

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. Ազնաուրյան,
Վ.Պ. Այվազյան, Մ.Բ. Աղաջանով, Լ.Հ. Բարսեղյան, Հ.Մ. Գալստյան, Դ.Հ. Դումանյան,
Ռ. Մ. Խանամիրյան, Վ.Պ. Հակոբյան, Ն. Մ. Հովհաննիսյան, Ռ.Ս. Միրզոյան
(Ռուսաստան), Լ.Մ. Մկրտչյան, Մ.Զ. Նարիմանյան, Հ.Վ. Սարուխանյան,
Ս.Բ. Սերեդենին (Ռուսաստան), Զ.Ա. Տեր-Ավետիքյան, Ռ.Գ. Օգանով (Ռուսաստան),
Ա. Չոբանյան (ԱՄՆ)

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.М. Галстян, Д.Г. Думанян,
Р.С.Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, М.З. Нариманян, Н.М. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия),
З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян, А. Чобанян (США)

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. Agajanov, V.P. Ayvazyan,
A.V. Aznauryan, L.G. Barsegyan, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrtchian, M.Z. Narimanyan, R.G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), Z. A. Ter-Avetikyan

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2015 г.

Обзоры

УДК 616-002-02:616.97

**Հղիության յուրահատուկ մաշկախտեր
Երկրորդ մաս**

**Խ.Մ. Խաչիկյան, Շ.Վ. Կարապետյան,
Ա.Գ. Կասյան, Է.Ա. Ավագյան, Ա.Ա. Գևորգյան**

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ
ՀՇԿ ֆակուլտետի մաշկավեներաբանության և
կոսմետոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փող., 2*

Բանալի բառեր. հղիություն, մաշկախտեր, հղիության ներյարդային խոլեստազ, հղիության ատոպիկ ցանավորում, ախտորոշում, բուժում

**Հղիության ներյարդային խոլեստազի
սահմանումը**

Հղիության ներյարդային խոլեստազը (ՀՆԽ, հղիության ներյարդային խոլեստազի համախտանիշ, մանկաբարձական խոլեստազ, հղիության իդիոպաթիկ դեղնուկ, հղիների քորպտիկ, հղիների քոր և այլն) ծագումնաբանական հենքով, գերազանցապես հորմոնային ու միջավայրային գործոնների ազդեցությամբ զարգացող խոլեստազի վերադարձելի ձևն է, որը բնորոշվում է հղիության ուշ շրջանում (80% դեպքերում՝ 2-3-րդ եռամսյակում) զարգացող շատ ուժգին քորով (ի տարբերություն հղիության այլ մաշկախտերի), մաշկի մեխանիկական վնասումով (երկրորդային տարրեր՝ քերծվածքներ և այլն), արյան շիճուկում ամինատրասֆերազների և լեղաթթուների քանակի ավելացումով և ծննդաբերությունից հետո ախտանիշների ինքնաբուխ և արագընթաց (2-3 շաբաթվա ընթացքում) ապաճումով [1-5]:

1883-ին առաջին անգամ նկարագրել է Ֆ. Աիլֆելդը [6]:

Համաճարակաբանությունը

Կենտրոնական և Արևմտյան Եվրոպայում, Հյուսիսային Ամերիկայում ՀՆԽ-ով հիվանդացությունը կազմում է 0,4-1,0%, սկանդինավ-

յան և բալթյան երկրներում՝ մինչև 3%, իսկ Չիլիում և Բոլիվիայում 5-28% (հնարավոր է՝ տեղաբնակների սննդային առանձնահատկություններով պայմանավորված) [7, 8]: Ի տարբերություն հղիության բազմաձև ցանավորման (ՀԲՑ), ՀՆԽ-ն հաջորդ հղիությունների ժամանակ կրկնվում է [1, 8]:

ՀՆԽ-ն առավելապես դիտվում է ձմռան ամիսներին [7]:

Պատճառագիտությունը, ախտաձագումը

ՀՆԽ-ի զարգացման ծագումնաբանական նախատրամադրվածության մասին են վկայում հիվանդների մոտ 50%-ի մոտ ընտանեկան բարդացած անամնեզը, էթնիկական և աշխարհագրական տարբերությունները, HLA-A31 և HLA-B8 հյուսվածքային համատեղելիության հակաձիմների առկայությունը (դրական համահարաբերակցական կապ՝ նրանց և ՀՆԽ-ի զարգացման միջև), «ABC-B4» կամ «MDR-3» կոչվող գենի մուտացիան (կոդավորում է տրանսպորտային մի շարք սպիտակուցների, բազմաթիվ ֆոսֆոլիպիդների գործունեությունը, ապահովում է լեղու արտադրությունը և այլն), այսպես կոչված, լեղաթթուներ արտահանող պոմպի՝ («BSEP», «ABC-B11», «ATP-8-B1» ԱԵՖ-կապող տրանսպորտային տարթաղանթային սպիտակուցներ) փոփոխությունները (նշանակալիությունը սահմանափակ է) [4, 9-11]:

Այս խնդրում հորմոնների դերը նույնպես անհրաժեշտ է արժևորել: ՀՆԽ-ն ավելի հաճախ է հանդիպում հղիության վերջին եռամսյակում (էստրոգենների խտությունը հասնում է առավելագույնի), երկպտղային կամ եռպտղային հղիությունների ժամանակ (էստրոգենների խտությունը լինում է առավել բարձր, քան միապտղության դեպքում), ինչպես նաև մինչև հղիությունը հորմոնային (էստրոգենային) հակաբեղմնավորիչներ կիրառած անձանց մոտ (ՀՆԽ-ն էստրոգենների բարձր խտությանը տրվող օրգանիզմի չափազանցված պատասխանն է): Իհարկե, չպետք է մոռանալ նաև պրոգեստերոնի (հիվանդների արյան շիճուկում պրոգեստերոնի քանակը լինում է ավելի քան բարձր), սելենի (սելենի խտության անկումը հանգեցնում է խոլեստազի և ընդհակառակը) և այլ գործոնների մասին [1, 4, 12, 13]:

Շարադրյալ գործոնների ազդեցությամբ հղիների արյան շիճուկում լեղաթթուների քանակն ավելանում է, նրանք մուտք են գործում պտղի արյան շրջանառություն (հղիների մոտ՝ ծանր քոր, ընկերքում՝ սուր թթվածնային անբավարարություն, պտղի սրտի գործունեության ընկճում և այլն) [1]:

Կլինիկան

ՀՆԽ-ի ամենատառջնային ախտանիշը քորն է, որը առաջանում է 3-րդ եռամսյակում, սովորաբար 30-շաբաթական հղիությունից հետո (հազվադեպ նաև ավելի վաղ շրջանում՝ 6-10-րդ շաբաթներին) [4, 14]: Քորը լինում է չափավորից մինչև չափազանց ուժգին՝ հանգեցնելով խրոնիկական անքնության, հոգեկան տառապանքների, անգամ ինքնասպանության [4]:

Հանկարծակի, առանց որևէ նախանշանի ափերի և ներքանների շրջանում առաջանում է անտանելի, տառապալից քոր, որը տարածվում է վերջույթների տարածիչ մակերեսներին, իրանին, հետույքին, որովայնին, սկզբում երբեմն ընդմիջվում է, ապա աստիճանաբար դառնում անընդհատ և համապարփակ՝ շարունակվելով հղիության ամբողջ ընթացքում:

Կարևոր է, որ քորը պայմանավորված չէ մաշկի առաջնային ախտահարումով, մաշկն ախտահարվում է երկրորդայնորեն, քորի արդյունքում: Առաջանում են քերծվածքներ, էրիթեմա, հետագայում՝ հանգուցիկներ և այլն, որոնք առավել խորացնում են քորը [7]: Մոտ 10-20% հիվանդների մոտ հիվանդության սկզբից մոտ 1-4 շաբաթ անց քորին զուգահեռ զարգանում է նաև դեղնուկ (կարող է նաև նախորդել քորին)՝ էլ առավել ծանրացնելով իրավիճակը (այդուամենայնիվ բիլիրուբինային էնցեֆալոպաթիան ՀՆԽ-ին բնորոշ չէ) [14-16]:

Երբեմն դիտարկվող ստեատորեան և մալաբսորբցիոն համախտանիշը հանգեցնում են ճարպալույծ վիտամինների, մասնավորապես K-վիտամինի ներծծման խախտումների, որն իր հերթին դրսևորվում է պրոթրոմբինային ժամանակի ավելացումով, հետծննդյան արյունահոսություններով և այլն [1, 14, 17, 18]:

Հիվանդության կլինիկական նշանների արտահայտվածությունը և երկարատևությունը համահարաբերակցվում են:

ՀՆԽ-ով կանանց մոտ լյարդի և լեղուղիների ախտաբանությունը (լեղաքարային հիվանդություն, խոլեցիստիտ և այլն) ավելի մեծ հավանականությամբ են զարգանում [19]:

Ախտորոշումը

ՀՆԽ-ի ախտորոշումը հիմնված է խոլեստագով պայմանավորված ուժգին քորի, արյան շիճուկում լեղաթթուների ($10\mu\text{mol/l}$ -ից ավելի) և ամինատրասֆերազների քանակի ավելացման, ծննդաբերությունից հետո 2-3 շաբաթվա ընթացքում ախտանիշների ինքնաբուխ ապաճ-

ման, ինչպես նաև քորով և դեղնուկով ուղեկցվող այլ հիվանդությունների բացակայության վրա [1, 4]:

Լաբորատոր ախտորոշումը *Կենսաքիմիական հետազոտություններ*

ՀՆԽ-ի ախտորոշման ամենազգայուն ցուցիչներն են արյան շիճուկում լեղաթթուների մակարդակի բարձրացումը՝ հաճախ 10-100 անգամ և ավելի (100% զգայունություն և 83% յուրահատկություն) և ամինատրանսֆերազների ակտիվության ավելացումը՝ 2-10 անգամ և ավելի (հիվանդների 20-60%-ի մոտ) [1, 15, 20, 21]:

Սակայն չպետք է մոռանալ, որ առողջ հղիների մոտ նույնպես հղիության վերջին շրջանում լեղաթթուների քանակը փոքրիշատե ավելանում է՝ նորմայի սահմանները ($0-6\mu\text{mol/l}$) գերազանցելով մոտ 2 անգամ և դա որպես ախտաբանություն չի դիտարկվում (անախտանիշ հիպերխոլանեմիա) [1, 22-24]:

Ախտահյուսվածաբանական հետազոտություն

Ախտահյուսվածաբանական փոփոխությունները յուրահատուկ չեն:

Հետազոտման իմունաձևաբանական մեթոդներ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտություններ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտությունների արդյունքները բացասական են:

Բուժումը

ՀՆԽ-ի դեղաբանական բուժման գլխավոր նպատակը մոր վիճակի բարելավումն է (արյան շիճուկում լեղաթթուների մակարդակի իջեցման ճանապարհով քորի վերացում, հղիության երկարաձգում ևն) և պտղի մոտ ռիսկային երևույթների զարգացման հավանականության քչացումը: Ուստոդեօքսիխոլաթթուն (USCA, ուստոֆալկ) այս նպատակի համար առաջարկված ամենաարդյունավետ դեղամիջոցն է: Այն քչացնում է քորը և բարելավում պտղի առողջության կանխատեսումը (հակահիստամինային, քնաբեր, հորմոնային և այլ պատրաստուկների կիրառումն արդյունավետ չէ) [1, 4, 15, 25-31]:

Ընթացքը և կանխատեսումը

ՀՆԽ-ի ժամանակ մոր առողջությունն առանձնապես չի խաթարվում: Ծննդաբերությունից հետո օրերի (շաբաթների) ընթացքում քորն ապաճում է, սակայն նորից կրկնվում հաջորդ հղիությունների կամ հորմոնային հակաբեղմնավորիչների կիրառման ժամանակ: Այդուամենայնիվ, ՀՆԽ-ն թե՛ մոր և թե՛ պտղի համար առավելագույն վտանգ ներկայացնող հիվանդությունն է [1, 25]:

Եթե ՀՆԽ-ն ուղեկցվում է դեղնուկով և K-վիտամինային անբավարարությամբ, ապա ներարգանդային կամ հետծննդյան արյունահոսությունների զարգացման վտանգը թե՛ մոր և թե՛ պտղի մոտ մեծանում է [1]:

Այս հիվանդության պարագայում կարևորն այնուամենայնիվ ոչ թե մոր մոտ քորն է, այլ պտղի մոտ սպասվող բարդությունները: ՀՆԽ-ի ժամանակ ամենևին հազվադեպ չեն վաղաժամ ծնունդները (19-60%), պտղի ներարգանդային դիսթրեսը (22-41%), պտղային բրադիկարդիան (14%), մեռելածնությունը (0,4-4,1%) և այլն: Այս բարդությունների հավանականությունը մեծանում է հատկապես այն դեպքում, երբ մոր արյան շիճուկում լեղաթթուների խտությունը անցնում է 40μmol/l-ի սահմանը [1, 4, 20]:

Թե՛ ՀՆԽ-ով հիվանդների արյան շիճուկում, թե՛ պորտալարի արյան մեջ և թե՛ պտղի ամնիոնային հեղուկում ընդհանուր լեղաթթուների խտությունը շատ բարձր է՝ դրական համահարաբերակցությամբ, որը պտղի թոքային հյուսվածքի սուրֆակտանտի փոփոխությունների է հանգեցնում՝ համապատասխան հետևաբանությամբ [32]:

Փորձարարական պայմաններում նույնպես նշանակալի դրական համահարաբերակցություն կա մայր առնետների արյան շիճուկում ընդհանուր լեղաթթուների բարձր մակարդակի և նորածին առնետների արյան շիճուկում ընդհանուր լեղաթթուների բարձր մակարդակի, նրանց թոքերում ախտաբանական փոփոխությունների զարգացման հնարավորության և մեռելածնության մեծ ռիսկի միջև [33]:

Այլ կերպ ասած, ՀՆԽ-ի վաղ ախտորոշումը, յուրահատուկ բուժումը և մանկաբարձագինեկոլոգիական մշտադիտարկումը և խորհրդատվությունը շատ կարևոր են ճիշտ բժշկական մարտավարության ընտրման, ինչպես նաև հաջորդ հղիությունների ընթացքում սպասվող երևույթները կանխելու նպատակով:

Հղիության ատոպիկ ցանավորման սահմանումը

Հղիության ատոպիկ ցանավորումը (ՀԱՑ, հղիության քորպտիկ, հղիության վաղաժամ քորպտիկ, հղիության քորվող ֆոլիկուլիտ, հղիության էկզեմա և այլն) հղիության բարորակ մաշկախտ է, որն առաջանում է ատոպիկ նախատրամադրվածությամբ անձանց մոտ հղիության առաջին ամիսներին (75% դեպքերում առաջին եռամսյակում) և արտահայտվում է բշտիկային կամ հանգուցիկային տարրերով [34]:

ՀԱՑ-ը հղիության մաշկախտերի մեջ ամենահաճախադեպն է (50% հիվանդների մոտ) և հաջորդ հղիությունների ժամանակ որպես կանոն կրկնվում է [34, 35]:

Ախտաձագումը

Ներկայումս ՀԱՑ-ի ախտաձագման գերակայող մեկնակերպը Th1- և Th2-խմբերի լիմֆոցիտների միջև փոխհարաբերության խախտումն ու ապականոնակարգումն է, որի արդյունքում Th1-ցիտոկինների (ԻԼ-2, γ -ինտերֆերոն, ԻԼ-12) արտադրությունն ընկճվում է, իսկ Th2-ցիտոկինների (ԻԼ-4, ԻԼ-10) արտադրությունն, ընդհակառակը՝ խթանվում է [36]:

Կլինիկան

Ատոպիկ դերմատիտը (ԱԴ) տարաբաժանվում է ինտրինսիկ՝ ներքին (IgE-չզուգորդված, ոչ ալերգիկ, ատոպիֆորմ դերմատիտ) և էքստրինսիկ՝ արտաքին (IgE-զուգորդված, ալերգիկ) տեսակների, որոնց առանձին կլինիկական տեսակներ լինելու փաստը վիճարկվում է [37]:

ՀԱՑ-ը 80% հիվանդների մոտ ի հայտ է գալիս առաջին անգամ հղիության ժամանակ (կամ սրանում է շատ վաղուց, օրինակ մանկուց ախտադադարի մեջ գտնվող գործընթացը) և միայն 20% դեպքերում է սրանում (կրկնվում) արդեն իսկ գոյություն ունեցող ԱԴ-ը:

Գործընթացը 65-70% դեպքերում արտահայտվում է տարածուն էկզեմային երևույթներով (ՀԱՑ-ի, այսպես կոչված, IgE-զուգորդված տեսակը)՝ տեղակայվելով ԱԴ-ի սիրված տեղամասերում (դեմքին, վզին, դեկոլտեի շրջանում, վերջույթների ծալիչ մակերեսներին, ձեռքերին և ոտքերին), իսկ 30-35% դեպքերում՝ էրիթեմային բնույթի փոքրիկ հանգուցիկներով (իրանին և վերջույթներին), քորպտիկային

հանգույցիկներով (սրունքներին և ափերին) [38]: Հաճախադեպ են մաշկի արտահայտված չորությունը և ԱԴ-ի «փոքր նշանները» (ափերի գերզոսայնություն, փշաձև կերատոզ, սպիտակ որքին և այլն) [4, 35, 37, 39]:

Լաբորատոր ախտորոշումը

Ախտահյուսվածաբանական հետազոտություն

ՀԱՅ-ի ախտահյուսվածաբանական փոփոխությունները յուրահատուկ չեն և կախված են կլինիկական տեսակից և զարգացման աստիճանից:

Հետազոտման իմունաձևաբանական մեթոդներ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտություններ

Ուղղակի և անուղղակի իմունաֆլյուորեսցենտային հետազոտությունների արդյունքները բացասական են:

Իմունաձևաբանական հետազոտություններ

20-70% հիվանդների արյան մեջ հայտնաբերվում է IgE-ի մեծ խտություն [34]:

Բուժումը

ՀԱՅ-ի ժամանակ կիրառվում են տեղային կորտիկոստերոիդային պատրաստուկներ, որոնք արագորեն բարելավում են հիվանդի վիճակը:

Ծանր դեպքերում նշանակվում են հակահիստամինային և համակարգային կորտիկոստերոիդային պատրաստուկներ, լուսաբուժություն (UVB-թերապիան հղիության վաղ շրջանների բարդ իրավիճակներում լրացուցիչ, անվտանգ և արդյունավետ գործիք է):

Ընթացքը և կանխատեսումը

Մոր մոտ ՀԱՅ-ի կանխատեսումը բարենպաստ է, սակայն հիվանդությունը նորից կարող է կրկնվել հաջորդ հղիությունների ժամանակ:

Պտղի առողջությանը վտանգ չի սպառնում, սակայն հետագայում, ավելի ուշ կարող են դիտվել ԱԴ-ի նշաններ:

**Հղիության մաշկախտերի բուժման
ընդհանուր սկզբունքները
Տեղային բուժում**

Հղիության մաշկախտերի բուժման նպատակով հաճախ կիրառվում են տեղային խոնավացնող պատրաստուկներ, որոնք պարունակում են 3-10% միզանյութ և հակաքորային միջոցներ (մենթոլ, պոլիդոկանոլ և այլ, հղիության ժամանակ անվտանգ նյութեր): Մաշկի լրացուցիչ չորացումից խուսափելու նպատակով կարելի է կիրառել մաշկի լիպիդները փոխարինելու ընդունակ՝ փափուկ, ոչ հիմնային սինթետիկ լվացող միջոցներ, բաղնիքի համար նախատեսված յուղային լուծույթներ և այլն:

Հղիության ժամանակ դեմքին և շփաբորբային հատվածներում կարելի է կիրառել թույլ, իսկ մարմնի մնացած հատվածներում՝ չափավոր ուժեղ ազդեցության տեղային կորտիկոստերոիդներ, այդ թվում մեթիլպրեդնիզոլոնի ացեպոնատ և մոմետազոնի ֆուրոատ: Ուժեղ ազդեցության տեղային կորտիկոստերոիդներից անհրաժեշտ է խուսափել [40]:

Համակարգային բուժում [41, 42]

Հղիության մաշկախտերի բուժման ժամանակ անհրաժեշտության պարագայում նշանակվում են նաև համակարգային ոչ հալոգենային կորտիկոստերոիդներ: Պետք է հաշվի առնել, որ ընկերքում ֆերմենտների շնորհիվ ապակտիվանում են կորտիզոլը, պրեդնիզոնը և պրեդնիզոլոնը, սակայն ոչ բետամետազոնը և դեքսամետազոնը, այս իսկ պատճառով պրեդնիզոլոնը հղիության ժամանակ դիտվում է որպես ընտրության պատրաստուկ:

Հիվանդության բնույթից և ծանրության աստիճանից կախված պրեդնիզոլոնը նշանակվում է նախնական 0,5-2 մգ/կգ/օր դեղաչափով, որը անհրաժեշտության դեպքում հետագայում ավելացվում է, սակայն հղիության առաջին եռամսյակում չանցնելով 10-15 մգ/օր դեղաչափը, քանի որ թեկուզև ոչ շատ, սակայն մեծանում է երեխայի մոտ շրթունքի ճաքի և գայլի երախի առաջացման հավանականությունը:

Կողմնակի արդյունքներից խուսափելու նպատակով կորտիկոստերոիդային բուժման կուրսը պետք է լինի ոչ ավելի, քան 1 ամիս տևողությամբ: Եթե բուժման տևողությունն անհրաժեշտաբար երկարում է, ապա պտղի աճն անհրաժեշտ է լինում հսկել գերձայնային հետազոտությամբ, իսկ մինչև ծննդաբերությունը շարունակվելու պարագա-

յում՝ չմոռանալ նորածնի մոտ հնարավոր մակերիկամային անբավարարության զարգացման մասին:

Հակահիստամինային պատրաստուկները նույնպես ցանկալի է նշանակել հղիության առաջին եռամսյակում: Նախապատվությունը տրվում է առաջին սերնդի ներկայացուցիչներին՝ դիմերթինդենին, կլեմաստինին, ֆենիրամինին (կիրառման մեծ փորձ): Մեդատիվ էֆեկտից զուրկ հակահիստամինային պատրաստուկներից հանձնարարելի են համարվում լորատադինը և ցետիրիզինը:

Բուժման ալգորիթմը

Հղիության ժամանակ առաջացող քորը հղիության մաշկախտերի հիմնական ախտանիշն է, սակայն կարող է զուգակցվել նաև այլ, պատահական ի հայտ եկող հիվանդությունների հետ (Ժիբերի վարդագույն որբին, մաշկի թարախաբշտիկային հիվանդություններ, եղընջայտուց և այլն): Առաջին հերթին անհրաժեշտ է բուժել թվարկյալ վերջին հիվանդությունները, ապա տարբերակել հղիության 4 մաշկախտերը: Եթե հղիության հերպեսը (ՀՀ), հղիության բազմաձև էրիթեման (ՀԲՑ) և ՀՆԽ-ն ի հայտ են գալիս հղիության ուշ շրջանում, ապա ՀԱՑ-ը՝ հղիության սկզբում:

Եթե ՀՀ-ի և ՀԲՑ-ի ժամանակ գործընթացը գերազանցապես տեղակայվում է որովայնին, ապա ՀՆԽ-ի ժամանակ՝ վերջույթներին: Վերջինիս բնորոշ է նաև այն հանգամանքը, որ քորը հիվանդության միակ ախտանիշն է, իսկ մնացած ախտանիշներն ի հայտ են գալիս երկրորդաբար:

Այս և մի շարք այլ նշաններ կօգնեն, որպեսզի ախտորոշումը հստակեցվի ու ձեռք առնվեն համապատասխան բուժական միջոցներ:

Поступила 07.07.14

Специфические дерматозы беременности Часть II

**Х.М. Хачикян, Ш.В. Карапетян,
А.Г. Касян, Э.А. Авагян, А.А. Геворгян**

Иммунологическая и гуморальная перестройка организма в период беременности проявляется физиологическими изменениями кожи, обострением или регрессом не ассоциированных с беременностью хронических кожных заболеваний и развитием ассоциированных с беременностью кожных заболеваний (специфические дерматозы беременности). В насто-

ящем обзоре представлены два заболевания этой группы дерматозов – внутрипеченочный холестаз беременности и атопический дерматоз беременности (атопическая сыпь беременности). Рекомендовано совместное ведение дерматовенерологом, акушером-гинекологом, при необходимости – психотерапевтом, педиатром и т.д.

Specific dermatoses of pregnancy Part II

**Kh.M. Khachikyan, Sh.V. Karapetyan,
A.G. Kasyan, E.A. Avagyan, A.A. Gevorgyan**

The humoral and immunological changes in the organism during the pregnancy are manifested by skin physiological changes, exacerbation or regression of pregnancy-non-related chronic skin diseases and development of pregnancy-related skin diseases (specific dermatoses of pregnancy). This review presents 2 diseases of this group of dermatoses – intrahepatic cholestasis of pregnancy and atopic dermatitis of pregnancy (atopic eruption of pregnancy). Co-management of such cases by a dermatologist, an obstetrician-gynecologist, if necessary, a psychotherapist and a pediatrician is recommended.

Գրականություն

1. *Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J. Hepatol.*, 2000; 33: 1012–1021.
2. *Ropponen A., Sund R., Riikonen S. et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology*, 2006; 43: 723–728.
3. *Matthew B., Marcia S. D., Colgan R.* The skin disorders of pregnancy: A family physician's guide. *The journal of family practice*, 2010; 59; 2: 92–93.
4. *Pusl T., Beuers U.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet . J. Rare Dis.*, 2007; 2: 26.
5. *Beuers U., Pusl T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology*, 2006; 43: 647–649.
6. *Ahlfeld F.* Berichte und Arbeiten aus der geburtshilflich-gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881–1882. Leipzig, Grunow F.W.; 1883: 148.
7. *Arieh Ingber* Obstetric Dermatology: A Practical Guide, 2009: 95–109.
8. *Reyes H.* The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1992; 21: 905–921.
9. *Pauli-Magnus C., Lang T., Meier Y. et al.* Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics*, 2004; 14: 91–102.
10. *Painter J.N., Savander M., Sistonen P. et al.* A known polymorphism in the bile salt export pump gene is not a risk allele for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2004; 39: 694–695.
11. *Painter J.N., Savander M., Ropponen A. et al.* Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005; 13: 435–439.

12. Reyes H., Baez M.E., Gonzalez M.C. *et al.* Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile J. Hepatol., 2000; 32: 542–549.
13. Reyes H., Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann. Med., 2000; 32: 94–106.
14. Brites D., Rodrigues C.M., Cardoso M.C., Graca L.M. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1998; 76: 165–168.
15. Ambros-Rudolph C.M., Glatz M., Trauner M. *et al.* The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. Arch. Dermatol., 2007; 143: 757–762.
16. Rioseco A.J., Ivankovic M.B., Manzur A. *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994; 170: 890–895.
17. Mullally B.A., Hansen W.F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. Obstet. Gynecol. Surv., 2002; 57: 47–52.
18. Reyes H., Radrigan M.E., Gonzalez M.C. *et al.* Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology, 1987; 93: 584–590.
19. Ropponen A., Sund R., Riikonen S. *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology, 2006; 43: 723–728.
20. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology, 2004; 40: 467–474.
21. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. Liver Int., 2005; 25: 467–468.
22. Brites D., Rodrigues C.M., Oliveira N. *et al.* Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. J. Hepatol., 1998; 28: 91–98.
23. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1991; 98: 540–543.
24. Pascual M.J., Serrano M.A., El Mir M.Y. *et al.* Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. Clin. Sci. (Lond.), 2002; 102: 587–593.
25. Yakasai I.A., Thomson A.J., Fitzsimons C. Specific dermatoses of pregnancy: a review. West Afr. J. Med., 2011; 30(4): 239–244.
26. Zapata R., Sandoval L., Palma J. *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. Liver Int., 2005; 25: 548–554.
27. Williamson C., Hems L.M., Goulis D.G. *et al.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG, 2004; 111: 676–681.
28. Kondrackiene J., Beuers U., Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology, 2005; 129: 894–901.
29. Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology, 2005; 42: 1399–1405.
30. Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Perinat. Med., 2006; 34: 383–391.
31. Sadler L.C., Lane M., North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1995; 102: 169–170.
32. Yu L., Ding Y.L., Wang C.X. Relationship between total bile acid concentration and fetal pulmonary surfactant in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2011; 46(5): 324–328.

33. Yu L., Ding Y., Huang T., Huang X. Effect of Bile Acid on Fetal Lung in Rat Model of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Int. J. Endocrinol.*, 2014; 2014: 308274.
34. Ambros-Rudolph C.M., Müllegger R.R., Vaughan-Jones S.A. *et al.* The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54: 395–404.
35. Koutroulis I., Papoutsis J., Kroumpouzou G. Atopic dermatitis in pregnancy: current status and challenges. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2011; 66(10): 654-663.
36. Garcia-Gonzalez E., Ahued-Ahued R., Arroyo E. *et al.* Immunology of the cutaneous disorders of pregnancy. *Int. J. Dermatol.*, 1999; 38: 721–729.
37. Brenninkmeijer E.E., Spuls P.I., Legierse C.M. *et al.* Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58(3): 407-414.
38. Holmes R.C., Black M.M. The specific dermatoses of pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983; 8: 405–412.
39. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol., Suppl.* (Stockh.), 1980; 92: 44–47.
40. Chi C.C., Wang S.H., Kirtschig G., Wojnarowska F. Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010; 62: 694–705.
41. Schaefer C., Spielmann H., Vetter K. *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2006.
42. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

УДК 616.12-008'24'275.1(575.2)

Гипокапниемия как патогенный фактор

М.А. Карапетян, Н.Ю. Адамян

*ЕГУ, биологический факультет, кафедра физиологии
человека и животных
0025, Ереван, ул. Чаренца, 8*

Ключевые слова: дыхание, гипокапниемия, гиперкапниемия, ангиоспазм

Человек – дитя природы, он должен подчиняться ее законам, выработанным и выверенным в течение многих тысячелетий, и, следовательно, жить в согласии с ней. Однако научно-технический прогресс, помимо положительной роли в жизни человека, оставляет и негативное влияние на природную среду обитания. Загрязнение окружающей среды (воздух, вода, пища) требует от организма постоянных усилий по приспособлению к повреждающим воздействиям. Наиболее ранимой к действию негативных факторов человеческой цивилизации – гиподинамии, антропогенных загрязнений, стрессогенных факторов, наряду с центральной нервной системой, является кардиореспираторная система. Упомянутые факторы через нейроиммуноэндокринную систему влияют не только на сердечную деятельность, но и нарушают гомеостаз основных дыхательных газов: кислорода и углекислого газа.

Многогранный процесс дыхания сводится к поглощению организмом кислорода и выделению углекислого газа. Между этими дыхательными газами существуют как синергические, так и антагонистические отношения.

Организм обладает удивительными приспособительными возможностями как к недостатку, так и избытку кислорода и углекислого газа. Здоровый организм в повседневной деятельности тонко регулирует и поддерживает газовый гомеостаз, который нарушается лишь при чрезмерных экстремальных воздействиях. Долгое время было принято считать, что организм должен как можно более эффективно избавляться от “отработанных” конечных продуктов метаболизма, в том числе углекислого газа. Однако при длительном воздействии на организм как недостатка pO_2 , так и недостатка pCO_2 возникают глубокие функциональные нарушения.

Конечный продукт обмена веществ – углекислый газ в процессе эволюции стал важнейшим элементом, поддерживающим стабильный уровень O_2 и обеспечивающим гуморальную регуляцию органов аэрации, гемодинамики и бесперебойную подачу кислорода к тканям.

В последние десятилетия появились новые данные о роли углекислого газа в метаболизме тканей нейрогуморальной регуляции важнейших функциональных систем. Есть основание полагать, что углекислый газ усваивается организмом, участвуя в сложном биохимическом окислении питательных веществ и нейроиммуноэндокринной регуляции жизненно важных функций организма в норме и патологии. Установлено, что углекислота играет существенную роль в распределении ионов натрия в тканях организма, влияя тем самым на возбудимость нервных клеток, на проницаемость клеточных мембран, активность многих ферментов, интенсивность продукции гормонов и степень их физиологической эффективности, процессы связывания белками ионов кальция и железа [4].

Напряжение углекислого газа в артериальной крови находится в обратно пропорциональной зависимости от степени альвеолярной вентиляции, обусловленной в свою очередь уровнем минутного объема дыхания (МОД).

Снижение напряжения углекислого газа в крови – гипокапния возникает тогда, когда в течение хотя бы некоторого времени альвеолярная вентиляция по какой-либо причине заметно больше той, которая необходима для поддержания в артериальной крови нормального напряжения CO_2 .

Такое состояние, называемое гипервентиляцией, характеризуется заметным превышением значения МОД в сравнении с должным его значением, т.е. обусловленным реальным уровнем обмена веществ [5].

В терапевтических целях при различных функциональных нарушениях организма с целью предотвращения глубокой патологии и активации защитно-приспособительных реакций применяется метод произвольной регуляции дыхания.

Согласно данным многих авторов [6], у лиц, страдающих эссенциальной гипертензией (ЭГ), ишемической болезнью сердца, имеет место хронически повышенный в 1,7-2 раза МОД в сравнении с должным МОД.

Мы проводили эксперименты по этому методу у студентов вуза (ЕПУ им. Абовяна) с определенным фоном патологии различных физиологических функций (кардиореспираторные нарушения, различные хронические заболевания, аллергии, травмы), включенных в лечебные группы физкультуры по рекомендации врача [10]. Исследования показали, что в результате 3-месячных тренировок по произвольному оптимальному уменьшению частоты дыхания (ПОУЧД) во время занятий лечебной физкультурой, увеличивается жизненная емкость легких (ЖЕЛ), которая влияет на деятельность сердечно-сосудистой системы. На фоне физических упражнений достоверно уменьшается ЧСС, увеличивается подвижность грудной клетки, что подтверждается достоверным увеличением амплитуды окружности грудной клетки.

Известно, что реакции сердца и сосудов при произвольной задержке дыхания на вдохе определяются взаимодействием ряда рефлекторных воздействий с механо- и хеморецепторами сосудистых рефлексогенных зон, легочных сосудов и паренхимы. При этом существенную роль играют изменения давления в легких, грудной и брюшной полостях, что в той или иной степени влияет на венозный приток крови к сердцу, от которого зависят величины АД во время задержки дыхания на вдохе. Следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании показатели АД в результате 3-месячных тренировок достоверно не менялись ни в состоянии покоя, ни на фоне физических упражнений. Однако пульсовое давление после физической нагрузки во всех группах достоверно увеличивалось за счет некоторого повышения систолического и снижения диастолического давления. Этот факт является подтверждением экономизации сердечной деятельности и улучшения функционального состояния миокарда, так как величина пульсового давления, как известно, пропорциональна выбрасываемой сердцем крови при каждой систоле.

Произвольное оптимальное уменьшение частоты дыхания, т.е. произвольное уменьшение МОД, приводит к экономизации внешнего дыхания и способствует образованию защитных механизмов организма. В результате дыхательных тренировок меняются адаптационные механизмы метаболизма и активность дыхательных ферментов аэробного дыхания, которые приводят к новому уровню кислородного обеспечения, следовательно, к значительным изменениям кислородобеспечивающих органов и систем.

Экономичность внешнего дыхания (ЭВД), благодаря тесной взаимосвязи с экономизацией функции других систем организма, является интегративным показателем гармоничности его развития. Это подтверждается положительной корреляцией увеличения ЭВД с остальными показателями физического состояния: снижается заболеваемость, улучшается самочувствие, повышается физическая работоспособность и успеваемость студентов [10].

Однако данное объяснение не исключает и другую более убедительную интерпретацию полученных нами данных.

Как известно, содержащийся в артериальной крови CO_2 является главным и непосредственным физиологическим раздражителем специализированных нейронов-хеморецепторов, связанных с инспираторными нейронами дыхательного центра (ДЦ). В норме эти нейроны реагируют только на прирост содержания CO_2 в крови выше природной установки (т.е. выше 40 мм рт.ст. по напряжению), начиная с превышения 0,02% от нормы (6% CO_2) с обеспечением повышения тонуса ДЦ и усиления внешнего дыхания [9]. Следовательно, в этой области значений содержание углекислого газа в крови может опускаться (гипокапния) до предельно низких величин, не вызывая никакой реакции со стороны нервной следя-

щей системы, реагирующей только на превышение над величиной установки нейронов-хеморецепторов.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что гипокпапниемия оказывает непосредственное влияние на коронарное кровообращение и может являться одной из причин возникновения ишемии сердца. Снижение в артериальной крови напряжения углекислого газа приводит к ангиоспазму резистивных коронарных сосудов, тогда как уже при умеренной гиперкапниемии имеет место расширение коронарных сосудов [2].

Гипокапниемия и гиперкапниемия сопровождаются соответственно уменьшением или увеличением как коронарного кровотока, так и напряжения кислорода в миокарде.

В данном случае ишемия миокарда – следствие гипокпапниемического спазма венечных сосудов, обеспечивающего предотвращение излишнего вымывания CO_2 из межклеточной жидкости миокарда.

В конечном итоге при хронической гипокпапниемии перегрузка сердца из-за увеличения индекса времени напряжения (ИВН) миокарда (ТТИ — tension time index) при одновременной недостаточности коронарного кровообращения, ввиду специфического гипокпапниемического ангиоспазма венечных сосудов, может быть следствием как ишемии, гипоксии, так и формирования гипертрофии миокарда в качестве компенсаторно-приспособительной реакции, а также развития патологических процессов в виде кардиосклероза, инфаркта миокарда, дилатации желудочка, сердечной недостаточности [12].

В опытах на перфузируемом сердце и в острых экспериментах на животных было показано, что увеличение P_aCO_2 в крови вызывает увеличение коронарного кровотока [7].

Причинно-следственная связь, представляющая гипокпапниемию как причину возникновения ишемии миокарда, связанной непосредственно с коронарным кровообращением, может выглядеть следующим образом [4]:

- реальный МОД,кратно превышающий должный МОД;
- хронически действующий эндогенный инициирующий фактор первого порядка;
- нарушение гомеостаза в виде хронической гипокпапниемии;
- ненормально малое напряжение углекислого газа в артериальной крови;
- закономерный специфический гипокпапниемический ангиоспазм;
- поддержание метасимпатической нервной системой коронарных сосудов малого, меньше должного, просвета венечных сосудов для предотвращения излишнего вымывания CO_2 и повышенное, выше должного, перфузионное сопротивление венечных сосудов;
- возникновение ишемии и ишемической (циркуляторной) гипоксии миокарда;

- постоянно меньше должного коронарный кровоток при имеющемся АД, не способный удовлетворить сиюминутную потребность миокарда в кислороде и субстратах метаболизма.

Однако надо учитывать также постоянную компенсаторно-приспособительную реакцию структур головного мозга, включая вазомоторный центр, на непрерывное действие иницирующего фактора второго порядка – ишемию и гипоксию, имеющих место ввиду действия иницирующего фактора первого порядка – хронической гипоксемии и вызываемого ею специфического гипоксемического ангиоспазма.

Причинно-следственная связь, включающая иницирующие факторы и компенсаторно-приспособительные реакции, может быть представлена в следующем виде [4]:

- постоянная гипервентиляция легких с МОД, значительно больше должного;
- хронически действующий эндогенный иницирующий фактор первого порядка – нарушение гомеостаза в виде гипоксемии;
- постоянный специфический гипоксемический ангиоспазм мозговых сосудов и соответственно наличие повышенного уровня сопротивления кровотоку;
- постоянное действие эндогенного иницирующего фактора второго порядка – ишемии и ишемической (циркуляторной) гипоксии головного мозга;
- непрерывное течение компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на ишемию, включающей действия вазомоторного центра по поддержанию среднего системного АД на повышенном уровне;
- хроническая перегрузка сердца через увеличение ИВН миокарда, вызывающая соответствующую компенсаторно-приспособительную реакцию последнего, например, в виде гипертрофии левого желудочка.

Многие авторы отмечают, что кровоснабжение сердца и почек меняется при гипер- и гипоксемии в том же направлении, что и кровоснабжение мозга, но изменения кровоснабжения этих органов значительно меньше тех изменений, которые наступают в мозгу при повышении и понижении напряжения CO_2 в артериальной крови.

Хорошо известна важнейшая роль CO_2 в регулировании мозгового кровотока [1,2,14,15]. Именно парциальное давление углекислого газа в ликворе (интерстициальной жидкости мозга) является тем важнейшим параметром, в отношении поддержания должной величины которого осуществляется регулирование мозгового кровотока.

Нижней границей диапазона нормального содержания и соответственно напряжения углекислого газа в артериальной крови надо считать напряжение CO_2 , равное 40 мм рт.ст. [9], а не ныне принятое 35 мм рт.ст.

[8], поскольку при таком напряжении уже наблюдается значительное сужение просвета мозговых сосудов и сокращение величины мозгового кровотока.

