial plateau. *Orthopade*, 2000;29(12):1082-1087.
22. *Mark D. Miller, Mark R. Brinker* Review of Orthopedics. 3rd ed., 2000, W.B. Saunders Company, p. 488-489.
23. *Mills W.J., Nork S.E.* Open reduction and internal fixation of high-energy tibial plateau fractures. *Orthop. Clin. North Am.*, 2002;33(1):177-198, ix.
24. *Morandi M., Pearse M.F.* Management of complex tibial plateau fractures with the Ilizarov external fixator. *Tech. Orthop.*, 1996, 11:125.
25. *Oka M.* Load-bearing mechanisms of natural and artificial joints. *Hip biomechanics*, Tokyo, 1993, p. 235-263.
26. *Redman S.N., Oldfield S.F., Archer C.W.* Current strategies for articular cartilage repair 2005. *Eur. Cell Mater.*, 9:23-32.
27. *Rejcholec V.* Long-term studies of antiosteoart Thritic drugs. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1987 Nov., Vol. 17(2 Suppl 1), p. 35-53.
28. *Saleh K.J., Sherman P., Katkin P. et al.* Total knee arthroplasty after open reduction and internal fixation of fractures of the tibial plateau: a minimum five-year follow-up study. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2001;83-A(8):1144-1148.
29. *Smith G.D., Knutsen G., Richardson J.B.* A clinical review of cartilage repair techniques, *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2005, 87B:445-449.
30. *Stevenson S.* Biology of bone grafts. *Orthop. Clin. North Am.*, 1999;39:543-552.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.9-02

**Пищепродукты, как возможные источники
антибиотикорезистентных микроорганизмов****А.В. Цаканян^{**}, Ю.Т. Алексанян^{**}, Г.Г. Мелик-Андреасян^{**},
Г.Ж. Ханджян^{**}, Т.О.Аветисян^{*}, Н.А.Андреасян^{*}**

^{}Национальное бюро экспертиз НАН РА
0004, Ереван, пр. Адмирала Исакова, 24*

*^{**}НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской
паразитологии им. А.Б.Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: пищевые продукты, антибиотики, микроорганизмы, полирезистентность

На современном этапе развития антибиотикорезистентность является глобальной проблемой, которую не может не учитывать ни одна из стран. «Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам» направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять антимикробные препараты [2].

Причины возникновения резистентности микроорганизмов множественны. Одним из наиболее важных из них является широкое, бесконтрольное и необоснованное их применение как в здравоохранении, так и в сельском хозяйстве. Широкое применение антибиотиков в сельском хозяйстве приводит к тому, что выявляются остаточные их количества в пищевых продуктах (мясо, молоко, субпродукты и т.д.). При потреблении этих пищевых продуктов они попадают в организм человека, вследствие чего формируются устойчивые к ним микроорганизмы. С другой стороны, антибиотикорезистентные микроорганизмы попадают в организм человека при потреблении пищевых продуктов, обсемененных ими [11]. Известно также, что микроорганизмы, в частности кишечная палочка, в определенных условиях может играть роль в передаче плазмид резистентности, что особенно важно для детей раннего возраста.

С целью выяснения роли пищевых продуктов, как возможных источников микроорганизмов, резистентных к ряду антибактериальных препаратов, нами исследованы различные пищевые продукты, в том числе и термически обработанные.

Материал и методы

Материалом для микробиологических исследований послужили поступившие на экспертизу в Национальное бюро экспертиз НАН РА пищевые продукты: молочные – сметана, творог, сыр, масло; готовые салаты, различные консервы, торт и т.д. Бактериологическое исследование материала, выделение чистой культуры микроорганизмов и их идентификация, было произведено в Национальном бюро экспертиз НАН РА в соответствии с методиками определения каждой группы микроорганизмов отдельно, согласно ГОСТам [3-10]. Антибиотикочувствительность исследованных штаммов микроорганизмов, выделенных и идентифицированных в Национальном бюро экспертиз НАН РА, проверялась в НИИ ЭВиМП им. А.Б. Алексаняна МЗ РА по отношению к широко применяемым на практике (в здравоохранении и в сельском хозяйстве) антибиотикам: фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин, налидиксовая кислота), бета-лактамам (оксациллин, аугментин, цефазолин, цефалотин, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим); аминогликозидам (амикацин, гентамицин, стрептомицин, азитромицин); тетрациклинам (доксциклин, тетрациклин); полимиксину; хлорамфениколу (левомицетин).

Чувствительность штаммов микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом на твердой питательной среде АГВ (НИИ по производству питательных сред, г.Махачкала) посевом суточных бульонных культур микроорганизмов. Результаты оценивались по диаметру зоны задержки роста микроорганизмов к антибактериальным препаратам [12].

Результаты и обсуждение

При бактериологическом исследовании различных пищевых продуктов выделены и исследованы 60 штаммов микроорганизмов, из которых 60.0% (36 штаммов) принадлежали к *Escherichia coli*, 13.3% (по 8 штаммов) – *Staphylococcus aureus* и *Proteus spp.*, 11.7% (7 штаммов) – *Staphylococcus epidermidis*, 1.7% (1 штамм) – *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 1).

Таблица 1

Наименование микроорганизмов	Исследованные штаммы микроорганизмов	
	абсолютное количество	%
<i>Escherichia coli</i>	36	60.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	13.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	11.7
<i>Proteus spp.</i>	8	13.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.7
Всего	60	100

Изучение антибиотикочувствительности выделенных штаммов микроорганизмов показало, что они были чувствительны к фторхинолонам: 94.6% (53 из 56) к офлоксацину, 92.6% (46 из 50) – ципрофлоксацину. Микроорганизмы проявили резистентность к полимиксину (6 штаммов), к препаратам группы тетрациклинов: 88.5% (46 из 52) – доксициклину и 86.4% (19 из 22) – тетрациклину; бета-лактамов : цефотаксиму – 52.6%, цефтазидиму – 53.8%, цефуроксиму – 88.0%, аугментину – 91.3%, цефалотину – 91.7%. Исключение из этой группы составляет цефазолин, к которому чувствительны 60.0% изученных штаммов (9 из 15). 84.2; 71.8; 50.9% изученных штаммов микроорганизмов были резистентны соответственно к стрептомицину, азитромицину, амикацину – группа аминогликозидов. Исключение из этой группы составил гентамицин, к которому чувствительны 84.0% (21 из 25) штаммов (табл. 2).

Таблица 2

Резистентность и чувствительность выделенных микроорганизмов к антибиотикам						
Группы антибиотиков	антибиотики	всего исследовано штаммов	резистентность		чувствительность	
			абс. число	%	абс. число	%
Аминогликозиды	стрептомицин	19	16	84.2	3	15.8
	амикацин	55	28	50.9	27	49.1
	гентамицин	25	4	16.0	21	84.0
	азитромицин	39	28	71.8	11	28.2
Бета-лактамы	цефуроксим	50	44	88.0	6	12.0
	цефотаксим	19	10	52.6	9	47.4
	цефалотин	36	33	91.7	3	8.3
	цефазолин	15	6	40	9	60
	аугментин	23	21	91.3	2	8.7
	цефтазидим	13	7	53.8	6	46.2
	оксациллин	36	31	86.1	5	13.9
Полимиксины	полимиксин	6	6	100	-	-
Тетрациклины	доксициклин	52	46	88.5	6	11.5
	тетрациклин	22	19	86.4	3	13.6
Фторхинолоны	офлоксацин	56	3	5.4	53	94.6
	ципрофлоксацин	50	4	8.0	46	92.0
	налидиксовая кислота	6	4	66.7	2	33.3
Хлорамфиниколы	левомецетин	11	4	36.4	7	63.6

Сравнение результатов антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных от больных различных медицинских учреждений [13] и из пищевых продуктов, выявило определенную эпидемиологическую связь между ними.

При исследовании 60 штаммов микроорганизмов 3,3% были резистентны к одному антибиотику, а остальные 96.7% (58 штаммов) полирезистентны к 2 – 8 антибиотикам, причем к 2 полирезистентны 1.7% (1 из 58 штаммов), 3 – 10.3% (6 из 58), 4 – 8.6% (5 из 58), 5 – 29.3% (17 из 58), 6 – 24.1% (14 из 58), 7 – 20.7% (12 из 58), 8 – 5.2% (3 из 58) (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что пищевые продукты, независимо от степени обсемененности и соответствия требованиям СанПиН, содержат патогенные и/или условнопатогенные микроорганизмы, обладающие резистентностью или полирезистентностью к различным антибактериальным препаратам [1].

Таблица 3

Полирезистентность к антибиотикам	<i>E. coli</i>	<i>St. epidermidis</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Всего	
						абс.ч.	%
2	1					1	1.7
3	3	2		1		6	10.3
4	4	1				5	8.6
5	10	1	2	4		17	29.3
6	8	1	3	2		14	24.1
7	7	1	3	1		12	20.7
8	2				1	3	5.2
Всего штаммов	35	6	8	8	1	58	100

Вышеизложенное диктует необходимость усиления эпидемиологического контроля на предприятиях пищевой промышленности с целью строгого соблюдения санитарно-гигиенических норм на всех этапах обработки, упаковки, хранения и транспортировки пищевых продуктов в торговую сеть. В то же время необходимо обратить особое внимание на пересмотр перечня (гризин, бацитрацин, тетрациклин, левомицетин), а также допустимые остаточные количества антибиотиков в продовольственном сырье и пищевых продуктах, отмеченных в СанПиН [1].

Поступила 18.11.13

Սննդամթերքները՝ որպես հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն մանրէների հնարավոր աղբյուրներ

**Ա.Վ. Ցականյան, Յու.Թ. Ալեքսանյան, Գ.Գ.Մելիք-Անդրեասյան,
Գ.Ժ. Խանջյան, Թ.Հ.Ավետիսյան, Ն.Ա. Անդրեասյան**

ՀՀ-ում հետազոտվել է տարբեր սննդամթերքներից անջատված 60 պաթոգեն և պայմանական պաթոգեն մանրէների զգայունությունը լայնորեն օգտագործվող հակաբիոտիկների նկատմամբ: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ մանրէները բարձր զգայունություն են ցուցաբերել ֆտորիսինոլոնների՝ ցիպրոֆլոկսացինի (92. 0%), օֆլոկսացինի (94.6 %) նկատմամբ: Հետազոտված մանրէները (6 շտամ) կայուն էին պոլիմիկսինի նկատմամբ; 88.5%, 86.4% կայուն են համապատասխանաբար դոկսիցիկլինի և տետրացիկլինի նկատմամբ; մանրէները կայուն էին բետա-լակտամների նկատմամբ՝ ցեֆոտակսիմի – 52.6%, ցեֆտադիդիմի – 53.8%, ցեֆուրոկսիմի – 88.0%, աուգմենտինի – 91,3%, ցեֆալոտինի – 91.7% նկատմամբ: Բացառություն է կազմում այդ խմբից ցեֆազոլինը, որի նկատմամբ կայուն են 40,0% մանրէներ: Պոլիռեզիստենտ շտամները՝ 96,7%, կայունություն են ցուցաբերել 2-8 հակաբիոտիկների նկատմամբ:

Food products as possible sources of antibiotic resistant microorganisms

**A.V. Tsakanyan, Yu.T. Aleksanyan, G.G.Melik-Andreasyan,
G.Zh.Khanjyan, T.H.Avetisyan, N.A. Andreasyan**

In the Republic of Armenia there has been investigated the sensitivity of 60 pathogen and conventional pathogen bacteria, obtained from various food products, towards widely used antibiotics. The results of the investigation have revealed that bacteria have sensitivity towards ciprofloxacin (92,6%), ofloxacin (94,6%), resistance towards doxycycline (88.5%) and tetracycline (86,4%), cefotaxime (52,6%), ceftazidime (53.8%), cefuroxime (88.0%), augmentine (93.1%), cefalotine (91.7%). Polyresistant strains (96.7%) are resistant towards 2-8 antibiotics.

Литература

1. Гигиенические требования безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов по N06-Ն приказу 10 марта 2010г. Минздрава РА.

2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. WHO CDS CSR DRS 2001/2a.
3. ГОСТ 10444.12-88 Продукты пищевые. Метод определения дрожжей и плесневых грибов.
4. ГОСТ 26668-85 Продукты пищевые и вкусовые. Методы отбора проб для микробиологических анализов.
5. ГОСТ 26809-86 Молоко и молочные продукты. Правила приемки, методы отбора и подготовка проб к анализу.
6. ГОСТ 9225-84 Молоко и молочные продукты. Методы микробиологического анализа.
7. ГОСТ 26669-85 Продукты пищевые и вкусовые. Подготовка проб для микробиологических анализов.
8. ГОСТ 30347-97 Молоко и молочные продукты. Методы определения *Staphylococcus aureus*.
9. ГОСТ Р 52814-2007 Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*.
10. ГОСТ 30518-97 Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.
11. Мамиконян К.Л. Эпидемиологические закономерности сальмонеллезов, обусловленных антибиотикоустойчивыми штаммами *S.typhimurium* у детей. Дис... канд.мед.наук, 1993.
12. Методические указания МУК 4.2.1890-04.
13. Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г. и др. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных из разных объектов в Республике Армения.

УДК 615.1:612.824+616.12-008.331+616-092.9

Աֆորագուլի ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի վրա լոկալ իշեմիայի պայմաններում

Մ.Գ. Բալասանյան ¹, Ք.Բ. Ալիխանյան ², Ա.Ս. Կանայան ³,
Ա.Գ. Մխիթարյան ⁴

¹Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

² Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

³“Հերացի” թիվ 1 հիվանդանոցային համալիրի

կլինիկական պաթոլոգիայի լաբորատորիա

⁴“Սուրացան” համալսարանական հիվանդանոցի

կլինիկական պաթոլոգիայի լաբորատորիա

0025, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. լոկալ իշեմիայի նոր մոդել, աֆորագուլ, նյարդապաշտպան ազդեցություն, հյուսվածաբանություն

Ինսուլտը կյանքին սպառնացող ամենալայն տարածում գտած նյարդաբանական հիվանդություններից է, որը բնակչության մահացության պատճառների մեջ երրորդ տեղն է զբաղեցնում և տնտեսապես զարգացած երկրներում հանդիսանում է լուրջ երկարաժամկետ անդամալուծության զարգացման առաջատար պատճառ [21, 31]:

Վերջին 15-20 տարիների ընթացքում ինսուլտի բուժման ժամանակակից մոտեցումներից մեկն է հանդիսանում նյարդապաշտպանությունը՝ իշեմիկ հյուսվածքի պաշտպանումը, մեռուկացված օջախի սահմանափակումը, ռեպերֆուզիոն թերապիայի ժամանակային պատուհանի երկարացումը կամ հետիշեմիկ ռեպերֆուզիոն վնասման կամ բորբոքման նվազեցումը: Այս ամենը հիմնվում է այն փաստի վրա, որ մինչդեռ մեռուկացված ուղեղային հյուսվածքը (միջուկը) անդարձելիորեն վնասված է, նրան շրջապատող հյուսվածքը (պենումրա), թերևս ընդունակ է առողջացման, եթե դրա համար հնարավորինս արագ և ճիշտ պայմաններ ստեղծվեն: Նյարդապաշտպան դեղի բուն էությունը կայանում է նրանում, որ այն, տրվելով ինսուլտից անմիջապես հետո, ընդունակ է պաշտպանելու պենումրան զարգացող վնասումից [17]:

Փորձարարական կենդանիների մոտ սուր իշեմիկ կաթվածից հետո գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական մեխանիզմների ուսումնասիրումը վկայում է դրդիչ ամինաթթվային նեյրոմեդիատորի՝ գլուտամատի և ասպարտատի չափից ավելի ձերբագատման մասին, ինչն էլ նպաստում է էքսայտոտոքսիկ ներբջջային կալցիումի քանակության շատացման [20]: Այնուհանդերձ, մինչ օրս ոչ մի կլինիկորեն արդյունավետ գլուտամատային ներհակորդ չի սինթեզվել արդյունավետության բացակայության կամ ծայրամասային թունավորության պատճառով [14]: Բայց ակնհայտ է, որ էքսայտոտոքսիկ գործընթացը կախված է դրդիչ և արգելակիչ մեխանիզմների հաշվեկշռից [20]: Ինչպես հայտնի է, ԳԱԿԹ-ը նյարդային համակարգի հիմնական արգելակիչ գրգռափոխանցիչն է [18]: ԳԱԿԹ-երգիկ նյարդապաշտպանությունն ապացուցված է տարբեր մակարդակներով բջջային մակարդակով ԳԱԿԹ-ը մեծացնում է քլորային մղանցքների անցանելիությունը [24], ընկճում է ապաբևեռացումը և կանխում պոտենցիալ կախյալ կալցիումական մղանցքների բացումը [23]: Նման տեսակի ընկճումը նվազեցնում է իշեմիզացված նեյրոնների մետաբոլիկ պահանջները: Բացի դրանից, այն նյարդաթելերը, որոնք արտադրում են ԳԱԿԹ, ավելի կայուն են իշեմիայով կամ NMDA խթանված նյարդաթունայնությանը: Ինչպես նաև, ԳԱԿԹ օժտված է ուղեղանոթային ակտիվությամբ, ինչն առաջին անգամ հայտնաբերվել է պրոֆեսոր Ս.Ն. Միրզոյանի և ակադեմիկոս Վ.Պ. Շակոբյանի կողմից [22], իսկ այնուհետև հաստատվել աշխարհի շատ այլ լաբորատորիաներում [1; 8, 16]: Այսպիսով, դեղաբանական նյարդապաշտպան մոտեցումներից մեկը կարող է հանդիսանալ արգելակիչ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ակտիվացումը:

Այս տեսանկյունից, որոնելով արդյունավետ նյարդապաշտպան հատկությամբ օժտված միացություն, նախընտրեցինք լոկալ իշեմիայի պայմաններում ուսումնասիրել Ռուսաստանի Դաշնության Դեղաբանության ազգային ինստիտուտում սինթեզված [8] ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների թաղանթային մոդուլատոր, ընտրողական տազնապամարիչ նոր օրիգինալ դեղ աֆորազոլը: Այս դեղի ընտրությունը պայմանավորված է հետևյալ փաստերով՝ նախ աֆորազոլը մեծացնում է ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը [28], բացի դա, այն ընկճում է գլխուղեղի նյարդաթելերում NO-սինթետազայի միջոցով սինթեզվող ազոտի օքսիդի արտադրությունը [26], նվազեցնում է թթվածնի ակտիվ ձևերի արտադրությունը [25]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ աֆորազոլն օժտված է մեմբրանոտրոպիկ հատկությամբ՝ ինակտիվացնելով կալցիումի ներհոսքի ակտիվացումը [26]: Եվ վերջապես, աֆորազոլը լավացնում է ուղեղային արյունահոսքը [27]:

Նյարդապաշտպան դեղերի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ չնայած նրանց արդյունավետությանը փորձարարական և նախակլինիկական փորձարկումներում, կլինիկական փորձարկումները հիմնականում մատնվում էին անհաջողության [19]: Եվ պարզվեց, որ կան մի շարք դժվարություններ, որոնք ի հայտ են գալիս այն դեպքերում, երբ ցանկանում են նյարդապաշտպան թերապիայի հետազոտությունները կենդանիներից փոխանցել մարդկանց վրա: Ի տարբերություն կենդանական մոդելի, որտեղ սովորաբար միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻԶ) օկլյուզիան իրականացվում է երիտասարդ առողջ կենդանիների մոտ ընդհանուր անզգայացմամբ՝ խստորեն վերահսկված ջերմաստիճանի, արյան ճնշման, օքսիգենացման և այլն պայմաններում [13], ինսուլտով հիվանդները հիմնականում ունենում են բազմաթիվ գուգորդող խանգարումներ, որ կարող են ազդել հիվանդության կանխատեսման վրա [15]՝ ներառյալ կրկնվող իշեմիան, աղքատ կոլատերալ արյան շրջանառությունը կամ նախկին կաթվածները: Ահա թե ինչու փորձարարական գիտության կարևոր նպատակներից մեկն է հանդիսանում ստեղծել այնպիսի նոր լոկալ իշեմիայի մոդել, որն ավելի ճշգրտորեն կարտացոլի ինսուլտի կլինիկական պատկերը, երբ սուր իշեմիկ խանգարումները զարգանում են ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում:

Լավ հայտնի է, որ ինսուլտի ռիսկի գործոնների մեջ ներառված է նաև ֆիզիկական ինակտիվությունը: Վ. Հակոբյանի և այլն հետազոտությունների համաձայն հիպոկիներգիայի փորձարարական մոդելի պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում զարգանում են գլոբալ քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ խանգարումներ. ուղեղային արյունահոսքի վատթարացում [2], ուղեղային հյուսվածքում և անոթներում կենսաքիմիական և ախտաբանական կառուցվածքային շեղումներ [1,5, 10], կենդանիների վարքագծային փոփոխություններ [11], մեծանում է ներքջային կալցիումը [7], խթանվում է ազատ ռադիկալային կասկադը [6], ակտիվանում է լիպիդային պերօքսիդացումը [6], զարգանում են ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի փոփոխություններ գլխուղեղում [3]:

Ելնելով վերոնշյալից, մենք առաջարկում ենք լոկալ իշեմիայի նոր մոդել՝ ՄՈԻԶ-ի օկլյուզիայի համակցումը հիպոկիներգիայի հետ, որտեղ լոկալ իշեմիկ փոփոխությունները զարգանում են ֆիզիկական ինակտիվությամբ խթանված ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում:

Այսպիսով, հաշվի առնելով վերոնշյալ բոլոր հանգամանքները, մեր հետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունները լոկալ իշեմիայի փորձարարական երկու մոդելների պայմաններում, որտեղ առաջին մոդելը

ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի հայտնի մոդելն է ըստ Տամուրա և ուրիշների [29] և երկրորդը նոր փորձարարական մոդելն է, որտեղ հիպոկլինեզիան համակցված է ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի հետ, ինչն ավելի մոտ է կլինիկական կաթվածին և բարձրացնում է լաբորատոր հետազոտությունների նշանակելիությունը և արդյունքում ստացված տվյալները կարող են մեծացնել աֆորագույի կլինիկական կիրառումը:

Նյութը և մեթոդները

Երիտասարդ 200 – 250 գ հասուն սպիտակ անցեղ արու առնետներ 3 օր ադապտացվելու համար պահվել են առնետների համար նախատեսված վանդակներում՝ ամենօրյա լուսային ռեժիմի և անսահմանափակ կերակրի ու ջրի առկայության պայմաններում:

Տեղային իշեմիայի նոր մոդելն իրականացվել է ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի և հիպոկլինեզիայի համակցմամբ: Որպես հիպոկլինեզիայի փորձարարական մոդել կիրառվել է Ֆյոդորովի մոդելը [12]: Փորձարարական խմբի բոլոր կենդանիներն առանձին տեղավորվել են անհատական նեղ պլեքսիզլասից պատրաստված լավ օդափոխվող վանդակներում 15 օրերի ընթացքում:

Որպես լոկալ իշեմիայի մոդել ընտրվել է առնետների մոտ ՄՈՒԶ-ի կապումը, քանի որ ՄՈՒԶ-ի օկյուզիան նպաստում է իշեմիկ փոփոխությունների զարգացմանը, որոնք շատ նման են ուղեղանոթային մեծամասն խանգարումների կլինիկական դրսևորումների և առաջացնում են ոչ միայն կեղևային կառուցվածքի, այլ նաև սուբկորտիկալ կառույցների արյունամատակարարման վատթարացում: Մեր տեխնիկան [30] հանդիսացել է Տամուրայի և այլոց մեթոդի մոդիֆիկացիան [29]:

Փորձարարական կենդանիները 15-օրյա հիպոկլինեզիայից հետո ընդհանուր անզգայացման են ենթարկվել քլորալ հիդրատով (400 մգ/կգ, ն.ո.): Բավարար անզգայացման պայմաններում մանրադիտակի օգնությամբ կատարվել է ձախ ՄՈՒԶ-ի կապում նեյլոնե թելով: Համաձայն Թոփչյանի և այլն [30] առաջարկված մոդիֆիկացիայի կապումն իրականացվել է ձախ ուղեղային զարկերակի հիմքում: ՄՈՒԶ-ի պրոքսիմալ կապումն առաջացնում է ուղեղային կեղևի և caudate putamen-ի դասական ինֆարկտ [29], մինչդեռ տվյալ անոթի դիստալ օկյուզիայի դեպքում զարգացած ինֆարկտը սահմանափակվում է նեոկորտեքսով:

Աֆորագույի նյարդապաշտպան հատկություններն ուսումնասիրվել են ՄՈՒԶ-ի կապումից անմիջապես հետո դեղի ներմուծմամբ: ՄՈՒԶ-ի կայուն օկյուզիան իրականացվել է քառասուն առնետների

մոտ, որոնք բաժանվել են 4 խմբերի (10 առնետ ամեն խմբում) և ամեն խումբ՝ ենթախմբերի (5 առնետ ամեն ենթախմբում): A1) ստուգիչ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո, A2) փորձարակական առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ի կապելուց հետո 6 օր շարունակ, B1) ստուգիչ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո, B2) փորձարակական առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 12 օր շարունակ, C1) հիպոկլինետիկ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո, C2) փորձարակական հիպոկլինետիկ առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 6 օր շարունակ, D1) հիպոկլինետիկ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո, D2) փորձարակական հիպոկլինետիկ առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 12 օր շարունակ:

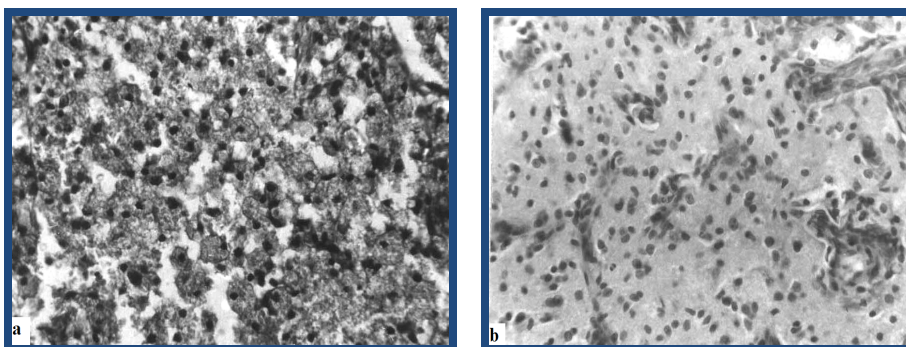
Փորձարարական խմբի բոլոր առնետները ստացել են աֆորագոլ օրական երկու անգամ, 5 մգ/կգ, ներորովայնային:

Փորձերի վերջում բոլոր առնետները սպանվել են, գլխուղեղները հեռացվել և հյուսվածաբանական քննությունն իրականացվել է ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 և 12 օրերից հետո, համապատասխանաբար:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում ուսումնասիրվել է աֆորագոլի պաշտպանիչ ազդեցությունը: Համաձայն նախորդ հետազոտությունների [4] իշեմիկ օջախի ամբողջական կազմավորումը տեղի է ունենում ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո 6-րդ օրը: Այդ իսկ պատճառով առողջ և հիպոկլինետիկ առնետների մոտ լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցություններն ուսումնասիրվել են ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայից ինչպես 6 օր, այնպես էլ ավելի հեռավոր ժամկետներում՝ իշեմիայից 12 օր հետո:

Համաձայն ստացված տվյալների, ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայից 6 օր հետո, որն իրականացվել է առողջ առնետների մոտ (առանց հիպոկլինետիկայի), լոկալ իշեմիան զուգորդվել է СРu տոտալ իշեմիկ նեկրոզով, բազմաթիվ նեյտրոֆիլների կուտակումներով, մասիվ գլխալ սպիներով, ֆոկալ արյունազեղումներով (նկ. 1a,b): Նկատվել են հիպերքրոմատուլիզիս, պիկնոզ, նեյրոնների իշեմիկ հոմոգենիզացման փոփոխություններ: 6 օր աֆորագոլ ստացած առնետների գլխուղեղների հյուսվածաբանական քննությունը ցույց է տվել սուբարախնդիալ այտուցի նվազում և մակրոֆագալ ռեակցիան արտահայտված է եղել առանց գլխուղեղի հյուսվածքի ինֆիլտրացիայի:

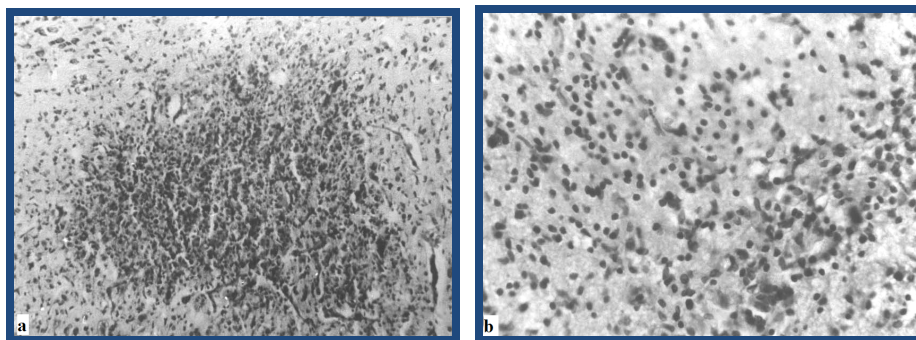


Նկար 1. Լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցությունները առնետների գլխուղեղի վրա (ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո)

a) իշեմիկ հատվածը ինտենսիվ մակրոֆագալ ռեակցիայով (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 400

b) իշեմիկ օջախի ռեվասկուլարիզացիան միջին մակրոֆագալ ռեակցիայով (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, x 400

ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո դիտվել են տարբեր չափերի գլխալ սպիներ, մակրոֆագալ ինֆիլտրացիան նեկրոզված СРu-ում ավելի արտահայտված էր բուժում չստացած առնետների մոտ (նկ. 2a), սակայն աֆորագոլի ներարկումը 12 օրերի ընթացքում բերեց հետևյալ փոփոխությունների (նկ. 2 b):



Նկար 2. Լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցությունները առնետների գլխուղեղի վրա (ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո)

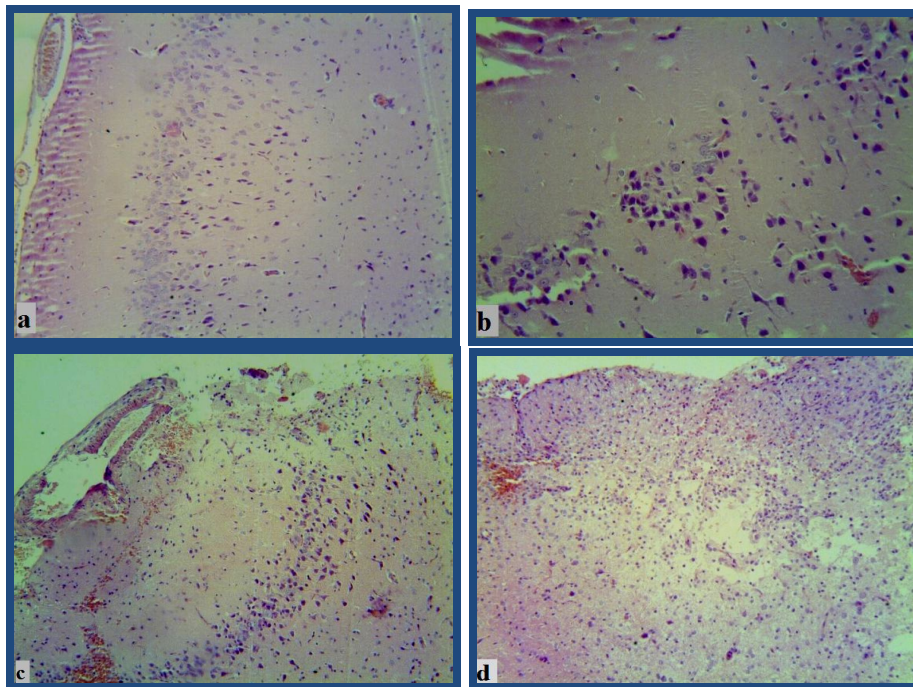
a) մասիվ գլխալ սպիներ առնետների գլխուղեղի հյուսվածքում (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

b) թույլ արտահայտված մակրոֆագալ ռեակցիա (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

Առնետների գլխուղեղների մորֆոլոգիական հետազոտությունները 15-օրյա հիպոկլինեզիայի հետ համակցված լոկալ իշեմիայի նոր

մոդելի պայմաններում ցույց տվեցին, որ դեղ չստացած առնետների մոտ հայտնաբերվել են լամինար նեյրոնալ նեկրոզի մեծ օջախներ կեղևի պանկորտիկալ նեկրոզի հետ մեկտեղ, իսկ հիպոկամպում՝ նեյրոնալ նեկրոզի հատվածներ: Առկա են եղել նաև սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիալ պրոլիֆերացիայի օջախներ (նկ. 3a,b):

Հետազոտության արդյունքները վկայեցին աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունների մասին: Աֆոբազոլի ազդեցության տակ նկատվել են գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզի կարճ հատվածներ պանկորտիկալ նեկրոզի եզակի հատվածների հետ մեկտեղ: Հիպոկամպում փոփոխված նեյրոններ չեն հայտնաբերվել: Առկա է եղել սպիտակ նյութում գլիայի ֆոկալ պրոլիֆերացիա (նկ. 3c,d): Կարևոր է նշել, որ ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո 6 օր շարունակ աֆոբազոլ ստացած փորձարարական խմբի առնետների մոտ ինֆարկտի օջախի չափերը եղել են շատ ավելի փոքր, քան ստուգիչ խմբի մոտ, ովքեր չեն ստացել աֆոբազոլ:



Նկար 3. Աֆոբազոլի ազդեցություններն առնետների գլխուղեղի վրա լուկալ իշեմիայի համակցված մոդելի պայմաններում (հիպոկլինեզիա 15 օր + ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո)

a) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ (առանց աֆոբազոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

b) գլխուղեղի կեղևի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (առանց աֆոբազոլի), հեմատոքսիլին- էոզին, x 200

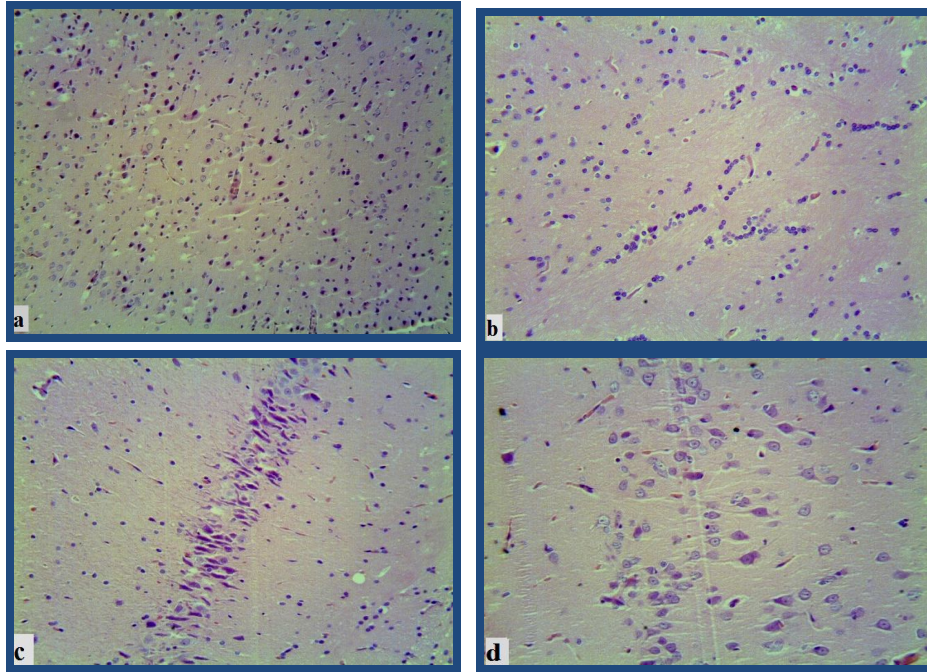
c) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ կարճ հատվածներ (աֆոբազոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին- էոզին, x 100

d) գլխուղեղի կեղևի եզակի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (աֆոբազոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին- էոզին, x 100

ՄՈԻԶ-ի կապումից 12 օր հետո առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին գլխուղեղի սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիոզի մեծ հատվածներ, ինչպես նաև գլխուղեղի կեղևի լամինար կորտիկալ նեկրոզ պանկորտիկալ նեկրոզի բազմաթիվ օջախների հետ մեկտեղ (նկ. 4a,b): Հիպոկամպում առկա էին նեյրոնալ բջիջների ֆոկալ նեկրոզի փոփոխություններ: Անոթների մեծամասնությունը լայնացած է եղել դիապեդեզային արյունազեղմամբ (նկ. 4c): Հետաքրքրական է, որ ՄՈԻԶ-ի կապումից հետո 12 օր աֆոբազոլ ստացած առնետների գլխուղեղի կեղևի կառուցվածքային և նեյրոնալ բաղադրությունը լավ պահպանված է եղել, նկատվել են միայն աննշան լամինար կորտիկալ նեկրոզ և նեյրոնալ բջիջների եզակի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (նկ. 4d): Սպիտակ նյութում առկա էր նաև ռեակտիվ գլիալ հիպերպլազիա: ՄՈԻԶ-ի կապումից հետո 12 օր շարունակ աֆոբազոլ ստացած առնետների մոտ ինֆարկտի օջախն ավելի փոքր էր, քան աֆոբազոլ չստացած առնետների ինֆարկտի օջախը:

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ աֆոբազոլը, որը մեծացնում էր ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը, կանխում է ԳԱԿԹ ընկալիչների թաղանթկախյալ փոփոխությունները, ակնհայտորեն դրսևորում է նյարդապաշտպան ազդեցություն ոչ միայն առողջ առնետների ՄՈԻԶ-ի կապման մոդելում, այլ նաև լոկալ իշեմիայի նոր մոդելում, որտեղ ՄՈԻԶ-ի կապումն իրականացվում էր շարժողական ակտիվության սահմանափակման արդյունքում զարգացած ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման ֆոնի վրա: Աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունը նոր մոդելի պայմաններում ապացուցվում է նաև նրա ունակությամբ սահմանափակելու իշեմիկ օջախի չափերը, ինչպես նաև վերականգնելու ուղեղի փոփոխված կառուցվածքը:

Այս մոդելի կիրառումը հնարավորություն է տալիս դեղերն ուսումնասիրել լոկալ իշեմիայի այնպիսի պայմաններում, որոնք ավելի մոտ են իշեմիկ կաթվածի կլինիկական պայմաններին: Այս առաջարկվող մոդելի օգնությամբ մենք նվազեցնում ենք մի շարք օբյեկտիվ պատճառների թիվը, որոնք հաճախ պատճառ են հանդիսանում մեծամասն նյարդապաշտպան դեղերի կլինիկական փորձարկման ձախողումների: Այս մոդելի օգնությամբ մենք ապահովում ենք ուղեղային



Նկար 4. Աֆորագոլի ազդեցություններն առնետների գլխուղեղի վրա լուրջ իշեմիայի համակցված մոդելի պայմաններում (հիպոկլինեզիա 15 օր + ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո)

- a) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ պանկրատիկալ նեկրոզի օջախների հետ մեկտեղ (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100
- b) գլխուղեղի սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիոզի օջախներ (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100
- c) նեյրոնալ նեկրոզ հիպոկլամպում (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100
- d) առնետների գլխուղեղի կեղևի նեյրոնների լամինար նեկրոզի եզակի օջախներ (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, x 200

արյունահոսքի վատթարացման, կենսաքիմիական և հյուսվածաբանական փոփոխությունների զարգացումը, ներբջջային կալցիումի գերքանակությունը, ազատ ռադիկալային կասկադի խթանումը, լիպիդային պերօքսիդացման ինտենսիֆիկացիան, ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի խանգարումները և այլն, որոնք հաճախ շատ ավելի վաղ են զարգանում ինսուլտով հիվանդների մոտ, քան բուն ինսուլտը: Այսպիսով, համաձայն վերոնշյալի, մեծանում է փորձարարական տվյալների հավաստելիությունը կլինիկական ինսուլտի նկատմամբ:

Поступила 08.05.13

Effects of afobazole on brain tissue under conditions of local ischemia

M.G. Balasanyan, K.B. Alikhanyan, A.S. Kanayan, A.G. Mkhitarian

The aim of our investigation was to study the neuroprotective effects of afobazole in two experimental models of local cerebral ischemia: occlusion of middle cerebral artery (MCA) of healthy rats and a new experimental model of local cerebral ischemia, where MCA occlusion was performed in rats after 15-days' hypokinesia, which is more relevant to clinical stroke.

The data obtained have shown that local ischemia caused in healthy rats was accompanied by total ischemic necrosis of CPu, accumulation of many neutrophils, massive glial scars, focal hemorrhages, which were more significant after 12 days of MCA occlusion compared with the 6th day of MCA ligation. Histopathological analysis of brain of rats treated with afobazole (twice daily, 5 mg/kg, i.p.) during 6 and 12 days showed diminished subarachnoidal edema and macrophagal reaction, manifested without infiltration of brain tissue.

Under the condition of the new model of local ischemia the mentioned above changes were more significant: after 6 days of MCA occlusion large areas of laminar neuronal necrosis in cortex (after 12 days of MCA occlusion were mentioned multiple areas of pancortical necrosis), foci of reactive glial proliferation in white substance of hypokinetic rat brains were observed. Under the influence of afobazole short areas of laminar necrosis of brain cortex and single areas of pancortical necrosis were found, the structure and neuronal content of brain cortex in rats were safe. Afobazole showed also ability to limit the size of ischemic zone after 6 and 12 days of MCA occlusion.

Thus, afobazole evidently displays neuroprotective effect both in the model of MCA occlusion in healthy rats and in the new model of local ischemia, where the ligation of MCA is performed under the chronic ischemization of brain tissue caused by limitation of movement activity. It opens new possibilities for afobazole as a potent neuroprotective agent for the treatment of stroke.

Влияние афобазола на мозговую ткань в условиях локальной ишемии

М.Г. Баласанян, К.Б. Алиханян, А.С. Канаян, А.Г. Мхитарян

Целью данного исследования явилось изучение нейропротективных свойств афобазола в двух моделях локальной ишемии мозга: в модели перевязки средней мозговой артерии (СМА) у здоровых крыс и в новой экспериментальной модели локальной церебральной ишемии, где перевязка СМА осуществлялась у крыс после 15-дневной гипокинезии, что больше соответствует клиническому инсульту.

Полученные результаты показали, что локальная ишемия, вызванная у здоровых крыс, сопровождалась тотальным ишемическим некрозом области СРи, накоплением большого количества нейтрофилов, массивными глиальными рубцами, фокальными кровоизлияниями, которые были выражены больше на 12-й день после окклюзии СМА по сравнению с 6-м днем после перевязки СМА. Патогистологическим исследованием мозга крыс, получавших афобазол (2 раза в день, 5 мг/кг, в/б) в течение 6 и 12 дней, было выявлено, что субарахноидальный отек уменьшился, а макрофагальная реакция была выражена без инфильтрации мозговой ткани.

В условиях новой модели локальной ишемии вышеуказанные изменения были намного выраженными: в мозговой ткани гипокинетических крыс на 6-й день после перевязки СМА описывались большие очаги ламинарного нейронального некроза коры (на 12-й день после перевязки СМА отмечались многочисленные очаги панкортикального некроза), очаги реактивной глиальной пролиферации белого вещества. Под воздействием афобазола отмечались короткие участки ламинарного некроза коры головного мозга и единичные участки панкортикального некроза, структура и нейрональный состав коры головного мозга крыс были хорошо сохранены. Афобазол также проявил свойство ограничивать размеры ишемического участка после 6 и 12 дней окклюзии СМА.

Таким образом, афобазол проявляет выраженный нейропротективный эффект как у здоровых крыс после перевязки СМА, также и в модели новой локальной ишемии, где перевязка СМА осуществлялась в условиях хронически ишемизированного мозга, вызванного ограничением физической двигательной активности крыс. Это открывает новые возможности для применения афобазола как сильного нейропротективного препарата для лечения инсульта.

Գրականություն

1. *Акопян В.П.* Участие системы ГАМК в адаптивной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. Экспер. и клин.фармакол., 2003, 66(3), с. 4-8.
2. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, с. 120-142.
3. *Акопян В.П., Баян Л.С., Аветисян Н.А.* Влияние гипокинезии на развитие тревожно-депрессивного состояния и на центральные ГАМК-А-рецепторные комплексы головного мозга крыс. Экспер. и клин.фармакол. 2006, 69(2), с.10-13.
4. *Баласанян М.Г.* Изучение роли системы оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 2003.
5. *Баян Л.С., Канаян А.С.* Изменение гемодинамики мозга, сердца, брыжейки при реадaptации после гипокинезии под влиянием даларгина и пирacetama. Мед.наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 1, с.14-19.
6. *Манукян А.А.* Система антиоксидантной защиты при поздней гипокинезии. Мед.наука Армении НАН РА, 2003, т. XLIII, 1, с.17-21.
7. *Мелконян К.В.* Нарушения сигнальной трансдукции и кооперативных липидных модификаций в коре головного мозга крыс при гипокинезии и под влиянием пирacetama. Мед.наука Армении НАН РА, 2005, т. XLV, 4, с.4-20.
8. *Мирзоян Р.С.* Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков. Экспер. и клин. фармакол., 2003, 66(2), с. 53-56.

9. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Савельев В.Л. и др. Производные меркаптобензимидазола, обладающие селективной анксиолитической активностью. Патент Российской Федерации №2061686. Бюл.изобретений, 1996, №16.
10. Соцкий О.П., Жамгарян Л.Г., Лорян И.Ж. Динамика изменений в содержании нейроактивных аминокислот в коре головного мозга крыс и ее сдвиги при парентеральном введении ГАМК в условиях экспериментальной гипокинезии. Сб. научных трудов, посвященный 75-летию ЕрГМУ, 2005, с. 155-158.
11. Степанян З.В. Влияние норадреналина, серотонина и дофамина на мозговой кровоток в условиях гипокинезии. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 2000.
12. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982, с. 17-25.
13. Alonso de Lecinan M., Diez-Tejedor E., Carceller F., Roda J.M. Cerebral ischemia: from animal studies to clinical practice: should the methods be reviewed? Cerebrovasc. Dis., 2001;11(1):20-30.
14. De Keyser, Sulter G., Luitern P.G. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we doing the right thing? Trends Neurosci., 1999, 22:535-540.
15. Demchuk A.M., Buchan A.M. Predictors of stroke outcome. Neurolog. Clin., 2000; 18:455-473.
16. Fergus A., Lee K.S. GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1997 Sep;17(9): 992-1003.
17. Green A.R., Cross A.J. Neuroprotective agents and cerebral ischemia. Academic Press, London, 1997.
18. Martin D.L., Olsen R.W. et al. GABA in the nervous system: the view at 50 years. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
19. Martinez-Vila E., Sieira P.I. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. Cerebrovasc. Dis., 2001;11(1): 60-70.
20. Meldrum B., Evans M., Griffiths T., Simon R. Ischemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. Br. J. Anaesth., 1985; 57:44-46.
21. Michaud C.M., Murray C.J., Bloom B.R. Burden of disease: implications for future research. JAMA, 2001;285:535-539.
22. Mirzoyan S.A., Hakopyan V.P. Influence of GABA on the cerebral blood flow and oxygen content. J. Pharm. and Toxic., 1967; 5:572.
23. Olsen R.W., Tobin A.J. Molecular biology of GABAA receptors. FASEB J., 1990; 4:1469-1480.
24. Schofield P.R., Darlison M.G., Fujita N. et al. Sequence and functional expression of the GABA-A receptor shows a ligand gated receptor superfamily. Nature, 1987; 328:221-227.
25. Seredenin S.B., Romanova G.A., Shakova F.M. Neuroprotective effect of afobazole on rats with bilateral local photothrombosis of vessels in the prefrontal cortex. Bull. Exp. Biol. Med., 2008; 145:207-209
26. Seredenin S.B., Voronin M.V. Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect. Experim. and Clin. Pharmacology, 2009 Jan-Feb;72(1):3-11.
27. Silkina I.V., Aleksandrin V.V., Gan'shina T.C. et al. Afobazole increases cerebral blood flow in rats with global brain ischemia. Experim. and Clin. Pharmacology, 2004; Sep-Oct;67(5):9-12.
28. Silkina I.V., Gan'shina T.C., Seredenin S.B., Mirzoian R.S. Gabaergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. Experim. and Clin. Pharmacology, 2005 Jan-Feb; 68(1):20-4.
29. Tamura A., Graham I.D., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1981; 1:53-60.
30. Topchyan H.V., Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G. Local ischemia of rat brain, caused by MCA occlusion. Experim. and Clin. Pharmacology, 1996; 59(5): 62-64
31. Wolf P.A., D'Agostino R.B. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 1998; 1:3-28.

УДК 577.15

Исследования механизма действия ультразвука и продуктов сонолиза на активность щелочной фосфатазы

**Л.П. Тер-Татевосян, В.О. Барсегян, Л.Н. Аракелян,
С.Г. Чаилян**

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

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, ультразвук, NO_2^- , NO_3^- , супероксиддисмутаза, цитохром С, цинк

Механизм действия физических факторов, таких как радиация, магнитное поле, давление, ультразвук, тесно связан с физико-химическими изменениями внутренней среды организма. Ультразвук (УЗ) вызывает микровибрацию, которая приводит к изменению функционального состояния клеток: повышается проницаемость клеточных мембран, изменяется кислотно-щелочное равновесие, усиливаются процессы диффузии и осмоса, происходят изменения во взаимоотношении субмикроскопических структур в клетке, а также способствует пространственной перестройке внутриклеточных молекулярных комплексов.

Имеющиеся в литературе сведения не дают четкого представления о механизме действия УЗ на щелочную фосфатазу (ЩФ) – фермента, занимающего важное место в метаболизме фосфорного обмена. ЩФ – металлопротеин, регулирующийся специфическими и неспецифическими активаторами и ингибиторами. Большая часть исследований, относительно данного фермента, проведена на гомогенатах, тканях и субклеточных фракциях [2-4, 6].

В то же время нет никаких данных, относительно механизма действия непрерывного УЗ средних интенсивностей на очищенную фосфатазу. В настоящей работе мы задались целью восполнить сведения о действии УЗ волн на ферментативную активность очищенной ЩФ и определить его регулируемую роль в структуре данной гидролазы.

Материал и методы

Опыты ставились на очищенном ферменте фирмы «Calbiochem», выделенном из слизистой оболочки тонких кишок телят. В 1 мл раствора

содержится 8,4 мг протеина, концентрация фермента $2 \cdot 10^{-7}$ М. Субстратом служил паранитрофенилфосфат бария в концентрации $2 \cdot 10^{-2}$ М (рН 10,5). Для определения активности ферментов были использованы спектрофотометрические методы [7]. В качестве действующего физического фактора использовался ультразвук частотой 880 кГц, интенсивностью 2-6 Вт/см² и длительностью воздействия 5-20 минут. Ультразвуковое воздействие проводили с использованием аппаратов типа УЗТ-1.01Ф. Озвучивание проводилось в специальной термостатированной кювете, изготовленной нами, где температура была постоянной (25°C). Данные на графиках приведены в процентах от нормы (P/P₀).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 показано действие разных интенсивностей УЗ на активность ЦФ, измерение которой производилось сразу после озвучивания фермента и после хранения его в течение 24 часов. Выявлено, что при максимальной интенсивности ингибирующее действие УЗ после озвучивания составляет 10%, а в последующие 24 часа достигает 70%.

С целью восстановления активности, сразу после озвучивания, фермент подвергали диализу против дистиллированной воды в течение суток при температуре 4°. Выяснилось, что диализ снимает ингибирующее действие УЗ (рис.2).

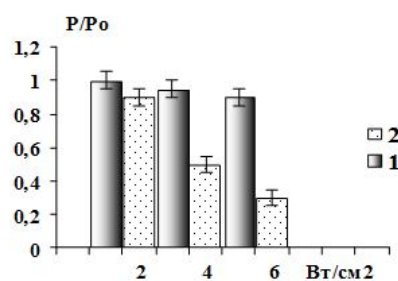


Рис. 1. Действие УЗ волн разных интенсивностей на активность ЦФ:
1 – свежий фермент,
2 – после хранения 24 часа

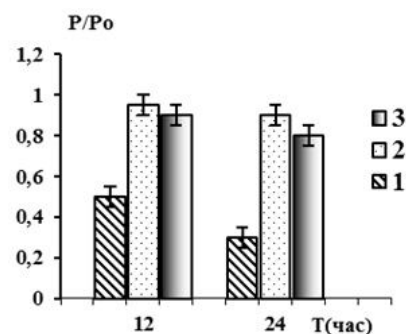


Рис. 2. Активность озвученной и неозвученной ЦФ после диализа:
1 – активность озвученного фермента после хранения 12 и 24 часов,
2 – активность фермента после диализа в течение 12 и 24 часов,
3 – активность озвученного фермента после диализа в течение 12 и 24 часов

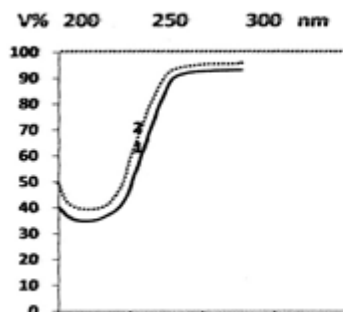


Рис. 3. Спектр пропускания дистиллированной воды после озвучивания и хранения в течение 24 часов: 1 – спектр пропускания воды сразу после озвучивания, 2 – спектр пропускания озвученной воды после хранения в течение 24 часов

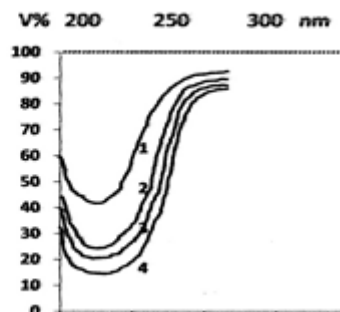


Рис. 4. Спектр пропускания NO_2^- , NO_3^- в зависимости от продолжительности озвучивания: 1 – после 5 мин, 2 – после 10 мин, 3 – после 15 мин, 4 – после 20 мин

Под действием ультразвуковых волн происходит сонолиз воды с образованием активных радикалов ($\text{H}^\bullet$, $\text{OH}^\bullet$, $\text{O}_2^\bullet$), при рекомбинации которых образуются молекулы H_2O_2 и NO_2^- , NO_3^- [5]. Приведен спектр пропускания воды сразу после озвучивания и после хранения в течение 24 часов (рис. 3).

Спектральным методом нами была определена концентрация NO_2^- , NO_3^- , которая при 10-минутном озвучивании в 10 мл дистиллированной воды составляла 10^{-6} М (рис. 4).

Учитывая это, в последующих экспериментах мы добавляли к ферменту озвученную воду и изучали динамику активности исследуемого белка. По последним литературным данным, в молекуле ЩФ имеется четыре металлосвязывающих участка, которые связаны с ионами цинка, из них одна пара стабилизирует четвертичную структуру фермента (структурная), другая, каталитическая, принимает участие либо в связывании субстрата с ферментом, либо в гидролизе субстрата [8]. При добавлении к ферменту активной воды с цинком (10^{-5} М) ингибирования ЩФ не наблюдается (рис. 5).

Нами ранее было показано, что цинк активного центра фермента блокируется SH-группами цистеина, но при добавлении эквивалентных количеств цинка и цистеина ингибирующее действие последнего снимается цинком [1]. При добавлении цистеина с активной водой ингибирование

фермента наблюдается в первые 12 часов хранения, при дальнейшем хранении активность ЩФ восстанавливается (рис.6).

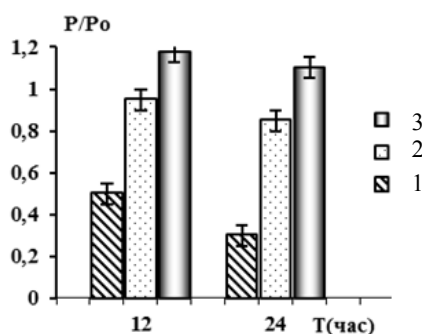


Рис. 5. Действие цинка и озвученной воды на активность ЩФ при хранении 12 и 24 часов:

1 – активность фермента с озвученной водой, 2 – активность фермента при добавлении цинка, 3 – активность фермента при добавлении цинка с озвученной водой

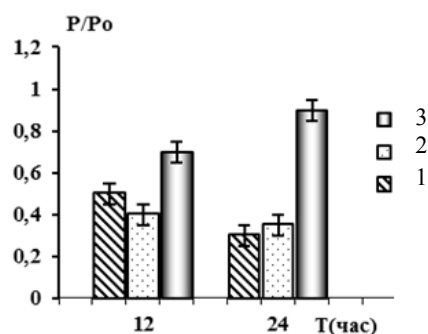


Рис. 6. Действие цистеина и озвученной воды на активность ЩФ:

1 – активность фермента с озвученной водой, 2 – активность фермента при добавлении цистеина, 3 – активность фермента при добавлении цистеина с озвученной водой

Так как при воздействии УЗ образуются супероксидные радикалы, которые могут быть причиной ингибирования активности фермента, то нами было испытано действие активной воды в присутствии супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1), для которой субстратом является супероксидный радикал. Данные рис. 7 показывают, что супероксиддисмутаза снимает ингибирующее действие активной воды, но не полностью.

Согласно литературным данным [9-13], в активной воде одним из образовавшихся конечных продуктов является перекись водорода. В наших опытах показано, что перекись водорода является ингибитором для ЩФ, но при комбинации с активной водой этот эффект уменьшается (рис.8).

Для выявления характера действия H_2O_2 и NO_2^- , NO_3^- на металлосодержащие ферменты мы испытали действие активной воды на цитохром С. Показано, что восстановленная форма белка в течение 30 минут переходит в окисленную, а при дальнейшем хранении (24ч) вновь восстанавливается (рис.9).

На основании полученных результатов можно построить несколько возможных схем действия продуктов, образовавшихся в воде под влиянием УЗ на ЩФ: а) фрагментация молекулы белка, б) конформационные изменения структуры белка. Так как не белок, а растворитель

подвергается прямому действию УЗ, то фрагментация молекулы фермента исключается.

По нашим наблюдениям незначительные конформационные изменения в молекуле белка ответственны в определенной мере за ингибирование фермента. В основном этот эффект связан с действием продуктов, которые рекомбинируются из активных радикалов, образовавшихся при сонолизе воды. Этот вывод подтверждается диализом фермента с активной водой, после которого ЦФ сохраняет активность. Вероятно, из среды выходят H_2O_2 и NO_2^- , NO_3^- , тем самым исключая возможность их непосредственного контакта с активным центром фермента.

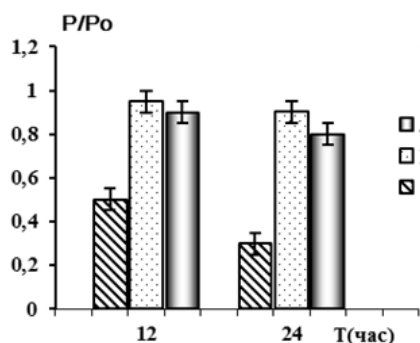


Рис. 7. Действие супероксиддисмутазы и озвученной воды на активность ЦФ при хранении 12 и 24 часов:

1 – активность фермента с озвученной водой, 2 – активность фермента при добавлении супероксиддисмутазы, 3 – активность фермента при добавлении супероксиддисмутазы с озвученной водой

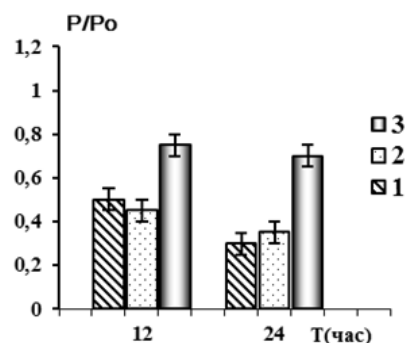


Рис. 8. Действие перекиси водорода и озвученной воды на активность ЦФ:

1 – активность фермента с озвученной водой, 2 – активность фермента при добавлении перекиси водорода, 3 – активность фермента при добавлении перекиси водорода с озвученной водой

Процесс полного ингибирования фермента под действием активной воды осуществляется в течение 24 часов, в то время как ингибирование под действием цистеина происходит всего лишь за несколько минут.

Связывание цистеина с цинком активного центра происходит значительно быстрее, чем с NO_2^- , NO_3^- . Это наблюдается в начальной стадии ингибирования фермента и при дальнейшем его активировании, сопровождающемся окислением уже связанных SH-групп с цинком активного центра.