Система автономного гомеостаза головного мозга для поддержания должного напряжения углекислого газа в ликворе регулирует просвет мозговых сосудов. Она увеличивает/уменьшает его при росте/падении напряжения углекислого газа в артериальной крови для увеличения/уменьшения кровотока, обеспечивающего вымывание должного количества CO_2 из ликвора для поддержания должного напряжения данного газа в нем, несмотря на повышение/понижение напряжения CO_2 в артериальной крови.

То, что регулирование осуществляется именно в зависимости от напряжения углекислого газа, подтверждает факт резкого уменьшения артериовенозной разницы по кислороду при гиперкапнии (увеличенный кровоток адекватен степени потребности в вымывании углекислого газа и неадекватен кислородопотреблению).

Итак, при гипокапнии резистивные сосуды мозга находятся в состоянии, характеризующемся их ненормально малым просветом. Поскольку на каждый 1 мм рт.ст. уменьшения напряжения углекислого газа в артериальной крови происходит закономерное уменьшение радиуса сосуда на 1,4%, то у лиц с напряжением углекислого газа в артериальной крови 30 – 32 мм рт.ст. (норма 40 мм рт.ст.) уменьшение радиуса сосуда составит 15%. Это может привести к уменьшению мозгового кровотока до 56% от нормы, т.е. к весьма существенной ишемии и, соответственно, ишемической (циркуляторной) гипоксии головного мозга (при неизменном системном АД). Повышение системного АД при гипокапнии увеличивает мозговой кровоток, но не приводит к полному устранению ишемии.

В.Н.Абросимов [1] в своей работе приводит основные клинические симптомы, сопровождающие хроническую гипокапнию, вызывающую ишемию и ишемическую гипоксию головного мозга:

- общие – снижение трудоспособности, слабость, утомляемость, субфебрилитет;
- психоэмоциональные – тревога, беспокойство, бессонница;
- неврологические – головокружение, обмороки, парестезии, тетания;
- мышечные – мышечная боль, тремор;
- респираторные – одышка, вздохи, зевота, сухой кашель;
- кардиальные – кардиалгия, экстрасистолия, тахикардия;
- гастроэнтерологические – дисфагия, боли в эпигастрии, сухость во рту, аэрофагия, запоры.

Обращает на себя внимание сходство симптомов, отмечаемых другими авторами при острой гипоксической гипоксии и гипервентиляции, вызывающих гипокапнию [1,3].

Г.Г.Уэйн (1960) систематизировал частоту возникновения одинаковых симптомов при гипоксической гипоксии (высота 7500 м) и произвольной гипервентиляции; в обоих случаях критерием прекращения эксперимента было появление неразборчивого почерка.

Как видно из приведенных данных, симптомы, возникающие у одних и тех же людей при гипоксической гипоксии и произвольной гипервентиляции, в принципе сходны, что свидетельствует о едином факторе, воздействующем на ЦНС, а именно – гипоксии.

В первом случае это прямое следствие гипоксической гипоксии, действующей на целостный организм. В случае гипокапнии имеет место локальная ишемическая (циркуляторная) гипоксия головного мозга. Последняя возникает как следствие уменьшения транспорта кислорода в результате ишемии, возникающей при гипокапнии вследствие закономерного спазма мозговых сосудов и ввиду меньшего расщепления оксигемоглобина при низком напряжении CO_2 .

Действующим началом является именно снижение P_aCO_2 , вызывающее спазм сосудов мозга, что создает ишемию, гипоксию и угрожающую церебральную симптоматику. В пользу данного утверждения свидетельствуют и положительные результаты добавления углекислого газа при дыхании гипоксическими газовыми смесями или наблюдаемый при этом *эффект снижения высоты* при пребывании в условиях разреженной атмосферы на высотах более 5000 м. А.П.Апполонов наблюдал существенное увеличение резервного времени при подъеме на высоту 7 и 8 км (с 9 до 20 и с 2 до 15 минут соответственно) и дыхании воздухом, добавляя к вдыхаемой смеси 40-45 мм рт.ст. углекислого газа.

Исследования не исключают роли гипокапнии и в возникновении сахарного диабета II типа [11].

При сахарном диабете I типа отсутствие инсулярного механизма не позволяет организму самостоятельно удерживать должное содержание глюкозы в крови. При сахарном диабете II типа, несмотря на нормальное или повышенное содержание инсулина, наблюдается хроническая гипергликемия, которая объясняется повышенной продукцией контринсулярных гормонов.

Несмотря на присутствие всех механизмов для поддержания нормального содержания глюкозы в крови, в организме поддерживается гипергликемия. Это дает основание полагать, что должны быть весьма серьезные причины, приводящие к поддержанию организмом содержания глюкозы больше должного.

Наличие у обследуемых одновременно двух постоянных нарушений гомеостаза – гипокапнии и гипергликемии, позволяет предположить, что гипергликемия является следствием гипокапнии.

Патогенетический механизм, вероятно, реализуется в следующей последовательности [4]. Гипокапния приводит к специфическому

гипокапниемическому ангиоспазму и развитию ишемии головного мозга, а следовательно, к недостаточному поступлению как кислорода, так и глюкозы, что вызывает компенсаторно-приспособительную реакцию регулирующих систем автономной нервной системы (АНС) в виде поддержания постоянной гипергликемии для компенсации недостатка “подвоза” глюкозы.

Некоторые авторы гипокапниемии рассматривают как возможную причину появления и дизэнцефальных синдромов: нейроэндокринного, нейродистрофического, вегетативно-сосудистого, невротического, как проявления нарушений функций АНС и гипоталамуса [4].

Известно сочетание нарушения гомеостаза в виде хронической гипокапниемии и различных дизэнцефальных синдромов при отсутствии органических причин появления последних [3,13]. Можно предположить, что первично нарушение гомеостаза в виде хронической гипокапниемии, а вторично – появление дизэнцефальных синдромов, так как последствия хронической гипокапниемии в виде специфического гипокапниемического ангиоспазма, ишемии и ишемической гипоксии АНС и гипоталамуса не могут не сказаться негативно на функционировании последних.

Способы устранения хронической гипокапниемии

Известны методы, основанные на затруднении выделения углекислого газа из организма, направленные на уменьшение уровня вентиляции легких и соответственно на повышение P_aCO_2 за счет произвольных действий: задержек дыхания, поверхностного учащенного дыхания, удлинения выдоха, затруднения вдоха-выдоха и т.п. (хатха-йога, метод К.П.Бутейко, гимнастика А.Н.Стрельниковой и т.п.).

Компонента произвольного управления внешним дыханием может быть сведена к минимуму в способах, основанных на использовании инспирации гиперкапнической дыхательной смесью. Физиологическая основа воздействия таких смесей на организм заключается в феномене своеобразного “торможения” выделения постоянно образующегося углекислого газа из организма при инспирации гиперкапнической дыхательной смесью, в результате чего возрастает P_aCO_2 . Смесь может быть получена или в процессе возвратного дыхания (rebreathing), с использованием целлофанового или бумажного мешка, или искусственно – в виде смеси, содержащей кислород и углекислый газ, или за счет искусственного увеличения дыхательного мертвого пространства с помощью различных устройств [4].

Поступила 11.04.14

Հիպոկապնիեմիան որպես ախտածին գործոն

Մ.Ա. Կարապետյան, Ն.Յու. Ադամյան

Շատ հիվանդությունների առաջացման գործում որոշակի դեր է խաղում օրգանիզմում թթվածնի և ածխաթթու գազի հարաբերակցության շեղումը, որն էլ հանգեցնում է ընդհանուր հոմեոստազի խանգարման և համակարգային պաթոլոգիայի: Վերջին տասնամյակներում գիտական հետազոտությունները պարզել են, որ ածխաթթու գազը կարևոր նշանակություն ունի հյուսվածքների նյութափոխանակության և օրգանիզմի ֆունկցիոնալ համակարգերի նյարդահումորալ կարգավորման ժամանակ: Ածխաթթու գազի քանակության նվազումը արյան մեջ առաջացնում է իշեմիկ խանգարումներ գլխուղեղում և սրտամկանում, դրանցից բխող բացասական հետևանքներով:

Շնչառության հաճախության կամային փոքրացման, ածխաթթու գազի մեծ քանակություն պարունակող գազային խառնուրդների օգտագործման և մի շարք այլ միջոցների կիրառման պարագայում կարելի է կանխարգելել անգիոսպազմի հետևանքով առաջացող նվաճ խանգարումները:

Hypocapnia as a pathologic factor

M.A. Karapetyan, N.Y. Adamyan

According to a number of scientific articles hypocapnia has a significant role in development of some pathologic conditions, such as heart and brain vessels spasm.

By decreased voluntary optimum respiration rate training, usage of gas mixtures containing a big quantity of CO₂, as well as some other methods causing hypercapnia in the body it could be prevented the disorders which are a consequence of angiospastic ischemia.

Литература

1. *Абросимов В.Н.* Гипервентиляционный синдром в клинике практического врача. Рязань, 2001.
2. *Агаджанян Н.А., Красников Н.П., Полунин И.Н.* Физиологическая роль углекислоты и работоспособность человека. Москва-Астрахань-Нальчик, 1995.
3. *Агаджанян Н.А., Терехин П.И.* Физиологические механизмы респираторных феноменов при тревожных и депрессивных расстройствах. Физиология человека, 2002, т. 28, 3, с.112-122.
4. *Агаджанян Н.А., Мишустин Ю.Н., Левкин С.Ф.* Хроническая гипокания-системный патогенный фактор. Самара, 2005.

5. *Агапов Ю.Я.* Сборник таблиц по газообмену. М., 1963.
6. *Алмазов В.А., Федосеев Г.Б., Дегтярева З.Я., Катюхин В.Н.* Нарушения внешнего дыхания у больных гипертонической болезнью. Тер. архив, 1981, 4.
7. *Аронова Г. Н.* Коронарное кровообращение и его регуляция. М., 1970.
8. Большая медицинская энциклопедия. Т.1, 32. 2-е изд. М., 1978 – 1982.
9. *Бреслав И.С., Глебовский В.Д.* Регуляция дыхания. Л., 1981.
10. *Карапетян М.А., Абраамян С.А., Акопян Н.С., Надирян М.В., Адамян Н.Ю.* Эффективность метода произвольного уменьшения дыхательного ритма у студентов специальных медицинских групп физкультуры. Гигиена и санитария, 2008, 2, с.80-84.
11. *Кассиль Г.Н.* Внутренняя среда организма. М., 1978.
12. *Меерсон Ф.З.* Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
13. *Молдовану И.В.* Гипервентиляционный синдром и вегетативная дистония. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 1991, т. 91, вып. 5.
14. *Tomita –Gotoh S., Hayashida Y.* Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1996, vol.17, 3, p. 298-303.
15. *Weinand M.E., Carter L.P., Oommen K.J. et al.* Epilepsy Res., 1995, vol.21, 3, p. 221.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 577. 17

Эффекты галармина и эфиров холина в изменении концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в крови при гемисекции спинного мозга и разрушении супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс**Т. С. Хачатрян¹, В. О. Топузян², Г. А. Геворкян³**¹*Институт прикладных проблем физики НАН РА*²*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА*³*Институт биохимии им. Г. Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/1*

Ключевые слова: гипоталамус, супрахиазматическое ядро, тиреотропный гормон гипофиза, свободный трийодтиронин, свободный тироксин, холин, эфиры, галармин, спинальные повреждения

Известно, что все живые существа на Земле – от растений до высших млекопитающих – подчиняются суточным ритмам [22]. У млекопитающих в зависимости от времени суток циклически меняется физиологическое состояние. Учёные доказали, что виной тому колебания концентраций различных гормонов (в частности, также использованных в данном исследовании тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, тиреоидных гормонов (ТГ) – свободного трийодтиронина – св.Т₃ и свободного тирокина – св.Т₄), в сыворотке крови у крыс как в норме, так и при органических повреждениях спинного мозга (ОПСМ). В последние годы в науке о биологических ритмах, хронобиологии, было сделано многое, чтобы установить механизм возникновения суточных гормональных циклов. Учёные обнаружили в головном мозге (ГМ) так называемый *циркадный центр*, а в нём – *часовые гены* здоровья [19, 22]. Известно, что посредством гипоталамической области (ГО) ГМ млекопитающих осуществляются и передаются тонизирующие и координирующие корковые и подкорковые влияния на мышечную деятельность, вегетативные функции организма, а также на афферентные системы мозга [12]. Исходя из учения И. П. Павлова о единстве и целостности в деятельности организма, следует считать, что вегетативная нервная система (ВНС) и, в частности, ГО являются

неотъемлемой частью всей центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (НС), в которую входит как одна из составляющих её частей. Однако это не исключает специфические черты в функциях различных отделов НС, которые особенно ярко выявляются в деятельности ГО. У позвоночных гипоталамус (ГТ) представляет собой главный нервный центр, отвечающий за регуляцию внутренней среды организма. Филогенетически – это довольно старый отдел ГМ, и поэтому у наземных млекопитающих строение его относительно одинаково, в отличие от организации таких более молодых структур, как новая кора и лимбическая система [18].

Супрахиазматическое ядро (СХЯ) ГТ является центром управления биологическими часами организма [20]. У животных с нефункционирующим СХЯ пропадает цикличность выброса в кровь гормонов стресса – адреналина и глюкокортикоидов [25]. Также доказано, что разрушение СХЯ приводит к исчезновению циркадной двигательной активности животных: периоды сна и бодрствования становятся у них хаотичными. Они перестают спать в течение циркадной ночи, то есть в светлое время суток, и бодрствовать циркадным днем, то есть с наступлением темноты [21]. СХЯ – структура уникальная. Если её удалить из мозга грызунов и поместить в «комфортные условия» с тёплой питательной средой, насыщенной кислородом, то несколько месяцев в нейронах ядра будут циклически меняться частота и амплитуда поляризации мембраны, а также уровень выработки различных сигнальных молекул – нейромедиаторов (НМ), передающих нервные импульсы (НИ) с одной клетки на другую [24]. Что помогает СХЯ сохранять такую стабильную цикличность? Нейроны в нём очень плотно прилегают друг к другу, формируя большое количество межклеточных контактов (синапсов). Благодаря этому изменения электрической активности одного нейрона мгновенно передаются всем клеткам ядра, то есть происходит синхронизация деятельности клеточной популяции. Помимо этого, нейроны СХЯ связаны особым видом контактов, которые называются щелевыми. Они представляют собой участки мембран соприкасающихся клеток, в которые встроены белковые трубочки, так называемые коннексины. По этим трубочкам из одной клетки в другую движутся потоки ионов, что также синхронизирует «работу» нейронов ядра [23]. На сегодняшний день установлено, что именно СХЯ посылает сигналы в центры мозга, ответственные за циклическую выработку гормонов – регуляторов суточной активности организма [3].

Открытые академиком А. Галояном пролином богатые пептиды (ПБП), выделенные из нейросекреторных ядер ГТ, представляют новую семью гипоталамических нейропептидов. Эти пептиды синтезируются в форме общего белка-предшественника (нейрофизин-вазопрессин ассоциированного гликопротеина) и генетически детерминированно разделяются протеолизом во время аксонального транспорта. Обнаружено, что ПБП

обладают широким спектром биологической активности (БА), включая иммуномодулирующие и нейропротективные свойства, и могут являться регуляторами гуморального и клеточного иммунитета, миелопоэза, дифференциации тимоцитов [15]. Показано, что один из этих пептидов – галармин (ПБП-1), обладает свойствами цитокина и стимулирует антиген-представляющую функцию макрофагов, продукцию этими клетками фактора некроза опухолей (TNF- α) и секрецию интерлейкинов (IL-1 и IL-6) астроцитами [14].

Одним из современных направлений органической химии является создание методов синтеза и изучение свойств биологически активных веществ (БАВ). Выбор аминокислот (АК), в том числе ненасыщенных или α -, β -дегидроаминокислот, в качестве основы для создания БАВ сделала сама природа [6]. АК являются соединениями, входящими в состав белков и играющими важнейшую роль в биохимических процессах. В то же время АК широко используются в качестве хиральных строительных блоков в органическом синтезе, компонентов, катализаторов асимметрического синтеза, хиральных разделяющих агентов и др. [1].

При рассмотрении системы нейроэндокринной регуляции клетки (СНРК) выявляется, что данную систему, помимо ТГ и стероидных гормонов, составляют также НМ, одним из которых является ацетилхолин (АХ), являющийся одним из эфиров холина (ХЛ) (от греч. choly – жёлчь), гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония, $[(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}] \text{OH}^-$. Бесцветные кристаллы, хорошо растворимые в воде, этиловом спирте, нерастворимые в эфире, бензоле. ХЛ легко образует соли с сильными кислотами, его водные растворы обладают свойствами сильных щелочей. ХЛ широко распространён в живых организмах, входит в состав фосфолипидов (например, лецитина, сфингомиелина), служит источником метильных групп в синтезе метионина [26].

В коррекции соматических и нейрогенных нарушений важна роль холиновых эфиров (ХЭА), N-замещённых- α , β -дегидроаминокислот, заслуживающих существенного внимания с точки зрения особенностей их синтеза и БА. Согласно результатам проведенных нами исследований [4], эфирами и амидами ХЛ натурального и синтетического происхождения осуществляется ряд важнейших функций в организме человека и животных.

В настоящее время одним из актуальных вопросов современной нейробиологии и медицины является стойкость соматических и вегетативных нарушений при травматической болезни спинного мозга (СМ), являющейся причиной инвалидности большинства больных с ОПСМ, во время которых нарушается проведение НИ. Вышеизложенное свидетельствует о важности и актуальности проведения соответствующих научных исследований, направленных на разработку новых способов лечения этого весьма тяжёлого недуга человеческого организма.

Исходя из этого, нами в данных сериях исследований, были изучены изменения концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс, как в норме, так и при разрушении СХЯ и ОПСМ типа гемисекций (ГМС) СМ, как изолированно, так и при комбинированных патологиях, до и после изолированного и комбинированного воздействия сверхмалой дозы (СМД) 10^{-17} М ПБП-1 и ХЭА.

Материал и методы

Синтез ХЭА осуществлён в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА, под руководством д.х.н., профессора Топузяна В. О., посредством азлактонного метода [6]. Были получены следующие химические соединения, относящиеся к ХЭА:

1. Холиновый эфир N-(4-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ1);
2. Холиновый эфир N-(2-метоксибензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ2);
3. Холиновый эфир N-(4-метоксибензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ3);
4. Холиновый эфир N-(3-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ4);
5. Холиновый эфир N-(2-хлорбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ5);
6. Холиновый эфир N-бензоил-O-изопропил- α , β -дегидротирозина (ХЭ6);
7. Холиновый эфир N-(2-бромбензоил)- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ7);
8. Холиновый эфир N-(4-бромбензоил)-3, 4-диоксиметилен- α , β -дегидрофенилаланина (ХЭ8).

Эксперименты были проведены на 175 двенадцатимесечных крысах-самцах линии Вистар, массой 180 – 210 г, разделённых на 30 экспериментальных групп: 1 – контрольные животные с электролитическим разрушением СХЯ (n=10); 2 – контрольные животные с левосторонней латеральной ГМС СМ на уровне Т7 – Т8 (n=10); 3 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ПБП-1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 4 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 5 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ2 в СМД 10^{-17} М (n=5); 6 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ3 в СМД 10^{-17} М (n=5); 7 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ4 в СМД 10^{-17} М (n=5); 8 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ5 в СМД 10^{-17} М (n=5); 9 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ6 в СМД 10^{-17} М (n=5); 10 –

животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 11 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ, получавшие ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5); 12 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ПБП-1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 13 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 14 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ2 в СМД 10^{-17} М (n=5); 15 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ3 в СМД 10^{-17} М (n=5); 16 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ4 в СМД 10^{-17} М (n=5); 17 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ5 в СМД 10^{-17} М (n=5); 18 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ6 в СМД 10^{-17} М (n=5); 19 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 20 – животные с электролитическим разрушением СХЯ, получавшие ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5); 21 – контрольные животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ (n=10); 22 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ПБП-1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 23 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ1 в СМД 10^{-17} М (n=5); 24 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ2 в СМД 10^{-17} М (n=5); 25 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ3 в СМД 10^{-17} М (n=5); 26 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ4 в СМД 10^{-17} М (n=5); 27 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ5 в СМД 10^{-17} М (n=5); 28 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ6 в СМД 10^{-17} М (n=5); 29 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ7 в СМД 10^{-17} М (n=5); 30 – животные с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ, получавшие внутримышечные инъекции ХЭ8 в СМД 10^{-17} М (n=5). Отдельную группу составляли интактные животные (n=10).