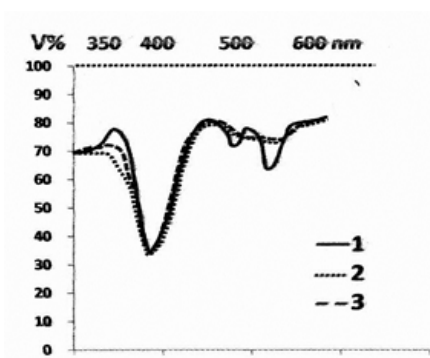


Рис. 9. Действие озвученной воды на цитохром С:

1 – спектр пропускания цитохрома С, 2 – спектр пропускания цитохрома С при добавлении озвученной воды, 3 – спектр пропускания цитохрома С при хранении в течение 24 часов после добавления озвученной воды

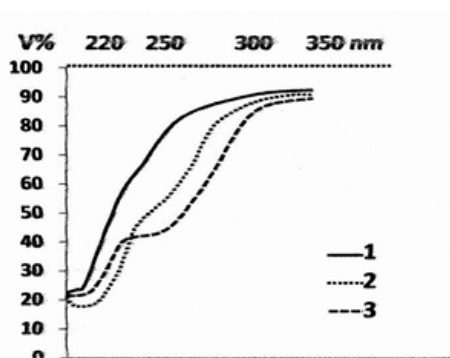


Рис.10. Изменение спектра пропускания цистеина под действием озвученной воды:

1 – спектр пропускания цистеина, 2 – спектр пропускания цистина, 3 – спектр пропускания цистеина с озвученной водой при хранении в течение 24 часов

В подтверждение этих предположений приведены спектры пропускания по переходу цистеина в цистин при хранении (рис. 10). При добавлении же цинка ингибирующее действие активной воды полностью снимается, так как концентрация металла в растворе увеличивается и не дает возможности NO_2^- и NO_3^- связаться с цинком, играющим роль кофактора. Предполагается, что ингибирование ЩФ связано с образованием в активной воде перекиси водорода, однако при увеличении концентрации ее в среде, наоборот, наблюдается повышение активности фермента, что связано с уменьшением образования NO_2^- и NO_3^- .

Таким образом, активность ЩФ можно регулировать, меняя интенсивность УЗ и концентрации регуляторов ферментативной активности, действие которых приводит к образованию в воде разных концентраций NO_2^- , NO_3^- .

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что механизм действия УЗ средних интенсивностей связан с образованием активных радикалов, способных инициировать как восстановительные, так и окислительные процессы, в зависимости от растворенных газов и химических соединений в кавитационных полостях.

Продукты сонолиза воды, образующиеся под действием УЗ, блокируют цинк активного центра ЩФ, тем самым затрудняя нуклеофильную атаку гидроксильной группы серина на фосфор.

Поступила 01.07.13

Ուլտրաձայնի ներգործությունից առաջացած նյութերի ազդեցության մեխանիզմը հիմնային ֆոսֆատազի ակտիվության վրա

Լ.Պ.Տեր-Թադևոսյան, Վ.Հ.Բարսեղյան, Լ.Ն.Առաքելյան, Ս.Գ.Շաիլյան

Ուլտրաձայնի ազդեցության ներքո ջրում առաջացած մի շարք միացություններ՝ NO_2^- , NO_3^- , H_2O_2 , փոխազդելով ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի ցինկի հետ, ընկճում են նրա ակտիվությունը:

Պարզվել է, որ հիմնային ֆոսֆատազի ակտիվությունը կարելի է փոփոխել, փոփոխելով ուլտրաձայնի ինտենսիվությունը, ճառագայթման ժամանակը, ինչպես նաև ճառագայթումից առաջ ջուրը հազեցնելով տարբեր կոնցենտրացիաների ակտիվատորներով և ինհիբիտորներով:

Mechanism of action of disintegration products formed by ultrasound treatment on the activity of alkaline phosphatase

L. P. Ter-Tatevosyan, V. H. Barseghyan, L. N. Arakelyan, S. G. Chailyan

It has been shown that the activity of purified alkaline phosphatase depends on the changes of ultrasound treatment intensity and the concentration of this enzyme regulators. It is accompanied by formation of different quantities of NO_2^- and NO_3^- , H_2O_2 . These compounds in combination with ultrasound treatment block zinc of the enzyme active centre and inhibit the action of hydroxyl group of serine on phosphorus.

Литература

1. Адуниц Г.Т., Саркисян Л.В. Участие некоторых факторов в регуляции активности щелочной фосфатазы. Биол. журн. Армении, 1973, 2, с.26.
2. Акопян В.Б., Еришов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами (Ультразвук в медицине), М., 2006.
3. Барсегян В.О., Адуниц Г. Т., Сарвазян А.П. Влияние модулированного ультразвука на активность щелочной фосфатазы. Уч. зап. Ер. гос. ун-та, 1976, 1, с.84.
4. Пашовкин Т.Н., Глазунов А.Л., Коломыцева М.П. Влияние амплитудно-модулированного ультразвука на активность ферментов крови. Институт биофизики клетки РАН, Пушкино, 1999.
5. Полоцкий И.Г. Определение H_2O_2 , и NO_2^- , NO_3^- в воде, экспонированной в ультразвуковом поле. Жур.орг.химии, 1947, 17,2, с.649.

6. *Шепелева И.С., Топоров Ю.А., Топорова С.М.* III выездная сессия. Секция «Физические и технические основы применения ультразвука в медицине и физиологии», Пушино, 1976.
7. *Шлыгин Г.К., Михлин С.Я.* Простая методика определения фосфатазы в плазме крови. *Вопр. мед. химии*, 1955, 1, с. 461.
8. *Anderson R.A., Bosron W.F., Kennedy F.S., Vallee B.L.* *Proc.Nat.Acad.Sci. USA*, 1975,72, 8, p.2989.
9. *Aubar M., Pecht J.* *Phys. Chem.*, 1969, 68, p.352.
10. *Del Duca M., Jeager E., Hovorkci F.* 1. *Acoust Soc. Amer.*, 1958, 30, p.301.
11. *Griffing V., Fitzgerald M. B., Siliivan J.* Chemical effects of ultrasonics. *J. Chem. Phys.*, 1956,25,p.926.
12. *Pospisilova J.J.* *Naturforsch*, 1966, 21 B, p.1230,.
13. *Weissber A.J.* *Acoust. Soc. Amer.*, 1960,32, p.283.

УДК 612.57

Влияние глицина на терморегуляторные механизмы у крыс до, при и после стресса

**Р.А.Арутюнян¹, Х.О.Нагапетян¹, К. В. Симонян¹,
А. В. Симонян²**

¹ *Институт физиологии им. акад. Л.А.Орбели НАН РА*

² *Норапатская средняя школа ГНТО Армавирского марза РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: глицин, терморегуляция, температурный гомеостаз, стресс

В настоящее время роль различных аминокислот в регуляции температурного гомеостаза организма изучена недостаточно.

Одним из заменимых аминокислот является глицин (аминоуксусная кислота), обладающий многими регулирующими эффектами. Доказано, что он принимает участие в регуляции обмена веществ, нормализации и активизации процессов торможения в ЦНС, уменьшении вегетососудистых расстройств, блокировании адренорецепторов организма, оказывает улучшающее влияние на память человека [1,2], ингибировании окислительных и окислительных процессов в мотонейронах спинного мозга [4], оказывает противосудорожное действие [5], является термогенной аминокислотой [6,7].

Что касается роли глицина в регуляции температурного гомеостаза организма в норме и при стрессе, то этот вопрос не изучен. В связи с этим в данной работе приводятся результаты, посвященные изучению влияния глицина (Г) на активность сократительной и несократительной терморегуляции, а также теплообразование и теплоотдачу в норме, на фоне стресса и после него.

Материал и методы

Эксперименты проводились в трех сериях на 9 бодрствующих белых крысах-самцах со средней массой 300 г. В первой серии экспериментов в течение 30 минут после фиксации животных проводилось термографирование исходных показателей – температура ободочной кишки, скелетных мышц и подкожных артериальных сосудов, а также определялись теплообразование в организме и теплоотдача из организма радиа-

ционно-конвекционным путем. Во второй серии экспериментов животные в течение 30 минут подвергались воздействию эмоционально-звукового стресса (ЭЗС) и проводилось термографирование вышеуказанных терморегуляторных показателей, а также определялись теплообразование в организме и теплоотдача из организма. В третьей серии экспериментов указанные терморегуляторные показатели изучали через 30 минут после воздействия стрессогенного фактора.

Каждый эксперимент проводили на 3 крысах – 2 опытных, получавших для питья раствор глицина из расчета 10 мг на крысу, и одной контрольной, получавшей для питья обычную воду.

Для определения активности мышечного сократительного термогенеза с точностью 0,01°C рабочие “спаи” медно-константановых термопар, с помощью инъекционной иглы, вводились в мякоть бедренных мышц на глубину 1,5-2 см, а для регистрации несократительного термогенеза термопары вводились в ободочную кишку на глубину 5-6 см.

Температуру периферических артериальных сосудов, как показателя радиационно-конвекционной теплоотдачи физической терморегуляции, измеряли с поверхности хвостовой артерии с точностью 0,1°C.

Термографирование проводили 12-канальным самопишущим потенциометром типа ЭПП-09-МЗ, который подключали к выходу фотоэлектрического усилителя марки Ф-112 с чувствительностью 0,01 °C.

Теплоотдачу определяли по формуле, предложенной К.П.Ивановым [2],

$$H_{rk} = M \cdot C \cdot (T_{я} - T_{к}),$$

где H_{rk} – показатель радиационно-конвекционной теплоотдачи в калориях на 100 г массы животного, M – масса крови, равная 7,3% от массы тела крыс, C – удельная теплоемкость крови, равная 0,93 кал/г °C, $T_{я}$ и $T_{к}$ – соответственно температура ядра (ободочной кишки) и периферических сосудов.

Теплообразование в кал/100 г массы животного определяли по формуле [3]

$$Q = T \cdot C \cdot \Delta t,$$

где T – масса животного, C – удельная теплоемкость тела, равная 0,83 кал/г, Δt – средняя температура организма.

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов первой серии, приведенные в таблице, показывают, что у контрольных крыс, получавших для питья обычную (питьевую) воду, средняя температура ободочной кишки составляет 36,80°C, скелетных мышц – 35,89°C, артериальных сосудов – 27,38°C, теплоотдача и теплосодержание составляли 6,39 и 3054 кал./100 г массы соответственно.

Таблица

Влияние глицина на терморегуляторные механизмы у крыс до, при и после стресса

Показатели	Исходные данные			Во время стресса			Через 30 мин после стресса		
	на фоне обычной воды	на фоне глицина	разница	на фоне обычной воды	на фоне глицина	разница	на фоне обычной воды	на фоне глицина	разница
Темп. (°C) желудочно-кишечного тракта	36,80	36,41	$\Delta t -0,39$	36,55	36,26	$\Delta t -0,29$	36,86	36,14	$\Delta t -0,72$
Темп. (°C) скелетных мышц	35,89	34,88	$\Delta t -1,01$	35,71	34,60	$\Delta t -1,11$	35,68	34,05	$\Delta t -1,63$
Темп. (°C) артериальных сосудов кожи	27,38	27,04	$\Delta t -0,34$	26,82	27,21	$\Delta t +0,39$	26,30	26,31	$\Delta t +0,01$
Радиационно-конвекционная теплоотдача (кал/100г)	63,9	64,0	$\Delta Q +0,1$	66,0	61,4	$\Delta Q -4,6$	68,03	67,0	$\Delta Q -1,03$
Теплообразование (кал/100г)	3054	2870	$\Delta Q -184$	3033	3009	$\Delta Q -24$	2900	3000	$\Delta Q +100$

У крыс, получавших раствор глицина, наблюдается гипотермический эффект и исходная температура ободочной кишки составляла 36,41°C или на 0,39°C ниже аналогичного показателя контрольных крыс. Температура скелетных мышц составляла 34,88°C или ниже от исходного уровня на 1,01°C, температура артериальных сосудов составляла 27,04°C или ниже от контрольного уровня на 0,34°C.

Что касается проявления радиационно-конвекционной теплоотдачи, то она, как и у крыс, получавших раствор глицина, составляла 64,0 кал/100г или ΔQ составляла +0,1, а теплообразование у этой же группы крыс оказалось ниже на 184 кал/100 г массы тела и оно составляло 2870 кал/100г.

Изучение особенностей терморегуляторных показателей у контрольных и опытных крыс в период действия стрессогенного фактора показало, что глицин снижает стрессогенные проявления в организме, понижает температуру как в скелетных мышцах в пределах 1,11 °C, так и в висцеральных органах в пределах 0,29°C, а теплоотдача и теплосодержание снижались соответственно в пределах 4,6 кал/100г или от 66,0 до 61,4 кал/100г и 24,0 кал/100г или от 3033 до 3009 кал/100г массы тела.

Что касается изменения механизмов сосудистой терморегуляторной реакции, то в период воздействия стресса глицин активизирует бета-адре-

норецепторы, вызывая вазодилатацию и повышение температуры артериальных сосудов в пределах $0,39^{\circ}\text{C}$ или от $26,82$ до $27,21^{\circ}\text{C}$.

Результаты экспериментов третьей серии крыс (получавших также воздействие стрессора) показали, что глицин продолжает ограничивать воздействие стрессора и углублять гипотермию как в соматических, так и в висцеральных органах. Из данных таблицы видно, что через 30 мин после воздействия стрессогенного фактора температура желудочно-кишечного тракта у крыс, получавших глицин, по сравнению с контрольными, снижается в пределах $0,72^{\circ}\text{C}$ или от $36,86$ до $36,14^{\circ}\text{C}$. Температура скелетных мышц снижается в пределах $1,63$ или от $35,68$ до $34,05^{\circ}\text{C}$. Сосудорасширяющий эффект глицина ослабляется, в результате чего температура периферических артериальных сосудов повышается всего на $0,01^{\circ}\text{C}$ или от $26,30$ до $36,31^{\circ}\text{C}$.

Изучение радиационно-конвекционной теплоотдачи показало, что она через 30 мин после прекращения воздействия стрессора уменьшалась в пределах $1,03$ кал/100 г или от $68,03$ до $67,0$ кал/100г, а теплопродукция повышалась в пределах 100 кал/100 г или от 2900 до 3000 кал/100 г массы животного.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что глицин, действуя на температурный гомеостаз организма, вызывает гипотермический эффект, действуя как на химические, так и физические механизмы терморегуляции. Химические механизмы терморегуляции глицином осуществляются через сократительный и несократительный термогенез в организме и снижение окислительно-восстановительных процессов в миофибриллах скелетных мышц и в клетках висцеральных органов. Физические механизмы терморегуляторной функции глицина осуществляются через бета-адренорецепторы периферических кожных артериальных сосудов и уменьшение радиационно-конвекционной теплоотдачи.

Поступила 24.10.12

**Գլիցինի ազդեցությունն առնետների օրգանիզմի
ջերմակարգավորման մեխանիզմների վրա նորմայում, սթրեսի
ընթացքում և սթրեսից հետո**

**Ռ.Ա.Հարությունյան, Խ.Հ.Նահապետյան, Կ.Վ.Սիմոնյան,
Ա.Վ.Սիմոնյան**

Պարզվել է, որ գլիցինը հարուցում է հիպոթերմիկ ազդեցություն, ազդում է օրգանիզմի ջերմակարգավորման ինչպես քիմիական, այնպես էլ ֆիզիկական մեխանիզմների վրա: Գլիցինի ջերմակարգավոր-

ման քիմիական մեխանիզմները կատարվում են օրգանիզմի կծկողական և ոչ կծկողական ջերմազոյացման միջոցով՝ իջեցնելով մարմնական և ընդերային օրգաններում ընթացող օքսիդավերականգնման ռեակցիաների ինտենսիվությունը, իսկ գլիցինի ջերմակարգավորման ֆիզիկական մեխանիզմն իրականացվում է զարկերակային արյունատար անոթների բետա-ադրենալնկալիչների միջոցով:

The influence of glycine on thermoregulatory mechanisms of organism of rats before, during and after stress

R.A.Arutjunyan, Kh.H.Nahapetyan, K.V.Simonyan, A.V.Simonyan

It has been shown that glycine evokes the hypothermal effect and participates in regulation of organisms temperature homeostasis, acting both on clinical and physical thermoregulatory mechanisms. The chemical thermoregulation by glycine takes place via contractile and noncontractile thermogenesis in organism and by decrease of oxidative-restorative processes in somatic and visceral organs. The physical mechanisms of thermoregulatory reactions realizes through the adrenoreceptors of arterial vessels.

Литература

1. Воронина Т.А., Середман С.Б. Неотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспер. и клин. фармакология, 1998, т. 14, с. 3-9.
2. Иванов К.П. Биоэнергетика и температурный гомеостаз человека. Л., 1982.
3. Майстрах Е.В. Физиология терморегуляции. Л., 1984.
4. Раевский К.С., Романова Г.А., Кудрин В.С. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффекты пирacetамa и глицина. Бюл. exper. биол. и мед., 1997, т.123 (4), с. 370-373.
5. Glyn J. K., Lipton J. M. Comparison of the effects of central administration of serine and glycine on body temperature of the rabbit. Brain Res. Bull., 1980, 5 (6), p. 661-665.
6. Vamvakides A. Effect of glycine linoleamide on thermoregulation in mice and rats. Agressologie Feb., 1986, 217, p. 127-129.
7. Sakaue M., Kido J., Homma T. Nutrient-induced thermogenesis (Nit) following amine acid infusion. Clin.Nutr., 1994, Apr. 13 (2), p.116-122.

УДК 612.83+616-092.4/9

Морфогистохимическое изучение изменений в структурах мозга у паратиреопривных крыс

К.А. Аветисян

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

Ключевые слова: паратиреоидэктомия, активность кислой фосфатазы, кора мозга, гиппокамп, амигдала, ядро Мейнерта

Как известно, Ca^{2+} выступает в роли универсального сигнала, ответственного за контроль и регуляцию широкого спектра функций нейрона, включая рост отростков, синаптогенез, синаптическую передачу, пластичность и выживаемость, а их дисрегуляция приводит к развитию синаптической дисфункции, нарушению пластичности, развитию нейропатологий и дегенеративных заболеваний. Известно далее, что нейрональная активность сопровождается повышением концентрации цитозольного Ca^{2+} , связываемого с кальмодулином в качестве вторичного мессенджера, опосредующего физиологические реакции нейронов, в ответ на химическую и электрическую стимуляцию [7]. Открытие способности Ca^{2+} работать в качестве и внешнего лиганда продемонстрировало, что Ca^{2+} является и важным экстраклеточным первичным мессенджером [3]. Хотя взаимосвязь между входом Ca^{2+} и выбросом медиатора сложная и комплексная, тем не менее понижение входа Ca^{2+} приводит к нарушению выброса медиатора, следовательно и нормального функционирования нейронов. В свою очередь, на примере гиппокампа показано, что низкий уровень Ca^{2+} в сочетании с высоким K^+ содействует генерации стойкой, длительной эпилептиформной спайковой активности [5].

Паратиреоидный гормон (ПТГ), основной специфический регулятор кальций-фосфорного метаболизма в организме, поддерживает стабильный уровень экстраклеточного Ca^{2+} , путем стимуляции его реабсорбции в почках, всасывания в кишечнике, высвобождения из костей. Следовательно, ПТГ балансирует уровень экстраклеточного Ca^{2+} , через отрицательную обратную связь [3]. Кроме того, известно модулирующее действие ПТГ на функции нейронов, посредством регуляции уровня внутриклеточного Ca^{2+} , cAMP, cGMP. ПТГ прямо или опосредованно принимает участие в активировании аденилат циклазы и синтезе cAMP, проницаемости клеточных мембран, электрогенезе нервной, мышечной и железистой тканей, синаптической передаче, механизме мышечного сокращения [6].

Еще в 1984 г. исследованиями проф. Д.Н. Худавердяна [2] было установлено, что причиной паратиреопривных двигательных расстройств являются нарушения, возникающие в деятельности различных отделов ЦНС, имеющих отношение к контролю и запуску моторных реакций, причем решающим звеном являются патологические процессы на уровне спинного мозга (СМ), где наряду с повышением возбудимости имеет место ослабление фактически всех видов сегментарного торможения.

Таким образом, следует признать крайне важным, дальнейшее исследование роли нарушенного Ca^{2+} гомеостаза, а также ПТГ в клеточных механизмах формирования выявленных системных нарушений при тетании. В настоящей работе предпринято изучение влияния отсутствия околотитовидных желез на морфогистохимические изменения в структурах мозга в условиях паратиреоидэктомии у крыс.

Материал и методы

Эксперименты проводили на интактных ($n=5$) и подвергнутых хирургическому удалению паращитовидной железы (ПЩЖ) ($n=12$) крысах-самцах Альбино ($250\pm 30\text{г}$) под контролем уровня Ca^{2+} и P в крови. Все процедуры совершали согласно “Правилам по уходу за лабораторными животными” (НИН публикация за № 85-23, пересмотренная в 1985 г.). Использовали метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы (КФ). Указанный метод, разработанный [1] на базе метода Гомори, позволяет в определенной степени и в рамках поставленных задач и возможностей судить о морфогистохимических изменениях в мозгу. Кусочки мозга фиксировались в 5% нейтральном формалине, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере pH 7.4 в соотношении 1:9 и содержащей 0.3% CaCl_2 и 15% сахарозы. Для лучшей стабилизации фосфора и в целях предотвращения аутолиза фиксация производилась при 4°C в течение 48 часов. Из кусочков мозга готовились замороженные срезы толщиной 40–50 мкм, промывались в дистиллированной воде и переносились в инкубационную смесь для избирательного выявления нервных клеток: 20 мл 0,38% раствора уксуснокислого свинца, 5 мл 1М ацетатного буфера pH 5.6, 5 мл 2% раствора β -глицерофосфата натрия. Инкубацию проводили в термостате при 37°C от 1 до 3 часов. Затем следовали промывка срезов в дистиллированной воде, проявка в растворе сульфата натрия и, после повторной промывки, заключение в бальзам с последующим описанием препаратов.

Результаты и обсуждение

По сравнению с нормой в пирамидном слое коры больших полушарий мозга (рис. 1 А) у паратиреоидэктомизированных крыс выявляется

набухание ядер клеток, отсутствует реакция отростков (рис.1 Б), а в полиморфном слое коры мозга – изменение формы и размеров клеток (рис. 1 В).

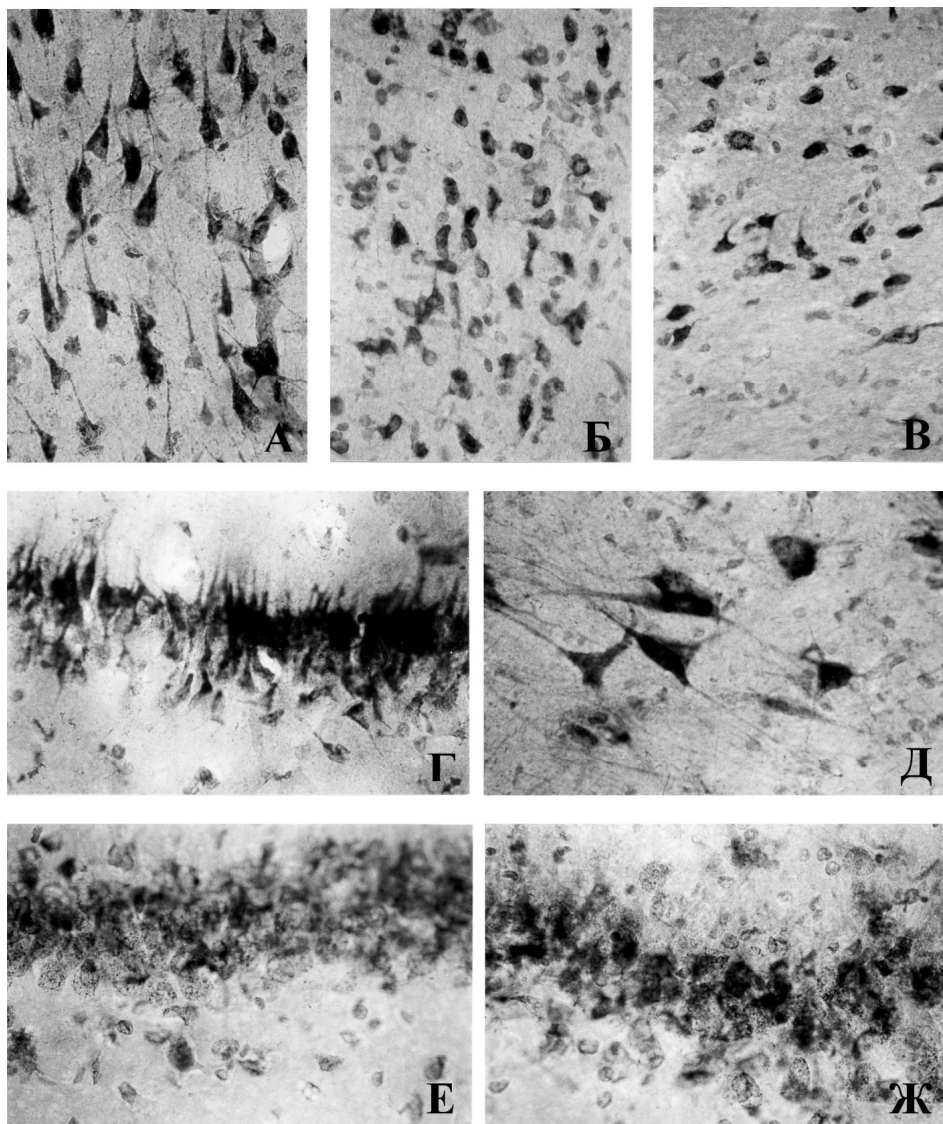


Рис. 1. А – пирамидный слой коры больших полушарий мозга интактной крысы; Б – пирамидный (набухание ядер клеток, отсутствие реакции отростков) и В – полиморфный слой коры мозга крыс в условиях удаления паращитовидных желез (изменение формы и размеров клеток); Г – нейроны СА1 слоя и Д – крупные пирамидные клетки гиппокампа интактной крысы (нейроны выявляются с длинными отростками); Е – СА3 и Ж – СА1 слой гиппокампа крыс в условиях удаления паращитовидных желез (округление тел нейронов с явлениями центрального хроматолиза). Гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: ок.10; об. 60 (Г); 400 (А-Б, Д-Ж)

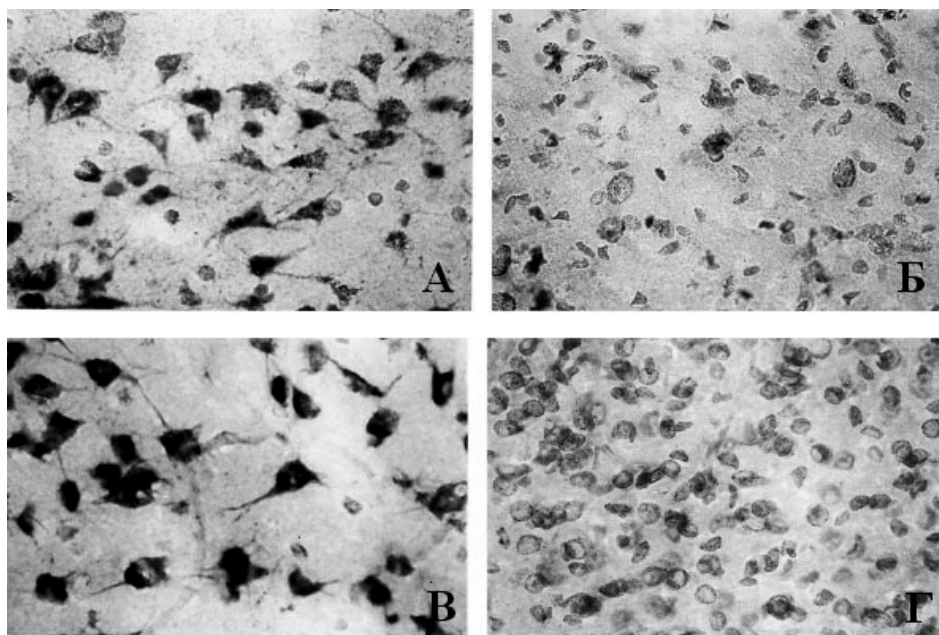


Рис. 2. А – ядро Мейнерта мозга интактной крысы и Б – в условиях удаления паращитовидных желез (центральный хроматолиз); В – нейроны миндалевидного тела мозга интактной крысы и Г – в условиях удаления паращитовидных желез (центральный хроматолиз). Гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: 160 (Г); 400 (А-В)

Нейроны СА1 слоя (рис. 1 Г) и крупные пирамидные клетки гиппокампа интактной крысы выявляются с длинными отростками (рис. 1 Д). В СА3 (рис. 1 Е) и СА1 (рис. 1 Ж) слоях гиппокампа в условиях удаления ПЩЖ наблюдается округление тел нейронов с явлениями центрального хроматолиза.

По сравнению с нормой (рис. 2 А), в условиях паратиреоидэктомии (ПТЭ) показан центральный хроматолиз в ядре Мейнерта (рис. 2 Б), а также в амигдале, по сравнению с нормой (рис. 2 В и Г соответственно).

В горизонтальных срезах поясничного отдела спинного мозга в норме (рис. 3 А, Б) мотонейроны выявляются с длинными отростками, а осадок фосфата свинца в виде гранул распределен в цитоплазме и отростках, причем наиболее интенсивно окрашивается цитоплазма вокруг ядра. В условиях ПТЭ обнаружены отсутствие реакции отростков (рис. 3 В-Е), наличие мотонейронов, схожих с таковыми интактных крыс (рис. 3 В, Д), и пикноморфные нейроны (рис. 3 Г, Е). К тому же в данном отделе СМ встречаются как нейроны, схожие с таковыми интактных крыс, хотя без выявления отростков (рис. 3 В, Д; рис. 4 Г), так и пикноморфные клетки, что присуще тяжелой форме поражения (рис. 3 Г, Е; рис. 4 В).

На фронтальных срезах вблизи конского хвоста в условиях ПТЭ наблюдается активация микроглии, проявляющаяся в фагоцитарном поведении с целью удаления нейронального мусора от погибших нейронов, и обнаружено скопление ядер глиальных клеток (формированные микроглиальные узелки – нодули) вокруг дегенерированных мотонейронов, состоящее из микроглиальных фагоцитов (рис. 4 А-Б, стрелки). Микроглия трансформируется в макрофаги мозга, которые способны разрушить повреждённые клетки, патогены, клеточный мусор и присутствующие антигены, чтобы активировать Т-клетки, путешествующие через нервную систему [8]. Вероятно, реактивные глиоциты, меняя клеточную морфологию, предохраняют интактную ткань от инфекции. На фронтальных срезах поясничного отдела спинного мозга (рис. 4 В-Е) – дегенерированные интернейроны (рис. 4 В), интернейроны, схожие с таковыми интактных крыс (рис. 4 Г), и группы мотонейронов, у которых наблюдается тенденция к контактированию друг с другом посредством отростков (рис. 4 Д, стрелки).

На рис. 4 Е показан фрагмент Д. На фронтальных срезах поясничного отдела СМ после ПТЭ показана реакция расширенных сосудов микроциркуляторного русла, в белом веществе видны мигрирующие деформированные нервные клетки (стрелки) (рис. 5 А-В, с). Вокруг центрального канала (к) показано скопление пикноморфных дегенерированных клеток (рис. 5 Г, прямоугольник).

Представляют интерес результаты исследований последних лет в области гипопаратиреоза и связанных с ним патологических сдвигов в нервной, мышечной и костной системах. Как было отмечено выше, термин гипопаратиреоз отражает группу заболеваний, в которых уровни экстраклеточного Ca^{2+} не могут быть поддержаны в пределах нормы из-за относительного или абсолютного дефицита ПТГ, что ведет к гипокальцемии и гиперфосфатемии, результирующего преимущественно в нервно-мышечную дисфункцию. Представляют интерес последние данные по изучению роли идиопатического гипопаратиреоидизма в миопатии и ее патогенеза гистологическим методом. В целом, пациенты с идиопатической гипокальцемией имели некоторые неспецифические гистологические изменения в скелетных мышцах, обратные взаимоотношения между сниженным уровнем плазменного Ca^{2+} и повышенным уровнем плазменных мышечных энзимов, которые были отнесены к гипокальцемии. К тому же тяжесть изменений в мышцах относили не только к ее степени, но и длительности гипокальцемии [4]. Далее было обнаружено, что хроническая гипокальцемия может причинить ЭЭГ изменения и имитировать миокардиальный инфаркт. Вокруг центрального канала (к) показано скопление пикноморфных дегенерированных клеток (рис. 5 Г, прямоугольник).

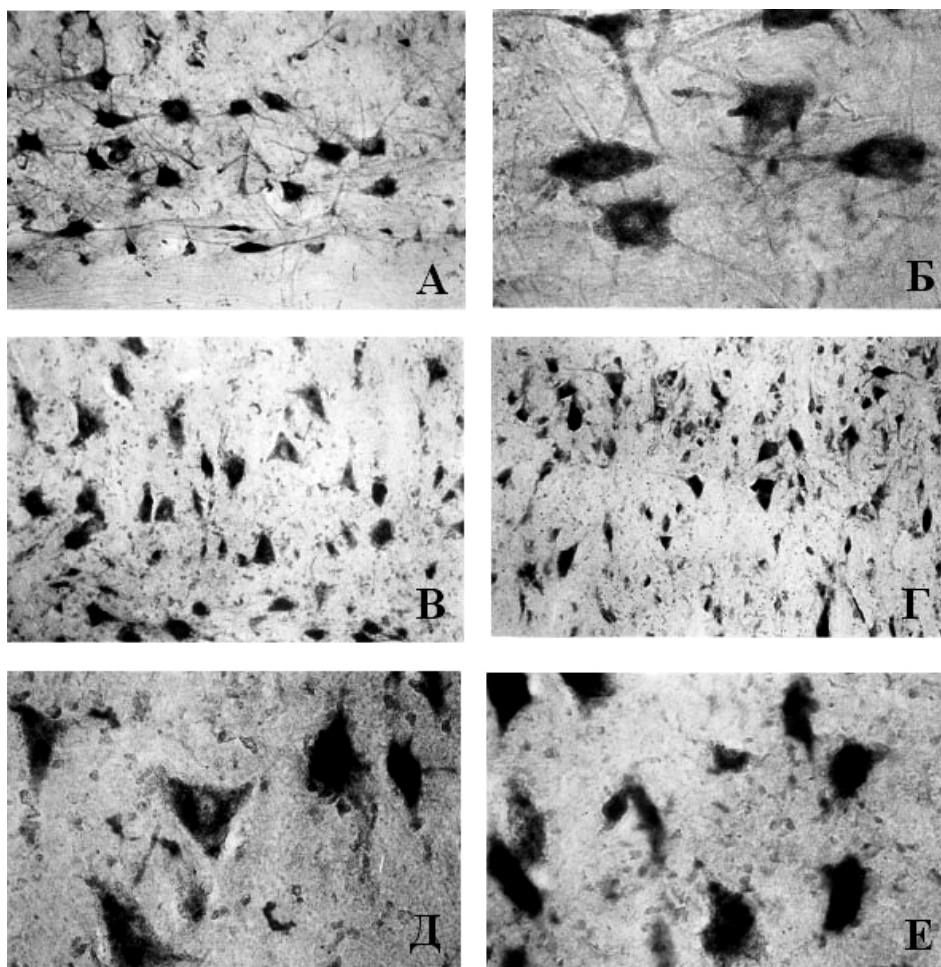


Рис. 3. Горизонтальные срезы поясничного отдела спинного мозга. А, Б – intactной крысы (мотонейроны выявляются с длинными отростками, а осадок фосфата свинца в виде гранул распределен в цитоплазме и отростках, причем наиболее интенсивно окрашивается цитоплазма вокруг ядра) и В-Е – в условиях удаления паращитовидных желез (отсутствие реакции отростков, В, Д – мотонейроны, схожие с таковыми intactных крыс; Г, Е – пикноморфные нейроны). Гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: 160 (А, В, Г); 400 (Б, Д, Е)

Ранее в морфогистохимических и электронномикроскопических исследованиях Д.Н. Худавердяна [2] были получены аналогичные изменения в межпозвоночных узлах и переднем роге СМ у кошек. Согласно морфогистохимическому анализу, в больших и средних нейронах межпозвоночных узлов были выявлены явления центрального хроматолиза, периферическое распределение ядра, набухание, сморщивание и сателлитоз. Было показано преобладание нейронов с тотальным и краевым

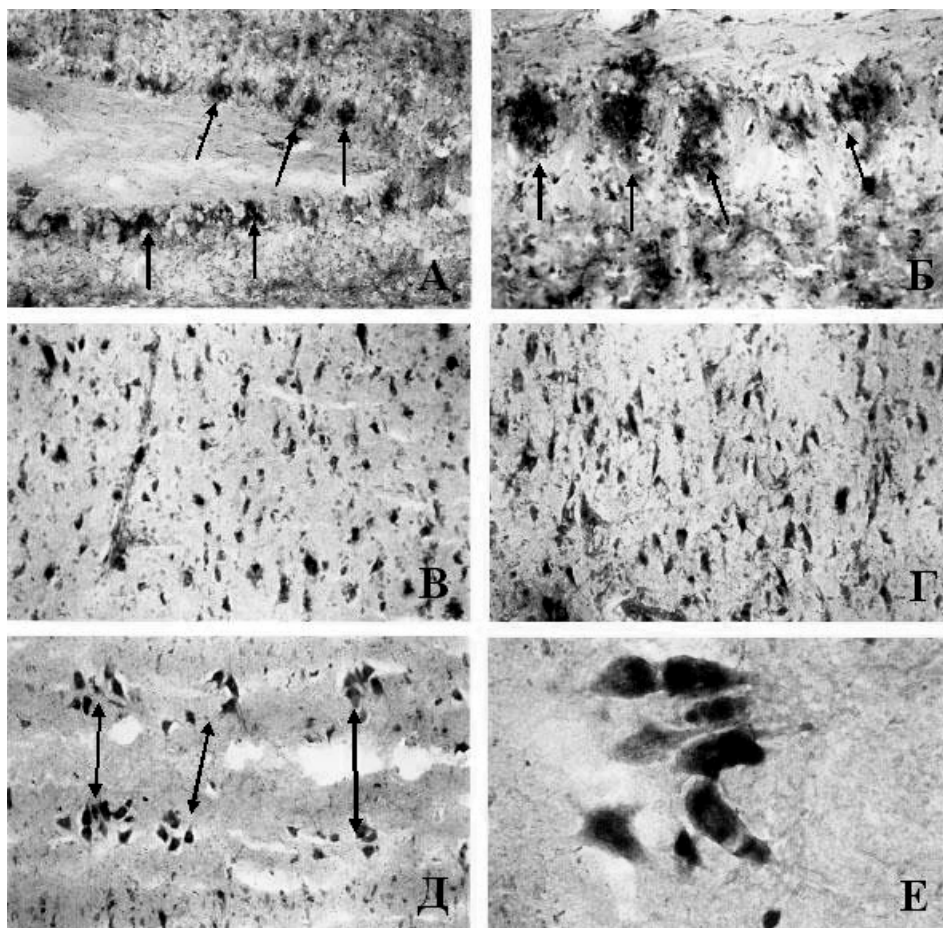


Рис. 4. Фронтальные срезы спинного мозга крыс вблизи конского хвоста в условиях удаления паращитовидной железы. А-Б – скопление ядер глиальных клеток (нодули) вокруг дегенерированных мотонейронов (стрелки); В-Е – фронтальные срезы поясничного отдела спинного мозга; В – дегенерированные интернейроны; Г – интернейроны, схожие с таковыми интактных крыс; Д – группы мотонейронов, у которых наблюдается тенденция к контактированию друг с другом посредством отростков (стрелки); Е – фрагмент Д. Гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} - зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: 63 (А); 100 (Д); 160 (Б, В, Г); 400 (Е)

хроматолизом, эктопией ядра и ядрышка. Причем набухание, краевой хроматолиз, сморщивание и сателлитоз чаще проявлялись в больших нейронах, а в средних – центральный хроматолиз, периферическое расположение ядра и гиперхроматоз. Далее, при легкой степени тетании в межпозвоночных узлах имели место преобладание центрального хроматолиза и периферическое распределение ядра, при тяжелой степени тетании – нарастание дистрофических и деструктивных процессов – увеличение

количества клеток с тотальным и краевым хроматолизом, сморщиванием и сателлитозом. В мото- и интернейронах передних рогов СМ при легкой тетании выявлялись единичные гипертрофированные мотонейроны с крупным овальным ядром и цитоплазмой, богатой РНК и аминокруппами, свидетельствующие о повышенном функциональном состоянии. При тяжелой тетании в крупных и мелких нейронах передних рогов СМ преобладали гипертрофированные, гиперимпрегнированные клеточные элементы с высоким содержанием рибонуклеотидов в цитоплазме и ядрышках.

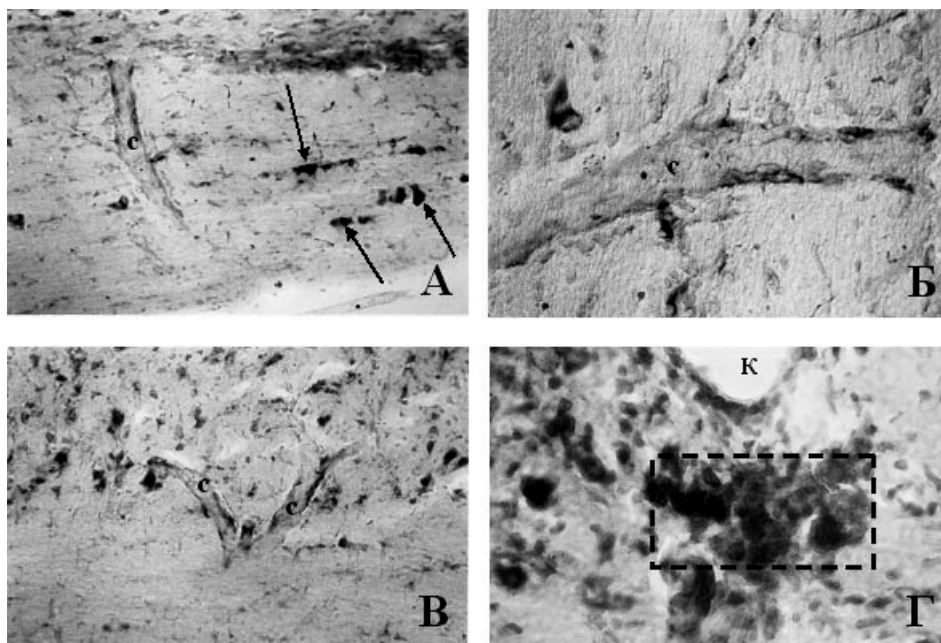


Рис. 5. А-В – фронтальные срезы поясничного отдела спинного мозга крыс в условиях удаления парашитовидных желез. Показана реакция расширенных сосудов микроциркуляторного русла (с), в белом веществе видны мигрирующие деформированные нервные клетки (стрелки); Г – фронтальные срезы спинного мозга. Вокруг центрального канала (к) показано скопление пикноморфных дегенерированных клеток (прямоугольник). Гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} - зависимой кислой фосфатазы. Увеличение: 160 (А, В); 400 (Б, Г)

К тому же, в крупных клетках чаще выявлялись набухание, сморщивание и нейронофагия, а также явления дистрофии и деструкции в отростках в виде четко видных утолщений, фрагментов распада и исчезновения шиповидных выростов. Интернейроны оказались более устойчивыми. Наконец, в электронномикроскопическом изучении в гипертрофированных нейронах обнаруживались активация ядерного аппарата и цитоплазматических органелл, повышенная плотность и осмиофилия ядра с ядрышком, боль-

шое количество рибосом в цитоплазме и увеличение количества митохондрий вблизи эндоплазматического ретикулума.

В заключение хочется отметить, что результаты настоящего исследования согласуются с предыдущими на кошках [2] и свидетельствуют о вовлечении сегментарного аппарата спинного мозга в патогенез паратиреопривной тетании.

Поступила 06.06.13

Պարաթիրեոպրիվ առնետների ուղեղի կառույցների փոփոխությունների մորֆոհիստոքիմիական ուսումնասիրությունը

Կ.Ա. Ավետիսյան

Պարաթիրեոպրիվ առնետների ուղեղի կառուցվածքներում Ca^{2+} - կախյալ թթու ֆոսֆատազի ակտիվության հայտնաբերման մեթոդով կատարվել է ձևաբանական և հիստոքիմիական ուսումնասիրություն:

Ընդհանուր առմամբ պարզվել է, որ ուղեղի կեղևում, հիպոկամպում, ամիգդալայում և Մեյներթի կորիզում ձևաբանական պատկերը հանդիսանում է տարբեր էկզո- և էնդոգեն ծագման ախտաբանական ազդեցությունների պատասխան ռեակցիա և վերաբերվում է ոչ մենահատուկ /սպեցիֆիկ/ նեյրոնային վնասվածքներին: Ուղեղի կեղևի բրգաձև շերտում նկատվում է բջիջների միջուկների փքվածություն, չկա ելուստների փոխազդեցություն և պոլիմորֆ շերտում բջիջների ձևի և չափերի փոփոխություն: CA1 և CA3 -ում նեյրոններում հայտնաբերվել է մարմինների կլորացում: Ամիգդալայի և Մեյներթի կորիզի նեյրոնների վնասվածքները հիմնականում ընթանում են կենտրոնական քրոմատոլիզի տեսքով: Ողնուղեղի գոտկային հատվածում բացահայտվել է ելուստների ռեակցիայի բացակայություն, պիկնոմորֆ նեյրոններ, որոնք բնորոշ են ծանր տեսակի վնասվածքներին և միկրոշրջանառության լայնացած անոթների ռեակցիային: Մենահատուկ է ողնուղեղի՝ ձիու պոչի /cauda equina / հատվածից դուրս եկող նեյրոնների ռեակցիան, որը պայմանավորված է միկրոգլիայի ակտիվացմամբ:

Morphohistochemical study of changes in brain structures of parathyreoprived rats

K.A. Avetisyan

In parathyreoprived rat brain structures there were conducted morphological and histochemical studies by method of detecting the activity of Ca^{2+} - dependent acidic phosphatase. In general, it was found that in the cerebral cortex, hippocampus, amygdala and Meynert's nucleus the morphological pattern is the expression of response reaction to various pathological effects of exogenous and endogenous origin and inherent to non-specific neuronal lesions. In the pyramidal layer of the cerebral cortex swelling of the cell's nuclei, absence of processes reaction in the polymorphic layer – a change of the shapes and sizes of cells is observed. In the CA1 and CA3, neurons with round bodies were found. The affection of the neurons of amygdala and Meynert's nucleus takes place mainly by the type of central chromatolysis. In the lumbar spinal cord there was revealed a lack of response in processes, picnomorph neurons inherent to severe damage and the reactions of widened vessels of microvascular channel. Specific is the reaction of neurons in the spinal cord on the output of the cauda equina, which is due to the activation of microglia.

Литература

1. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология, СПб., 2007, т. 131(2), с. 77-80.
2. Худавердян, Д.Н. Механизмы паратиреопривных двигательных расстройств. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ереван, 1984.
3. Bouschet T., Henley J.M. Calcium as an extracellular signaling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. C. R. Biol., 2005, vol. 328, p. 691-700.
4. Dai C., Sun Z., Zhang X., Qiu M. Elevated muscle enzymes and muscle biopsy in idiopathic hypoparathyroidism patients. J. Endocrinol. Invest., 2012, vol. 35(3), p. 286-289.
5. Feng Z., Durand D.M. Effects of potassium concentration on firing patterns of low-calcium epileptiform activity in anesthetized rat hippocampus: inducing of persistent spike activity. Epilepsia, 2006; 47(4): 727-736.
6. Khudaverdyan D.N., Ter-Markosyan A.S. Parathyroid hormone as a modulator of the functional activity of neuron. Biochemistry (Moscow), 2000, vol. 65(2), p. 171-175.
7. Mattson M.P. Calcium and neurodegeneration. Aging Cell., 2007, vol. 6(3), p. 337-50.
8. Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F., Coles H.S., Ishizaki Y., Jacobson M.D. Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system [Review]. Science, 1993, vol. 262, p. 695-700.

Клиническая медицина

УДК 616. 43/45 : 616 – 072.7 : 616 – 006

Оценка некоторых клинико-диагностических показателей узловых образований в структуре заболеваний щитовидной железы**С.А. Нерсисян, С.А. Тарламазян, Р.Н. Крнатын***Научно-практический центр патологии желез внутренней секреции**НИЗ МЗ РА**0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: узловые образования, заболевания щитовидной железы, тиреоидные болезни

Республика Армения, в связи со своим территориальным расположением и горным ландшафтом, относится к йододефицитному региону. Следствием дефицита йода является диффузный эндемический зоб, при котором увеличивается частота узловых форм зоба.

Узловые образования в структуре тиреоидных болезней диагностируют у 7% населения, в то время как при аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы в щитовидной железе выявляют более чем у 50% больных [3,5].

Цель настоящей работы – определить частоту встречаемости и оценить некоторые клинико-диагностические показатели узловых образований в структуре заболеваний щитовидной железы.

Материал и методы

За период 2011-2012гг. под наблюдением находились 882 больных с различными тиреоидными болезнями. В дизайн исследования входило: осмотр эндокринолога, определение клинических, биохимических, гормональных показателей крови. Содержание свободного тироксина, антитела к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину и к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) определяли конкурентным колориметрическим методом. Уровень ТТГ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом MICRO WELL TSH EIA, основанным на твердофазном анализе. Гормональные анализы выполняли в лабораториях “Diagen-plus” и “Dialab”. Ультразвуковое исследование щитовидной железы (ЩЖ) проводили на аппарате “Medison - 600” (Korea).

Результаты и обсуждение

Когорта больных с различными тиреоидными болезнями составляла 882 человека: 54 мужчин (6,1%), 828 женщин (93,9%). Изучался спектр заболеваний ЩЖ у наблюдаемых лиц. Результаты приведены на рис. 1.

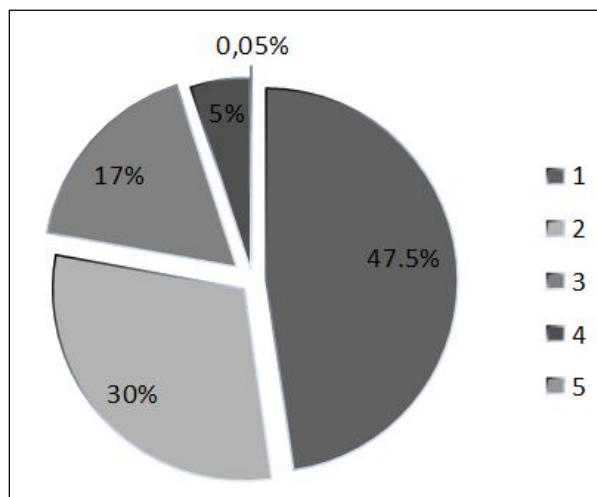


Рис. 1. Структура болезней щитовидной железы в обследованной когорте лиц (n=882): 1 – узловые образования ЩЖ, n=419 (47,5%); 2 – аутоиммунный тиреоидит, n=265 (30%); 3 – диффузный эндемический зоб, n = 150 (17%); 4 – диффузный токсический зоб, n = 44 (5%); 5 – другие заболевания ЩЖ, n = 3 (0,05%)

Из рис. 1 очевидно, что у 47,5% (n=419) больных с тиреоидной патологией диагностированы узловые образования ЩЖ. На высокую распространенность узловых образований ЩЖ в регионах с йодной недостаточностью указывает ряд работ [4,7,8]. У 30% (n=265) больных с заболеваниями ЩЖ выявлен аутоиммунный тиреоидит (АИТ). АИТ обнаруживают у 6-11% населения разных стран (в подавляющем большинстве случаев – у женщин) [2]. У 17% пациентов с тиреоидными болезнями установлен диффузный эндемический зоб (ДЭЗ). Важно отметить, что наше исследование проводилось по обращаемости пациентов, возможно, поэтому удельный вес больных с ДЭЗ сравнительно низкий.

У 5% больных с заболеваниями ЩЖ установлен ДТЗ и у 3 пациентов (0,05%) выявлены другие тиреоидные болезни: периферический гипотиреоз (n=1), врожденная гипоплазия ЩЖ (n=1), врожденная аплазия ЩЖ (n=1).

Нами был проведен анализ структуры болезней ЩЖ в зависимости от возраста больных. Данные представлены на рис. 2.

Согласно рис. 2, в когорте обследованных лиц преобладают больные

с различными заболеваниями в возрасте 21-30 лет ($n=245$). Далее следовали пациенты в следующих возрастных группах (по убывающей): 41-50 лет ($n=189$), 31-40 лет ($n=182$), 51-60 лет ($n=139$), 61-70 лет ($n=67$), 16-20 лет ($n=33$), выше 70 лет ($n=15$), до 16 лет ($n=12$).

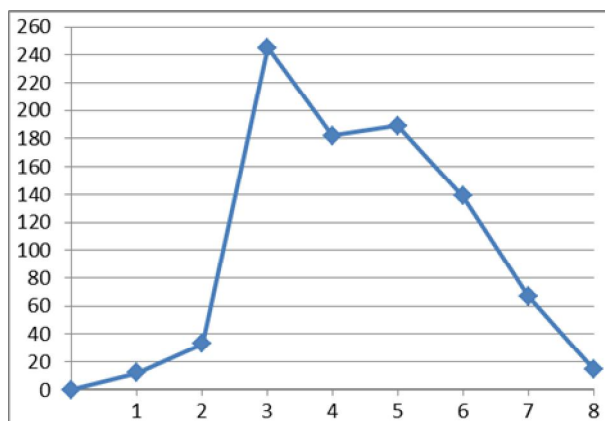


Рис. 2. Спектр болезней щитовидной железы в зависимости от возраста больных ($n=882$): 1– до 16 лет, $n=12$; 2 –16-20 лет, $n=33$; 3 – 21-30 лет, $n=245$; 4 – 31-40 лет, $n=182$; 5 – 41-50 лет, $n=189$; 6 – 51-60 лет, $n=139$; 7 – 61-70 лет, $n=67$; 8 – выше 70 лет, $n=15$

Был осуществлен анализ заболеваемости больных с узловыми образованиями ЩЖ в зависимости от возраста. Результаты приведены на рис. 3.

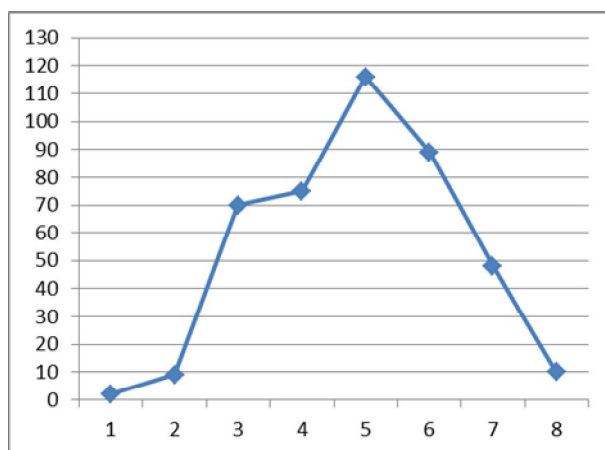


Рис. 3. Заболеваемость узловыми образованиями щитовидной железы в зависимости от возраста больных: 1– до 16 лет, $n=2$; 2 – 16-20 лет, $n=9$; 3 – 21-30 лет, $n=70$; 4 – 31-40 лет, $n=75$; 5 – 41-50 лет, $n=116$; 6 – 51-60 лет, $n=89$; 7 – 61-70 лет, $n=48$; 8 – выше 70 лет, $n=10$

Из рис. 3 следует, что чаще всего узловые образования ЩЖ встре-

чаются в возрасте 41-50 лет ($n=116$), далее в убывающей последовательности: 51-60 лет ($n=89$), 31-40 лет ($n=75$), 21-30 лет ($n=70$), 61-70 лет ($n=48$), выше 70 лет ($n=10$), 16-20 лет ($n=9$), до 16 лет ($n=2$)

Среди больных с узловыми образованиями ЩЖ 7,4% ($n=31$) мужчины, 92,6% ($n=338$) – женщины, то есть узловые образования ЩЖ встречались в 12,5 раза чаще у женщин, чем у мужчин. На высокую распространенность узловых образований ЩЖ у женщин указано и в других исследованиях [1,6].

В группе больных с узловыми образованиями оценивались размеры узлов. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Размеры узлов у больных с узловыми образованиями щитовидной железы

Размеры узлов	Количество больных, $n=419$
до 1 см	$n=148$ (35,3%)
1-2 см	$n=113$ (27%)
свыше 2 см	$n=158$ (37,7%)

Из табл. 1 очевидно, что у 35,3% ($n=148$) больных с тиреоидными образованиями диагностировались узлы размером до 1 см. Данный показатель считается достаточно высоким в рамках ранней диагностики узловых образований ЩЖ [9]. У 27% ($n=113$) больных с тиреоидными узловыми образованиями выявлены узлы размером 1-2 см; у 37,7 % ($n=158$) – свыше 2 см.

Оценивалась частота встречаемости многоузловой эутиреоидного зоба как среди больных с узловыми образованиями ЩЖ, так и в общей когорте лиц с различными заболеваниями ЩЖ. У 30,3% ($n=127$) больных с узловыми образованиями ЩЖ обнаружен многоузловой эутиреоидный зоб. В то же время только у 14,4% больных с различными заболеваниями ЩЖ установлен многоузловой эутиреоидный зоб. Данный показатель ниже такового, опубликованного в литературе. По данным Reeves J.S., у 25-62% с различными болезнями ЩЖ выявлен многоузловой эутиреоидный зоб [10].

Был проведен анализ консистенции узлов у больных с узловыми поражениями ЩЖ. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Консистенции узлов у больных с узловыми образованиями щитовидной железы

Консистенция узлового образования	Количество больных, $n=419$
Тканевая	$n=357$ (85,2%)
Кистозно-тканевая	$n=40$ (9,55%)
Кистозная	$n=22$ (5,25%)

Из табл. 2 следует, что у 85,2% больных с узловыми образованиями ЩЖ встречаются тканевые (паренхиматозные) узлы. Только, у 9,55% и 5,25% больных диагностированы кистозно-тканевые и кистозные образования ЩЖ, соответственно.

Таким образом, у 47,5% (n=419) больных с тиреоидными болезнями диагностированы узловые образования ЩЖ. 92,6% пациентов с узловыми образованиями ЩЖ составляли лица женского пола. Чаще всего узловые образования выявлялись в возрастной категории 41-50 лет. У 35,3% (n=148) размеры узлов составляли до 1 см; у 27% (n=113) от 1 до 2 см; у 37,7% (n=158) – свыше 2 см. У 30,3% больных (n=127) с узловыми образованиями ЩЖ установлен многоузловой эутиреоидный зоб. В подавляющем большинстве, в 85,2% случаев (n=357), узловые образования щитовидной железы носили тканевой (паренхиматозный) характер.

Поступила 01.07.13

Վահանաձև գեղձի հիվանդությունների կազմում հանգուցային գոյացությունների կլինիկախտորոշիչ որոշ ցուցանիշների գնահատումը

Ս.Ա. Ներսեսյան, Ս.Ա.Թառամազյան, Հ.Ն. Կրնատյան

Թիրեոիդային պաթոլոգիայով հիվանդների 47.5%-ի (n=419) մոտ ախտորոշվել են վահանաձև գեղձի հանգուցային գոյացություններ: Առավել հաճախ դրանք հանդիպում են 41-50տ. տարիքային կատեգորիայում, և դեպքերի գերակշռող մեծամասնությունը հանդիպում է իգական սեռի մոտ: Հանգուցային գոյացություններով հիվանդների 35.7% -ի մոտ հանգուցների չափերը մինչև 1 սմ են, 27% -ի մոտ՝ 1-ից մինչև 2 սմ, 37.7%-ի մոտ՝ 2 սմ-ից ավելի: Դեպքերի բացարձակ մեծամասնությունում վահանաձև գեղձի հանգուցային գոյացությունները հյուսվածքային (պարենխիմատոզ) բնույթի են:

Evaluation of some clinical-diagnostic indices of nodular tumors in thyroid gland diseases structure

S.A. Nersesyan, S.A. Tarlamazyan, H.N. Krnatyan

Nodular tumors have been diagnosed in 47.5% (n=419) of patients with thyroid gland diseases. The disease often occurs in 41-50 years age category and more often in females. The sizes of nodules vary from 1 cm at 35.7% of patients with nodular tumors to 2 cm and more (27 and 37,7% of patients, correspondingly). The majority of the nodular tumors have a tissue (parenchymal) character.