СХЯ повреждали электролитически под наркозом этаминалом натрия с помощью нихромовых электродов, в соответствии с координатами атласа мозга крысы (АР-0, Н-8,2 L-2) [2]. Через трепанационные отверстия вводили электроды, пропускали через них постоянный электрический ток

со сменой полярности (10мА) в течение 5 с. В эксперимент животных вводили не ранее 14 – 15 сут. после оперативного вмешательства, учитывая сроки послеоперационного повреждающего воздействия на циркадную организацию [13].

Левосторонняя латеральная ГМС СМ была проведена на уровне Т8 – Т9 по методике, описанной в нашей предыдущей работе [11].

В сыворотке с помощью метода ИФА определялась концентрация ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. В данных сериях исследований принцип работы набора заключался в том, что определение уровня ТТГ (или ТГ) основано на использовании конкурентного варианта твердофазного ИФА. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышинные моноклональные антитела к ТТГ (или ТГ). В лунки планшета вносят исследуемый образец и конъюгат (Т₄, конъюгированный с пероксидазой). Во время инкубации ТТГ (или ТГ) образец конкурирует с конъюгированным ТТГ (или ТГ) за связывание с антителами на поверхности лунки. В результате образуется связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата тетраметилбензидина происходит окрашивание растворов в лунках. Интенсивность окраски обратно пропорциональна концентрации ТТГ (или ТГ) в исследуемом образце. Концентрацию ТТГ (или ТГ) в исследуемых образцах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания ТТГ (или ТГ) в калибровочных пробах [5].

Статистическая обработка результатов производилась с использованием распределения Пуассона и критерия Пирсона. Данные представлены в относительных единицах (%). Значения группы контроля приняты за 100 %.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

Результаты и обсуждение

В первой серии исследований было изучено воздействие СМД 10⁻¹⁷ М ХЭА и ПБП-1 при ОПСМ типа ГМС СМ (табл. 1). Анализ полученных данных показал, что у крыс с левосторонней латеральной ГМС СМ происходит резкое увеличение уровня ТТГ со снижением уровней св. Т₃ и св. Т₄ в сыворотке крови (по сравнению с интактными животными).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, изолированное применение в течение 2 послеоперационных недель СМД 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и

ХЭА способствует восстановлению практически до нормы показателей концентрации ТТГ, св. T_3 и св. T_4 в сыворотке крови у крыс с ОПСМ.

Таблица 1

Изменение концентрации ТТГ, св. T_3 и св. T_4 в сыворотке крови у крыс в норме, при левосторонней латеральной ГМС СМ и после воздействия СМД БАВ 10^{-17} М

ТТГ (инт.) мМ/мл	св. T_3 (инт.) нг/мл	св. T_4 (инт.) мкг/мл	ТТГ (ГМС) мМ/мл	св. T_3 (ГМС) нг/мл	св. T_4 (ГМС) мкг/мл	БАВ	ТТГ (ГМС+ БАВ) мМ/мл	св. T_3 (ГМС+ БАВ) нг/мл	св. T_4 (ГМС+ БАВ) мкг/мл
1, 0	2, 5	4, 6	4, 8	1, 7	1, 3	ПБП-1	1, 2	2, 7	4, 5
						ХЭ1	1, 9	2, 7	4, 2
						ХЭ2	1, 3	3, 1	4, 7
						ХЭ3	1, 5	2, 6	4, 7
						ХЭ4	1, 2	2, 6	4, 3
						ХЭ5	1, 2	2, 9	4, 9
						ХЭ6	1, 8	2, 8	4, 5
						ХЭ7	1, 6	2, 7	4, 6
						ХЭ8	1, 3	2, 6	4, 7

В следующей серии экспериментальных исследований изучено воздействие СМД 10^{-17} М ПБП-1 и ХЭА при деструкции правого СХЯ ГТ. В данных сериях также отмечалось резкое повышение уровня ТТГ, с одновременным резким понижением уровня ТГ в сыворотке крови у крыс с деструкцией СХЯ ГТ. После систематического двухнедельного изолированного введения СМД 10^{-17} М ПБП-1 и ХЭА у животных с деструкцией правого СХЯ ГТ отмечалась нормализация уровней ТТГ и ТГ в сыворотке крови, также достигавшая их значений у интактных животных, как и в случае ГМС (табл. 2).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что СМД 10^{-17} М оказывают идентичный эффект как при ОПСМ, типа левосторонних и правосторонних ГМС, так и при деструкциях левого и правого СХЯ переднего ГТ у крыс. Полученные в этих сериях экспериментов данные подтверждают наши ранние исследования относительно протекторной роли ПБП-1 и ХЭА при спинальных повреждениях разной степени интенсивности [8, 16], а также электрофизиологические исследования в отношении изменения электрической активности одиночных интернейронов и мотонейронов СМ у крыс под действием данных соединений [9, 17].

Таблица 2

Изменение концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс в норме, при электролитическом разрушении СХЯ и после воздействия СМД БАВ 10⁻¹⁷ М

ТТГ (инт.) мМ/мл	св.Т ₃ (инт.) нг/мл	св.Т ₄ (инт.) мкг/мл	ТТГ (разр. СХЯ) мМ/мл	св.Т ₃ (разр. СХЯ) нг/мл	св.Т ₄ (разр. СХЯ) мкг/мл	БАВ	ТТГ (разр. СХЯ+БАВ) мМ/мл	св.Т ₃ (разр. СХЯ+БАВ) нг/мл	св.Т ₄ (разр. СХЯ+БАВ) мкг/мл
1, 2	2, 5	4, 7	4, 3	1, 6	1, 3	ПБП-1	1, 4	2, 3	4, 4
						ХЭ1	1, 5	2, 2	4, 5
						ХЭ2	1, 4	2, 3	4, 4
						ХЭ3	1, 4	2, 3	4, 3
						ХЭ4	1, 7	2, 4	4, 3
						ХЭ5	1, 5	2, 3	4, 5
						ХЭ6	1, 4	2, 4	4, 7
						ХЭ7	1, 7	2, 2	4, 4
						ХЭ8	1, 4	2, 1	4, 5

В следующей серии исследований, исходя из ранее полученных результатов, в целях демонстрации протекторного эффекта ПБП-1 и ХЭА в отношении изменения концентрации ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ в сыворотке крови, изучалось их изолированное воздействие на крысах с левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическим разрушением СХЯ ГТ. Данные, полученные в проведенных экспериментах, показали, что при этих патологиях у крыс в отношении показателей ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, наблюдалась картина, аналогичная предыдущим сериям исследований и заключающаяся в повышении уровня ТТГ и снижении уровня ТГ в сыворотке крови. В данных сериях исследований нами также наблюдался ярко выраженный протекторный эффект, заключающийся в нормализации показателей концентрации ТТГ и ТГ в крови у крыс данной серии после двухнедельного систематического изолированного воздействия СМД 10⁻¹⁷ М ПБП-1 и ХЭА (табл. 3).

Таблица 3

Изменение концентрации ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ в сыворотке крови у крыс в норме, при левосторонней латеральной ГМС СМ и электролитическом разрушении СХЯ и после воздействия СМД БАВ 10⁻¹⁷ М

ТТГ (инт.) мМ/мл	св. Т ₃ (инт.) нг/мл	св. Т ₄ (инт.) мкг/мл	ТТГ (ГМС+ СХЯ) мМ/мл	св. Т ₃ (ГМС+ СХЯ) нг/мл	св. Т ₄ (ГМС+ СХЯ) мкг/мл	БАВ	ТТГ (ГМС+ СХЯ+БАВ) мМ/мл	св. Т ₃ (ГМС+ СХЯ+БАВ) нг/мл	св. Т ₄ (ГМС+ СХЯ+БАВ) мкг/мл
1, 1	2, 8	4, 9	5, 3	1, 1	0, 8	ПБП-1	1, 3	2, 2	4, 1
						ХЭ1	1, 3	2, 2	4, 1
						ХЭ2	1, 2	2, 2	4, 1
						ХЭ3	1, 3	2, 1	4, 2
						ХЭ4	1, 2	2, 4	4, 2
						ХЭ5	1, 4	2, 1	4, 3
						ХЭ6	1, 2	2, 1	4, 4
						ХЭ7	1, 3	2, 5	4, 5
						ХЭ8	1, 3	2, 1	4, 2

Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности изучения эффектов СМД БАВ при различных патологических состояниях организма млекопитающих, что отмечается в работах [7, 10].

Поступила 27.08.14

Գալարմինի և խոլինի եթերների էֆեկտները թիրեոտրոպ և թիրեոիդ հորմոնների բաղադրության փոփոխության վրա՝ առնետների արյան մեջ ողնուղեղի հեմիսեկցիայի և հիպոթալամուսի սուպրահիպոֆիզիկ միջուկի քայքայման ժամանակ

Տ. Ս. Խաչատրյան, Վ. Օ. Թովուզյան, Գ. Ա. Գևորգյան

Հետազոտությունների տվյալ սերաներում հետազոտվել է նեյրո-հորմոն գալարմինի և խոլինի եթերի համակցված կիրառման ազդեցությունը առնետների մոտ նորմալում և ողնուղեղի կիսահատման և հիպոթալամուսի սուպրահիպոֆիզիկ գոտու քանդման պայմաններում: Ստացված արդյունքները վկայում են նշված քիմիական միացությունների պաշտպանիչ էֆեկտի մասին հիպոֆիզի թիրեոտրոպ և թիրեոիդ

հորմոնների բաղադրության վրա առնետների արյան շիճուկում տվյալ ախտաբանությունների պայմաններում:

Effects of galarmin and choline ethers in concentration change of thyroid stimulating and thyroid hormones in blood at hemisections of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus at rats

T. S. Khachatryan, V. O. Topuzyan, G. A. Kevorkian

In a series of experiments it is considered the question of multifunctional use of neurohormone galarmin and choline ethers on rats in norm and in hemisection of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus. The obtained results testify of a protector effect of the given chemical substances in process of the change of concentrations of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones in rats' blood serum under influence of these pathologies.

Литература

1. Аникина Л. В., Левит Г. Л., Дёмин А. М. и др. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность аминокислот, ацилированных ибупрофеном. Хим.-фарм. журн., 2002, т. 36, 5, с. 16 – 17.
2. Буреш Я. Электрофизиологические методы исследования. М., 1962.
3. Гриневич В. Хронобиология. В сборнике научно-познавательных статей, заметок и публикаций «НАУКА – это ЖИЗНЬ!», <http://nauka.relis.ru/08/0501/08501028.htm>.
4. Киприян Т. К., Топузян В. О., Карапетян И. Р., Хачатрян Т. С. Анализ влияния сочетанного комплекса тироксина и йодметилата 2-(диметиламино) этилового эфира-N-(п-метоксибензоил)-D, L-фенилаланина на электрическую активность повреждённых травмой одиночных мотонейронов спинного мозга крыс. В сб.: Международная научная конференция «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы», посвящ. 80-летию со дня рождения академика НАН РА и чл.-кор. РАН В. В. Фанарджяна, Ереван, 2009, с. 154 – 158.
5. Самуилов В. Д. Иммуноферментный анализ. Соросовский научно-образовательный журнал, 1999, 12, с. 9 – 15.
6. Топузян В. О. Синтез физиологически активных соединений на основе α , β -дегидроаминокислот и пептидов. Хим. журнал Армении, 2007, т. 60, 4, с. 731 – 748.
7. Хачатрян Т. С. Изменение биоэлектрической активности мотонейронов спинного мозга крыс при острой нейродегенерации, вызванной ядом кобры и их протекция холиновым эфиром N – (2 – метоксибензоил) – O – изопропил – α , β – дегидротирозина Ж. Исследования в области естественных наук. Январь, 2014, 1 [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2014/01/6463>.
8. Хачатрян Т. С. Эффекты кратковременного действия некоторых биогенных факторов на изменение вызванной электрической активности одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях латеральной гемисекции. Исследования в области естественных наук. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/08/850>.

9. *Хачатрян Т. С., Авакян А. Э., Топузян В. О.* Особенности действия сверхмалых доз некоторых эфиров и амидов холина на внеклеточную электрическую активность одиночных мотонейронов спинного мозга крыс в условиях экспериментального гипертиреоза. Современные научные исследования и инновации. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16439>.
10. *Хачатрян Т. С., Карапетян И. Р., Топузян В. О., Авакян А. Э.* Электрофизиологическая модель действия сочетанного комплекса лидазы, тироксина и йодметилата 2 – (диметиламино) этилового эфира N – (П – метоксибензоил) – D, L – фенилаланина при органических повреждениях спинного мозга. Современные научные исследования и инновации. Август, 2012, [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/08/16431>.
11. *Хачатрян Т. С., Матинян Л. А., Андреасян А. С., Киприян Т. К.* Роль тироксина в изменении электрической активности интернейронов и мотонейронов поврежденного спинного мозга крыс. Вопросы теоретической и клинической медицины, 2002, 1, с. 40 – 45.
12. *Bairati A., Massari F.* Nuclear structure of the hypothalamus. J. Acad. Medica., 1951, vol. 66, 12, p. 341 – 347.
13. *Drijfbout W., Kempe R., Meerlo P., Koolbaas J.* A telemetry study on the chronic effects of microdialysis probe implantation on the activity pattern and temperature rhythm of the rat. J. Neurosci. Methods, 1995, vol. 61, 1 – 2, p. 191 – 196.
14. *Galoyan A. A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus. Endocrine Heart. Nauka Publ. 1997.
15. *Galoyan A. A.* In: Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Neuroimmunology 3rd Edition (Lajtha, A., Galoyan, A. and Besedovsky, H. eds), 2008, Springer Science+Business Media, p. 155 – 195.
16. *Galoyan A. A., Kipriyan T. K. et al.* Changes of the injured rat's spinal cord neurons electrical activity under action of dexamethasone and hypothalamic neuropeptide hormone. In: 38th Annual scientific meetings of International Society of Paraplegia, Copenhagen, Denmark, 1999, p. 85.
17. *Galoyan A. A., Kipriyan T. K. et al.* Protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and dexamethasone. J. Neurochem. Res., USA, 2000, vol. 25, 12, p. 1567 – 1578.
18. *Gomezbosque P.* Structure and functions of the vegetative nervous system. J. Arch. Esp. Morfol., 1963, 17, p. 173 – 262.
19. *Gongadze N., Gabunia L., Bakuridze K., Abulashvili D., Makharadze T.* The role of seasonal circadian rhythms in hemodynamic regulation. J. Georgian Med. News, 2010, 189, p. 40 – 52.
20. *Lydic R., Schoene W. C., Czeisler C. A., Moore-Ede M. C.* Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: homolog to the primate circadian pacemaker? J. Sleep, 1980, vol. 2, 3, p. 355 – 361.
21. *Nishino H., Kiyomi K., Brooks C. M.* The role of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus in the production of circadian rhythm. J. Brain Res., 1976, vol. 112, 1, p. 45 – 59.
22. *Saderi N., Escobar C., Salgado-Delgado R.* Alteration of biological rhythms causes metabolic diseases and obesity. J. Rev. Neurol., 2013, vol. 57, 2, p. 71 – 78.
23. *Stetson M. H., Watson-Whitmyre M.* Nucleus suprachiasmaticus: the biological clock in the hamster? J. Science, 1976, vol. 191, 4223, p. 197 – 199.
24. *Webb I. C., Antle M. C., Mistlberger R. E.* Regulation of circadian rhythms in mammals by behavioral arousal. J. Behav. Neurosci., 2014, vol. 128, 3, p. 304 – 325.
25. *Willoughby J. O., Martin J. B.* The suprachiasmatic nucleus synchronizes growth hormone secretory rhythms with the light-dark cycle. J. Brain Res., 1978, vol. 151, 2, p. 413 – 417.
26. *Zeisel S. H.* Nutritional Importance of Choline for Brain Development. J. Am. J. Clin. Nutr., 2004, 9, p. 621 – 626.

УДК 616.127-005.8 + 616.37+616-001.32

Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания

**А.Г. Геворкян^{1,2}, В.О. Барсегян¹, Р.Л. Айрапетян¹,
Н.Х. Алчуджян¹, Н.О. Мовсесян¹, Г.А. Геворкян¹**

*Институт биохимии им. Г. Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1
ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра биохимии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кальций, кальцийсвязывающие белки, острый панкреатит, синдром длительного раздавливания

Острый панкреатит (ОП) – полиэтиологическое заболевание поджелудочной железы, связанное с активацией ее ферментов и воздействием их на ткани железы вплоть до самопереваривания и некроза [12]. Панкреонекроз, тяжелая форма ОП, характеризуется высокой смертностью – около 30% и ранней смертью [8]. Панкреатический шок зачастую приводит к летальному исходу в первые 24-48 ч с начала приступа [2]. Тем не менее, после приступа ОП выживают примерно 9 из 10 человек, но возникшие повреждения поджелудочной железы нарушают выработку ферментов, вызывая тем самым их активирование в тканях железы и инициируя каскад реакций, ведущих к ее автолизу [22]. Протеолитические ферменты, липаза, кинины, а также другие активные пептиды, высвобождаемые из воспаленного панкреаса, вызывают системные повреждения и в конечном итоге полиорганную недостаточность [13]. Расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции, характерные для деструктивных панкреатитов, вызывают изменения в перикарде и повреждения миокарда [7]. Электрофизиологические сдвиги свидетельствуют о развитии гипоксии и миокардиодистрофии вплоть до состояния, характерного для инфаркта миокарда [20]. Тем не менее, точный механизм повреждения миокарда в ходе ОП остается неясным, но он имеет важное значение для выявления больных ОП с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [23].

Синдром длительного раздавливания (СДР) – патологическое состояние, которое развивается в период декомпрессии, вслед за продолжительным нарушением кровотока, в том числе и микроциркуляции в

сдавленных мягких тканях: снятие сдавливания с выбросом токсических продуктов из раздавленных мышц приводит к травматическому токсикозу и системным патологическим изменениям, шоку, гипоксии, острой почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточности [5]. Восстановление кровообращения в поврежденной конечности (реперфузия) после снятия компрессии характеризуется распространением образованных супероксидных радикалов по всему организму, оказывая наиболее повреждающее действие в миокарде и поджелудочной железе [18]. При долговременной компрессии (более часа) в раздавленных мышцах в анаэробных условиях идет протеолиз мышечного белка – миоглобина, с образованием пептидов, большинство из которых проявляют токсические свойства и после компрессии, проникая в кровоток, распространяются по всему организму, оказывая детримальное действие на органы и ткани [6].

В представленной работе нами исследовались механизмы повреждения миокарда при ОП различной этиологии, а именно: на экспериментальной модели ОП и при СДР-индуцированном ОП, впервые выявленном в наших работах [15].

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества (86/609/ЕС) и одобренных Комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА. Эксперименты проводили на половозрелых белых крысах-самцах линии Wistar, массой 230-260 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Животные были разделены на контрольную группу – интактные крысы и опытные группы – животные в модели СДР на разных стадиях декомпрессии: через 2, 4, 24 и 48 ч и животные в модели ОП через 3, 24 и 72 ч после инициации ОП.

Экспериментальные модели ОП и СДР воспроизводились по ранее разработанным нами схемам. Модель ОП создавали путем криовоздействия хлорэтила на селезеночный сегмент поджелудочной железы [3]. СДР – путем 5-часового раздавливания бедренной мышцы белых крыс (10 кг/100 г массы животного) [16].

В крови крыс определяли альфа-амилазную активность амилолитическим методом (по Каравею), используя набор реагентов ЭКОлаб-Амилаза (Россия). Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови определяли методом Райтмана-Френкеля, используя набор реагентов (ЭКОлаб, Россия). Активность трипсина и ингибитора трипсина – по модифицированной методике Эрлангера в модификации Шатерника [1]. За единицу активности ингибитора

трипсина принимали то его количество, которое подавляло 1 ед. трипсиновой активности.

Активность креатинфосфокиназы определяли с использованием диагностического набора 45-1 (Sigma Chem. Co., USA).

Определение содержания тропонина в цельной крови осуществляли, используя набор i-STAT cTnI (cTnI; i-STAT, Princeton, NJ).

Определение содержания кальция – спектрофотометрически крезолфталейновым методом при длине волны 570 нм с использованием диагностического набора Calcium Liquicolor (Humana GmbH, Germany).

Выделение кардиомиоцитов и мембран саркоплазматического ретикулула. Животных декапитировали под легким наркозом, сердце извлекали, перфузировали 0.15 М KCl, продавливали через отверстия микроизмельчителя (диаметр отверстий равен 0,2-1 мм) и гомогенизировали в ледяной среде выделения, 20 mM HEPES буфере pH 7.4, содержащем 0.44 М сахарозу и 1 mM EDTA, (1:10, w/v) в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин 3 мин). Гомогенаты центрифугировали при $50 \times g$ 3-5 мин и в осадке получали кардиомиоциты. Мембраны саркоплазматического ретикулула (CP) кардиомиоцитов выделяли центрифугированием в градиенте плотности сахарозы модифицированным методом Wientzek & Katz [25].