Литература

1. *Гринева Е.Н.* Узловые поражения щитовидной железы. Диагностика и врачебная тактика. Дис.... докт.мед.наук. СПб., 2004.
2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др.* Клинические рекомендации Рос. ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. *Клин. тиреологическая*, 2003, т.1,1, с. 24-25.
3. *Дедов И.И., Трошина Е.А., Ютков П.Ю., Александрова Г.Ф., Игнатков В.Я.* Диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2001.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* *Эндокринология*. М., 2000, с. 172-178.
5. *Сенча А.Х.* Методы лучевой визуализации в диагностике заболеваний щитовидной железы. Автореф. дис.... докт.мед.наук. М., 2008.
6. *Сошников Н.В.* Распространенность тиреоидной патологии у железнодорожников Западной Сибири. Узловой зоб и ассоциируемые факторы риска. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008.
7. *Фадеев В.В.* Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение. *Клин. Тиреологическая*, 2003, т.1, 1, с. 3-13.
8. *Braverman L.* Diseases of the thyroid. Humana Press, 2003.
9. *Hegedus L.* Clinical practice. The thyroid nodule. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351; 1764 – 1771.
10. *Reeves J.S.* Common Problems in Endocrine Surgery. Ed.: J.A. van Veerden, Chicago, 1989.

УДК 616.12-008.334-008.331.1-06-056.5:616.61-0.72.7

Влияние терапии эритропоезином на функциональную способность миокарда у больных с кардиоренальным синдромом

**А.М. Минасян, К.В. Маркосян, Н.Э. Авдалбекян,
И.С. Казинян, Н.А. Гарегинян**

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

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, синдром кардиоренальной анемии, эритропоезин, хроническая болезнь почек, гемодиализ, хроническая сердечная недостаточность

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) и ассоциируется с высокой смертностью и повторной госпитализацией [62,81]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) превалируют на всех стадиях ХБП [62], а гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) присутствует у 70-80% этих больных [4] и является фактором риска кардиоваскулярной смертности [47, 56, 63].

Кардиоренальный синдром (КРС) – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Одновременное наличие анемии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП представляет собой синдром кардиоренальной анемии (СКРА) – патологическую триаду с неблагоприятным влиянием на заболеваемость и смертность [19, 27, 66]. Впервые СКРА был описан Silverberg D. et al., как порочный круг с быстрым прогрессированием в терминальную стадию ХБП и дальнейшим развитием ХСН [66, 67]. Анемия присутствует в 1/3 случаев КРС и является неблагоприятным прогностическим фактором как ХСН [44, 64], так и терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [21, 31].

У 80% больных нефрологического отделения Tel Aviv Medical Centre с ХПН и анемией отмечается также ХСН, т. е. СКРА [67-70]. Каждый из этих трех состояний повышает риск смертности или вероятность развития ТСБП на 50-100%, а все три вместе увеличивают этот показатель до 300% [13].

Ряд исследований показывает, что анемия играет роль в развитии ГЛЖ у больных с ХБП [14, 29, 30, 75], она предрасполагает к первоначальной дилатации левого желудочка (ЛЖ) с его компенсаторной гипертрофией и дальнейшей систолической и диастолической дисфункцией [61]. Причинами анемии при ТСБП являются недостаточная продукция эритропоэтина пораженными почками, подавление эритропоэза уремическими токсинами, кровопотеря [36].

Ранняя диагностика и лечение анемии эритропоэтином (ЭПО) у больных с ХБП до диализа при соответствующем контроле артериального давления может ограничить или уменьшить ГЛЖ [16, 52] и замедлить дальнейшее прогрессирование функциональных расстройств сердца [65]. Однако только 35 % больных лечатся ЭПО в додиализном периоде, что зачастую обусловлено дороговизной этой терапии [59, 77].

В литературе в основном дискутируется вопрос о применении ЭПО у диализных больных [4, 26, 46, 61], где речь идет о доведении гемоглобина как до высоких, так и более низких уровней, что в конечном итоге приводит к редукции объемов ЛЖ и уменьшению его гипертрофии [18]. Более того, Abd El-Aziz et al. [1] отмечают увеличение массы и объемов ЛЖ у больных с ТСБП без коррекции анемии после 48 недель наблюдения, что подтверждает необходимость ЭПО терапии с целью исправления геометрии ЛЖ, уменьшения его дилатации, объемов и гипертрофии [25, 48], а также улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ [1].

Эти данные подтверждают Nikolaev Alu, et al. [43], которые отметили повышение на 50% 5-летней выживаемости у диализных больных в случаях ранней коррекции анемии, что объяснялось ингибированием прогрессирования эксцентрической ГЛЖ. Недавние исследования Khan S. et al. [22] также показывают, что лечение ЭПО при ТСБП ассоциируется с понижением диализной смертности.

Palazzuoli A. et al. [46] при лечении анемии β -эритропоэтином и препаратами железа у больных с ХСН отметили улучшение систолической функции ЛЖ, коррекцию его ремоделирования в сравнении с больными, получающими только железо. Они же выявили при применении препаратов ЭПО у больных с ХСН, ХБП, анемией, 2-м типом КРС улучшение функции сердца и уменьшение размеров ЛЖ. Это согласуется с исследованиями, где анемия при ХСН ассоциируется с повышением смертности, заболеваемости, частой госпитализацией, прогрессированием ГЛЖ и его дилатацией [33]. ЭПО терапия у больных с ХСН улучшает ряд параметров, среди которых функциональный класс недостаточности кровообращения (НК), по New York Heart Association (NYHA), фракция выброса (ФВ), толерантность к физической нагрузке, потребление кислорода и качество жизни [17, 33, 35], а у больных с ХСН, находящихся на гемо-

диализе (ГД), лечение ЭПО приводит к редукции массы ЛЖ и улучшению ФВ [15].

Отсюда следует, что ранняя коррекция анемии до появления симптомов сердечного заболевания приводит к уменьшению количества сердечно-сосудистых осложнений, регрессу ГЛЖ и улучшению его функции [1]. Что касается высокого уровня целевого гемоглобина (13-14 г/дл), Abd El-Aziz et al. [1] не выявили преимущества его влияния на структуру и функцию сердца, отметив как более высокий риск кардиоваскулярных осложнений, так и большую стоимость лечения и рекомендовали придерживаться уровня гемоглобина в пределах 11- 12г/дл.

Обзор литературных данных указывает на то, что лечение анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО в додиализном периоде оказывает положительное влияние на диаметр, структуру и функцию ЛЖ [82]. Однако вопрос о целевом уровне гемоглобина у додиализных больных остается открытым, несмотря на то, что полная компенсация анемии не снижает риск кардиоваскулярных осложнений [10, 32, 71].

Недавние исследования демонстрируют преимущество коррекции анемии у больных с поражением почек и ХСН, отмечая влияние как на ГЛЖ, так и на улучшение симптомов НК, по NYHA, повышение толерантности к физической нагрузке и понижение скорости снижения клубочковой фильтрации [35, 57, 58, 70]. Помимо положительного влияния ЭПО на эритропоэз, он ингибирует апоптоз миокардиальных клеток вслед за ишемией/реперфузией и повреждением миокарда, оказывает благоприятный эффект на его ремоделирование, функцию ЛЖ [5, 6, 38, 39, 45, 60, 73, 74, 78].

Возможным механизмом благоприятного влияния терапии ЭПО на систолическую функцию миокарда помимо антианемического эффекта является мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, что способствует активации сосудистой и миокардиальной регенерации [23]. Между тем известно, что активность эндотелиальных клеток-предшественников снижена как при ХСН, так и ХБП [24]. Что касается ЭПО индуцированной артериальной гипертензии, то она является осложнением лечения анемии этими препаратами [53, 54].

Анемия является фактором риска сердечной недостаточности у больных с ХБП [80] и ассоциируется с эхокардиографически (ЭхоКГ) подтвержденной ГЛЖ у додиализных больных [30]. Нормальная ЭхоКГ к началу ГД отмечается только у 16 % пациентов с ТСБП [47]. Исследование 26 больных с ХСН и анемией, которые получали ЭПО, выявило значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам, что связывали с увеличением доставки кислорода вследствие повышения уровня гемоглобина [35]. К такому же выводу приходят Silverberg D.S. et al., которые отметили при регулярном лечении ХПН препаратами ЭПО у додиализных больных значительное уменьшение частоты госпитализации по поводу

декомпенсации ХСН по сравнению с теми, кто получает ЭПО спорадически или вообще не лечится ЭПО стимулирующими препаратами [66, 67].

Ряд авторов также отмечают при лечении анемии у больных с ХБП препаратами ЭПО повышение гемоглобина и исправление качества жизни [3, 7, 72]. Однако другие исследователи указывают, что высокий уровень гемоглобина может вызвать тромбоз [2], повышение артериального давления и увеличение количества применяемых гипотензивных препаратов [12, 48], цереброваскулярные [48] и кардиоваскулярные осложнения [2, 71], необходимость в более ранней почечно-заместительной терапии [9] и более высокую смертность [2, 71]. Рандомизированное исследование применения двойной дозы ЭПО дарбепозтин-альфа у больных с ХСН и анемией также не показало улучшения NYHA функционального класса, ФВ ЛЖ или Minnesota Living with Heart Failure questionnaire score [79].

В последние годы предпринимались исследования с целью выявления оптимального целевого уровня гемоглобина, используя структурные изменения миокарда, как фактор риска дальнейшего кардиоваскулярного исхода [11, 34]. Parfrey P.S. et al. [48] поддерживают терапию анемии ЭПО, учитывая преимущество воздействия этого лечения на кардиальные структуры. Однако ряд исследователей не рекомендуют достижение высокого уровня гемоглобина при ЭПО терапии, учитывая отмеченные выше осложнения [2, 9, 12, 48, 51, 71], а недавние National Kidney Foundation протоколы придерживаются целевого гемоглобина в пределах 11-12 г/дл [20]. Последнее нашло подтверждение в Normal Hematocrit Trial исследовании [8], где обследовано 1265 ГД больных с ССЗ, получающих ЭПО, и выявлено при высоком уровне гематокрита незначительное повышение риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, отсутствие влияния на частоту госпитализации и значительное улучшение качества жизни. В результате Normal Hematocrit Trial исследования предоставлены протоколы лечения анемии препаратами ЭПО у нефрологических больных с рекомендацией достижения целевого уровня гемоглобина в пределах 11-12 г/дл [41, 42]. В то же время в ряде исследований больных с ХБП до диализа [9, 71, 76] при лечении ЭПО отмечено повышение риска кардиоваскулярных осложнений и смерти при достижении высокого целевого гемоглобина и, как следствие, US-FDA [76] даны рекомендации при ЭПО терапии придерживаться низкого уровня целевого гемоглобина.

TREAT рандомизированное исследование, включающее 4000 обследуемых, изучало влияние препарата дарбепозтин-альфа на анемию. Авторы определяли воздействие высокого уровня целевого гемоглобина (13 г/дл) на смертность и риск кардиоваскулярных осложнений у больных с ХБП и сахарным диабетом 2 типа и выявили отсутствие понижения риска кардиоваскулярных осложнений и смертности, незначительное улучшение

качества жизни, повышенный риск инсульта, артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений [37, 50].

Анализ проведенных исследований по применению ЭПО в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности показывает, что лечение, направленное на восстановление сниженного гемоглобина до определенного уровня, является рациональным подходом и поддерживается клиническими протоколами и рекомендациями. Доказанные недавно антиапоптотические и ангиогенные эффекты ЭПО открывают новые возможности его клинического применения. Ограничение зоны некроза и улучшение систолической функции при остром коронарном синдроме могут явиться одним из возможных новых направлений его применения, учитывая вышеуказанные эффекты ЭПО.

В заключение можно отметить, что результаты этих и других рандомизированных исследований возможно определяют тактику врача и предложат протоколы лечения анемии у больных с КРС как до диализа, так и находящихся на гемодиализе, дадут рекомендации относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность.

Поступила 17.04.13

Էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ

**Ա.Ս. Մինասյան, Կ.Վ. Մարկոսյան, Ն.Է. Ավդալբեկյան, Ի.Ս. Ղազինյան,
Ն.Ա. Գարեգինյան**

Հոդվածում ներկայացված է կարդիոռենալ համախտանիշի սահմանումը, պաթոգենեզը, ազդեցությունը սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի վրա: Մանրամասն վերլուծված է էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը հեմոգլոբինի թիրախային մակարդակի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ մինչև հեմոդիալիզը և նրա ընթացքում:

Կարևորվում է սակավարյունության բուժման ազդեցությունը երիկամային և սրտային անբավարարությամբ հիվանդների կյանքի որակի բարելավման, սրտային անբավարարության ախտանիշների լավացման, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տոլեռանտության բարձրացման և կծիկային ֆիլտրացիայի մակարդակի կարգավորման վրա: Ներկայացված տվյալները ապացուցում են էրիթրոպոէտինով բուժման արդյունավետությունը, ինչը հաստատված է կլինիկական

ուղեցուցներով: Վերջիններս հստակեցնում են կարդիոռենալ համախտանիշի բուժման տակտիկան ինչպես մինչև հեմոդիալիզը, այնպես էլ նրա ընթացքում և ազդեցությունը սրտամկանի կծկողական ֆունկցիայի վրա:

Effect of erythropoietin therapy on cardiac functional ability in cardiorenal syndrome patients

A.M. Minasyan, K.V. Markosyan, N.E. Avdalbekyan, I.S. Ghazinyan, N.A. Gareginyan

The definition of cardiorenal syndrome, its pathogenesis and influence on contractile function of myocardium is presented in this article. The effectiveness of erythropoietin treatment is thoroughly evaluated to achieve the target level of hemoglobin before and during hemodialysis in patients with cardiorenal syndrome.

The influence of anemia treatment on life quality, improvement of heart failure symptoms, increasing of tolerance to physical activity, regulation of glomerular filtration rate is important in patients with renal and cardiac insufficiency. The presented data show the effectiveness of erythropoietin therapy which is proved by clinical research and guidelines. The latter affirm the approach to cardiorenal syndrome treatment both before and during hemodialysis and its influence on contractile function of myocardium.

Литература

1. *Abd El-Aziz A. El-Kakand, EmanWagdy* Effect of Erythropoietin Therapy on Cardiac Structural and Functional Changes in End Stage Renal Disease: A Comparative Study of Full versus Partial Anemia Correction . Journal of the Medical Research Institute, JMRI, 2008; Vol. 29, 2: (170- 6).
2. *Besarab A., Bolton W.K. et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N. Engl. J. Med., 1998, 339: 584 –590.
3. *Beusterien K.M., Nissenson A.R., Port F.K.* The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol., 1996, 7: 763–773.
4. *Bossola M., Tazza L., Vulpio C. et al.* Is Regression of Left Ventricular Hypertrophy in Maintenance Hemodialysis Patients Possible? Semin. Dial., 2008, 21: 422-30.
5. *Caiz, Manalo D.J., Wei G. et al:* Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. Circulation, 2003, 108:79–85.
6. *Calvillo L., Latini R., Kajstura J. et al.* Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:4802–4806.

7. Canadian Erythropoietin Study Group: Association between recombinant human erythropoietin and quality and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ*, 1990, 300: 573–578.
8. *Daniel W. Coyne* The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney International* advance online publication 21 March 2012; doi: 10.1038/ki.2012.76.
9. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N.* CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355: 2071–2084.
10. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2071–2084. | Article | ISI | CAS |
11. *Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M., Harnett J.D., Murray D.C., Barre PE.* Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11: 912–916.
12. *Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al.* Effect of hemoglobin level in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int.*, 2000, 58: 1325–1335.
13. *Gilbertson D., Li S., Murray A.M. et al.* Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65p with chronic kidney disease CHF and anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: SA848 (Abstract).
14. *Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.F. et al.* Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994; 24: 768–776.
15. *Himpl H., Hennig L., Rosenberger C. et al.* Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2005; 25: 211–220.
16. *Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al.* Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 250–256.
17. *Jin B., Luo X., Lin H. et al.* A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2010; 12: 249–253.
18. *Juan Carlos Ayus, Alans. Go, Fernando Valderrabano, Eduardo Verde* Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin <10 g/dL. *Kidney International* (2005) 68, 788–795; doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00458.x
19. *Kazory A. and Ross E. A.* Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, vol. 53, 8, p. 639–647.
20. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am. J. Kidney Dis.*, 2007, 50: 529–530.
21. *Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al.* The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1499–1507.
22. *Khan S., Xue J., Kazmi W. et al.* Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int.*, 2005, 67: 1038–1046. | Article | PubMed |
23. *Kim E. Jie, Karien van der Putten, Marloes W.T. Bergevoet.* Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome. *Heart*, 2011 January; 97(1): 60–65. Published online 2010 November 11. doi: 10.1136/hrt.2010.194654
24. *Kim E. Jie, Zaikova M.A., Bergevoet M.W. et al.* Progenitor cells and vascular function are impaired in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25: 1875–82. [PubMed]
25. *Kirkpantur A., Kahraman S., Yilmaz R. et al.* The effects of maintenance recombinant human erythropoietin therapy on ambulatory blood pressure recordings: conventional,

- Doppler, and tissue Doppler echocardiographic parameters. *Artif. Organs.*, 2005; 29: 965-72.
26. Kleijn L., de Boer R.A., Voors A.A. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur. J. Heart. Fail.*, 2010, Mar;12(3):215-6.
 27. Koniari K., Nikolaou M., Paraskevaidis I. et al. Therapeutic Options for the Management of the Cardiorenal Syndrome. *International Journal of Nephrology*, Vol. 2011 (2011), Article ID 194910, 10 pages. doi:10.4061/2011/194910.
 28. Levin A., Djurdjev O., Thompson C. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005; 46: 799-811.
 29. Levin A., Singer J., Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 27: 347-354.
 30. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34: 125-134.
 31. Levin A. The relationship of hemoglobin level and survival: direct or indirect effects. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002; 17 [Suppl 5]: 8-13.
 32. Levin A. Understanding recent hemoglobin trials in CKD: methods and lessons learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007;22: 309-312.
 33. Lindenfeld J.A. Prevalence of anemia and the effects on mortality in patients with heart failure. *Am. Heart. J.*, 2005;149:391-401.
 34. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001, 12: 2759-2767.
 35. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*, 2003;107: 294-299.
 36. Massry S.G., Glasscock R.J. Hemopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glasscock R.J., eds. *Textbook of nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1318-24.
 37. Mix T.C., Brenner R.M., Cooper M.E. et al. Rationale—Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.*, 2005, 149: 408 – 413.
 38. Moon C., Krawczyk M., Ahn D. et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003;100:11612-11617.
 39. Narula J., Haider N., Virmani R. et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996;335:1182-1189.
 40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2006; 47: S11- S145.
 41. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am. J. Kidney Dis.*, 2001; 37(1 Suppl 1): S182-S238.
 42. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997; 30(4 Suppl 3): S192-S240. | ISI |.
 43. Nikolaev A.I., Ermolenko V.M., Milovanova L.I., Milovanov I.S. Cardioprotective effect of erythropoietin preparations in patients with chronic renal failure. *Ter. Arkh.*, 2004; 76: 40-3.
 44. O'Meara E., Clayton T., McEntegart M.B. et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure—results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*, 2006;113(7):986-994. [PubMed]
 45. Ogilvie M., YU. X., Nicolas-Metral V. et al. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:39754-39761.

46. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. *et al.* Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am. Heart. J.*, 2007; 154: 645-9.
47. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. *et al.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11:1277-1285.
48. Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich B.H., Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16: 2180-2189.
49. Patrick S. Parfrey, Maria Lauve, Dominick Latremouille-Viau, Patrick Lefebvre. Erythropoietin Therapy and Left Ventricular Mass Index in CKD and ESRD Patients: A Meta-Analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, April; 4(4): 755-762. doi: 10.2215/CJN.02730608.
50. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, 2009; 361: 2019-2032. | Article |
51. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M., Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet*, 2007 369: 381-388.
52. Portoles J., Tarralbo A., Martin P. *et al.* Cardiovascular effect of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1997;29: 541-548.
53. Raine A.E., Roger S.D. Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1991,18[Suppl 1]: 76-83.
54. Raine A.E. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1988: 197-100.
55. Rastmanesh M.M., Blyss H.A., Joles J.A., Boer P., Willekes N. *et al.* (2008) Increased expression of SOCS3 in monocytes and SOCS1 in lymphocytes correlates with progressive loss of renal function and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Eur. J. Pharmacol.*, 593: 99-104. [PubMed].
56. Ritz E., Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3: 920-9.
57. Roger Simon D., Lawrence P. McMahon, Anthony Clarkson. Effects of Early and Late Intervention with Epoetin on Left Ventricular Mass among Patients with Chronic Kidney Disease (Stage 3 or 4): Results of a Randomized Clinical Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004 15: 148-156.
58. Roth D., Smith R.D., Schulman G. *et al.* Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1994 24: 777-784.
59. Rutkowski B., Szamotulska K., Dyras P. *et al.* [Pharmacoeconomical aspects of anemia treatment with different epoetin forms]. *Nephrol. Dial. Pol.*, 2002; 6: 165-169. Polish.
60. Saikumar P., Dong Z., Mikhailov V. *et al.* Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am. J. Med.*, 1999 107:489-506.
61. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G. *et al.* Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40:27-33.
62. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 2007, 116: 85-97.
63. Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, 1989 36:286-290.
64. Silva R.P., Barbosa P.H.U., Kimura O.S. *et al.* Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *International Journal of Cardiology*, 2007;120(2):232-236.
65. Silverberg D.S., Blum M., Peer G. *et al.* Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron*, 1998; 80: 1-5.
66. Silverberg D., Wexler D., Blum M., Wollman Y. and Iaina A. "The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?" *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003, vol. 18, 8, suppl., p. viii7-viii12.
67. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. *et al.* The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the

- heart and renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin. Nephrol.*, 2002; 58 [Suppl 1]: S37–S45.
68. *Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al.* The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 141–146.
 69. *Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 1737–1744.
 70. *Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. et al.* The effect of correction of mild anemia in severe resistant heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 1775–1780.
 71. *Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al.* (CHOIR Investigators): Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N. Eng. J. Med.*, 2006; 355: 2085–2098. [Article].
 72. *Stone W.J., Graber S.E., Krantz S.B. et al.* Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Med. Sci.*, 1988, 296:171–179.
 73. *Teiger E., Than V.D., Richard L. et al.* Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97:2891–2897.
 74. *Tromontano A., Muniyappa R., Black A. et al.* Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an AKT dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003 112:990–994.
 75. *Tucker B., Fabbian F., Giles M. et al.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*, 1997; 12: 724–728.
 76. US Food and Drug Administration. Public health advisory: erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm054721.htm>. Accessed 19 March 2007.
 77. USRDS: The United States Renal Data System. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 42 (Suppl. 5): 1–230.
 78. *Van Der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al.* Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004; 6:853–859.
 79. *van Veldhuisen D. J., Dickstein K., Cohen-Solal A. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *European Heart Journal*, 2007, vol. 28, 18, p. 2208–2216.
 80. *Walker A.M., Schneider G., Yeaw J. et al.* Anemia as a predictor of CV events in patients with elevated serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006 17: 2293–2298.
 81. *Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T. et al.* Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16: 1803–10.
 82. *Wirginia Tomczak-Watras, Pawel Stróżecki.* Influence of the 6-month anemia therapy with erythropoietin on renal function and some hemodynamic parameters in predialysis patients. Conflict of Interest: none declared. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2009; 119 (1-2):45–52.

УДК 616.151.511

Синдром липких тромбоцитов в сочетании с периодической болезнью и бесплодием

П.О. Соцкий

*Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья
0001, Ереван, ул. Абовяна, 34/3*

Ключевые слова: ранние преембрионические потери, неудачи ЭКО, периодическая болезнь, синдром липких тромбоцитов (SPS), синдром потери плода, наследственные дефекты гемостаза

Бесплодие, акушерские осложнения обусловлены множественными причинами и разнообразными патогенными механизмами. Несмотря на многочисленные исследования предположительной связи между генетическими дефектами гемостаза и бесплодием, многие вопросы остаются спорными. При этом также известно, что нарушение свертываемости крови, как например SPS, встречается у молодых пациенток с невынашиванием беременности. SPS является врожденным заболеванием, характеризующимся гиперчувствительностью тромбоцитов на адреналин и/или адезиндифосфат, увеличивая риск рецидивирующей тромбоэмболии, артериальных и венозных тромбозов, репродуктивных потерь. В данной статье мы представляем случай сочетания SPS и других генетических тромбофилий с периодической болезнью у больной с бесплодием, неудачами ЭКО и ранними преембрионическими потерями. Актуальность проблемы генетических тромбофилий связана с их большой распространенностью, которая согласно популяционным исследованиям составляет 20% [1,3-5].

История болезни. В данном исследовании рассматривается случай 29-летней пациентки, поступившей на обследование 22.11. 2010 г. с жалобами на бесплодие, слоистость ногтей, сальность кожи, периодические боли в животе, сопровождаемые метеоризмом, рвотой, повышением температуры (от двух раз в месяц до одного раза в квартал), которые пациентка связывает с нервным напряжением. С 14-летнего возраста страдает периодической болезнью. По национальности армянка. Замужем в течение трех лет. Беременность отсутствует при регулярной половой жизни в браке без применения средств контрацепции.

Особое внимание было уделено изучению семейного и личного акушерского и тромботического анамнеза. Мать практически здорова. Отец страдает сахарным диабетом II типа, болями в области сердца. Родители матери: бабушка умерла от ОНМК в 68 лет, дедушка – умер в возрасте 80 лет от старости. Родители отца: у бабушки – артериальная гипертензия, ИБС. Дедушка – 76 лет, оперирован по поводу катаракты. Сестра – 27 лет, здорова. Тромботический личный анамнез – предрасположенность к варикозному расширению вен голени.

При осмотре – состояние удовлетворительное. Масса тела 52 кг, рост 150 см. Кожные покровы естественной окраски. Склеры иктеричны. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Над легочными полями везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичные, звучные. Живот мягкий болезненный при пальпации в мезогастррии, печень и селезенка не пальпируются. Менструальные с 14-15 лет, по 5 дней со сгустками, регулярные, безболезненные. При обследовании мужа выявлена олигоаэспермия. Трижды предпринята попытка восстановления репродуктивной функции путем применения внутриматочной инсеминации спермой мужа – без эффекта. В 2009 году предпринята попытка лечения бесплодия методом ЭКО (ИКСИ). Развился синдром гиперстимуляции яичников, выраженная активация фибринолиза, замершая беременность 2-3 недели. Через 4 месяца – вторая попытка ЭКО (ИКСИ), перенос трех эмбрионов сопровождался выраженной активацией фибринолиза: Д-димер 2,4 мг/л, через каждые 2 дня – 1,5 – 0,95 – 0,74 соответственно. Несмотря на вынужденное эскалирование доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ), при каскадном повышении активации фибринолиза имплантации эмбрионов не получено. С начала 2010 года осуществлялись попытки наступления беременности в естественном цикле с профилактическим применением антикоагулянтов, дезагрегантов, метаболической терапии. В марте 2010 г. вновь инсеминация и без эффекта. Данные гистеросальпингографии – стойкий стеноз цервикального канала, проходимость одной маточной трубы сохранена, другой – нарушена. Произведено комплексное исследование гемостаза: клинический анализ крови с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы, коагулограмма: время свертывания, время кровотечения по Дюке (из мочки уха), фибриноген, АЧТВ, протромбин, антитромбин III, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, определение уровня PAI-I, исследование 15 мутаций, ассоциированных со свертывающей системой, гомоцистеин, ферритин, агрегация тромбоцитов с индукторами (адреналин, АДФ, ристоцетин, коллаген), УЗИ вен и артерий нижних конечностей, малого таза. Электрофорез белков сыворотки крови, общий белок, пробы печени. По данным исследования 15 полиморфизмов генов, контролирующих свертывание крови, выявлены следующие мутации: гетерозиготная мутация фибриногена- 455 G > A, гетерозиготная мутация ITGB3 (GP IIIa) L 33P T > C тромбоцитарного рецептора фибриногена,

гетерозиготная мутация *A 223V C 677 T C >T MTHFR* метилентетрагидрофолатредуктазы, гетерозиготная мутация *D 919 G 2756 A>C* метионин-синтазы, гетерозиготная мутация седьмого фактора свертывания *F VII R353 Q G>A*, гетерозиготная мутация *807 C>T* альфа-2 интегрина, гетерозиготная мутация *C-реактивного белка C 3872T*. В результате автоматического секвенирования всего 10 экзона гена *MEFV*, в котором локализовано более 90 % мутаций, регистрируемых при периодической болезни, обнаружены мутации *M 6801 (c)* и *V726A* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

По данным генетического картирования, анамнеза и клинического обследования выявлен повышенный риск тромбообразования, что обусловлено наличием гетерозиготного носительства мутаций фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR C 677T*) и метионин-синтазы (*MTR*), рецепторов тромбоцитов (*GPI a*, *GP IIIa*), *FVII*, *C-реактивного белка C 3872T*. Дезагрегационная тромбоцитопатия. Синдром липких тромбоцитов II типа. Периодическая болезнь (семейная лихорадка), абдоминальная форма, рецидивирующее течение. Латентный железodefицит.

Пациентка относится к группе среднего риска развития кардиоваскулярных заболеваний, ОНМК и рецидивирующим спонтанным тромбозам как в венозной, так и артериальной сети, диабету, атеросклерозу, витамин В-дефицитным состояниям. Ниже среднего риска – к развитию дефектов плода, невынашивания беременности, при факте курения как активного, так и пассивного ниже среднего риска развития пролиферативных заболеваний пищеварительного тракта.

Особенностью наблюдения является своеобразная тактика ведения предгестационного и гестационного периодов в отношении применения аспириносодержащих дезагрегантов, учитывая аномалию тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIa. В случае назначения – необходим строжайший лабораторный контроль! Расчет дозы дезагрегантов у данной пациентки должен осуществляться по агрегации тромбоцитов с использованием индукторов (принятие решения в дозе контроля только после получения результатов контроля агрегации тромбоцитов). Бесконтрольное назначение препаратов ввиду поражения рецепторного аппарата тромбоцитов чревато развитием возможных парадоксальных реакций (как кровотечений, так и тромбозов) и категорически запрещено! Запрещено без контроля агрегации тромбоцитов принимать аспириносодержащие препараты. Применение аспириносодержащих препаратов не должно рассматриваться как базовая профилактическая терапия. Известно, что именно ацетилсалициловая кислота является базовым препаратом в лечении SPS, но беременность может прерваться в случае кровотечения. При назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (периодическая болезнь) дозу аспириносодержащих лекарств снижать вдвое. В питании

употреблять продукты, содержащие витамины группы В, фолаты не менее 400 мг в сутки. За месяц до планируемой беременности принимать курантил – 25 мг 2 раза в сутки (через 5 дней контроль уровня агрегации тромбоцитов с целью подбора дозы препарата) и не менее 4-5 месяцев беременности. За месяц до беременности и весь период беременности рекомендуется назначать фолацин – 1 табл. в сутки, магне- В6 1 табл. – 2 раза в сутки за месяц до беременности и первые 14 недель. Мальтофер – по 1 табл. 1 раз в сутки под контролем ферритина 1 месяц. Контроль гомоцистеина ежемесячно, Д-димер и фибриноген – каждые 3 недели. При проведении ЭКО (ИКСИ) в естественном фолликулярном цикле–использование фраксипарина по 0,6 мл подкожно, начиная с первого дня гормонального протокола. По данным Д-димера в условиях отсутствия активации фибринолиза снижение дозы до 0,4мл через неделю после переноса и далее не менее 14 недель беременности. Мониторинг беременности осуществлять по уровню гомоцистеина, ингибированию фибринолиза. В соответствии с полученными данными редуцирование / эскалирование дозы НМГ. При отсутствии беременности отмена фраксипарина и возобновление терапии на следующий протокол. При развитии кровотечения в первом триместре беременности – отмена дезагреганта без отмены НМГ и введение транексама.

Несмотря на комплексные исследования, причина бесплодия, ранних преембрионических потерь остается неизвестной [1, 4, 5]. Долгое время осложнения беременности рассматривались лишь с позиции тромбирования сосудов плаценты [4]. Последние годы взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились в связи с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. Наиболее яркой моделью для изучения нетромботических эффектов тромбофилии являются ранние преембрионические потери, бесплодие, неудачи ЭКО. Проведенные исследования показали, что у более чем у 60% этой группы пациенток имеет место тромбофилия [4]. К настоящему времени значительно расширились представления о нетромботических эффектах тромбофилии. Так, различные дефекты обмена гомоцистеина являются причиной формирования пороков развития плода, включая дефекты нервной трубки, дефекты лицевого черепа, пороки сердца. У нашей пациентки имеется сочетание нескольких тромбогенных факторов, в том числе и гетерозиготная аномалия MTHFR. В ранних исследованиях [9,10] отмечено, что увеличение симпатической активности, вызванной эмоциональным стрессом, приводит к повышению уровня адреналина, что сопровождается повышенной реактивностью тромбоцитов и необъяснимыми артериальными и/или венозными тромбозами.

Maus (2011) приводит данные о трудностях диагностики и существовании множества переходных форм и приобретенных факторов, способ-

ных вызвать гиперреактивность тромбоцитов (сахарный диабет, нестабильная стенокардия, мигрень, преэклампсия, артериальная тромбоэмболия, нефротический синдром и т.д.). Для того, чтобы поставить диагноз генетического SPS, надо доказать, что дисфункция тромбоцитов способна сохраняться в течение длительного времени и что она наследуется более чем одним членом семьи. С другой стороны, споры вокруг реальности существования SPS обусловлены методологическими проблемами оценки функции тромбоцитов [7]. Трудности в диагностике SPS – это технические аспекты, исключающие возможности рутинного использования метода [2,4,6,7,9, 10]. Еще не разработаны скрининговые тесты для диагностики гиперактивации тромбоцитов. Большинство опубликованных исследований было получено в результате агрегатометрии тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме или в цельной крови, что является громоздким и трудоемким методом, не поддающимся стандартизации [2,7]. Контроль качества трудно выполним.

Вначале SPS был идентифицирован в качестве причины артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболического инфаркта при трансплантации почки, артериальных микротромбозов в области фаланг пальцев, окклюзии периферических артерий и инсульта. В последующих работах, Bick et al. (2000), SPS оказался причиной развития синдрома потери плода (СПП) у женщин с исключенными другими анатомическими, эндокринными причинами в 20,6% случаев, уступив лидерство лишь антифосфолипидному синдрому (АФС) в 67,3%. В ранних исследованиях не обнаружено связи между СПП и мутацией MTHFR C677T, в более поздних работах показана четкая связь между гетерозиготной мутацией MTHFR и СПП, при которой риск развития СПП возрастает в 2 раза [4]. Гетерозиготная форма дефицита MTHFR часто служит причиной развития средней степени тяжести гипергомоцистеинемии, которая является независимым фактором риска окклюзионных сосудистых заболеваний и активации гиперагрегации тромбоцитов, повреждения эндотелия, в результате оксидативного стресса, прокоагулянтных тенденций через активацию FXII, FV и тканевого фактора. Все это способствует развитию артериальных и венозных тромбозов. У нашей пациентки идентифицирована ассоциация высокотромбогенных факторов – SPS и MTHFR C677T. Но рассматриваются они в качестве патогенетической роли не только тромбозов и тромбоцитических осложнений но, прежде всего, репродуктивных потерь. Такой подход позволит с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений в общеклинической и акушерско-гинекологической практике.

Однако на сегодняшний день есть значительная неопределенность в отношении оптимального лечения пациентов с диагнозом SPS и другими генетическими дефектами гемостаза, выбора стратегии лечения, еще более неопределенной остается тактика ведения пациентов с мультигенной

генетической тромбофилией и периодической болезнью. В представленном исследовании очевидна важность тщательного исследования системы кровообращения пациентов с акушерскими осложнениями в анамнезе, включая СПП, с неудачами ЭКО, ранними презэмбрионическими потерями, бесплодием, а также у женщин с тромбоэмболическими осложнениями в личном и семейном анамнезе.

Мы полагаем, что SPS является распространенным заболеванием, предрасполагающим к болезням сосудов, но часто он остается не выявленным, пока не произойдет нарушения свертываемости или повреждения системы сосудов. Представленные данные показывают, что наступление беременности на фоне ЭКО и ранний выкидыш привели к расширенному исследованию системы гемостаза. Беременность является своеобразным испытанием на наличие скрытых изменений, которые, в первую очередь, относятся к системе гемостаза. Это обусловлено физиологической гиперкоагуляцией вследствие увеличения концентрации прокоагулянтных факторов в сочетании со снижением фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности.

Описанное в данной статье сочетание аномалии гемостаза и периодической болезни – уникальный случай в текущей литературе.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Сочетание нескольких “тромбогенных” факторов служит причиной возникновения репродуктивных потерь, в том числе на презэмбрионическом уровне.
- Синдром липких тромбоцитов чаще встречается, чем диагностируется. Трудности диагностики обусловлены отсутствием скрининговых методов исследования и стандартизации контроля агрегации тромбоцитов.
- Своевременная диагностика SPS определяет тактику лечения при использовании аспириносодержащих препаратов.

Поступила 05.06.13

Կաշուն թրոմբոցիտների համախտանիշի գուգակցումը պարբերական հիվանդության և անպտդության հետ

Պ.Օ. Սոցկիյ

Կաշուն թրոմբոցիտների համախտանիշը բնածին հիվանդություն է: Բնութագրվում է թրոմբոցիտների՝ ադրենալինի և/կամ ադենոզինդիֆոսֆատի նկատմամբ գերզգայունությամբ, որը նախատրամադրվածություն է ստեղծում սրտամկանի սուր ինֆարկտի, կրկնվող թրոմբոէմբոլիայի, իշեմիկ օպտիկական ներոպաթիայի, տրանզիտոր

իշեմիկ գլխուղեղային նոպաների և ինսուլտների, ինչպես նաև անպտոդության, չգարգացող հղիության, պտղի կորստի համախտանիշի և հղիության այլ բարդացումների առաջացման համար:

Այս հոդվածում նկարագրում ենք մի անսովոր դեպք՝ կապված պարբերական հիվանդությամբ և անպտոդությամբ տառապող 29-ամյա կնոջ հետ, որի մոտ առկա էր նաև գենետիկ թրոմբոֆիլիայի բազմազեն ձև՝ SPS՝ համատեղված հեմոստազի այլ արատների հետ: Անպտոդությունը ԱՄԲ-ի մեթոդով բուժելու բազմակի փորձերը հանգեցրել էին վաղ պրեէմբրիոնալ կորուստների, էմբրիոնների անհաջող իմպլանտացիաների և ձվարանների գերիթանման համախտանիշի: Թրոմբոզեն մի քանի գործոնների փոխազդեցությունը վերարտադրողական կորուստների պատճառ էին դարձել:

SPS -ն առավել հաճախ հանդիպում, քան ախտորոշվում է, ինչը պայմանավորված է հետազոտությունների սկրինինգային մեթոդների բացակայությամբ և թրոմբոցիտների ագրեգացիայի վերահսկման ստանդարտացման: SPS -ի վաղ ախտորոշումը թույլ է տալիս որոշել ասպիրին պարունակող դեղամիջոցներով բուժման ձևը:

Անպտոդության առաջացման հարցում պարբերական հիվանդության և հեմոստազի գենետիկ արատների համատեղման ծագումնաբանական դերն այսօր համարվում է վերարտադրողականության չուսումնասիրված խնդիրներից մեկը:

Sticky platelet syndrome combined with periodic disease and infertility

P.O. Sotskiy

Sticky platelet syndrome (SPS) is a congenital disease characterized by hypersensitivity of platelets to adrenaline and/or adenosine diphosphate, resulting in predisposition to acute myocardial infarction, recurrent thromboembolism, ischemic optical neuropathy, transient ischemic brain attacks and strokes, and also infertility, pregnancy miscarriage, syndrome of loss of a fetus (SLF) and other complications of pregnancy. In this article we describe an unusual case of a 29-years-old patient with periodic disease and infertility, suffering from multigene form of genetic thrombophilia – SPS in combination with other defects of hemostasis. Repeated attempts of treatment of infertility by the IVF (ICSI) method led to early preembryonic losses, failures of implantation of embryos, syndrome of hyperstimulation of ovaries. Interaction of several thrombogenic factors became the reason for reproductive losses. SPS is more often met than diagnosed because of lack of screening methods of research and standardization of control of platelets aggregation. Timely diagnostics of SPS

defines treatment tactics for using preparations containing aspirin. Nowadays the etiological role of combination of periodic disease and genetic defects of hemostasis in infertility development is a problem for study in reproductology.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство под ред. Э.К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М. Савельевой, М., 2009.
2. *Габриелян Э.С., Акопов С.Э.* Клетки крови и кровообращение. Под ред. О.М. Авакяна. Ереван, 1985.
3. *Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л., Мозговая Е.В., Александрова Л.А.* Тромбофилии в акушерской практике. Учебно-метод. пособие. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2005.
4. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилия и противотромботическая терапия в акушерской практике. М., 2003.
5. *Медяникова И.В., Гудинов Ж.В.* Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. Акушерство и гинекология, 2012, 4, с. 10-15.
6. *Eugene P. Frenkel, Eberhard F. Mammen* Sticky platelet syndrome and thrombocythemia. Hematol. Oncol. Clin. N. Am., 17, 2003, p. 63-83.
7. *Gabriela Cesarman-Maus* Miths and reality of the sticky platelet syndrome. Rev. Hematol. Mex., 2011;12(2):55-56.
8. *Lazo Langler A.* Sticky platelet syndrome. Rev. invest. Clin. Mex., 2004; 56: 103-104.
9. *Mammen E.F.* Ten years' experience with the «sticky platelet syndrome». Clin. Appl. Thromb. Hemost., 1995;1:66 – 72.
10. *Mammen E.F.* Sticky platelet syndrome. Semin. Thromb. Hemost., 1999;25:361 – 5.
11. *Mercer B., Drovin J., Jolly E., d' Anjou G.* Primary thrombocythemia in pregnancy: a report of two cases. Am. J. Obstet. Gynecol., 1988; 127-8.
12. *Ruiz-Arguelles G.J., Lopez-Martinez B., Cruz-Cruz D., Esparza-Sliva L., Reyes- Aulis M.B.* Primary thrombophilia in Mexico III: A prospective study of the sticky platelet syndrome. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2002 Jul; 8(3): 273-7.

УДК 612.821.3

Электрическая активность коры головного мозга студентов при экзаменационном стрессе

С.М. Минасян, Э.С. Геворкян

*Кафедра физиологии человека и животных биологического
факультета ЕГУ
0025, Ереван, ул. Ал. Манукяна, 1*

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, спектральная плотность мощности, экзаменационный стресс

Проблема экзаменационного стресса актуальна для высшей школы, особенно в связи с переходом на новую трехступенчатую форму обучения, предусматривающую периодические проверки знаний по пройденному материалу в виде письменных экзаменационных работ. Продолжительные и интенсивные учебные нагрузки предъявляют повышенное требование к функционированию ряда физиологических систем организма, в особенности ЦНС подростков и могут приводить к возникновению неблагоприятных изменений в их деятельности. Процесс сдачи экзаменов и зачетов создает стрессовую ситуацию с активацией всех адаптивных сил организма [9], что приводит к напряжению высшей нервной деятельности, эмоциональной сферы и становится промежуточным звеном в возникновении психосоматических заболеваний [12, 15].

На интеллектуально-стрессовую ситуацию в первую очередь реагирует ЦНС. В литературе имеются сведения о довольно высокой, достигающей в вузах 50%, частоте заболеваний ЦНС, выраженных неврозов, заболеваний с нервным компонентом в их генезе у студентов [3, 12]. При этом многие аспекты экзаменационного психоэмоционального напряжения изучены еще недостаточно. В связи с этим целесообразным является изучение динамики изменения спектральной плотности мощности (СПМ) основных ритмов ЭЭГ и интегративной организации коры головного мозга студентов в период экзаменационного психоэмоционального напряжения. В литературе нет единого мнения о состоянии ЭЭГ коррелятов при эмоциональном состоянии в подростковом возрасте. Ряд исследователей считает, что эмоции сопровождаются угнетением α -ритма и усилением быстрых колебаний [1, 19]. Согласно их мнению, понижение СПМ α -ритма свидетельствует о неспецифической церебральной активации в состоянии бодрствования и может быть обусловлено мобилизацией

и эмоциональной напряженностью ЦНС. Другие же авторы на фоне эмоциональных состояний отмечают повышение амплитуды α -ритма и увеличение α -индекса [7].

Студентам с высоким уровнем нейротизма и тревожности характерно увеличение выраженности Δ -ритма в ЭЭГ правой лобной, θ -ритма обеих лобных и правых центральной и теменной областей коры. У студентов с низкой степенью нейротизма не наблюдалось выраженного увеличения Δ - и θ -ритма в спектрах анализируемых областей коры [16]. Однако в изученной нами многочисленной литературе не встречались работы, касающиеся изучения динамики ЭЭГ коррелятов студентов в период сессионных экзаменов. Изучение динамики биоэлектрической активности коры при психоэмоциональном напряжении позволит вскрыть механизмы парной работы больших полушарий мозга в процессе адаптации организма к стрессу.

Материал и методы

В исследованиях принимали участие 58 студентов, обучающихся на 1-м и 2-м курсах биологического факультета ЕГУ. Для выявления влияния экзаменационного стресса на биоэлектрическую активность головного мозга студентов при помощи электроэнцефалографического комплекса фирмы “Альвар” производилась регистрация ЭЭГ. Сигналы усиливались с верхней частотой фильтров 30 Гц и постоянной времени 0.3с, а затем подавались на Pentium 4. Запись ЭЭГ осуществлялась на жесткий диск компьютера монополярно, с помощью хлор-серебряных электродов диаметром 7-8 мм, неподвижно закрепленных на специальном шлеме в соответствии с международной схемой 10/20 во фронтальных (F_3 , F_4), теменных (P_3 , P_4) и затылочных (O_1 , O_2) областях коры левого и правого полушарий. Частота дискретизации аналоговых сигналов при вводе в компьютер составляла 200 Гц по каждому из каналов. Математическая обработка осуществлялась по разработанному пакету программ, в основу которого положены общие принципы спектрального анализа и обработки ЭЭГ. Для каждого испытуемого методом быстрого преобразования Фурье вычислялась СПМ сигналов из вышеуказанных отведений. Спектрограммы усреднялись по пяти последовательным безартефактным 10-секундным реализациям каждой анализируемой выборки ЭЭГ в диапазонах Δ – 0.5-4.0 Гц; θ – 4.0-8.0 Гц; α – 8.0-13.0 Гц; β – 13.0-28.0 Гц.

Обследование студентов осуществлялось в 3 экспериментальных ситуациях: 1 – в обычный, относительно спокойный день учебного года; 2 – за 1-2 часа до каждого экзамена; 3 – в течение 1-2 часов после экзамена.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке на компьютере Pentium 4 с учетом t критерия по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Анализ биоэлектрической активности мозга студентов показал доминирование в фоновом спектре ЭЭГ всех исследованных областей коры высокочастотных α - и β -волн над низкочастотными (Δ и θ), что было наиболее выражено в областях F_3 и F_4 . Об этом свидетельствовали и высокие коэффициенты активации коры (K_A в F_3 был равен 2.24 ± 0.10 , а в F_4 – 2.28 ± 0.22). Известно, что α -ритм является индикатором состояния пассивного бодрствования и обладает свойствами хаотического аттрактора [21]. Пик СПМ в фоне для Δ -ритма наблюдался в диапазоне частот 0.71–0.80 Гц; θ -волн – 4.44–5.03 Гц; α – 8.48–10.35 Гц; β – 15.60–16.73 Гц. Несколько повышенная выраженность θ -ритма в фоне у испытуемых в большинстве областей коры может трактоваться как эмоциональное напряжение, обусловленное каждодневной учебной нагрузкой [5, 8].

СПМ Δ -ритма в F_3 и F_4 до экзамена несколько понижалась. В постэкзаменационный период в F_3 СПМ Δ -ритма возрастала на 41.7% ($p < 0.001$), а в F_4 – на 35.3% ($p < 0.05$). Анализ показателей СПМ θ -ритма у студентов в предэкзаменационный период выявил их повышение: в F_3 на 13.7% ($p < 0.01$), F_4 – на 18.4% ($p < 0.001$), что сохранялось и после экзамена. Вспышки фронтального θ -ритма, согласно литературным данным, коррелируют с низкими показателями нейротизма, определяемыми по личностным тестам [14], и соответствуют состоянию эмоционального возбуждения [13, 20].

В областях F_3 и F_4 СПМ α -ритма достоверно возрастала до 13.2 ± 1.2 мкВ²/Гц ($p < 0.01$) и 16.4 ± 1.1 мкВ²/Гц ($p < 0.001$) – на 36.1% и 31.2% соответственно. После экзамена наблюдалось понижение СПМ α -ритма. В области F_3 изменения СПМ β -волн происходили на уровне тенденции. В правом же полушарии в F_4 СПМ β -волн повышалась на 19.8% ($p < 0.01$), возвращалась до фонового уровня после экзамена ($p < 0.05$). Согласно данным М.Н. Русаловой, для эмоциональных реакций, связанных с ожиданием или восприятием значимых событий (каковыми были экзамены для испытуемых), характерна интенсивная активация коры, которая в большинстве случаев выражается реакцией десинхронизации [11]. Активное настороженное бодрствование коррелирует часто с исчезновением α -ритма, являющегося показателем пассивного бодрствования, и появлением низковольтной частой активности [2]. Аналогичные сдвиги в уровне СПМ α -ритма в условиях лабораторного эксперимента на студентах наблюдались и Е.А. Умрюхиным и соавт. [16]. Тоническое повышение β -активности в фоне, до и после экзамена свидетельствует о динамическом повышении активности коры, начинающемся в процессе обучения и продолжающемся в ситуации экзаменационного психоэмоционального напряжения. Понижение мощности β -ритма в постэкзаменационный период представляет собой биологически оправданную реакцию, направленную

на понижение активности коры в связи с перенапряжением, возникшим вследствие воздействия стресса.

У студентов в предэкзаменационный период выраженные изменения как в диапазоне медленных, так и быстрых частот происходили в F_4 и отражались в повышении мощностей θ -, α - и β -волн. В левом же полушарии наблюдалось лишь достоверное повышение СПМ θ - и α -волн. Большое вовлечение в процессе активации правополушарных областей мозга объясняется, согласно Э.А. Костандову, функциональной дифференциацией полушарий [4]. Левое полушарие специализируется в аналитических процессах, а правое – вовлечено в обработку информации и реализацию эмоционально-стрессовых состояний. Наличие правополушарного фокуса активности подтверждается известным представлением о его участии в полушарной организации эмоциональных процессов [17]. Активация же обоих полушарий отражает эмоциональное напряжение неадаптированных испытуемых, связанное наряду с экзаменационным стрессом, неопределенностью их деятельности [18]. Наблюдаемое же в постэкзаменационный период соразмерное повышение мощностей Δ - и θ -ритмов свидетельствует о развитии утомления в связи с высоким уровнем напряжения и перенапряжения функционального состояния коры, обусловленного эмоциональным стрессом. Повышение мощности Δ -волн направлено на коррекцию необходимого уровня активности коры.

Анализ СПМ Δ -, θ -, α - и β -ритмов в областях P_3 и P_4 показал, что в предэкзаменационный период в P_3 происходит повышение мощности α - и β -ритмов соответственно на 13.3% ($p < 0.05$) и 19.5% ($p < 0.01$). Мощность Δ - и θ -волн в P_3 достоверно понижалась. После экзамена наблюдалась тенденция к возврату мощностей Δ -, α - и β -ритмов до фонового уровня. В области P_4 в предэкзаменационный период наблюдалось повышение СПМ θ -, α - и β -ритмов на 13.2% ($p < 0.02$), 30.0% ($p < 0.001$) и 16.1% ($p < 0.001$). Соразмерное повышение спектральной мощности высокочастотных α - и β -волн, сопровождавшееся экзальтацией θ -ритма, наблюдаемое в предэкзаменационный период во F_4 и P_4 , свидетельствует не только о рабочем напряжении и готовности к выполнению деятельности, но и адекватном эмоциональном напряжении [6, 14]. В постэкзаменационной ситуации наблюдалась десинхронизация коры в области P_4 , повышение СПМ Δ - и θ -ритмов на 27.7% ($p < 0.02$) и 37.9% ($p < 0.001$).

Таким образом, активация P_3 в предэкзаменационный период обеспечивалась повышением СПМ волн α - и β -диапазонов. В постэкзаменационный период наблюдалось понижение СПМ θ -, α - и β -волн. В P_4 вначале происходило повышение мощностей θ -, α - и β -ритмов и понижение энергии Δ -волн, сменяющееся снижением СПМ α - и β -колебаний и повышением мощностей волн низких частот, что является электрографическим выражением эмоционального напряжения и развития охранительного торможения. Изменения, наблюдаемые в условиях экзамена-

ционного стресса в левом полушарии, обусловлены связью с ретикулярной формацией, а в правом – лимбическими структурами мозга [10].

СПМ θ -, α - и β -ритмов в предэкзаменационной ситуации в O_1 возрастала соответственно на 8.4% ($p < 0.05$), 27.3% ($p < 0.001$) и 10.1% ($p < 0.01$). СПМ Δ -ритма понижалась до 0.97 ± 0.02 мкВ²/Гц ($p < 0.05$). В постэкзаменационный период наблюдалась десинхронизация коры за счет понижения СПМ α - и β -волн до фонового уровня. Мощность же низкочастотных компонентов повышалась. Аналогичным образом изменялись и показатели СПМ Δ -, θ -, α - и β -волн в O_2 : мощность θ -ритма повышалась на 23.2% ($p < 0.05$), α – 48.6% ($p < 0.001$), β – 31,1% ($p < 0.001$). В постэкзаменационной ситуации наблюдалось понижение СПМ волн α - и β -диапазонов.

Таким образом, в областях O_1 и O_2 происходили однотипные изменения, выражающиеся в повышении до экзаменов СПМ θ -, α - и β -волн и понижении – Δ -ритма. В условиях постэкзаменационного напряжения происходило понижение мощности высокочастотных волн (α и β) и повышение энергии низкочастотных колебаний (Δ и θ). Наблюдаемое у студентов повышение доли Δ -волн объясняется его восстановительной функцией, направленной на коррекцию необходимого уровня активности коры, которое происходит как за счет повышения вольтажа волн высоких частот, так и восстановления Δ -ритма, что обусловлено охранительным торможением в связи с развивающимся в результате эмоционального напряжения утомлением.

Спектральный анализ динамики изменения электрической активности коры в ситуации предэкзаменационного психоэмоционального напряжения выявил повышение коэффициента активации коры по всем исследованным областям, наиболее выраженное во фронтальных областях обоих полушарий и теменной области правого полушария.

Пик СПМ для Δ -ритма в предэкзаменационный период наблюдался при частоте 0.88-1.03 Гц; θ -ритма – 4.80-5.14 Гц; α – 9.79-10.34 Гц; β – 16.07-17.10 Гц, что свидетельствует об активации коры и СПМ исследованных волн за счет как высоко- (α и β), так и низкочастотных ритмов (Δ и θ). В постэкзаменационный период наблюдалась тенденция к снижению средней частоты волн под пиком СПМ, что является свидетельством понижения активности коры после снятия стрессового фактора. Таким образом, в первой фазе стресса (перевозбуждение предэкзаменационного периода) в ЭЭГ усиливаются частые ритмы (α , β), во второй фазе (запредельное торможение постэкзаменационного периода) – полиморфные высокоамплитудные медленные волны (θ и Δ). Эти сдвиги в сторону замедления доминирующего ритма, появляющегося на фоне частых ритмов, характерны для развивающегося утомления и их можно трактовать как результат чрезмерного повышения общего активирующего

потока, приводящего к снижению функционального состояния нервных центров.

Спектральный анализ корковой интегративной структуры левого полушария студентов по θ -ритму в фоне показал фронтальную локализацию фокуса максимальной активности (ФМА) ($p < 0.001$). В предэкзаменационный период наблюдалось сопряженное фронтально-затылочное обеспечение активности θ -ритма, усиливающееся в постэкзаменационный период ($p < 0.001$) (рис.1). В правом полушарии ФМА θ -ритма стабильно был локализован во фронтальной области, однако сопряженно с ней активизировалась и затылочная область правого полушария.

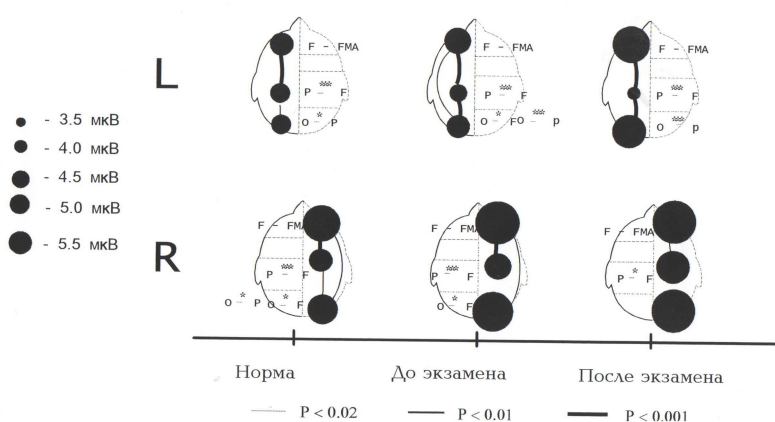


Рис. 1. Локализация ФМА θ -ритма в исследуемых областях левого (L) и правого (R) полушарий у испытуемых студентов в норме, до и после экзамена

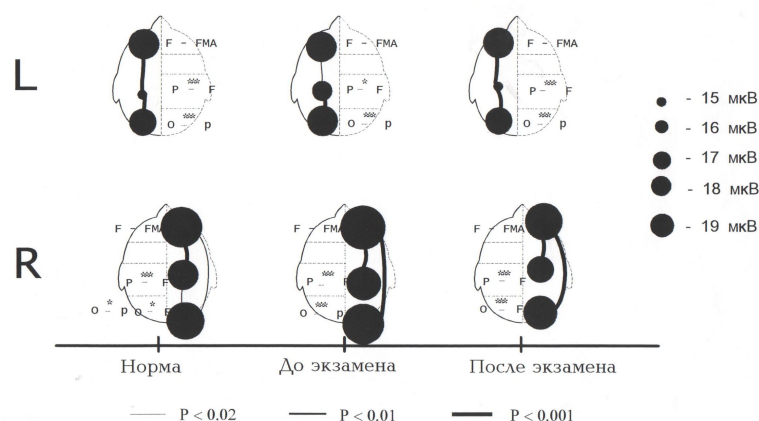


Рис. 2. Локализация ФМА β -ритма в исследуемых областях левого (L) и правого (R) полушарий у студентов в норме, до и после экзамена

Системный анализ левого полушария студентов выявил стойкую фронто-затылочную локализацию активности β -ритма во всех трех экспериментальных ситуациях с ФМА во фронтальной области коры (рис.2). Системный анализ правого полушария по β -ритму у тех же испытуемых выявил стойкую локализацию ФМА во фронтальной области коры с вовлечением в процесс активации и затылочной области. Следовательно, у студентов для β - и θ -ритмов ведущей во всех экспериментальных ситуациях являлась фронтальная область коры с выраженным доминированием правого полушария.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Системный анализ левого полушария студентов выявил стойкую фронто-затылочную локализацию активности β -ритма во всех трех экспериментальных ситуациях с ФМА во фронтальной области коры.

2. Системный анализ правого полушария по β -ритму выявил стойкую локализацию ФМА во фронтальной области коры с вовлечением в процесс активации и затылочной области.

3. Для θ - и β -ритмов ведущей во всех экспериментальных ситуациях являлась фронтальная область коры с выраженным доминированием правого полушария.

4. Выявлена тесная связь между психологическими параметрами личности и физиологическими, особенно ЭЭГ сдвигами, наблюдаемыми у студентов в условиях умственно-эмоционального напряжения экзаменационного периода. В связи с этим необходимо совершенствование профилактических мероприятий, направленных на укрепление функционального состояния организма в стрессовых ситуациях.

Поступила 02.07.13

Ուսանողների գլխուղեղի կեղևի էլեկտրական ակտիվությունը քննական սթրեսի պայմաններում

Ս.Ս. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան

Ուսումնասիրվել են ուսանողների գլխուղեղի կեղևի կենսա-էլեկտրական ակտիվության փոփոխությունները քննական սթրեսի պայմաններում: Նախաքննական շրջանի առաջին փուլում հետազոտվողների ԷԷԳ-ում ուժեղանում են հաճախ ռիթմերը (α , β), երկրորդ փուլում (հետքննական շրջանի վերջեմքային արգելակում)՝ պոլիմորֆ, բարձր տատանասահմանով դանդաղ ալիքները (θ և Δ): Բոլոր փորձարարական իրավիճակներում β և θ ռիթմերի համար առաջատար դեր ունի կեղևի ճակատային շրջանը՝ աջ կիսագնդի արտահայտված

գերակշռմամբ: Հաճախ ռիթմերի ֆոնի վրա ի հայտ եկող դոմինանտ ռիթմի դանդաղեցման ուղղությամբ դիտվող փոփոխությունները բնորոշ են ձևավորվող հոգնածությանը և, որպես արդյունք, նյարդային կենտրոնների գործառական վիճակի նվազմանը հանգեցնող ընդհանուր ակտիվացնող հոսքի չափազանց բարձրացմանը:

The electrical activity of students' cerebral cortex in conditions of examination stress

S.M. Minasyan, E.S. Gevorgyan

The changes of students' cerebral cortex bioelectric activity were investigated in conditions of examination stress. In the first phase of the pre-examination period it was observed an enhance of EEG frequent rhythms (α , β). In the second phase (limiting inhibition of post-examination period) the polymorphic high-amplitude slow waves (θ and Δ) frequency increase was registered. In all experimental conditions the frontal region of the cortex with a strong dominance of the right hemisphere was a leader for β and θ rhythms. The observed shifts towards slowing of dominant rhythm, which is appearing on the background of frequent rhythms, typical of developing fatigue and can be the result of excessive increase of general activating flow, leading to a decrease of the nerve centers functional state.