Сродство ионов кальция к мембранным белкам CP миокарда определяли по связыванию радиоактивного $^{45}\text{CaCl}_2$, который вводили животным до инициации СДР и ОП [19]. Мембранные белки CP миокарда фракционировали по молекулярной массе электрофоретически на 10% полиакриламидном геле (ПААГ) в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) [17]. Радиоактивность измеряли на газопоточном спектрометре Berthold-II (Германия) [14]. Специфическое связывание $^{45}\text{Ca}^{2+}$ выражали в импульсах в мин (counts per minute (cpm) $\cdot$ мг $^{-1}$ белка) [24].

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [21].

Статистика. Достоверность различий оценивали с использованием параметрического однофакторного дисперсионного анализа (one-way Anova) и последующим постдисперсионным анализом Холм-Сидака с помощью пакета программ SigmaStat 3.5 for Windows. В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

При экспериментальном ОП в геморрагической (3 ч) и некротических (24 и 72 ч) стадиях развития воспаления поджелудочной железы, которое подтверждается динамическими сдвигами в крови крыс актив-

ности ферментов-маркеров ОП: альфа-амилазы, трипсина и ингибитора трипсина (табл. 1). Альфа-амилазная активность повышается и достигает своего пика уже через 3 ч после инициации ОП, в геморрагической стадии, превышая контрольные значения более чем в семь раз, что обусловлено развернутым некробиозом экзокринных панкреоцитов. Через 24 и 72 ч происходит заметный последовательный спад активности фермента, хотя и остается соответственно в 3.8 и 1.7 раза выше нормы.

Таблица 1

Динамика изменений активности биохимических маркеров острого панкреатита (ОП) в крови крыс при экспериментальном ОП

Группы животных	Активность маркеров ОП		
	амилаза, $\Gamma \cdot (\text{л} \cdot \text{ч})^{-1}$	трипсин, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$	ингибитор трипсина, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$
Контроль	2030.5 ± 85.7	102.2 ± 9.2	8550.6 ± 92.7
3 ч ОП	$14435.6 \pm 758.6^{***}$	$235.5 \pm 41.8^{***}$	$10178.7 \pm 596.2^{***}$
24 ч ОП	$7885.9 \pm 82.4^{***}$	$78.5 \pm 6.6\#$	$11083.8 \pm 254.5^{***}$
72 ч ОП	$3458.6 \pm 274.3^*$	$108.5 \pm 8.7\#$	$11454.9 \pm 366.5^{***}$

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$. Здесь и далее достоверность (p) различий результатов определялась по сравнению с контрольными значениями; $\# p > 0.05$, $* p < 0.05$, $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$

Подобные изменения наблюдаются и в отношении активности трипсина, подтверждая направление динамики изменений в процессе развития ОП. Трипсин в отличие альфа-амилазы и других ферментов синтезируется исключительно в поджелудочной железе, и сдвиги его активности являются отражением ее состояния. При ОП, в ответ на повышение трипсина в крови, возрастает содержание альфа-1-антитрипсина, ингибирующего активность трипсина. Как видно из таблицы, активность природного ингибитора трипсина возрастает постепенно и через 72 ч превышает контрольный уровень в 1.3 раза, однако далее происходит истощение системы ингибирования с одновременным повышением активности трипсина (данные не приведены).

Достоверное повышение активности вышеуказанных ферментов обнаруживается также в процессе декомпрессии при экспериментальном СДР (табл. 2). По ходу развития СДР идет возрастание активности альфа-амилазы, достигая максимальных значений через 48 ч декомпрессии, несмотря на то, что всплеск активности детектируется через 2 ч декомпрессии, который, по-видимому, является суммарным наложением двух патологий – СДР и ОП, тогда как изменения активности фермента при

СДР проявляются на относительно поздних стадиях декомпрессии (4-48 ч), в период, когда при ОП альфа-амилазная активность снижается.

Таблица 2

Динамика изменений активности маркеров острого панкреатита (ОП) в крови крыс при экспериментальном СДР после компрессии

Группы животных	Активность маркеров ОП		
	амилаза, $\text{г} \cdot (\text{л} \cdot \text{ч})^{-1}$	трипсин, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$	ингибитор трипсина, $\text{нмоль} \cdot (\text{л} \cdot \text{сут})^{-1}$
Интактные	2030.5 ± 85.7	102.2 ± 9.2	8550.6 ± 92.7
2 ч декомпрессии	$17551.5 \pm 58.6^{***}$	$85.5 \pm 11.5\#$	$8824.5 \pm 141.4\#$
4 ч декомпрессии	$4721.6 \pm 65.3^{***}$	$91.2 \pm 15.5^{***}$	$11008.8 \pm 268.5^{***}$
24 ч декомпрессии	$8578.8 \pm 92.2^{***}$	$132.3 \pm 17.7^{***}$	$12559.9 \pm 355.1^{***}$
48 ч декомпрессии	$14545.2 \pm 145.2^{***}$	$154.5 \pm 21.1^{***}$	$14568.9 \pm 448.3^{***}$

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=12$

К основным факторам, оказывающим повреждающее действие на миокард, относят вазоактивные пептиды, в частности так называемый «миокард депрессирующий фактор» (МДФ) – октапептид, вырабатываемый ишемизированной поджелудочной железой при ОП (и шоках разного происхождения), содержание которого нарастает параллельно с увеличением сывороточной амилазы [11]. В то же время нами идентифицированы четыре токсических пептида, образующиеся при СДР после долговременной компрессии, в их числе нанопептид, который отличается от МДФ лишь девятой аминокислотой, аргинином и проявляет свойства МДФ, накапливаясь в миокарде, вызывает ишемию, развитие некроза, ведущие к инфаркту миокарда и остановке сердца [16]. При этом клинические результаты показали, что наложение действия октапептида и нанопептида приводит к смерти людей от инфаркта миокарда через 24-48 часов после развития ОП и в первые сутки после компрессии, когда через активированный кровоток после реперфузии при СДР происходит одновременное наполнение миокарда как октапептидом, так и нанопептидом.

Признаки поражения миокарда при ОП на фоне СДР отчетливо выявлялись в крови крыс (табл. 3). Через 48 ч после компрессии развитие ОП на фоне СДР сопровождается возрастанием показателей активности креатинфосфокиназы, АлАТ и АсАТ, а также уровня сердечного тропонина (сТnI). Из диагностических маркеров повреждения сердечной мышцы и развития инфаркта миокарда особое место занимает тропонин, комплекс белков, который входит в сократительную систему мышечной клетки и взаимодействует с кальцием. Тропонин появляется в кровяном русле не сразу после инфаркта, но уже через 3-4 часа, несмотря на

высокий уровень пластического обмена у крыс [3, 4]. При этом показана исключительная кардиоспецифичность сTnI, концентрация этого белка в крови превышает значения, характерные для нормы, только в случае наличия участка некротизации клеток сердечной мышцы [9]. В отличие от АлАТ, АсАТ, креатинфосфокиназы, тропонина Т и всех других использовавшихся ранее белков – маркеров инфаркта миокарда, концентрация сTnI в крови не повышается ни в случае серьезных острых или хронических поражений скелетной мускулатуры, ни в случае почечной недостаточности [10]. Возрастание в крови крыс уровня сTnI более чем в 10 раз является убедительным свидетельством серьезных повреждений миокарда при ОП на фоне СДР через 48 ч декомпрессии.

Таблица 3

Признаки поражения миокарда в крови крыс при ОП на фоне СДР

Кардиомаркеры	Контроль	СДР + ОП
Тропонин, мг/мл	0.04 ± 0.01	0.49 ± 0.021***
Креатинфосфокиназа, мкмоль креатина · л ⁻¹ · ч ⁻¹	328.2 ± 26.6	3054.2 ± 549.6***
АсАТ, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	21.7 ± 0.5	124.6 ± 2.2***
АлАТ, нмоль · л ⁻¹ · сек ⁻¹	23.4 ± 0.3	158.3 ± 3.1***

Примечание. М ± SEM, n=12. Результаты получены через 48 ч декомпрессии

В развитии ОП одним из основных патогенных факторов является кальций, который играет важную роль в регуляции внешней секреторной функции поджелудочной железы и трансформации отекающего панкреатита в некротический [2, 26]. В то же время клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют в пользу того, что при ОП сдвиги в содержании кальция включаются в метаболические изменения, вовлеченные механизмы повреждения кардиомиоцитов [7]. Изучение содержания ионизированного или свободного кальция в условиях пептидного поражения миокарда после экспериментального ОП и компрессии в течение 5 ч выявило его постепенное возрастание в кардиомиоцитах по сравнению с контрольным уровнем (рис. 1). При этом повышение концентрации кальция при ОП на фоне СДР превалирует. Через 72 ч на некротической стадии развития воспаления поджелудочной железы наблюдается спад в уровне кальция в кардиомиоцитах.

Одновременное исследование сродства к ионам кальция мембранных белков СР (основного депо кальция в физиологических условиях) миокарда показало, что оно падает при ОП и после 5 ч компрессии с развитием ОП на фоне СДР (рис. 2).

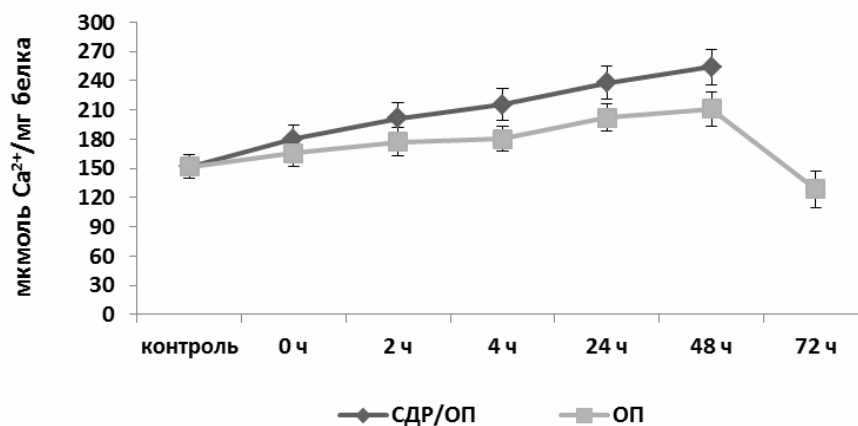


Рис. 1. Сдвиги в содержании ионизированного кальция в кардиомиоцитах при экспериментальном остром панкреатите (ОП) и ОП на фоне синдрома длительного раздавливания (СДР/ОП). $M \pm SEM$, $n=12$

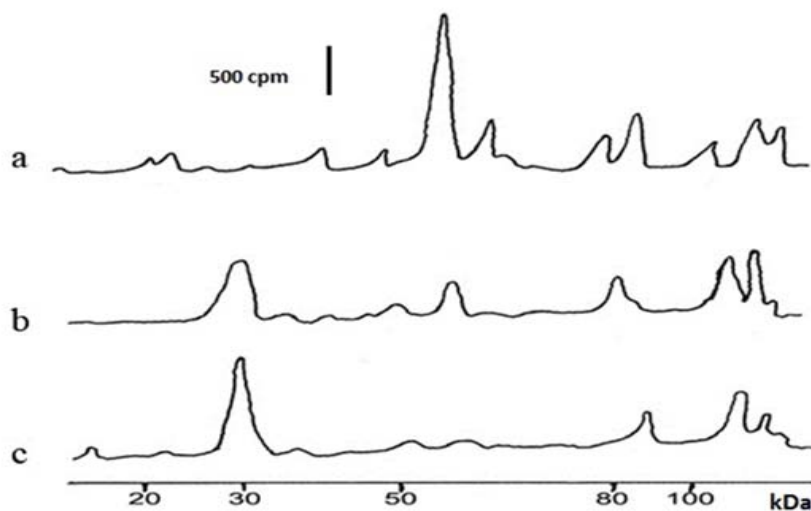


Рис. 2. Сродство $^{45}\text{Ca}^{++}$ к мембранным белкам саркоплазматического ретикулума миокарда при экспериментальном остром панкреатите (ОП) и ОП на фоне синдрома длительного раздавливания (СДР/ОП): а – норма; б – 48 ч декомпрессии СДР/ОП; с – 48 ч ОП

У интактных животных сродство к ионам кальция проявляют кальсеквестрин (55 kDa), 5 кислых белков и кальциевая АТФаза (Ca-АТФаза), которая при электрофорезе в присутствии Na-додecilсульфата расщепляется на две субъединицы (120 и 130 kDa). Через 48 ч декомпрессии при СДР/ОП полностью теряется сродство у 4 из 5 кислых белков, кальсеквестрин (м.в. 55 kDa) также почти полностью теряет сродство к ионам

кальция, тогда как у Са-АТФазы оно полностью сохраняется. Исследование по аналогичной схеме сродства к кальцию мембранных белков СР миокарда через 48 ч после инициации ОП выявило сходную с СДР картину падения кальцийсвязывающей способности вышеуказанных белков. При этом, как видно на гистограмме, кальсеквестрин, основной кальцийсвязывающей белок после Са-АТФазы, полностью теряет сродство к кальцию (с), которое снижается во фракции Са-АТФ-азы с м.в. 130 kDa. Одновременно резко возрастает сродство к кальцию у мембранного белка с м.в. 30-33 kDa, которое не обнаруживается в физиологических условиях, и происходит, по-видимому, в рамках адаптационно-защитных механизмов, компенсирующих сдвиги в содержании свободного кальция в кардиомиоцитах. Причем кальцийсвязывающая способность данного белка повышается за счет изменения его физико-химических свойств, так как его количество в тотальном спектре не изменяется. Так или иначе, в условиях ОП и СДР/ОП в кардиомиоцитах происходит повышение уровня свободного цитозольного кальция, которое, в частности, происходит за счет высвобождения кальция, связанного с мембранными белками СР, и их истощение ионами кальция приводит к «текучести мембран» кардиомиоцитов и их гибели.

Таким образом, согласно полученным результатам как при экспериментальном ОП, так и при ОП, который развивается на фоне СДР, происходит потеря кальцийсвязывающих свойств мембранных белков СР кардиомиоцитов и повышается активность маркеров ОП, сывороточной амилазы, трипсина, сопутствующих образованию токсических пептидов в панкреасе – их дальнейший выброс в кровь и наполнение сердечной мышцы запускает процессы ее повреждения, включаясь в общие клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в инфаркте миокарда. Указанные изменения могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при различных патологиях.

Поступила 21.11.14

Սրտամկանի ինֆարկտի առաջացումը սուր պանկրեատիտի ժամանակ երկարատև ճգնման համախտանիշի պայմաններում

**Ա.Գ. Գևորգյան, Վ.Հ. Բարսեղյան, Հ.Լ. Հայրապետյան,
Ն.Խ. Ալչուջյան, Ն.Հ. Մովսեսյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

Ցուցադրվել է, որ տարբեր ծագման սուր պանկրեատիտը (ՍՊ)՝ ՍՊ առաջացրած ենթաստամոքսային գեղձի փայծաղի հատվածի սառեցմամբ (ՍՊ1) և ՍՊ, որը դիտվում է երկարատև ճգնման համախտանիշի (ՍՊ2) ժամանակ, ուղեկցվում է սրտամկանի ինֆարկտով:

Միաժամանակ բորբոքված ենթաստամոքսային գեղձից արձակվում են թունավոր օլիգոպեպտիդներ և կալցիում-կապող կարդիոմիոցիտների սպիտակուցները կորցնում են կալցիումի հանդեպ խնամակցությունը: Այդ երևույթները կարող են ընդգրկվել սրտամկանի ինֆարկտի առաջացման ընդհանուր մեխանիզմների մեջ և կօգնեն բացահայտել սրտանոթային հիվանդությամբ հիվանդանալու բարձր ռիսկի հիվանդներին տարբեր պարոլոգիաների ժամանակ:

Myocardial infarction in acute pancreatitis following crush syndrome

A.G. Gevorkyan, V.H. Barseganyan, H.L. Hayrapetyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan, G.A. Kevorkyan

Mechanisms of myocardial damage in acute pancreatitis (AP) with various etiologies are investigated using two models of the experimental AP, i.e. AP induced by cryogenic exposure the splenic segment of the pancreas (AP1) and AP associated with long-term compression injury (crush syndrome) (AP2). We have clearly shown that both AP1 and AP2 are accompanied by cardiac damage associated with a release of toxic oligopeptides from inflamed pancreas and a loss of the calcium-binding properties of the cardiomyocyte membrane proteins, manifested independently of AP etiology, and appear to be involved in common mechanisms of myocardial injury. The mentioned changes could be used to identify high risk patients of cardiovascular disease in different pathologies.

Литература

1. *Алехин С.А., Липатов В.А.* Микрометод определения активности трипсина в биологических жидкостях. Мат. 66-й научной конференции студентов и молодых ученых "Актуальные проблемы медицины и фармации", Курск, 2001.
2. *Атанов Ю.П.* Клиническая оценка некоторых синдромов панкреонекроза. Хирургия, 1993, 10, с. 64-70.
3. *Геворкян Г.А.* Регуляторное влияние нейрогормона "С" на метаболизм миокарда при изопротереноловом повреждении и панкреонекрозе. Докт. дис., Ереван, 1998.
4. *Катруха А.Г.* Тропонин I как маркер инфаркта миокарда: биохимические особенности. Докт. дис., М., 2000.
5. *Кузин М.И.* Синдром длительного раздавливания. М., 1969.
6. *Ованесян Р.А., Шердукалова Л.Ф., Хачатрян С.А.* Некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения синдрома длительного раздавливания. Мед. наука Армении НАН РА, 1996, т. 36, 3-4, с. 33-45.
7. *Banks P.A.* Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. Gastrointest. Endosc., 2002, v. 56, S226- S230.
8. *Baron T.H., Morgan D.E.* Acute necrotizing pancreatitis. N. Engl. J. Med., 1999, v. 340, p. 1412-1417.

9. Bertinchant J.P., Larue C., Pernel I., Beck L., Bouges S. Value of human cardiac troponin I determination in the diagnosis of acute myocardial infarction. Arch. Mal. Coeur. Vaiss., 1996, v. 89 (1), p. 63-68.
10. Bodor G.S., Porter S., Landt Y., Ladenson J.H. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. Clin. Chem., 1992, v. 38 (11), p. 2203-2214.
11. Carey L.C. Acute and chronic pancreatitis. Surg. Clin. North Am., 1975, v. 55 (2), p. 325-338. Review.
12. Chan Y.C., Leung P.S. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. Pancreas, 2007, v. 34 (1), p. 1-14.
13. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am. Fam. Physician, 2007, v. 75 (10), p. 1513-1520.
14. Duncombe W.G., Johnson P. Radiochromatography and Radioelectrophoresis (chapter 6). In: Coomber D.I., editor: Radiochemical Methods in Analysis. New York: Plenum Press; 1975.
15. Guevorkian A.G. Alterations in calcium-binding properties of sarcoplasmic reticulum membrane proteins following cardiac injury. Inter. J. Biochem. Res. & Rev., 2014, v. 3 (1), p. 1-10.
16. Guevorkian A.G., Kanayan A.S., Chailyan G.G., Danielyan K.E., Hayrapetyan H.L., Barsegyan K.A., Kevorkian G.A. The influence of hypothalamic cytokine PRP on protein synthesis in brain subcellular compartments in crush syndrome. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem., 2011; 11(3): 184-188.
17. Hames B.D., ed., Gel Electrophoresis of Proteins: A Practical Approach 3rd ed., Oxford University Press, New York, 1998.
18. Huber F.X., Herzog L., Werle E., Glaser F. Crush syndrome in polytrauma – octreotide in a novel therapeutic concept. Clin. Nephrol., 1999, vol. 52 (6), p. 392-394.
19. Kevorkian G.A., Galoyan A.A., Kanayan A.S., Voskanian L.H. Acute pancreatitis and myocardium: influence of neurohormone C. J. Appl. Cardiol., 1995, v. 5 (3), p. 212-219.
20. Krol R., Kusmierski S. The role of intracellular activation of enzymes in pathogenesis of acute pancreatitis. Przegl. Lek., 1997, v. 54 (1), p. 67-69. Review.
21. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265-275.
22. Mergener K., Baillie J. Acute pancreatitis. BMJ, 1998, v. 316 (7124), p. 44-48. Review.
23. Pezzilli R., Barassi A., Melzid'Eril G. Cardiovascular alterations associated with acute pancreatitis. Pancreat. Disorders Ther., 2012; 2:3 e118. doi:10.4172/2165-7092.1000e118.
24. Scatchard G. The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. NY Acad. Sci., 1949, 51: 660-72.
25. Wientzek M., Katz S. Isolation and characterization of purified sarcoplasmic reticulum membranes from isolated adult rat ventricular myocytes. J. Mol. Cell Cardiol., 1992, v. 23, p. 1149-1163.
26. Zhou W., Shen F., Miller J.F., Han Q., Olson M.S. Evidence for altered cellular calcium in the pathogenetic mechanism of acute pancreatitis in rats. J. Surg. Res., 1996, v. 60 (1), p. 147-155.

УДК 577.15

Участие препарата SkQ1 в активности некоторых ферментов углеводно-фосфорного обмена тканей крыс в норме и при экспериментальной эпилепсии

**Л.П. Тер-Татевосян, Л.Н. Аракелян, А.С. Маргарян,
А.А. Симонян, С.Г. Чаилян**

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

Ключевые слова: SkQ1, щелочная и кислая фосфатазы, гликогенфосфоорилаза, печень, селезенка

Регуляция и механизм регуляции необходимы для изучения ферментативных систем, в частности углеводно-фосфорного обмена, поскольку оба процесса в организме тесно координируются друг с другом. Фосфорные соединения входят в состав цитоплазмы и клеточных структур организма и являются обязательным условием их существования и нормальной жизнедеятельности клеток. Органические соединения фосфорной кислоты являются важнейшими промежуточными продуктами основных процессов катаболизма и анаболизма. Углеводы и их производные служат энергетическим, структурным и пластическим материалом, субстратами и регуляторами важнейших биохимических процессов. Есть основание полагать, что содержанием и интенсивностью распада фосфорных соединений определяется функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС). Нервная ткань содержит большое количество фосфатаз, регулирующих обмен фосфора и кальция. В частности, большое количество кислой фосфатазы (КФ) имеется в клетках и нервных волокнах ЦНС, содержание которой увеличивается с возрастом [1]. Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) отмечается при органической патологии головного мозга и при приёме психотропных препаратов. Определение активности ЩФ в комплексе с другими дополнительными исследованиями позволяет оценить функциональное состояние печени. Дефицит ферментов, участвующих в обмене гликогена, приводит к тяжёлым заболеваниям, называемым гликогенозами [4]. Одна из распространённых психических болезней, возникающая при различных органических поражениях головного мозга, – эпилепсия. Цитохимические критерии клеточного иммунитета у больных эпилепсией оцениваются по интенсивности протекающих в организме окислительно-восстановитель-

ных процессов, для изучения которых определяется активность щелочной и кислой фосфатаз, а также по содержанию и распределению нейтральных полисахаридов, в особенности гликогена, являющегося важнейшим резервным углеводом клеток [2, 3].

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает новый биоактивный препарат акад. В.П. Скулачёва (SkQ1) с высокоэффективными антиоксидантными свойствами, как средство, прерывающее программу старения с продлением здоровой жизни. SkQ1 – пластохинон с проникающим катионом, легко проходит через плоскую бислойную фосфолипидную мембрану, через мембраны митохондрий и внешнюю клеточную мембрану. Обладает способностью нейтрализовать радикалы $\text{OH}^\bullet$ в водных растворах. По данным автора и сотрудников, эффективное антиоксидантное действие SkQ1 проявляется на уровне целой клетки и приводит к защите от апоптоза и некроза, вызванных АФК (активные формы кислорода) [5].

Целью настоящего исследования явилось выяснение участия и роли известного препарата В.П. Скулачёва в активности ферментов углеводно-фосфорного обмена – щелочной и кислой фосфатаз, гликогенфосфорилазы – ферментов, имеющих большой диапазон колебаний активности в зависимости от характера физиологических и патологических состояний организма.

Материал и методы

Работа проведена на крысах-самцах массой 150-180 г. Животные содержались в клетках в одинаковых условиях. В опытах *in vivo* крысы были разделены на контрольную (интактные животные) и 3 опытные группы, по 5 особей в каждой:

I – первые два дня крысам в/б вводили SkQ1 в дозе 1 мл на животное;

II – крысам в/б вводили 1 мл коразола из расчёта 7 мг на 100 г живой массы;

III – первые два дня крысам в/б вводили SkQ1 в дозе 1 мл, а на третий день – 1 мл коразола.

В опытной группе II эпилептиформные припадки, вызванные коразолом, проявлялись уже через 12-14 мин после введения препарата, в то же время в группе III через 18-20 мин наблюдались слабые признаки судорожного припадка. После декапитации изолированные печень и селезёнку промывали физраствором, гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера при 4°C 1500 об/мин в течение 1 мин в 10 объёмах дистиллированной воды.

Активность щелочной (ЩФ 3.1.3.1) и кислой фосфатаз (КФ 3.1.3.2) в гомогенатах определяли методом Шлыгина и Михлина [6, 9]. В качестве

субстрата использовали п-нитрофенилфосфат (“Serva”) в концентрации $2 \cdot 10^{-3}$ М в мекдиаловом буфере, рН 9,6 – для ЩФ и рН 4,6 – для КФ. Об активности ферментов судили по нарастанию паранитрофенола в течение 1 часа при 37°C.

Активность гликогенфосфорилазы (КФ 2.4.6.1) определяли по Иллингворс и Кори [7]. Гомогенат инкубировали при 32°C с 0.1 мл 4% водного раствора гликогена, 0.1 мл ТЭМ буфера, 0.1 мл исследуемого пептида, далее через две минуты добавляли в инкубационную смесь 0.1 мл 64 мМ глюкозо-1-фосфата. Через 5 мин реакцию останавливали добавлением 1,6 мл охлажденной 5% ТХУ. Количество отщепившегося фосфора определяли по методу Таусски и Шора [13]. Ферментативную активность выражали в единицах (Е). Для щелочной и кислой фосфатаз $E = \text{мкмоль фенола/г тк. мин}$, для гликогенфосфорилазы $E = \text{мкмоль фосфора/г тк. мин}$. Изменения свыше 20% мы рассматривали как статистически значимые изменения. В опытах *in vitro* в гомогенатах тканей использовали препарат SkQ1 в концентрациях $1,75 \times 10^{-9}$ М и $1,75 \times 10^{-4}$ М. Внутривентриально крысам вводили SkQ1 в количестве 1 мл (37×10^{-9} М).

Результаты и обсуждение

Согласно литературным данным, SkQ1 и его производные в низких (наномолярных) концентрациях выступают в тканях млекопитающих как антиоксидант, в то же время большие дозы его (микромолярные) обладают прооксидантной способностью [5]. В наших экспериментах, где материалом служили печень и селезенка здоровых крыс были опробованы две концентрации препарата $1,75 \times 10^{-9}$ М и $1,75 \times 10^{-4}$ М.

Полученные результаты (рис. а, б) показали, что в опытах *in vitro* фосфатазы и гликогенфосфорилаза существенно не меняются в активности при добавлении в гомогенат маленькой дозы SkQ1. Незначительным изменениям подвергаются ферменты печени и селезенки под действием препарата в дозе $1,75 \times 10^{-4}$ М, где регистрируется спад ферментативной активности (3-13%). Учитывая, что SkQ1 *in vitro* не оказывает столь заметного влияния на каталитическую активность исследуемых ферментов, можно было допустить, что данный препарат оказывает своё действие через другие биологические системы.

Данные, полученные после введения здоровым крысам SkQ1 в дозе 37×10^{-9} М, показали, что результаты *in vivo* почти коррелируются с результатами *in vitro*, не подвергаясь каким-либо существенным изменениям. Более того, они почти не отличаются от контрольных величин интактных крыс, за небольшим исключением ЩФ селезенки, где фиксируется 15% ингибирование ферментативной активности (таблица).

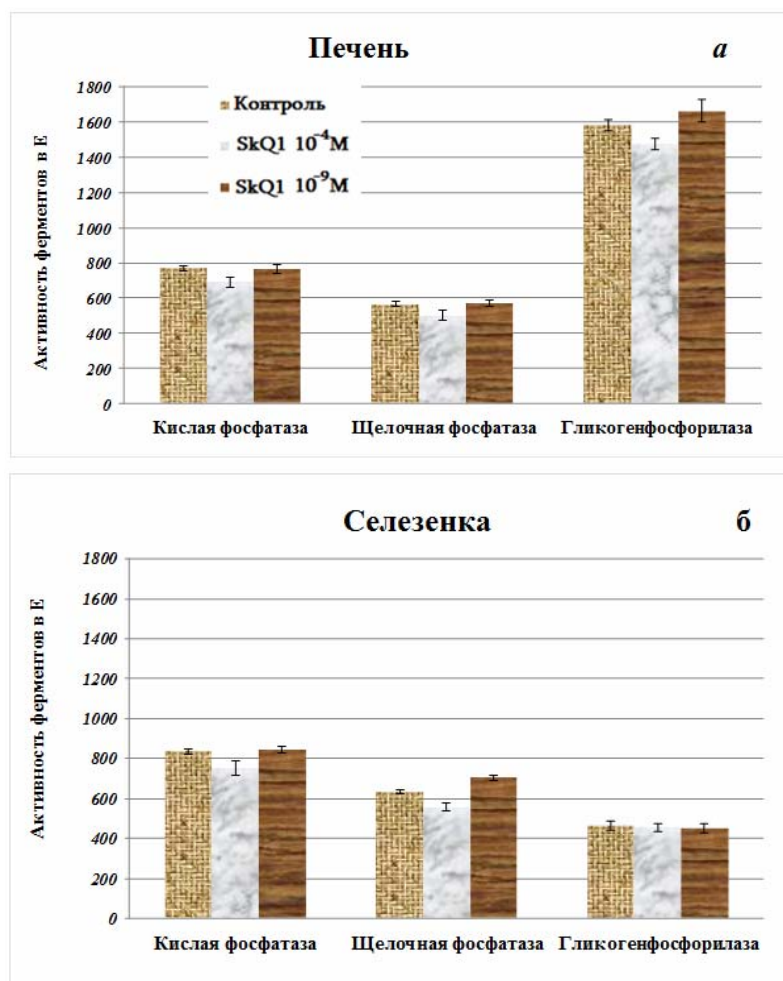


Рисунок. Влияние разных концентраций SkQ1 на активность фосфатаз и гликогенфосфорилазы в печени (а) и селезенке (б)

Ещё в наших ранних работах в свойствах фосфатаз и гликогенфосфорилазы, при тех или иных функциональных и патологических состояниях организма, наблюдались адаптивные изменения [5-7]. В настоящем эксперименте введение интактным крысам коразола в дозе 7 мг/100 г живого веса, с целью вызвать эпилепсию [12], сопровождалось довольно-таки заметными сдвигами в каталитической активности изучаемых ферментов. Коразол активировал ферменты углеводно-фосфорного обмена: фосфатазы увеличились в изучаемых органах на 9 и 31% по сравнению с контрольными показателями, фосфорилаза оказалась более чувствительной к препарату, наивысший подъём активности данного фермента в печени и селезенке составлял 40 и 47% соответственно. Наши данные в этом плане согласуются с литературными, где у больных с нервно-психическим заболеванием фиксируется заметное изменение фосфорного и

углеводного обмена, с последующим обеднением печени и селезёнки гликогеном, за счёт активации ферментов, ответственных за эти процессы [13].

Таблица

Активность ферментов в $E = \text{мкМР} / \text{г тк. мин}$ для гликогенфосфорилазы и в $E = \text{мкМфенола} / \text{г тк. мин}$ для щелочной и кислой фосфатаз, $n=5$

Ткань	Ферменты	Контроль	SkQ1 10^{-9}	Коразол	SkQ1 10^{-9} + коразол
Печень	кислая фосфатаза	760±15	781±18	996±43 P<0,005	470±21 P<0,001
	щелочная фосфатаза	415±14	388±16	521±15 P<0,005	409±6,0
	гликоген-фосфорилаза	1202±23	1100±37	1686±28 P<0,001	1316±38 P<0,05
Селезёнка	кислая фосфатаза	722±14	715±8,2	784±22	663±22
	щелочная фосфатаза	577±12	491±11 P<0,005	627±19 P<0,005	519±10 P<0,025
	гликоген-фосфорилаза	488±17	510±15	715±10 P<0,005	589±23 P<0,025

По данным некоторых авторов, подобная патология вызывает изменение кислородного баланса и активацию окислительно-восстановительных процессов, подавление перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образование свободных радикалов, потенцирование действия антиоксидантов [3]. С учётом вышесказанного, нами была проделана попытка выяснить роль SkQ1 в метаболизме исследуемых ферментов, при нарушении окислительного фосфорилирования, связанного с возникающей эпилепсией. С этой целью здоровым крысам два дня вводили SkQ1, на 3-и сутки вызывали у животных эпилепсию с помощью коразола. Из таблицы видно, что введение *in vivo* коразола заранее SkQ1 инъецированным крысам приводит к разной степени ответного сигнала со стороны изучаемых ферментов. Тем не менее, в целом, действие коразола значительно ослабевает и прослеживается тенденция к выравниванию активностей в сторону контрольных показателей: уровень ЩФ печёночной ткани понизился и достиг величины интактных крыс. Сходные по направлению сдвиги наблюдались в активности селезёнки, однако, действие SkQ1 в этом органе оказалось менее эффективным; препарат тормозил дефосфорилирование субстрата, но не довёл его до нормы. Параллельно с ЩФ в тканях происходила и нормализация КФ. Ингибирование гликогенфосфорилазы печени и селезенки со стороны SkQ1 позволило нам сделать предположение о снижении коэффициента ГФа/ГФв с последующим накоплением

гликогена. В свете представленных данных можно заключить, что при данной патологии (эпилепсия) имеет место активация ферментов углеводно-фосфорного обмена в тканях, богатых гликогеном; препарат SkQ1, часто блокируя эти ферменты, не всегда доводит их до нормальных значений. Щелочная и кислая фосфатазы, равно как и гликогенфосфорилаза, играют важную роль в функциях клеточных мембран, обеспечивая нормальное течение обменных процессов и гомеостаз клетки. Изменение активности ЩФ указывает на повреждение целостности клеточных мембран при дисбалансе аминокислот, тогда как функциональные сдвиги со стороны КФ обнаруживают повреждения лизосомальных и митохондриальных мембран. Как известно, лизосомы участвуют в накоплении свободных радикалов, и при чрезмерной активации процессов ПОЛ происходит деградация лизосомальных мембран, а затем лизис клетки и выход лизосомальных ферментов в кровь.

Таким образом, высокая активность фосфатаз и гликогенфосфорилазы может служить признаком декомпенсации антиоксидантной защиты от ПОЛ. Поскольку в литературе отсутствуют соответствующие сведения, касающиеся участия и влияния SkQ1 и его производных на углеводно-фосфорный обмен, мы считаем, что препарат прямо или косвенно участвует в регуляции активности этих ферментов. Во всех случаях полученные нами результаты говорят в пользу того, что препарат имеет протекторный эффект на восстановление обменных процессов исследуемой системы.

Поступила 10.12.14

**SkQ 1-ի դերը առնետների հյուսվածքներում ածխաջրա-
ֆոսֆորային փոխանակության որոշ ֆերմենտների
ակտիվության կարգավորման մեջ նորմայում և
փորձարարական էպիլեպսիայի դեպքում**

**Լ.Պ. Տեր-Թադևյան, Լ.Ն. Առաքելյան, Ա.Ս. Մարգարյան,
Ա.Ա. Միմոնյան, Ս.Գ. Չախյան**

Ուսումնասիրվել է SkQ1-ի հնարավոր ազդեցությունը ածխաջրա-ֆոսֆորային փոխանակության ֆերմենտների ակտիվության կարգավորման մեջ առողջ և կորագոլով մակաձված էպիլեպսիայի դեպքում առնետների լյարդում և փայծաղում:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ SkQ1-ի 10^{-9} և 10^{-4} Մ չափաբաժինները *in vitro* պայմաններում որևէ ազդեցություն առողջ առնետների լյարդի ու փայծաղի թթու և հիմնային ֆոսֆատազների, ինչպես նաև գլիկոգենֆոսֆորիլազի ակտիվության կարգավորման

պրոցեսում չեն դրսևորում: Կորազոլի ազդեցությամբ դիտվում է նշված ֆերմենտների կատալիտիկ ակտիվության որոշակի աճ: Միևնույն ժամանակ, կորազոլի ներորովայնային ներարկման ազդեցությունը նկատելի թուլանում է այն առնետների մոտ, որոնք նախապես ստացել էին SkQ1: Սա արտացոլվում է ֆոսֆատազների և գլիկոգենֆոսֆորիլազի ակտիվությունների նվազման ձևով՝ ընդհուպ մինչև ստուգիչ կենդանիների լյարդին և փայծաղին բնորոշ մակարդակների և վկայում է SkQ1 դեղանյութի պաշտպանիչ բնույթի մասին:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ հետազոտվող համակարգում SkQ1-ը նպաստում է նյութափոխանակության տարբեր պրոցեսների վերականգմանը:

The regulatory role of SkQ1 in the activity of some enzymes of carbohydrate-phosphorus metabolism in norm and in experimental epilepsy

L.P Ter-Tadevosyan, L.N.Arakelyan, A.S. Margaryan, A.A. Simonyan, S.G. Chailyan

We designed this study to explore the effect of the drug SkQ1 on the activity of enzymes of carbohydrate-phosphorus metabolism in rat model of epilepsy. We did not observe any noticeable changes in enzymatic activity of alkaline and acid phosphatases, and glycogenphosphorylase in response to SkQ1 application in vitro in a dose of 10^{-9} and 10^{-4} M in homogenates of spleen and liver. Administration of Corazol, on the contrary, caused an apparent increase in catalytic activity of aforementioned enzymes. The administration of SkQ1 prior to intraperitoneal injection of Corazol much weakened its effect. This is reflected in terms of phosphatases and glycogen phosphorylase as a decline of enzymatic activity up to the control in liver and spleen, and demonstrates the protective nature of SkQ1.

Our results support the hypothesis that SkQ1 drug has its positive effect on the restoration of different metabolic processes.

Литература

1. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство прерывающее программу старения. Катионные производные пластохинона: синтез и исследование in vitro. Биохимия. М., 2008, т. 73, 12, с. 1589-1606.
2. Калугев А.В., Филоненко М.А., Громов Л.А. Нейромедиаторные механизмы действия коразола. Физиол. журн., 2000, т. 46, 4, с. 80-87.

3. Кучмеровская Т.М., Гурина Н.М., Шиманский И.А., Донченко Г.В., Супрун С.М., Клименко А. П. Системные биохимические нарушения при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. Док. НАН Украины, 2007, N 9, с. 155-160.
4. Рудакова И.Г., Морозова О.С., Котов А.С. Влияние современных противоэпилептических препаратов на качество жизни больных эпилепсией. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2008, вып. 3, с. 36-40.
5. Тер-Татевосян Л., Ераносян Л., Аракелян Л., Ширинян Э., Галоян А. Ферменты углеводно-фосфорного обмена в костном мозге и селезёнке при десимпатизации. Эффекты нейропептида PRP-1. Нейрохимия, 2009, т. 26, 4, с. 333-336.
6. Тер-Татевосян Л.П., Саркисян Л.В., Асланян И.Г., Галоян А.А. Воздействие PRP-1 на активность некоторых фосфатаз костного мозга белых крыс, пораженных циклофосфамидом. Док. НАН Армении, 2008, т. 108, 3, с. 251-261.
7. Тер-Татевосян Л., Саркисян Л., Ераносян Л., Галоян А. Новые данные о наличии нейрогуморальной оси нейросекреторный гипоталамус – костный мозг. Участие *N.paraventricularis* в регуляции активности углеводно-фосфорного обмена в селезёнке и костном мозге белых крыс. Док. НАН Армении, 2011, т. 111, 1, с. 38-43.
8. Шакаришвили Р.Р. Клинико-электрографические корреляты свободнорадикальной патологии у больных эпилепсией. Журн. невропатол. и психиатр., 1987, вып. 6. с. 825-828.
9. Шлыгин Г.К., Мухлин С.Я. Вопросы мед. химии, 1955, т. 1, с. 461-465.
10. Davie M.W., Worsfold M., Sharp C.A. Differential response of serum alkaline phosphatase and serum osteocalcin in Paget's osteosarcoma. Ann. Clin. Biochem., 1991, vol. 28, p. 194-195.
11. Illingworth B., Cori G.T. Crystalline muscle phosphorylase. Biochemistry Preparations, 1953, vol. 3, p. 1-9.
12. Gloria-Bottini F., Lucarelli P., Amante A. et al. Interaction at clinical level between erythrocyte acid phosphatase and adenosine deaminase genetic polymorphisms. Hum. Genet., 1989, vol. 82, p. 213-215.
13. Tausschy H.H., Shorr F. A microcolorimetric method for the determination of inorganic phosphorus. J. Biol. Chem., 1953, vol. 202, p. 675-685.