Литература

1. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л., 1988.
2. Данилова Н.Н., Астафьев С.Г. Изменение variability сердечного ритма при информационных нагрузках. Ж. ВНД, 1999, т.49, вып.1, с. 28-35.
3. Копина О.С., Сулова Е.А., Зайкин Е.В. Популяционное исследование психосоциального стресса как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология, 1996, т.36, 3, с. 53-56.
4. Костандов Э.А. Роль когнитивных факторов экзаменационной асимметрии полушарий головного мозга человека. Ж. ВНД, 1990, т.40, 4, с. 611-619.
5. Кудрякова Т.А. Динамика электроэнцефалографических показателей детей 6-летнего возраста под влиянием школьного обучения. Физиол. чел., 1991, 1, с. 172-175.
6. Лейтес Н.С., Голубева Э.А., Кадыров Б.Р. Динамическая сторона психической активности и активированность мозга. В кн.: Психофизиологические исследования интеллектуальной саморегуляции и активности. М., 1980, с. 114-124.
7. Лукьянов Н.Ф., Малкин В.Б. Комплексная электрофизиологическая и индивидуально-психологическая (личностная) оценка способностей к летному обучению. Методика и аппаратура для исследований электрофизиологических характеристик человека-оператора. М., 1977, с. 50-57.
8. Макаров Л.М., Белоконов Н.А., Белозеров Ю.М. и др. Характеристика суточной ЭЭГ и регуляции сердечного ритма у подростков. Кардиология, 1990, т.30, 2, с. 37-42.

9. *Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г.* Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам. М., 1988.
10. *Разумникова О.М.* Особенности пространственной организации ЭЭГ в зависимости от характеристик темперамента. Физиол. чел., 2001, т.27, 4, с. 31-41.
11. *Русалова М.Н.* Влияние информационного и эмоционального компонентов активации на ЭЭГ. Физиол. чел., 1980, т.6, 3, с. 410-419.
12. *Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А.* Психосоциальная дезадаптация студентов, имеющих хроническую соматическую патологию. Гиг. и сан., 2001, 4, с. 46-49.
13. *Соколова Л.В.* Специфика спектральных характеристик ЭЭГ детей с трудностями при обучении чтению. Физиол. чел., 1991, 17, 5, с. 125-129.
14. *Судаков К.В., Коплик Е.В., Салиева Р.М., Каменев З.А.* Прогностические критерии устойчивости к эмоциональному стрессу. В кн.: Эмоциональный стресс. Физиологические и микросоциальные аспекты. Харьков, 1990.
15. *Таланина Л.Х., Яковенко В.И., Айрапетова Л.Г. и др.* Изменения сердечной деятельности и некоторых психофизиологических показателей у студентов в ситуации экзамена. Мед. журн. Узбекистана, 1986, 1, с. 3-5.
16. *Умрюхин Е.А., Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И. и др.* Энергообмен и спектральные характеристики ЭЭГ у студентов с разной степенью нейротизма и тревожности в ситуации экзаменационного стресса. Физиол. чел., 2002, т.28, 2, с. 49-54.
17. *De Paskalis V.* Hemispheric asymmetry, personality and temperament. Personality and individual differences, 1993, v.14: 825.
18. *Klimesch N., Schimke H., Ladurner G., Furscheller C.* Alpha frequency and memory performance. J. Psychophysiol., 1990, 414: 381-387.
19. *Lindsley D.* Physiological correlates of emotion. 1970, p.147.
20. *Nakagawa Y.* Continuous observations of daytime EEG patterns in normal subjects under restrained conditions while sitting in armchair or on stool, pt.2. Awake state. Jap. J. Psychiat. and Neurol., 1988, 42 (2): 246-264.
21. *Shevelev J.A.* Brain tuning by the EEG alpha-wave and visual recognition. International J. Psychophysiology, 1991, 11(1): 76-83.

УДК 615.1:53

***Ziziphora clinopodioides* Lam. բուսատեսակի կիրառման հեռանկարները**

Գ.Ռ.Ուլիխանյան¹, Ն.Բ.Չիչոյան,² Հ.Մ.Գալստյան²

*Մ.Հերացու անվ. ԵՊՀ
բժշկական Ֆիզիկայի ամբիոն¹,
Ֆարմակոգնոզիայի ամբիոն²
0025, Կորյունի փ., 2*

*Բանալի բառեր. Ziziphora clinopodioides, դեղաբուսական հումք, թիմո-
նին, օլեանոլաթու*

Երկրագնդի բնակչության կողմից օրեցօր աճում է բուսական պատրաստուկների կիրառումը՝ բնությանը առավել մոտ գտնվելու, սինթետիկ պատրաստուկների բացասական ազդեցությունից խուսափելու նպատակով: Սինթետիկ դեղերի այս ժամանակաշրջանում դեղաբուսական հումքերը և նրանց պատրաստուկները դեռևս չեն կորցրել իրենց նշանակությունը: Ընդհակառակը, մեծանում է հետաքրքրությունը դեղաբուսական հումքերի նկատմամբ այն պարզ պատճառով, որ հանդիսանալով քիմիական ակտիվ նյութերի համալիր՝ վերջիններս ցուցաբերում են բազմակողմանի կենսաբանական ակտիվություն:

Ներկայումս նկատվում է բուսական ծագման պատրաստուկների ընդարձակ կիրառում Արևելյան Ասիայի, Չինաստանի, Հնդկաստանի, Ճապոնիայի բնակչության կողմից: Այս երկրներին չեն զիջում Բուլղարիան, Ֆրանսիան, Ռուսաստանը, Ուկրաինան, Ղազախստանը և նույնիսկ՝ Հայաստանը:

Օրեցօր աճող հետաքրքրությունը դեղաբուսական հումքերի և բուսական պատրաստուկների նկատմամբ խթան է հանդիսանում նրանց տեսականու ընդարձակման և նորացման համար՝ գիտական բժշկության մեջ ժողովրդական բժշկության փորձի ներդրման և համակողմանի ուսումնասիրության շնորհիվ [5]:

Այս տեսանկյունից հեռանկարային են շրթնածաղկազգիներ ընտանիքին պատկանող մի շարք բուսատեսակները՝ մասնավորապես Հայաստանում աճող ուրցադաղձերը՝ *Ziziphora* L.(L.1753, Sp.P1. 1:21;

idem, 1754, Gen. Pl. ed. 5: 13), որոնց վրա վերջին տարիներին իր ուշադրությունն է հրավիրում նաև միջազգային գիտական հանրությունը:

Ziziphora L. ցեղի բույսերը կիսաթփեր են կամ ոչ բարձր միամյա խոտեր՝ կլորավուն կամ նշտարաձև տերևներով: Ծաղիկները հավաքված են ցողունների զազաթներին՝ գլխիկ կամ հասկ ծաղկաբույլերում: Ծաղկաբաժակը խողովակաձև, ոչ ընդգծված երկշուրթ, 13 ջղից բաղկացած, հետծաղկման շրջանում իրարից հեռացող աստամիկներով: Պսակը՝ խողովակաձև, երկշուրթ, եռաբլթակ, ստորին և գրեթե՝ ամբողջաեզր ուղիղ վերին շրթունքից բաղկացած: Վերին 2 առեջները ձևափոխված են՝ (ոեղուցված), ստորին 2-ը՝ հավաքված են վերին շրթունքի տակ կամ թեթևակի նկատվում են պսակի միջից: Փռչանքները միաբուն են: Փռչեհատիկները 6-7-8 ակոսավոր են, տափակ – գնդաձև, ուրվագծում՝ 6-7-8 կլորավուն թիակավոր: Ակոսների թաղանթը հատիկավոր է, երեմաները՝ ձվաձև են, հարթ:

Հայաստանի ֆլորայում հետաքրքրություն է ներկայացնում լայնորեն տարածված *Ziziphora clinopodioides Lam.* տեսակը [1]:

Այս տեսակը բարձրացող կամ ուղղաձիգ կիսաթուփ է՝ կիսով չափ փայտացած ցողուններով, վերնամասում ճյուղավորված, փափուկ երկարավուն կամ ձվաձև տերևներով և բաժակով, որը խավավորված է մանր, ցրված երկարավուն մազիկներով: Հանդիպում է Ախուրյանում, Շիրակում, Արագածոտնում, Լոռիում, Իջևանում, Ապարանում, Սևանում, Գեղարքունիքում, Երևանում, Զանգեզուրում՝ միջին լեռնային գոտիականությունից մինչև ենթալպյան մարգագետնային բարձունքները:

Ս.Վ. Յուզեպչուկը (մեջբերում ըստ [1]-ի) ծաղկաբաժակի խողովակի մեջ պսակի տեղակայումից ելնելով, *Ziziphora clinopodioides*-ը ստորաբաժանում է *Z. dentata* և *Z. borzhomica* կովկասյան տեսակների, քանի որ այս բոլորի մոտ եզակի նմանությունը այն է, որ պսակի խողովակը բաժակից դուրս է գալիս: Մինչդեռ Գեղամա լեռնաշղթայում հանդիպող *Z. magakjanii Ter-Chatsch* տեսակի մոտ, ըստ նկարագրության, պսակի խողովակը ամբողջությամբ ներփակված է բաժակի մեջ, որը նույնպես փաստում է, որ հնարավոր չէ այս տեսակները սահմանագատել ըստ պսակի խողովակի երկարության, քանի որ հանդիպում են նաև անցումային ձևեր՝ ըստ գոտիականության: Վերին գոտիականության մեջ հանդիպում է *Z. raddei*, ստորին և միջին գոտիականության մեջ՝ *Z. rigida* և *Z. biebersteiniana*: Վերջիններս, հանդիսանում են լայնորեն տարածված *Z. clinopodioides*-ի լոկալ ռասաներ [1]:

Հայաստանի ֆլորայի ուրցադաղձերը առաջին անգամ գիտական մտքի ուշադրության կենտրոնում են հայտնվել 90-ական թթ., երբ Սևանի ավազանի Զիլ գյուղի տարածքից մթերված ուրցադաղձերի

վերգետնյա մասից անջատվեցին թվով 8 միացություններ՝ 5 ֆլավանոլիդ և 3 թթու: Ֆլավանոլիդների հանրագումարում առաջին անգամ (որը կազմել էր 2%՝ ըստ օդային չոր հումքի զանգվածի) հայտնաբերվեցին թիմոնին ֆլավանոլիդային ազլիկոնը, մեթիլսուդախիտին, խրիզինի 7-օ-ռուտինոզիդ, լինարին և դիոսմին ֆլավանոլիդային գլիոզիդները: Թթուների շարքում՝ օլեանոլաթթու, տրիմեթօքսիգալաթթու և սրճաթթու [3,4]:

Ավելի ուշ չինացի գիտնականների կողմից կատարված հետազոտության արդյունքները միանշանակ փաստեցին, որ *Ziziphora clinopodioides*-ի հիմնական բաղադրամասեր են հանդիսանում օլեանոլաթթուն և ուրսոլաթթուն, որոնք մեծ նշանակություն ունեն բժշկության մեջ՝ որպես հակամիկրոբային, հակասնկային, հեպատոպրոտեկտիվ, հակաուռուցքային [10]:

Հետազոտության ֆիզիկաքիմիական մեթոդների կատարելագործման հետ մեկտեղ, վերջին տարիներին գիտական մտքի ուշադրության կենտրոնում հայտնվեցին երկրագնդի տարբեր վայրերում աճող *Ziziphora* ցեղի բուսատեսակները՝ մասնավորապես, *Ziziphora clinopodioides* Lam. տեսակը:

Այս տեսանկյունից, ուշագրավ էր Տաջիկստանում աճող *Ziziphora clinopodioides*-ի եթերայուղի գազ-քրոմատոգրաֆիկ և մասս-սպեկտրոմետրիկ վերլուծությունը, որի արդյունքում իդենտիֆիկացվեցին շուրջ 47 բաղադրամաս՝ այդ թվում պուլեգոն՝ (35,0%), նեոմենթոլ (23,1%), մենթոն (13,3%), π -մենթ-3-էն-8-օլ (3,5%), պիպերիտենոն (1,1%) և պիպերիտոն (1,2%) [9]:

GC-MS (գազ-քրոմատոգրաֆ և մասս-սպեկտրոմետրիկ մեթոդներով) հետազոտվել է նաև 4 տարբեր տարածաշրջաններից (Banfang ditch; Altay mountains; Tuoli; Terks) միաժամանակ մթերված *Ziziphora clinopodioides* Lam. դեղահումքի անջատված եթերայուղերի քիմիական կազմը: Հիմնական բաղադրամասերը բոլոր 4 նմուշներում համապատասխանաբար գրանցվել են հետևյալ քանակներով՝ պուլեգոն (67.6%, 32.5%, 86.4%, և 82.1%) և p -մեթանոն (14.8%, 43.7%, 3.2%, և 8.2%) [15]:

Furukawa M. և այլ հեղինակների կողմից *Z. clinopodioides*-ի կողմից անջատվել են նոր մոնոտերպենային գլիկոզիդներ՝ *ziziphoroside A*, *B* և *C*: Գնահատվել է վերջիններիս ընկճող ազդեցությունը լիպոպոլիսախարիդների և մակրոֆագերի (ինտերֆերոն γ սինթեզող) կողմից արտադրվող NO-ի սինթեզի վրա [6]:

Ziziphora clinopodioides Lam. (*Lamiaceae*) ավանդաբար կիրառվել է չինական ժողովրդական բժշկության մեջ՝ հիպերտոնիայի բուժման նպատակով: Այս նպատակով որոշվել են ուրցադադձի ջրասպիրտային հանուկի մեջ պարունակվող կենսաբանորեն ակտիվ նյութերը,

որոնց շարքում որպես ակտիվ նյութեր իդենտիֆիկացվել են 7 բաղադրամասեր՝ ապիզենին, խրիզին, թիմոնին, էթիլ-4-կումարատ, ակացետին, 7-հիդրօքսիացետոֆենոն և ացետովանիլոն:

Գնահատվել է նշված կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի անոթալայնիչ ազդեցությունը մոդելային առնետներից անջատված աորտայի (*in vitro*) վրա:

Հետազոտության արդյունքները փաստում են, որ առնետների մոտ արյունատար անոթների լայնացումը միջնորդավորված է մասնակիորեն լուծամզվածքի մեջ պարունակվող ֆենոլային միացություններով [8]:

Միաժամանակ պարզվել է, որ ուրցադաղձ հոտավետի մեթանոլային հանուկի բենզոլային ֆրակցիան, որը պարունակում է ֆլավոնոիդներ, և մասնավորապես, թիմոնին, (40-120 մկգ/մլ կոնցենտրացիայով) դրսևորում է արտահայտված հակամիկրոբային ակտիվություն ստաֆիլոկոկերի (*Staphylococcus aureus* 209 P, *St. aureus* Smith, *St. aureus* 25923) բոլոր թեստ կուլտուրաների վրա: Գրանցվել է նաև արտահայտված հակամիկրոբային ակտիվություն դիզենտերիայի հարուցիչների նկատմամբ [2]:

Ziziphora clinopodioides-ի օդային չոր հումքից հիդրոդիստիլյացիայի մեթոդով ստացված եթերայուղի քիմիական կազմի ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս 26 բաղադրամասի առկայություն, որոնց թվում գերակշիռ մաս են կազմում՝ պուլեգոն (36.45%), պիպերիտենոն (19.12%), մենթ-2-էն-1-օլ (5.31%), կարվակրոլ (5.10%), նեոմենթոլ (4.78) և մենթոն (4.46%) տերպենոիդային միացությունները [14]:

Մեկ այլ գիտազրական աղբյուրի վերլուծության համաձայն, *Ziziphora clinopodioides* subsp. *bungeana* (Juz). Rech. f. տեսակից ծաղկման փուլում մթերված հումքից անջատված եթերայուղի մեջ որպես գլխավոր տարրեր պարունակվում են օքսիդացած մոնոտերպեններ (94.3%) պուլեգոնը (65.2%), իզոմենթոնը (11.9%), 1,8-ցինեոլը (7.8%) և պիպերիտենոնը (6.5%):

Միաժամանակ հաստատվել է եթերայուղի և նրա հիմնական 2 բաղադրամասի՝ (պուլեգոնը և 1,8-ցինեոլ) հակաբակտերիալ ակտիվությունը՝ *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Escherichia coli* և *Bacillus subtilis* բակտերիաների նկատմամբ:

Շատ հեղինակներ *Ziziphora clinopodioides*-ի հակամիկրոբային ակտիվությունը պայմանավորում են պուլեգոնի, պիպերիտենոնի և 1-8 ցինեոլի պարունակությամբ, որոնք դրսևորում են նշանակալի հակամիկրոբային ակտիվություն [11,12]:

Գազ-քրոմատոգրաֆիկ և մասս-սպեկտր վերլուծության մեթոդներով հետազոտվել է *Ziziphora hispanica* L.-ից ջրային գոլորշիներով

թորման մեթոդով անջատված եթերայուղի կազմը, որի մեջ հայտնաբերվել է մոտ 28 բաղադրամաս , որոնցում գերակշռում է պուլեգոնը (77,35%): Պարունակվում են նաև տրանս-իզո-պուլեգոն, լիմոնեն (1,06%), մենթոֆուրան:

Ինչպես ցույց է տալիս գրական աղբյուրների վերլուծությունը, պուլեգոնը և լիմոնենը դրսևորում են հակաբակտերիային ակտիվություն [7]:

Գրականության մեջ հանդիպում են աշխատանքներ, որոնք անդրադառնում են ուրցադաղձի հակաօքսիդիչ ակտիվության ուսումնասիրություններին: Մասնավորապես, ուսումնասիրվել է *Ziziphora clinopodioides*-ի տարբեր բևեռայնության հանուկների հակաօքսիդիչ ակտիվությունը: Ինչպես ցույց են տվել հետազոտության արդյունքները, ի տարբերություն քլորոֆորմային հանուկի, ֆլավանոլիդների հանրագումարը բարձր է եղել էթիլացետատային հանուկի մեջ, որն էլ դրսևորել է բարձր հակաօքսիդիչ ակտիվություն [13]:

Այսպիսով, գիտական գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ այսօր չափազանց կարևորվում է *Ziziphora clinopodioides* բուսատեսակի՝ որպես ֆլավանոլիդների հումքային աղբյուրի կիրառումը բժշկական պրակտիկայում:

Այս տեսանկյունից, հրատապ է դառնում Հայաստանի ֆլորայում վայրի աճող *Ziziphora clinopodioides* Lam. բուսատեսակից մթերված հումքի, ինչպես և անհող և հողային մշակույթ ներդրված այս տեսակի ուսումնասիրումը՝ բավարար հումքային պաշարներ ստեղծելու, ստանդարտավորման ֆիզիկաքիմիական մեթոդներ մշակելու և բժշկադեղագիտական նպատակներով կիրառելու համար:

Поступила 07.05.13

Перспективы применения растения *Ziziphora clinopodioides* Lam.

Г.Р.Улиханян, Н.Б. Чичоян, А.М.Галстян

Анализ научной литературы показывает, что на сегодняшний день применение лекарственного растения *Ziziphora clinopodioides* Lam. в качестве источника сырья флавоноидов очень важно для медицинской практики.

Вид *Ziziphora clinopodioides* Lam. одно из широко распространенных растений флоры Армении.

Впервые в 90-х гг. вблизи бассейна озера Севан в районе деревни Джил из заготовленных надземных частей вида *Ziziphora clinopodioides* Lam. были выделены 8 соединений, таких как флавоноидный агликон

тимонин, метилсудахитин, 7-о-рутинозид хризина, линарин, флавоноидный агликон диосмин, олеаноловая кислота, кофейная кислота, тримексигалловая кислота.

С данной точки зрения, становится актуальным изучение сырья, собранного из вида *Ziziphora clinopodioides* Lam., дикопрорастающего во флоре Армении, культивированного как в почвенных, так и в беспочвенных условиях, и создание достаточных сырьевых ресурсов для разработки физико-химических методов стандартизации и применения в медико-фармацевтической практике.

Prospects for use of the plant *Ziziphora clinopodioides* Lam.

G.R.Ulikhanyan, N.B.Chichoyan, A.M. Galstyan

Nowadays the scientific literature analysis shows that the use of medicinal plant *Ziziphora clinopodioides* Lam. as a raw material source of flavonoids is very important for the medical practice.

Ziziphora clinopodioides Lam. type is one of the most common plants in the flora of Armenia.

For the first time in the 90's, in the vicinity of Lake Sevan in the village of Jeal, from the collected aerial parts species of *Ziziphora clinopodioides* Lam. there have been allocated 8 types of substances, such as flavonoid aglycone timonin, metilsudachitin, 7-O-rutinoside chrysin, linarin, flavonoid aglycone diosmin, oleanolic acid, caffeic acid, trimexigal acid.

From this perspective, it is important to study raw materials obtained from the form of stored *Ziziphora clinopodioides* Lam. which grows wildy in the flora of Armenia, cultivated in the soil as well as of unsoil conditions, and the creation of sufficient raw materials for the development of methods of physical and chemical standardization and application in medicopharmaceutical purposes.

Գրականություն

1. Հայաստանի ֆլորան: Ա.Լ.Թախտաչյանի խմբագրությամբ, հ.8, ՀՀ ԳԱԱ հրատ., Երևան, 1987:
2. Галстян А.М., Оганесян Г.Б. Выделение и установление строения флавоноидов *Ziziphora clinopodioides* Lam. Исследование антибактериальной активности. Международная конференция молодых ученых. Тезисы докл., М., 1990, с.45.
3. Оганесян Г.Б., Галстян А.М., Гач-Байтц Э., Мнацаканян В.А. Олеаноловая кислота и флавоноидные гликозиды *Ziziphora clinopodioides* Lam. Арм.хим.ж., 1990. XLIII, 3, с.210-211.
4. Оганесян Г.Б., Галстян А.М., Мнацаканян В.А., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. Фенольные и флавоноидные соединения *Ziziphora clinopodioides*. Химия природных соединений, 1991, т. 2, с. 286-287.

5. *Chichoyan N.B* Actuality of development of phytotherapy in Armenia. Vestnik Kaz.NMU, Scientific –practical journal of Medicine, 2012, №3, p.313-314.
6. *Furukawa M. et al.* Three new monoterpene glucosides, together with fifteen known compounds were isolated from the whole herb of *Z. clinopodioides*. Monoterpene glucosides from *Ziziphora clinopodioides* (Labiatae). J.Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2012;60(3):397-401.
7. *Maya Beikmohammad.* The Evaluation of Medicinal Properties of *Ziziphora clinopodioides*, World Applied Sciences Journal, 2011;12(9): 1635-1638.
8. *Senejoux F. et al.* Bioassay-guided isolation of vasorelaxant compounds from *Ziziphora clinopodioides* Lam. (Lamiaceae). J. Fitoterapia, 2012; 83(2):377-82.
9. *Sharopov F.S. et al.* Chemical diversity of *Ziziphora clinopodioides*: composition of the essential oil of *Z. clinopodioides* from Tajikistan. J.Nat. Prod. Commun., 2011;6(5):695-8.
10. *Shuge Tian, Yang Shi, Qian Yu, and Halmurat Upur* Pharmacogn. Mag., 2010;6(22): 116–119.
11. *Soltani N.Sh.* Chemical composition and in vitro antibacterial activity of *Ziziphora clinopodioides* Lam. essential oil against some pathogenic bacteria. African Journal of Microbiology Research, 2012;6(7); 1504-1508.
12. *Sonboli A. et al.* Antibacterial activity and composition of the essential oil of *Ziziphora clinopodioides* subsp.bungeana Rech.f.from Iran. Z.Naturforsch., 2006 ;61(9-10): 677-680.
13. *Tian S. et al.* Total polyphenolic (flavonoids) content and antioxidant capacity of different *Ziziphora clinopodioides* Lam. extracts.J.Pharmacogn. Mag., 2011;7(25):65-8.
14. *Verdian-Rizi Mohammadreza* Essential Oil Composition and Biological Activity of *Ziziphora clinopodioides* Lam. from Iran. Research Journal of Pharmacology, 2008;2: 17-19.
15. *Zhou X., Yu Q., Gong H., Tian S.* GC-MS analysis of *Ziziphora clinopodioides* essential oil from North Xinjiang, China. J.Nat. Prod. Commun., 2012;7(1):81-2.

ПАМЯТИ АКАДЕМИКА ЛЬВА АРАМОВИЧА ПИРУЗЯНА



На 77-м году ушел из жизни крупнейший учёный-биофизик, действительный член РАН, иностранный член НАН РА, лауреат Государственной премии СССР, доктор медицинских наук профессор Лев Арамович Пирузян.

Академик Л.А.Пирузян родился 16 июля 1937г. в с. Манес Алавердского района Арм. ССР. После окончания лечебного факультета Ереванского государственного медицинского института Лев Арамович Пирузян защитил кандидатскую (1964г.) и докторскую (1968г.) диссертации в Москве.

На протяжении долгих лет академик Л.А.Пирузян работал в Институте химической физики АН СССР, возглавляемом выдающимся ученым современности, лауреатом Нобелевской премии академиком Н.Н.Семеновым, создав новое научное направление – медицинскую биофизику. В 1970 году при поддержке академиков Н.Н.Семенова, Н.М. Эммануэля, М.В. Келдыша, В.А. Кириллина Л.А.Пирузяном был организован отдел медицинской биофизики, основной задачей которого являлось изучение с позиций физики и химии первичных механизмов развития патологических процессов, молекулярных и клеточных механизмов поражающего и нормализующего действия физических факторов внешней среды. В отделе интенсивно развивались работы по исследованию действия физических факторов на живые организмы с целью создания новых эффективных методов лечения и диагностики патологических состояний, в частности, анализ механизмов биологического действия лазерного излучения и поиск магнитобиологических эффектов. В том же году Советом Министров СССР было принято важное постановление о создании государственной системы регистрации и биологических испытаний синтезируемых в СССР химических соединений и с 1972г. под руководством Л.А.Пирузяна начал действовать Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений (НИИ по БИХС).

В 1974г. Л.А.Пирузян был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР и провел огромную работу по подбору молодых талантливых ученых для разработки главного научного направления НИИ по БИХС – физико-химических исследований испытываемых химических соединений.

Будучи талантливым ученым, генератором идей и выдающимся организатором, академик Л.А.Пирузян удачно перенес лучшие научные

традиции и достижения физико-химической биологии и биофизики в НИИ по БИХС для научно обоснованного анализа лекарственных препаратов, а также разработал новые принципы отбора биологически активных соединений и реализовал их в системе поиска лекарственных препаратов.

Идея создания высококвалифицированного научного центра по скринингу химических веществ, претендующих быть лекарственными соединениями, – важная государственная задача. К сожалению, этот весьма результативно работающий в течение 12 лет научный центр с большим (около 5000 сотрудников) высококвалифицированным коллективом, объединяющим химиков, физиков, биофизиков, биохимиков, фармакологов, клиницистов и других специалистов, в результате происков влиятельных сил, не руководствующихся государственными интересами, в 1984 году был расформирован.

В 2000г. Лев Арамович Пирузян был избран академиком Российской Академии наук. До 2006г. он руководил организованным им же Центром теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. Важнейшей областью научных интересов академика Л.А.Пирузяна являлась фармакогеномика, главная задача которой обеспечить переход от принципа лечения болезни к принципу лечения больного.

Академик Л.А.Пирузян является автором более 400 научных публикаций, в том числе 3 монографий.

Трудно переоценить роль академика Л.А.Пирузяна в деле подготовки научных кадров. Под его руководством выросла целая плеяда квалифицированных учёных-биофизиков, внесших весомый вклад в российскую науку.

Заслуги академика Л.А.Пирузяна были достойно отмечены государственными наградами. Он являлся лауреатом государственной премии СССР, был награждён орденами За заслуги перед Отечеством IV, III и II степени, орденом Октябрьской Революции, орденом Трудового Красного Знамени и Золотой медалью ВДНХ.

Академик Лев Арамович Пирузян являлся членом Международной Академии астронавтики, действительным членом Авиакосмической медицинской ассоциации США.

Светлая память о выдающемся учёном, обаятельном и удивительно простом и чутком человеке, академике Льве Арамовиче Пирузяне, навсегда останется в сердцах его многочисленных коллег, учеников и друзей.