УДК 616.858

**Электрофизиологическое исследование воздействия
острого стресса и протекторного влияния таурина на
активность нейронов миндалины после острого
иммобилизационного стресса**

**М.А. Даниелян, Дж.С. Саркисян, Е.А. Чавушян,
А.А. Саваян, О.А. Назарян, Н.Н. Мелконян**

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

Ключевые слова: спайковая активность нейронов амигдалы, иммобилизационный стресс, таурин

Причиной стресса могут стать различные неблагоприятные факторы повседневной жизни, связанные с возникновением негативных эмоций. Известно, что стресс может стать причиной возникновения ряда тяжелых заболеваний [8, 10]. Перенасыщенность жизни современного человека стрессорными ситуациями повышает интерес исследователей к острому воздействию на организм стрессовых факторов. Распространённым стрессовым фактором в человеческом обществе является гипокинезия, связанная с малоподвижным образом жизни. Для большинства животных положение на спине не характерно, поэтому привязывание к дощечке спиной вниз вызывает у них сильный психоэмоциональный стресс. Стресс приводит к долговременным изменениям многих показателей, характеризующих функциональное состояние организма на всех его структурных уровнях. Естественным показателем изменений, которые формируются в центральной нервной системе в ответ на стрессорное воздействие, является фоновая импульсная активность (ФИА) нейронов различных структур мозга. В механизмах эмоциональных реакций особое значение имеет гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс [5, 6]. В этих механизмах важную роль играют ядра миндалевидного (амигдаларного) комплекса [2, 9, 12], откуда исходит мощный пучок волокон, связывающий их с гипоталамусом [1]. В частности, электрическое раздражение ядер миндалевидного комплекса вызывает повышение количества кортикотропина в крови. В электрофизиологических исследованиях показано, что иммобилизационный стресс приводит к значительному изменению ФИА нейронов миндалевидного комплекса [7]. Миндалевидный комплекс как фокус "эмоциональной памяти" характеризуется гиперактивностью и

гипертрофией нервных клеток при посттравматическом стрессовом расстройстве и депрессии [13]. В ответ на эмоциональные стрессоры миндалина может непосредственно стимулировать центральные компоненты системы ответа на стресс и угнетать активность мезокортикальной дофаминергической системы. Таким образом, миндалина активно вовлекается в процессы нейрональных перестроек во время стрессорных воздействий. Поэтому при изучении механизмов, сопутствующих стрессовым реакциям организма, представляется актуальным исследование характера изменений параметров ФИА нейронов миндалевидного комплекса. В стрессовых ситуациях в организме возникает дефицит таурина, и для улучшения сердечно-сосудистой деятельности необходимо его применение, оказывающее, вероятно, модулирующее действие на функциональное состояние организма и способствующее стабилизации деятельности сердечно-сосудистой системы [3]. Таурин, являясь одним из 5 необходимых для мозга аминокислот, по-видимому, возмещает функциональную недостаточность гипоталамуса и других звеньев лимбических структур в стрессовых ситуациях.

В полухронических исследованиях на крысах в норме, спустя 1, 90 дней в условиях острого иммобилизационного стресса (ОИС) и в условиях протекции таурином через 7 дней исследовали изменение соотношения возбудительных и депрессорных постстимульных проявлений активности на тетаническую стимуляцию гиппокампа.

Материал и методы

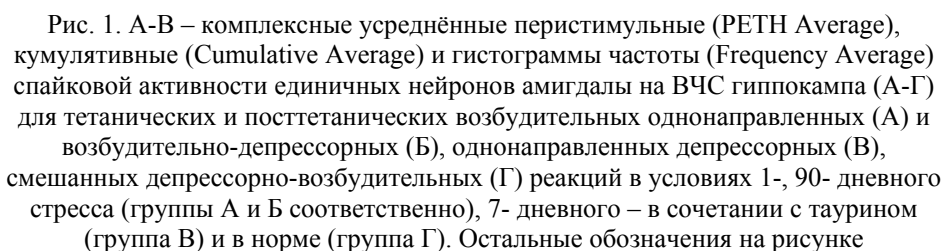
Микроэлектрофизиологические эксперименты с экстраклеточной регистрацией единичных нейронов амигдалы были проведены на 14 крысах в группах: норма (n=4), спустя 1 день (n=3), 3 месяца после ОИС (n=3) и спустя 7 дней с приёмом таурина (n=4). ОИС вызывали посредством фиксирования животного на спине в течение двух часов. Для изучения влияния таурина на клеточные структуры мозга крыс животным непосредственно после стресса в течение 7 дней каждый день вводили водный раствор таурина (50 мг/кг, в/б). Экстраклеточно были зарегистрированы ФИА и вызванная спайковая активность одиночных нейронов амигдалы при высокочастотной стимуляции (ВЧС) гиппокампа у интактных крыс, после иммобилизации и под воздействием таурина. В остром эксперименте крыс обездвигивали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б), фиксировали в стереотаксическом аппарате и переводили на искусственное дыхание. Модель изолированного бодрствующего головного мозга крысы получали перерезкой спинного мозга глазным скальпелем на уровне грудных T2-T3 сегментов под местной 0.5% новокаиновой анестезией. После краниотомии стереотаксически ориентированный [11] раздражающий биполярный электрод вводили в гиппокамп по координатам AP-3.5,

$L \pm 1.5$, $DV + 3.5$ мм, а отводящий стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, погружали в амигдалу по координатам AP-7.5; $L \pm 4.5$; $DV + 5.8$ мм. ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0,05 мс и амплитудой 0,16 - 0,18 мА.

Проводили программный математический анализ одиночной спайковой активности 140 нейронов амигдалы. On-line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Импульсный поток после селекции подвергался программному математическому анализу. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили перистимульные (PETH Average) гистограммы, кумулятивные (Cumulative Average) и гистограммы частоты (Frequency Average). Анализ полученных данных производили по специально разработанному алгоритму. Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок – двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (Wilcoxon-Mann-Whitney test) [4]. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико, использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имелось статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Результаты и обсуждение

Анализ импульсной активности отдельных нейронов амигдалы (37 клеток) в норме, в условиях стресса 1- (40 клеток), 90- (30 клеток) дневного и 7- дневного в сочетании с таурином (33 клетки) выявил формирование возбуждательных и депрессорных ответов в одиночных нейронах амигдалы на ВЧС гиппокампа в виде тетанической потенциации (ТП) и тетанической депрессии (ТД), с последующими проявлениями активности в виде посттетанической потенциации (ПТП) и посттетанической депрессии (ПТД). Сравнительная оценка изученных нейронов в аспекте соотношения возбуждательных и депрессорных постстимульных проявлений спайкинга активности, исчисляемых на основе усредненного количества спайков, с пересчётом в межимпульсные интервалы и частоты на примере комплексных усредненных перистимульных гистограмм, привела к следующему заключению (рис. 1). В нейронах амигдалы на ВЧС гиппокампа в норме ТП в однонаправленной постстимульной последовательности ТП ПТП, по



сравнению с престоимым уровнем ФИА, выявлялась в пределах 3-кратного превышения (рис. 1 А, группа Г), ТП в смешанной возбужденно-депрессорной – ТП ПТД исчислялась в пределах 3-кратного превышения (рис. 1 Б, группа Г). В условиях 1- дневного стресса ТП нейронов амигдалы в ТП ПТП на ВЧС гиппокампа выявлялась в пределах 2-кратного завышения (рис. 1 А, группа А), ТП в ТП ПТД определялась

порядка 2.25-кратного превышения (рис. 1 Б, группа А), ТД в ТД ПТД достигала занижения уровня 2.25-кратного (рис. 1 В, группа А), ТД в ТД ПТП – в пределах 8-кратного (рис. 1 Г, группа А). После 90- дневного стресса ТП в ТП ПТП нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа выявлялась в пределах 1.33-кратного превышения (рис. 1 А, группа Б), ТП ПТД не регистрировались (рис. 1 Б, группа Б), ТД в ТД ПТД нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа достигала занижения в пределах 4-кратного (рис. 1 В, группа Б), ТД в ТД ПТП – снижения порядка также 4-кратного (рис. 1 Г, группа Б), в условиях 7- дневного стресса в сочетании с таурином ТП в ПТП выявлялась в пределах 4.25-кратного превышения (рис. 1 А, группа В), ТП в ТП ПТД – в пределах 6-кратного превышения (рис. 1 Б, группа В), ТД в ТД ПТД достигала занижения в пределах 2.25-кратного (рис. 1 В, группа В), ТД в ТД ПТП – снижения порядка 1-кратного (рис. 1 Г, группа В).

На следующих рис. 2 – 5 представлены перистимульные гистограммы суммы спайков (сверху), построенные на основе «растера» пре- и постстимульных возбуждательных и депрессорных проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы при ВЧС гиппокампа (рис. 2) в норме, в условиях ОИС спустя 1 (рис. 3) и 90 дней (рис. 4) и через 7 дней

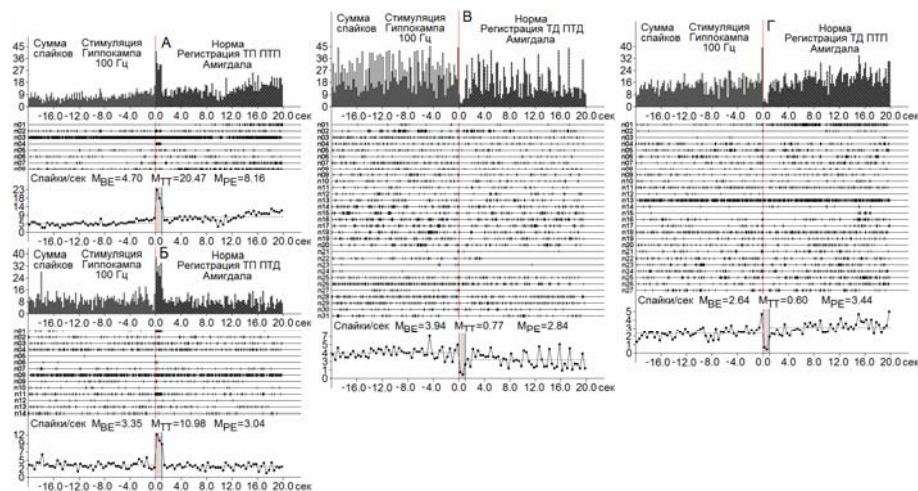


Рис. 2. А-Г – перистимульные гистограммы суммы спайков (сверху), построенные на основе «растера» пре- и постстимульных возбуждательных – ТП ПТП (А), депрессорных – ТД ПТД (В) и смешанных ТП ПТД (Б) и ТД ПТП (Г) проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа в норме.

Здесь и на следующих рисунках: снизу – диаграммы усреднённой частоты спайков с указанием средних цифровых значений (М) в реальном времени 20 сек до и после стимуляции для временного отрезка до стимуляции (BE–before event), на время тетанизации (ТТ– tetanization time) и после стимуляции (PE–post event).

Остальные обозначения на рисунке

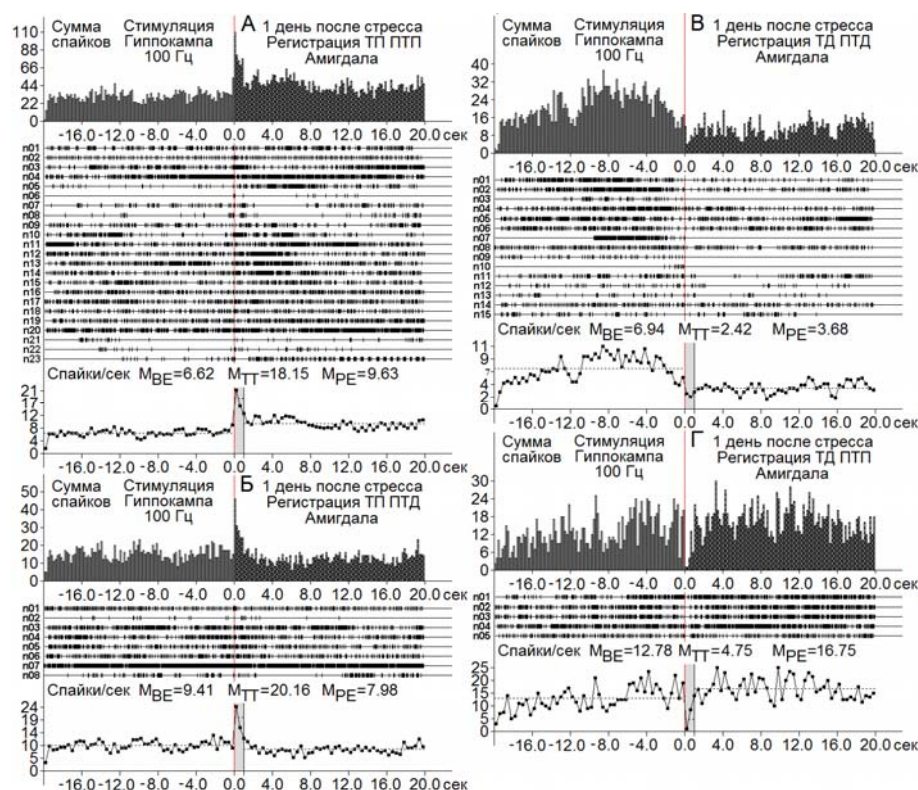


Рис. 3. А-Г – перистимульные гистограммы суммы спайков и диаграммы усреднённой частоты спайков, построенные на основе «растера» пре- и постстимульных возбудительных (А, Б) и депрессорных (В, Г) проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа после 1-дневного стресса

после ОИС с привлечением таурина в качестве протектора (рис. 5). Показаны также диаграммы усредненной частоты спайков (снизу), с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 сек до и после стимуляции, включая время ВЧС. В аспекте процентного соотношения количества возбудительных и депрессорных постстимульных проявлений активности в нейронах амигдалы при ВЧС гиппокампа в условиях 1-, 90-дневного стресса и 7-дневного – в сочетании с таурином, по сравнению с нормой, вышеотмеченные данные представлены в виде дисковых диаграмм (рис. 6). В нейронах амигдалы, в сравнении с нормой, после усиления выше нормы тетанического возбуждения к 1-му дню, показано резкое его ослабление на 90-й день, и такое же значительное его усиление при сочетании с таурином (рис. 6 А). Что же касается тетанических депрессорных эффектов, то в амигдале (рис. 6 Б) после 1-го дня испытаний идет более резкое снижение депрессии, на 90-й день, наоборот,

усиление депрессии, но такое же резкое ее снижение при сочетании с таурином на 7-й день стресса. Иными словами, в целом, по сравнению с нормой, в условиях сочетания с таурином к 7-му дню стресса возбуждение резко нарастает и также резко снижается депрессия, что свидетельствует о способности таурина содействовать тенденции восстановления соотношения разнонаправленных постстимульных эффектов.

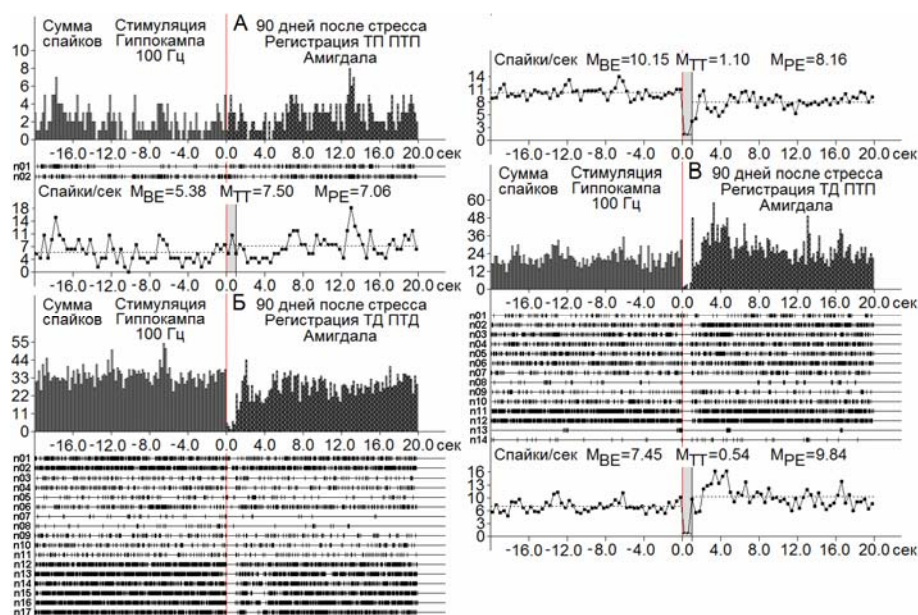


Рис. 4. А-В – перистимульные гистограммы суммы спайков и диаграммы усреднённой частоты спайков на основе «растера» пре- и постстимульных возбудительных (А) и депрессорных (Б, В) реакций единичных нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа после 90-дневного стресса

С учётом процентного соотношения степени выраженности (по усреднённой частоте) возбудительных и депрессорных эффектов в одиночных нейронах амигдалы при тетанической стимуляции гиппокампа на 1-й и 90-й дни после стресса и на 7-й день в условиях воздействия таурина, в сравнении с нормой, получены следующие результаты исследования (рис. 7). В нейронах амигдалы к 1-му дню после абсолютного отсутствия постстимульного тетанического возбуждения, в сравнении с нормой, следовало резкое его ослабление на 90-й день, и такое же значительное дальнейшее его усиление при сочетании с таурином (рис. 7 А). В условиях отведения ТП ПТД, в нейронах амигдалы к 1-му дню после стресса и относительного ослабления тетанических возбудительных эффектов к 1-му дню после стресса и полного их отсутствия на 90-й день, выявлялось значительное их усиление на 7-й день после стресса в сочетании с таурином (рис. 7 Б). Что же касается депрессорных постсти-

мультных реакций, то в условиях регистрации ТД ПТД в нейронах амигдалы, в сравнении с нормой, после ослабления тетанических депрессорных реакций к 1-му дню, отводили мощное их усиление, трёхкратно превышающее норму, на 90-й день, с последующим их ослаблением, но не достигающим нормы, на 7-й день после стресса в сочетании с таурином (рис. 7 В). Наконец, в условиях регистрации ТД ПТП в нейронах амигдалы, отводили, в сравнении с нормой, после несколько меньше двухкратного ослабления тетанических депрессорных эффектов, их наиболее мощное (порядка трехкратного) усиление на 90-й день, но в тех же пределах (трёхкратно) резко ослабленное на 7-й день после стресса в сочетании с таурином (рис. 7 Г).