Президиум НАН РА

Отделение естественных наук НАН РА

Редакция журнала «Медицинская наука Армении»

Բովանդակություն

Ակնարկներ

Աղամյան Կ. Գ., Հայրապետյան Հ. Գ. Աջ փորոք, մորֆոֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները	3
Մակացարիա Ա. Դ., Աբրահամյան Ռ. Ա., Խիզրոնա Դ. Խ., Աբրահամյան Գ. Ռ., Աբրահամյան Ռ. Ռ. Պրոտեին C-ի համակարգը և օրգանիզմի ախտաբանական վիճակները, մասնավորապես մանկաբարձական պրակտիկայում	8
Խուդավերդյան Ա. Յու., Կարայան Ջ. Ա., Ենգիբարյան Ա. Ա., Մաթևոսյան Ռ. Շ., Վարդանյան Շ. Ա. Հայաստանի հնադարյան մարդկանց նոգրկումալեքսների առաջացումը բնապահպանական գործոնների ազդեցության ներքո	21
Նազարեթյան Բ. Ե., Խաչատրյան Լ. Խ., Սիմոնյան Լ. Հ., Սիմոնյան Ս. Հ., Մարտիրոսյան Ն. Հ., Շեկոյան Ս. Վ. Ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր բաժնի կառուցվածքաձևաբանական վիճակը պարբերական հիվանդությամբ և ամիլոիդոզով հիվանդների մոտ	37
Դադբաշյան Ս. Ս., Մահակյան Լ. Ս., Զախարյան Ա. Հ., Կաբասակալյան Բ. Յ., Անաստատիանի Ս. Գ., Պեպանյան Ա. Ա. Միևնալ մնացորդային հիվանդության մոնիտորինգը արյունաբանական կլինիկայում	44
Վարդանյան Հ. Շ. Կյանքի որակը և օստեոպորոզը	53
Սիմոնյան Լ. Հ. Լիպիդները եւ դրանց դերը թոքերի հիվանդությունների զարգացման մեջ	66
Գրիգորյան Ա. Կ. Ոլոքի կոճերի բազմաբեկոր կոտրվածքների վիրահատական բուժումը	72

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Յականյան Ա. Վ., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ., Խանջյան Գ. Շ., Ավետիսյան Թ. Հ., Անդրեասյան Ն. Ա. Մանկամթերքները որպես հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն մանրէների հնարավոր աղբյուրներ	81
Բալասանյան Ս. Գ., Ալիխանյան Զ. Բ., Կանայան Ա. Ս., Մխիթարյան Ա. Գ. Աֆոբազոլի ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի վրա լոկալ իշեմիայի պայմաններում	87
Տեր-Թադևոսյան Լ. Պ., Բարսեղյան Վ. Հ., Առաքելյան Լ. Ն., Չախյան Ս. Գ. Ուլտրաձայնի ներգործությունից առաջացած նյութերի ազդեցության մեխանիզմը հիմնային ֆոսֆատազի ակտիվության վրա	99
Հարությունյան Ռ. Ա., Նահապետյան Խ. Հ., Սիմոնյան Կ. Վ., Սիմոնյան Ա. Վ. Գլխիկի ազդեցությունն առնետների օրգանիզմի ջերմակարգավորման մեխանիզմների վրա նորմայում, սթրեսի ընթացքում և սթրեսից հետո	107
Ավետիսյան Կ. Ա. Պարաթիրեոպրիվ առնետների ուղեղի կառույցների փոփոխությունների մորֆոհիստոքիմիական ուսումնասիրությունը	112

Կլինիկական բժշկություն

Ներսեսյան Ս.Ս., Թառլամազյան Ս.Ս., Կոնատյան Հ.Ն. Վահանաձև գեղձի հիվանդությունների կազմում հանգուցային գոյացությունների կլինիկախտորոշիչ որոշ ցուցանիշների գնահատումը	122
Մինասյան Ա.Ս., Մարկոսյան Կ.Վ., Ավդալբեկյան Ն.Է., Ղազինյան Ի.Ս., Գարե- գինյան Ն.Ա. Էրիթրոպոետինով բուժման ազդեցությունը սրտամկանի ֆունկցիայի վրա կար- դիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ	128
Սոցկիյ Պ.Օ. Կաշուն թրոմբոցիտների համախտանիշի զուգակցումը պարբերական հիվան- դության և անպտդության հետ	138
Մինասյան Ս.Ս., Գևորգյան Է.Ս. Ուսանողների գլխուղեղի կեղևի էլեկտրական ակտիվությունը քնական սթրեսի պայմաններում	146
Ուլիխանյան Գ.Ռ., Չիչոյան Ն.Բ., Գալստյան Հ.Ս. Ziziphora clinopodioides Lam. բուսատեսակի կիրառման հեռանկարները	155
Ակադեմիկոս Լև Արամի Փիրուզյանի հիշատակին	162

Содержание

Обзоры

Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г. Правый желудочек: морфофункциональные особенности	3
Макацария А.Д., Абрамян Р.А., Хизроева Д.Х., Абрамян Г.Р., Абрамян Р.Р. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике	8
Худавердян А.Ю., Каралян З.А., Енгибарян А.А., Матевосян Р.Ш., Варданян Ш.А. Факторы внешней среды в образовании нозокомплексов у древнего населения Ар- мении	21
Назаретян Э.Е., Хачатрян Л.Х., Симонян Л.Г., Симонян М.Г., Мартиросян Н.Г., Шекоян С.В. Структурно-функциональное состояние инкреторного отдела поджелудочной железы у больных периодической болезнью и амилоидозом	37
Дагбабян С.С., Саакян Л.С., Захарян А.Г., Кабасакалян Э.Е., Анастасиади М.Г., Пе- панян А.А. Мониторинг минимальной остаточной болезни в гематологической клинике	44
Варданян Р.Ж. Качество жизни и остеопороз	53
Симонян Л.Г. Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний	66
Григорян А.К. Хирургическое лечение многооскольчатых переломов мышечков большеберцовой кости	72

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Ханджян Г.Ж., Аветисян Т.О., Андреасян Н.А.</i>	
Пищепродукты, как возможные источники антибиотикорезистентных микроорганизмов	81
<i>Баласанян М.Г., Алиханян К.Б., Канаян А.С., Мхитарян А.Г.</i>	
Влияние афобазола на мозговую ткань в условиях локальной ишемии	87
<i>Тер-Татевосян Л.П., Барсегян В.О., Аракелян Л.Н., Чалян С.Г.</i>	
Исследования механизма действия ультразвука и продуктов сонолиза на активность щелочной фосфатазы	99
<i>Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Симонян К. В., Симонян А. В.</i>	
Влияние глицина на терморегуляторные механизмы у крыс до, при и после стресса	107
<i>Аветисян К.А.</i>	
Морфогистохимическое изучение изменений в структурах мозга у паратиреопривных крыс	112

Клиническая медицина

<i>Нерсисян С.А., Тарламазян С.А., Крнатян Р.Н.</i>	
Оценка некоторых клинко-диагностических показателей узловых образований в структуре заболеваний щитовидной железы	122
<i>Минасян А.М., Маркосян К.В., Авдалбекян Н.Э., Казинян И.С., Гарегинян Н.А.</i>	
Влияние терапии эритропозитом на функциональную способность миокарда у больных с кардиоренальным синдромом	128
<i>Соцкий П.О.</i>	
Синдром липких тромбоцитов в сочетании с периодической болезнью и бесплодием	138
<i>Минасян С.М., Геворкян Э.С.</i>	
Электрическая активность коры головного мозга студентов при экзаменационном стрессе	146
<i>Улиханян Г.Р., Чичоян Н.Б., Галстян А.М.</i>	
Перспективы применения растения <i>Ziziphora clinopodioides Lam</i>	155
Памяти академика Льва Арамовича Пирузяна	162

Contents**Reviews**

<i>Adamyany K.G., Hayrapetyan H.G.</i>	
Right ventricle: morpho-functional characteristics	3
<i>Makatsaria A.D., Abrahamyan R.A., Khizroeva D.Kh., Abrahamyan G.R., Abrahamyan R.R.</i>	
Protein C system and pathological conditions of organism, particularly in obstetric practice	8
<i>Khudaverdyan A.Yu., Karalyan Z.A., Yengibaryan A.A., Matevosyan R.Sh., Vardanyan Sh.A.</i>	
Environmental factors in formation of nozocomplexes among the ancient population of Armenia	21

Nazaretyan E.Ye., Khachatryan L.Kh., Simonyan L.H., Simonyan M.H., Martirosyan N.H., Shekoyan S.V.

Structural and functional state of endocrine function of pancreas in patients with FMF37

Daghabashyan S.S., Sahakyan L.S., Zakharyan A.H., Kabasakalyan E.Y., Anastasiady M.G., Pepanyan A.A.

Minimal residual disease monitoring in hematological clinic44

Vardanyan H.J.

Quality of life and osteoporosis53

Simonian L.H.

Lipids and their role in the development of lung disease66

Grigoryan A.K.

Surgical treatment of comminuted proximal tibial fractures72

Experimental and Preventive Medicine

Tsakanyan A.V., Aleksanyan Yu.T., Melik-Andreasyan G.G., Khanjyan G.Zh., Avetisyan T.H., Andreasyan N.A.

Food products as possible sources of antibiotic resistant microorganisms81

Balasanyan M.G., Alikhanyan K.B., Kanayan A.S., Mkhitarian A.G.

Effects of afobazole on brain tissue under conditions of local ischemia87

Ter-Tatevosyan L.P., Barseghyan V.H., Arakelyan L.N., Chailyan S.G.

Mechanism of action of disintegration products formed by ultrasound treatment on the activity of alkaline phosphatase99

Arutjunyan R.A., Nahapetyan Kh.H., Simonyan K.V., Simonyan A.V.

The influence of glycine on thermoregulatory mechanisms of organism of rats before, during and after stress107

Avetisyan K.A.

Morphohistochemical study of changes in brain structures of parathyreoprived rats112

Clinical Medicine

Nersesyan S.A., Tarlamazyan S.A., Krnatyan H.N.

Evaluation of some clinical-diagnostic indices of nodular tumors in thyroid gland diseases structure122

Minasyan A.M., Markosyan K.V., Avdalbekyan N.E., Ghazinyan I.S., Gareginyan N.A.

Effect of erythropoietin therapy on cardiac functional ability in cardiorenal syndrome patients128

Sotskiy P.O.

Sticky platelet syndrome combined with periodic disease and infertility138

Minasyan S.M., Gevorgyan E.S.

The electrical activity of students' cerebral cortex in conditions of examination stress146

Ulikhanyan G.R., Chichoyan N.B., Galstyan A.M.

Prospects for use of the plant *Ziziphora clinopodioides* Lam.155

In the memory of academician Lev Piruzyan162

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2013 г.

Обзоры

<i>Адамян К.Г.</i> О развитии кардиологии в Армении в последнее пятидесятилетие	3-13
<i>Адамян К.Г., Айрапетян Г.Г.</i> Правый желудочек: морфофункциональные особенности	4-3
<i>Акопян В.П., Цаканова Г.В.</i> Истоки становления отделения естественных наук НАН Армении	3-3
<i>Асланян Г.Ц., Коган В.Ю., Ованесян Р.Д., Мкртчян М.А., Саргсян Г.Т., Кафян В.Б.</i> Основные вопросы гигиены окружающей среды в области добычи поваренной соли	3-30
<i>Вардамян Р.Ж.</i> Качество жизни и остеопороз	4-53
<i>Григорян А.К.</i> Хирургическое лечение многооскольчатых переломов мыщелков большеберцовой кости	4-72
<i>Дагбациян С.С., Саакян Л.С., Захарян А.Г., Кабасакалян Э.Е., Анастасиади М.Г., Пенянян А.А.</i> Мониторинг минимальной остаточной болезни в гематологической клинике	4-44
<i>Думанян Д.Г., Егиазарян А.В., Согоян А.Ф.</i> Основная информация о лицензировании системы здравоохранения Республики Армения	2-13
<i>Макацария А.Д., Абрамян Р.А., Хизроева Д.Х., Абрамян Г.Р., Абрамян Р.Р.</i> Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике	4-8
<i>Назаретян Э.Е., Хачатрян Л.Х., Симонян Л.Г., Симонян М.Г., Мартиросян Н.Г., Шекоян С.В.</i> Структурно-функциональное состояние инкреторного отдела поджелудочной железы у больных периодической болезнью и амилоидозом	4-37
<i>Овсепян А.Н.</i> Синдром эмоционального выгорания	3-18
<i>Симонян Л.Г.</i> Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний	4-66
<i>Соцкий П.О.</i> Синдром липких тромбоцитов и осложнения беременности	3-37
<i>Тавадян З.Д., Бакунц Г.О.</i> Депрессия и тревога при болезни Паркинсона	2-3
<i>Худавердян А.Ю., Каралян З.А., Енгибарян А.А., Матевосян Р.Ш., Вардамян Ш.А.</i> Факторы внешней среды в образовании нозокомплексов у древнего населения Армении	4-21

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Авагян О.Х.</i> Особенности субклеточного метаболизма и влияние бактериальной терапии при асцитной карциноме Эрлиха: креатин. Сообщение 2	2-34
---	------

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 12-22

Аветисян К.А.

Морфогистохимическое изучение изменений в структурах мозга у паратиреопривных крыс4-112

Андрян А.А.

Эпизоото-эпидемиологические особенности туляремии в Ширакском марзе за 1996-2012гг.2-78

Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Бабаханян А.М., Овсепян Г.Ю.

Влияние *Stevia rebaudiana Bertoni* на терморегуляторные механизмы у крыс в норме и при стрессе1-51

Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Симонян К. В., Симонян А. В.

Влияние глицина на терморегуляторные механизмы у крыс до, при и после стресса4-107

Баласанян М.Г., Алиханян К.Б., Канаян А.С., Мхитарян А.Г.

Влияние афобазола на мозговую ткань в условиях локальной ишемии4-87

Баласанян М.Г., Григорян Т.С.

Влияние цитиколина на изменения поведенческих реакций крыс, вызванных локальной ишемией мозга1-28

Баласанян М.Г., Читчян А.А., Гаспарян Г.В.

Влияние β -глицерретиновой кислоты на морфологические сдвиги в пульпе зубов на модели экспериментальной гиперестезии дентина2-45

Геворкян Л.Р., Чавушян В.А., Саваян А.А., Даниелян М.А.

Изучение нейропротекторной эффективности нуклео ЦМФ и тимьяна ползучего при раздавливании седалищного нерва2-61

Григорян Т.С.

Влияние цитиколина на кровоснабжение мозговой ткани у крыс2-71

Закарян Э.А., Саруханян Ф.П., Унанян О.В., Бархударян Н.А.

Геморфины проявляют защитное воздействие на активность супероксиддисмутазы при эндотоксин-индуцированном стрессе у крыс1-20

Мурадян М.Ш., Галоян А.А.

О коронаросуживающем кардиотропном пептидном факторе гипоталамуса1-35

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

Поиск нейрогуморальных путей регуляции активности гликоген-фосфоорилазы тканей крыс при участии ПБП-12-54

Тер-Татевосян Л.П., Барсегян В.О., Аракелян Л.Н., Чалян С.Г.

Исследования механизма действия ультразвука и продуктов сонолиза на активность щелочной фосфатазы4-99

Фесчан С.М., Симонян Р.М., Варданян А.Г., Бабалян М.А., Симонян Г.М., Енгисбарян А.А., Симонян М.А.

Рилизинг NADPH оксидазы из клеточных компонентов крыс и стимулирование активности этого фермента аминоксимами *ex vivo*1-3

Цаканян А.В., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Ханджян Г.Ж., Аветисян Т.О., Андреасян Н.А.

Пищепродукты, как возможные источники антибиотикорезистентных микроорганизмов	4-81
---	------

Чацлян Г.С.

Разработка метода твердофазного синтеза кардиоактивного пептида и его аналога на основе fпос-аминокислот	1-44
--	------

Клиническая медицина

Абраамян Э.Т., Геворкян Э.С., Минасян С.М.

Немедикаментозная коррекция вегетативных показателей организма при умственно-эмоциональной нагрузке	1-95
---	------

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

Адаптация дыхания к условиям высокогорья	2-95
--	------

Арустамян К.К., Варданян Р.Ж.

Частота различных показателей минеральной плотности костной ткани у женщин с хирургической менопаузой	3-72
---	------

Бархударян М.С., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.

Биологический возраст, темп старения и качество жизни работников некоторых компьютерных фирм г.Еревана	1-116
--	-------

Бегларян М.Г.

Государственный контроль и обеспечение качества лекарств на фармацевтическом рынке РА	1-132
---	-------

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

Эффективность интравитреальной инъекции раствора таурина у больных с диабетической макулопатией	2-122
---	-------

Галстян А. Г., Минасян С.М.

Взаимосвязь антропометрических и гемодинамических показателей с основными компонентами суточного рациона у студентов	1-88
--	------

Геворкян Э.Г., Тохунц К.А.

Значение трехмерной сонографии в определении вариантов внутреннего эндометриоза тела матки	3-123
--	-------

Григорян Г.Г., Оганесян Г.Г.

Выделение и характеристика вагинальных лактококков	3-94
--	------

Григорян З.Н., Тунян Ю.С.

Клинико-терапевтические особенности церебральных ишемических инсультов у больных кардиальной патологией	1-57
---	------

Киракосян Б.Е., Киракосян Е.Б., Багдасарян Н.Г., Мазмания А.Г., Хачатрян А.Р., Вермишян Н.Э.

Некоторые вопросы лечения острого пиелонефрита у детей	3-102
--	-------

Манрикия М.Е.

Эффективность проведения профилактики основных стоматологических заболеваний среди детей административного округа Нор Норк г. Еревана РА	2-128
--	-------

Матевосян Дж.Р., Минасян Г.А.

Влияние интерлейкина-1β и его рецепторного антагониста на рубцевание пилородуоденальных язв	3-130
---	-------

Минасян А.М., Маркосян К.В., Авдалбекян Н.Э., Казинян И.С., Гарегинян Н.А.

Влияние терапии эритропоезином на функциональную способность миокарда у больных с кардиоренальным синдромом	4-128
---	-------

<i>Минасян С.М., Геворкян Э.С.</i> Электрическая активность коры головного мозга студентов при экзаменационном стрессе	4-146
<i>Нерсисян С.А., Тарламазян С.А., Крнатьян Р.Н.</i> Оценка некоторых клинико-диагностических показателей узловых образований в структуре заболеваний щитовидной железы	4-122
<i>Оганесян Л.С., Айвазян А.А.</i> Анализ случаев поздней диагностики периодической болезни	2-118
Памяти академика Льва Арамовича Пирузяна	4-162
Памяти академика С.Х. Авдалбекян	2-134
Памяти ученого	3-138
<i>Петросян А.Г., Никогосян Ф.С.</i> Влияние воспалительного процесса на функцию эндотелия и некоторые показатели гемостаза крови у больных с периодической болезнью	3-61
<i>Саакян А.Е., Романова Н.В.</i> Оценка системы мониторинга безопасности лекарств в Армении на примере противотуберкулезных препаратов	3-114
<i>Саркисян А.В., Алексанян Ю.Т.</i> Некоторые иммунологические особенности атопического дерматита	3-48
<i>Саркисян А.В., Алексанян Ю.Т.</i> Некоторые эпидемиологические особенности атопического дерматита в Армении	2-110
<i>Саркисян А.С.</i> Хирургическое лечение тромбозов и ложных аневризм аллопротезов после первичных реконструктивных операций	2-87
<i>Севумян Д. В.</i> Перспективы изучения роли белка S100A4 при периодической болезни	1-105
<i>Симонян Л.Г., Дагбабян С.С., Назаретян Э.Е., Хачатрян Л.Х., Симонян Л.Г., Мартиросян Н.Г., Симонян М.Г.</i> Изменение уровня IgG вируса Эпштейна-Барр при хронических обструктивных болезнях легких в зависимости от степени тяжести при применении противовирусного препарата	3-54
<i>Соцкий П.О.</i> Синдром липких тромбоцитов в сочетании с периодической болезнью и бесплодием	4-138
<i>Султанян Т.Л., Саркисян А.С., Восканян В.С., Хачатрян А.М.</i> Результаты повторных операций у больных со специфическими осложнениями после первичных реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей	1-64
<i>Тер-Галстян А.А., Галстян Ар.А.</i> К проблеме терапии пролапса митрального клапана и синдрома вегето-сосудистой дистонии у детей и подростков	1-78
<i>Тер-Григорян А. С.</i> Оценка эффективности терапии больных хроническим миелолейкозом препаратом иматиниб	1-71
<i>Тер-Григорян А.С.</i> Клинический мониторинг больных хроническим миелолейкозом, получающих терапию препаратом иматиниб	3-85

<i>Улиханян Г.Р., Чичоян Н.Б., Галстян А.М.</i> Перспективы применения растения <i>Ziziphora clinopodioides</i> Lam	4-155
<i>Л.Х. Хачатрян</i> Клинико-морфологические особенности поражения почек при периодической болезни	3-134
<i>Чичоян Н. Б., Думанян К. Г., Гукасян Н. О.</i> Фармакогностическое исследование бутеня клубневидного дикорастущего (<i>Chaerophyllum bulbosum</i> L.) на территории Армении	2-101
<i>Чичоян Н.Б., Думанян К.Г., Шабоян Н.К., Мхитарян А.М.</i> Фармакогностическое исследование листьев скумпии кожевенной (<i>Cotinus coggygia</i> Scop.) флоры Армении	1-123

Index of articles published in issues № 1-4, 2013

Reviews

<i>Adamyan K.</i> On the development of cardiology in Armenia during the recent 50 years	3-13
<i>Adamyan K.G., Hayrapetyan H.G.</i> Right ventricle: morpho-functional characteristics	4-3
<i>Aslanyan H.Ts., Kogan V.Yu., Hovhannesyan R.D., Mkrtchyan M.A., Sargsyan G.T., Kafyan V.B.</i> Environmental health issues in the area of table salt mining	3-30
<i>Daghabashyan S.S., Sahakyan L.S., Zakharyan A.H., Kabasakalyan E.Y., Anastasiady M.G., Pepanyan A.A.</i> Minimal residual disease monitoring in hematological clinic	4-44
<i>Dumanyan D.H., Yeghiazaryan H.V., Soghoyan A.F.</i> The main information on licensing of health system of the Republic of Armenia	2-13
<i>Grigoryan A.K.</i> Surgical treatment of comminuted proximal tibial fractures	4-72
<i>Hakobyan V.P., Tsakanova G.V.</i> At the cradle of formation of the Department of Natural Sciences of NAS RA	3-3
<i>Hovsepyan A.N.</i> Burnout syndrome	3-18
<i>Khachatryan L.Kh., Nazaretyan E.Ye., Simonyan L.H., Simonyan M.H., Martirosyan N.H., Shekoyan S.V.</i> Structural and functional state of endocrine function of pancreas in patients with FMF ...	4-37
<i>Khudaverdyan A.Yu., Karalyan Z.A., Yengibaryan A.A., Matevosyan R.Sh., Vardanyan Sh.A.</i> Environmental factors in formation of nozocomplexes among the ancient population of Armenia	4-21
<i>Makatsaria A.D., Abrahamyan R.A., Khizroeva D.Kh., Abrahamyan G.R., Abrahamyan R.R.</i> Protein C system and pathological conditions of organism, particularly in obstetric practice	4-8
<i>Sargsyan A.V., Aleksanyan Yu.T.</i> Some immunological peculiarities of atopic dermatitis	3-48

<i>Simonian L.H.</i>	
Lipids and their role in the development of lung diseases	4-66
<i>Simonyan L.H., Daghbashyan S.S., Nazaretyan E.Y., Khachatryan L.Kh., Simonyan L.H., Martirosyan N.H., Simonyan M.H.</i>	
Change of the level of IgG Epstein-Barr virus in chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of the course at using of antiviral drugs	3-54
<i>Sotskiy P.O.</i>	
Sticky platelet syndrome and pregnancy complications	3-37
<i>Tavadyan Z.D., Bakunts H.H.</i>	
Depression and anxiety in Parkinson's disease	2-3
<i>Vardanyan H.J.</i>	
Quality of life and osteoporosis	4-53

Experimental and Preventive Medicine

<i>Arutjunyan R.A., Nahapetyan Kh.H., Simonyan K.V., Simonyan A.V.</i>	
The influence of glycine on thermoregulatory mechanisms of organism of rats before, during and after stress	4-107
<i>Andryan A.A.</i>	
Epizootic and epidemiological features of tularemia for the period Shirak region	2-78
<i>Avagyan H.Kh.</i>	
Subcellular metabolism peculiarities and effect of bacterial therapy in Ehrlich ascites carcinoma: creatine Report 2	2-34
<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	2-22
<i>Avetisyan K.A.</i>	
Morphohistochemical study of changes in brain structures of parathyreoprived rats	4-112
<i>Balasanyan M.G., Alikhanyan K.B., Kanayan A.S., Mkhitarian A.G.</i>	
Effects of afobazole on brain tissue under conditions of local ischemia	4-87
<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	2-45
<i>Balasanyan M.G., Grigoryan T.S.</i>	
Influence of citicoline on behavioral changes induced by cerebral focal ischemia	1-28
<i>Chailyan G.S.</i>	
Development of solid phase synthesis method of cardioactive peptide and its analogue based on fmoc-amino acids	1-44
<i>Feschyan S.M., Simonyan R.M., Vardanyan A.G., Babayan M.A., Simonyan G.M., Yengibaryan A.A., Simonyan M.A.</i>	
The releasing of the NADPH oxidase from rat cell components and stimulation of the activity of this enzyme by aminochromes <i>ex vivo</i>	1-3
<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	2-61

<i>Grigoryan T.S.</i> Influence of citicoline on cerebral circulation in rats	2-71
<i>Harutyunyan R.A., Nahapetyan Kh.H., Babakhanyan A.M., Hovsepyan H.Yu.</i> The influence of <i>Stevia rebaudiana Bertoni</i> on thermoregulation mechanisms of rats in the norm and under stress	1-51
<i>Muradyan M.Sh., Galoyan A.A.</i> On cardioactive contractile peptide in the hypothalamus	1-35
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Yeranossyan L.A., Chailyan S.G., Galoyan A.A.</i> The neurohormonal regulation of glycogen phosphorylase in rat tissues by hypothalamic neurohormone PRP-1	2-54
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Barseghyan V.H., Arakelyan L.N., Chailyan S.G.</i> Mechanism of action of disintegration products formed by ultrasound treatment on the activity of alkaline phosphatase	4-99
<i>Tsakanyan A.V., Aleksanyan Yu.T., Melik-Andreasyan G.G., Khanjyan G.Zh., Avetisyan T.H., Andreasyan N.A.</i> Food products as possible sources of antibiotic resistant microorganisms	4-81
<i>Zakaryan H.H., Sarukhanyan F.P., Hunanyan O.V., Barkhudaryan N.H.</i> Hemorphins exhibit protective effect on superoxide dismutase activity during endotoxin-induced stress in rats	1-20

Clinical Medicine

<i>Abrahamyan H.T., Gevorkyan E.S., Minasyan S.M.</i> Nonpharmacologic correction of the organism vegetative parameters in conditions of mental-emotional stress	1-95
<i>Aghadjanyan S.R., Karapetyan M.A., Adamyan N.Ju., Amiryan S.V.</i> Breathing adaptation to high altitude	2-95
<i>Arustamyan K.K., Vardanyan H.J.</i> The frequency of different values of bone mineral density in women with surgical menopause	3-72
<i>Barkhudaryan M.S., Sargsyan G.T., Kogan V.Yu.</i> Biological age, rate of ageing and quality of life of employees of some computer companies in Yerevan	1-116
<i>Beglaryan M.H.</i> Drug quality assurance and government regulation of the pharmaceutical market in the RA	1-132
<i>Chichoyan N.B., Dumanyan K.H., Ghukasyan N.H.</i> The pharmacognostic research of bulbous-rooted chervil (<i>Chaerophyllum bulbosum L.</i>) wildy growing in RA	2-101
<i>Chichoyan N.B., Dumanyan K.H., Shaboyan N.K., Mkhitarian A.M.</i> Pharmacognostic research of smoke tree leaves (<i>Cotinus coggygria Scop.</i>) growing in Armenia	1-123
<i>Galstyan H.G., Minasyan S.M.</i> The correlatation of somatometric and hemodynamic indicators with certain components of the daily food intake among students	1-88
<i>Gevorgyan E.G., Tokhunts K.H.</i> The value of three-dimensional sonography in identifying options for internal uterine endometriosis	3-123

<i>Grigoryan G.G., Hovhannisyan H.G.</i> Isolation and characterization of vaginal lactococci	3-94
<i>Grigoryan Z.N., Tounyan Yu.S.</i> Clinical and therapeutic features of cerebral ischemic strokes at patients with cardiac pathology	1-57
<i>Hovhannisyan L.S., Ayvazyan A.A.</i> Analysis of the cases of the late diagnosis of familial Mediterranean fever	2-118
In the memory of academician Souren Kh. Avdalbekyan	2-134
In the memory of the scientist	3-138
In the memory of academician Lev Piruzyan	4-162
<i>Ter-Galstyan A.A., Galstyan Ar.A.</i> On the problem of therapy of mitral valve prolapse and syndrome of vegetative vascular dystonia of children and adolescents	1-78
<i>Ter-Grigoryan A.S.</i> Evaluation of the efficiency of therapy with imatinib preparation of patients with chronic myeloid leukemia	1-71
<i>Ter-Grigoryan A.S.</i> Clinical monitoring of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib therapy	3-85
<i>Khachatryan L. Kh.</i> Clinico-morphological features of kidney affection at FMF	3-134
<i>Kirakosyan B.Y., Kirakosyan H.B., Bghdasaryan N.G., Mazmanyar A.G., Khachatryan A.R., Vermishyan N.E.</i> Some aspects of acute pyelonephritis therapy in children	3-102
<i>Manrikyan M.E.</i> The effectiveness of main stomatological diseases' prophylaxis realization among the children of Nor Nork administrative district of Yerevan, RA	2-128
<i>Matevosyan J. R., Minasyan H.A.</i> The influence of interleukin-1 β and its receptor antagonist on healing of pyloroduodenal ulcers	3-130
<i>Minasyan A.M., Markosyan K.V., Avdalbekyan N.E., Ghazinyan I.S., Gareginyan N.A.</i> Effect of erythropoietin therapy on cardiac functional ability in cardiorenal syndrome patients	4-128
<i>Minasyan S.M., Gevorgyan E.S.</i> The electrical activity of students' cerebral cortex in conditions of examination stress ..	4-146
<i>Nersesyan S.A., Tarlamazyar S.A., Krnatyan H.N.</i> Evaluation of some clinical-diagnostic indices of nodular tumors in thyroid gland diseases structure	4-122
<i>Petrosyan A.H., Nikoghosyan F.S.</i> Effect of inflammation on endothelial function and few markers of hemostasis among patients with familial Mediterranean fever	3-61
<i>Sahakyan A.E., Romanova N.V.</i> Evaluation of drug safety monitoring system in Armenia on the example of antituberculosis medicines	3-114
<i>Sargsyan A.S.</i> Surgical treatment of allograft thrombosis and pseudoaneurysms after primary reconstructive operations	2-87

<i>Sargsyan A.V., Alexanyan Yu.T.</i> Some Epidemiological Features of Atopic Dermatitis in Armenia	2-110
<i>Sevumyan D.V.</i> Perspectives of investigation of S100A4 protein in patients suffering from familial Mediterranean fever	1-105
<i>Sotskiy P.O.</i> Sticky platelet syndrome combined with periodic disease and infertility	4-138
<i>Sultanyan T.L., Sargsyan A.S., Voskanyan V.S., Khachatryan A.M.</i> The results of recurrent operations of the patients with specific complications after primary reconstructions of the lower limb arteries	1-64
<i>Ulikhanyan G.R., Chichoyan N.B., Galstyan A.M.</i> Prospects for use of the plant <i>Ziziphora clinopodioides</i> Lam.	4-155
<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	2-122

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

Изд. Заказ N 485
Сдано в производство 10.12. 2013г.
Формат 70x100¹/₁₆. Печ. лист 11
Тираж 150.
Цена договорная.

0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831, www.flib.sci.am