Таким образом, с учётом процентного соотношения степени выраженности (по усреднённой частоте) возбуждательных и депрессорных эффектов в одиночных нейронах амигдалы на тетаническую стимуляцию гиппокампа получены следующие результаты исследования. В амигдале

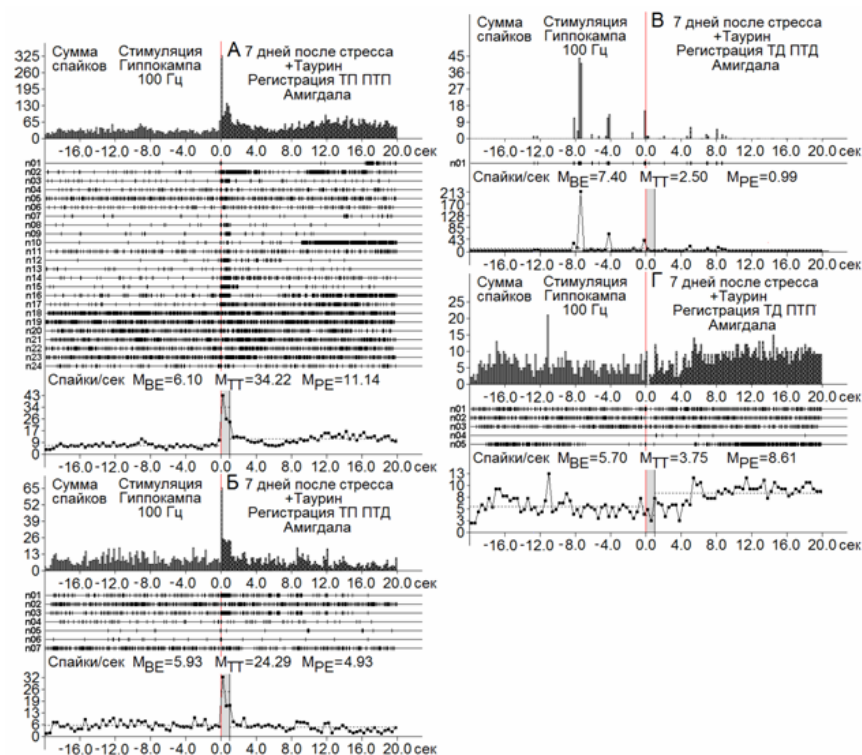


Рис. 5. А-Г – перистимульные гистограммы суммы спайков (сверху) и диаграммы усреднённой частоты спайков (снизу), построенные на основе «крастера» пре- и постстимульных возбуждательных – ТП ПТП и ТП ПТД (А, Б) и депрессорных – ТД ПТД и ТД ПТП (В, Г) проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы на ВЧС гиппокампа после 7 дней стресса в сочетании с воздействием таурина



Рис. 6. Процентное соотношение количества возбуждательных и депрессорных эффектов в нейронах амигдалы при тетанической стимуляции гиппокампа на 1-й и 90-й дни после ОИС и в условиях протекторного воздействия таурина на 7-й день, в сравнении с нормой

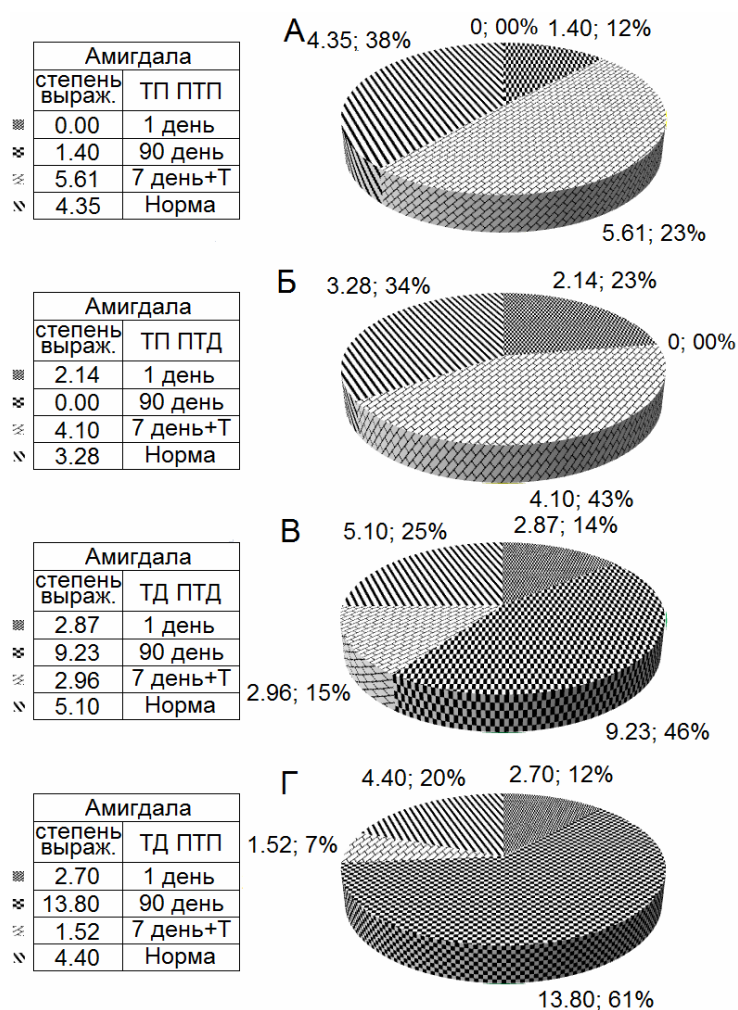


Рис. 7. Процентное соотношение степени выраженности (по усредненной частоте) возбуждательных и депрессорных эффектов в одиночных нейронах амигдалы при тетанической стимуляции гиппокампа на 1-й и 90-й дни после ОИС и в условиях воздействия таурина на 7-й день, в сравнении с нормой

выявлено мощное, в сравнении с нормой, усиление тетанических возбудительных эффектов на 7-й день после стресса, в условиях сочетания с таурином (рис. 7 А, Б), и мощное усиление тетанических депрессорных эффектов на 90-й день после стресса (рис. 7 В, Г).

Итак, анализ электрофизиологических данных позволяет заключить, что таурин оказывает нейропротекторное воздействие на нейроны миндалевидного комплекса уже на 7-й день при систематическом его введении сразу после стресса, поскольку, в противоположность иммобилизации, под влиянием таурина в нейронах амигдалы отмечается усиление возбудительных и резкое ослабление тормозных эффектов.

Поступила 29.10.14

Սուր սթրեսի և տաուրինի պրոտեկտորային ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունը նշային նեյրոնների ակտիվության վրա անշարժացման սուր սթրեսից հետո

**Մ.Ա. Դանիելյան, Զ.Ս. Սարգսյան, Ե.Ա. Զավուշյան, Ա.Ա. Սավայան,
Օ.Ա. Նազարյան, Ն.Ն. Մելքոնյան**

Ինտակտ առնետների վրա սուր անշարժացնող սթրեսից (ՍԱՍ) 1, 90 օր հետո և տաուրինի ներարկումով ՍԱՍ-ից 7 օր անց գրանցվել է նշաձև կորիզների մեկական նեյրոնների ակտիվությունը ի պատասխան հիպոկամպի բարձր հաճախության գրգռման (ԲՀԳ) օն-լայն ընտրությամբ և ծրագրային մաթեմատիկական անալիզի միջոցով՝ հիմնվելով ճնշիչ և դրդիչ տետանիկ, հետտետանիկ (միկոնոյն ուղղվածության ու խառը) էֆեկտների վրա հայտնաբերվել է հետևյալը. ի պատասխան ԲՀԳ, նշաձև կորիզների նեյրոններում դրդման և ճնշման հետստիմուլային ակտիվության տոկոսային հարաբերության հիման վրա, նորմայի հետ համեմատած ՍԱՍ-ից 1 օր հետո դիտվում է տետանիկ դրդման ուժեղացում նորմայից բարձր, նրա խիստ նվազում 90-րդ օրը և նշանակալի ուժեղացում տաուրինի ներարկման զուգորդման ժամանակ: Ինչ վերաբերում է ճնշիչ հետտետանիկ էֆեկտներին՝ հայտնաբերվել է հետևյալը. ՍԱՍ-ից 1 օր անց նշանաձև կորիզի նեյրոններում հիպոկամպի ԲՀԳ ի պատասխան ցույց է տրվում տետանիկ ճնշման խիստ նվազում, 90-րդ օրը՝ ընդհակառակը խիստ բարձրացում, և նույնպիսի նվազում տաուրինով զուգորդման ժամանակ Այլ խոսքով, նորմայի հետ համեմատած ՍԱՍ-ի տաուրինով զուգորդման 7-րդ օրը խիստ բարձրանում է դրդումը և նվազում է տետանիկ ճնշումը:

մը, ինչը վկայում է տարբեր ուղղվածության հետստիմուլային էֆեկտների վերականգման ժամանակ տաուրինի օժանդակող հատկության մասին: Նշաձև կոմպլեքսի նեյրոնների դրդիչ և ճնշիչ էֆեկտների տոկոսային արտահայտվածության աստիճանով նորմայի համեմատ ՄԱՍ-ի տաուրինով զուգորդման 7-րդ օրը հայտնաբերվել է դրդիչ էֆեկտների բարձրացում և տետանիկ ճնշման խիստ ուժեղացում ՄԱՍ-ի 90-րդ օրը: Այսպիսով, տաուրինն իրականացնում է նեյրոպրոտեկտորային ազդեցություն նշաձև կորիզի նեյրոնների վրա արդեն սթրեսից հետո 7-րդ օրը դրդիչ էֆեկտների ուժեղացմամբ և ճնշիչ էֆեկտների թուլացմամբ:

Electrophysiological study of acute stress action and taurine protective influence on the amygdale neurons activity after acute immobilization stress

**M.A. Danelyan, J.S. Sarkissian, E.A. Chavushyan, A.A. Savayan,
O.A. Nazaryan, N.N. Melkonyan**

In acute experiments on intact Albino rats, 1, 90 days after acute immobilization stress (AIS) and after 7 days of AIS with taurine injection the recording of amygdale single neurons activity in response to high frequency stimulation (HFS) (1s) of hippocampus (Hp) by means of on-line selection and software mathematical analysis, based on depressor and excitatory tetanic and post-tetanic (unidirectional and mixed) effects, we revealed the following: in aspects of percent correlation of excitatory and depressor poststimule activity quantity in amygdale neurons on HFS of Hp, comparatively with norm, 1 day after AIS enhancement of tetanic excitation sharp weakening up the to 90 days and significant enhancement under combination with taurine injection took place above the norm. Relative to depressor poststimule effects we revealed the following: one day after AIS in amygdale neurons at HFS of Hp it was demonstrated a sharp decrease of tetanic depression, contrary to it, a sharp increase on the 90-th day, but the same decrease at conjoining with taurine. In other words, comparing with norm, in conditions of combined with taurine to the 7-th day of AIS abruptly rises the excitation and also reduces tetanic depression that testifies to taurine ability to assist the restoration of differently directed poststimule effects correlation. The percent correlation degree of manifestation of excitatory and depressor effects in amygdale, as compared with norm, has revealed the increase of excitatory effects on the 7-th day of AIS under combination with taurine and power enhancement of tetanic depression on the 90-th day after AIS. Thus taurine renders a neuroprotective action on

amygdale neurons already on the 7-th day after stress by reinforcement of excitatory effects and abrupt weakening of depressor ones.

Литература

1. *Баклаваджян О.Г., Аветисян Э.А. и др.* Нейронная организация амигдало-висцеральной-рефлекторной дуги. Успехи физиол. наук, 1996, т. 27, 3, с. 51-77.
2. *Ильющенок Р.Ю., Гилинский М.А., Лоскутова Л.В. и др.* Миндалевидный комплекс (связи, поведение, память). Новосибирск, 1981.
3. *Нефёдов Л.И.* Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). 1999.
4. *Орлов А.* Математика случая: Вероятность и статистика – основные факты. Учебное пособие. М., 2004.
5. *Симонов П.В.* Эмоциональный мозг. М., 1981.
6. *Судаков К.В.* Системные механизмы эмоционального стресса. М., 1981.
7. *Ханбабян М.В., Гаспарян М.А., Саркисян Р.Ш., Саакян Н.А.* Сравнительная характеристика спонтанной нейрональной активности латерального и центрального ядер амигдалы при иммобилизационном стрессе. Труды 49-й Конференции профессорско-преподавательского состава Армянского педагогического института. Ереван, 2000.
8. *Цфасман А., Старых И., Егоров П. и др.* Профессиональные аспекты гипертонической болезни. М., 1983.
9. *Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е.* Миндалины и нейропептиды. М., 1985.
10. *Morrison W.E., Hass E.C., Shaffner D.H., Garrett E.S., Fackler J.C.* Noise, stress, and annoyance in a pediatric intensive care unit. Crit. Care Med., 2003. vol. 31(1), p. 113-119.
11. *Paxinos G., Watson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, New York, 5th ed., 2005.
12. *Roozendaal B., Koollaas J.M., Bohus B.* The role of the central amygdala in stress and adaptation. Acta Physiol. Scand., 1990, 161 Suppl.(640), p. 51-54.
13. *Sheline Y., Gado M.H., Kraemer H.C.* Untreated depression and hippocampal volume loss. Am. J. Psychiatry, 2003, vol. 160, p. 1–3.

УДК 6/6.72-018.3

**Выявление активности цитокинов посредством ПЦР
при посттравматическом остеоартрите, а также при
воздействии интерлейкина-1 β
у генетически модифицированных мышей**

А.Л.Торгомян

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

Ключевые слова: остеоартрит, сустав, гиалиновый хрящ, мышцы, прехондробласт, хондроцит

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) является цитокином, который синтезируется активированными синовиоцитами, моноклеарными клетками и хондроцитами [16, 22, 25]. Уровень ИЛ-1 β повышен у пациентов, страдающих остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА) [5, 26]. Имеется ряд исследований, в которых внутрисуставное введение ИЛ-1 β приводит к опуханию суставов, деградации коллагена и протеогликанов [1, 5, 18, 20]. Согласно имеющимся в литературе данным, краткосрочные (24 ч.) экспозиции бычьего суставного хряща ИЛ-1 β не влияют на жизнеспособность хондроцитов, хотя и вызывают снижение содержания протеогликанов на 10%, однако данное изменение оказывает незначительное влияние на общую ультраструктуру ткани [23]. С точки зрения интеграции хрящевой ткани представляется важным отметить, что краткосрочное воздействие ИЛ-1 β вначале подавляет синтез протеогликанов в суставном хряще и лишь затем значительно увеличивает нормальный уровень в течение 28 дней [17]. Данный факт был подтвержден исследованиями воздействия других провоспалительных медиаторов, в частности каррагинина [8]. Исследование Khan et al. позволило выявить, что кратковременное воздействие ИЛ-1 β на бычий хрящ, с последующим 2-недельным культивированием, значительно улучшило хрящ-в-хрящ интеграцию, а проведенный ими анализ генов полимеразной цепной реакцией (ПЦР), обуславливающих катаболизм (ADAMTS4 и MMP13), выявил значительное повышение их активности, что позволяет сделать заключение о повышении активности процессов перестройки хрящевого матрикса [12].

Как правило, в литературных источниках ИЛ-1 β рассматривался как катаболический медиатор в хрящевой ткани, активирующий ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс [19, 21], и в то же время как фактор,

подавляющий синтез наиболее важных компонентов хряща – коллагена II типа (COL2A1) и аггрекана. С другой стороны, совершенно недавно было показано, что ИЛ-1 β повышает уровень морфогенетического фактора BMP-2 [6], потенциально пытаясь сбалансировать свой катаболический эффект. При заболеваниях суставов ИЛ-1 β , синтезированный синовиальными клетками [14] и хрящевыми хондроцитами [24], может способствовать как разрушению, так и восстановлению пораженного хряща, в зависимости от преобладания одного из его эффектов.

Таким образом, ИЛ-1 β предположительно выполняет роль того фактора, который индуцирует преходящие, обратимые нарушения метаболизма в хрящевом матриксе, в результате которого происходит ремоделирование межклеточного вещества.

Нас интересовало воздействие ИЛ-1 β на хондроциты, выделенные из суставного хряща мышей, которые обладали выраженной способностью к регенерации хряща или же были подвержены развитию ОА. Мы проанализировали изменения в экспрессии генов, ответственных за синтез хемокинов, индуцированные ИЛ-1 β .

Как известно, хемокины являются мощными медиаторами воспаления и играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, ОА, рассеянный склероз и т.д [7]. Определенные хемокины обуславливают инфильтрацию лейкоцитами в синовиальной ткани и жидкости [15]. Они, как известно, участвуют в хемотаксисе, клеточной адгезии и миграции. Внеклеточный градиент хемокинов устанавливается посредством их связывания во внеклеточном матриксе с цепочками гликозаминогликанов [3], связываясь же с клеточной поверхностью, хемокины способны модулировать целостность интегринов [4]. Так, например, хемокин CXCL12 увеличивает активность металлопротеиназ (ММР-3) [10]. Описано более 50 хемокиновых лигандов и 18 хемокиновых рецепторов [13]. Большинство из них имеют белковую структуру с молекулярной массой около 8-10 кДа со свободными концами, состоящими из 2 молекул цистеина (СС) или разделенные одной аминокислотой (СХС) [10]. Механизмы их воздействия на процессы транскрипции генов пока остаются недостаточно изученными.

В данном исследовании был использован катаболический цитокин – ИЛ-1 β . Было изучено воздействие различных концентраций с целью временного изменения метаболического состояния прехондробластов в монослойной культуре, предварительно выделенных из суставных поверхностей плечевой и бедренной костей генетически рекомбинантных мышей штаммов 6 и 33.

Посредством ПЦР была исследована активность ряда генов, являющихся маркерами хондрогенеза, провоспалительными цитокинами, хемокинами, металлопротеиназами и т.д., у потомства рекомбинантных чистокровных линий мышей (LG и SM), в частности у штаммов 6 и 33. Актив-

ность генов была изучена в монослойных культурах прехондробластов и хондроцитов, выделенных из суставного хряща оперированных и не оперированных (контроль) коленных суставов, а также в монослойных культурах прехондробластов, выделенных с суставной поверхности головки бедренной и плечевой кости при воздействии различных концентраций ИЛ-1 β . Результаты, полученные посредством количественной ПЦР, были подтверждены электрофоретической детекцией продуктов амплификации.

Материал и методы

Хирургическая индукция ОА

Мыши (самцы) были анестезированы внутрибрюшинной инъекцией кетамина (100 мг/кг), ксилазина (20 мг/кг) и ацепромазина (10 мг/кг) в возрасте 10 недель. Дестабилизация медиального мениска была произведена в правом коленном суставе посредством перерезки медиальной *мениско-тибиальной* связки [9]. Суставная капсула была вскрыта небольшим разрезом медиальной связки надколенника, и связка перерезана микрохирургическими ножницами. Контролем являлся левый коленный сустав.

Выделение прехондробластов и хондроцитов из гиалинового хряща

Мыши были забиты на 8-й неделе после хирургического вмешательства. Гиалиновый хрящ с поверхности головки бедренной и плечевой кости был подвергнут последовательному воздействию проназы (70 Ед/ мл⁻¹, 1 час при 37⁰С) и коллагеназы (300 Ед/ мл⁻¹, 3 часа при 37⁰С). Выделенные клетки были культивированы в чашках, предварительно покрытых фибронектином, с целью отделения прехондробластов. Через 20 мин при 37⁰С среда с неадгезированными клетками была удалена и замещена новой питательной средой, содержащей DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium), пенициллин 10 000 мг/мл⁻¹, стрептомицин 10 000 мг/мл⁻¹, 0.1 mM аскорбиновой кислоты, 0.5 мг/мл⁻¹ L-глюкозы, 100 mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid), 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутамина и 10% FBS (fetal bovine serum). Суспензия с хондроцитами также помещалась в чашки с указанной питательной средой. Адгезированные прехондробласты и хондроциты содержались до достижения состояния конfluence. Питательная среда, стимулирующая хондрогенез, заменялась каждый второй день. Неокрашенные монослойные культуры прехондробластов и хондроцитов были изучены фазово-контрастным микроскопом на 10-й и 20-й дни после посева. С целью исследования воздействия различных концентраций ИЛ-1 β данный цитокин добавлялся в питательную среду в концентрации 0.01ng, 0.1ng и 1 ng на 1 мл среды соответственно. Контролем являлись клетки, которые содержались в хондрогенной среде без ИЛ-1 β .

ПЦР (PCR) анализ

Монослойные культуры хондроцитов и прехондробластов были подвергнуты qPCR исследованию согласно протоколу, описанному Brophy et al. [2]. Экстракция РНК была осуществлена с использованием тризола. Затем была произведена ПЦР с обратной транскрипцией и последующая количественная ПЦР (qPCR) с целью определения активности целевых генов: col 2a1, Sox 9, Il 1a, Il 1b, CCL 2, CCL 3, CCL 4, CCL 5, CCL 20, CXCL 1, MMP 3, MMP 13 и агрекана (Aggr). С целью подтверждения результатов была проведена электрофоретическая детекция продуктов амплификации на наличие фрагментов РНК.

Результаты и обсуждение

На снимках, полученных фазово-контрастным микроскопом, видны прехондробласты и хондроциты, выделенные из суставного хряща мышей штаммов 6 и 33, содержащиеся в хондрогенной среде.

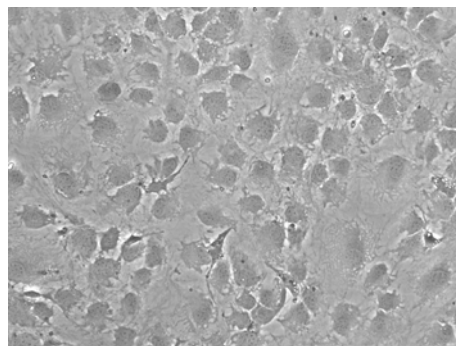
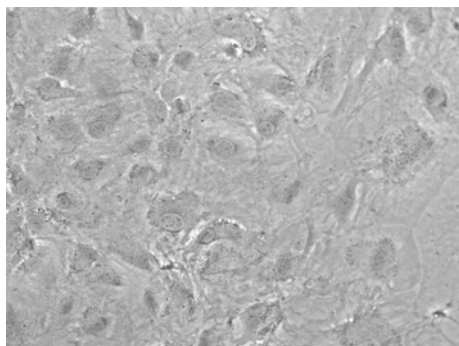


Рис.1а. Хондроциты, штамм 6 (10 дней)

Рис.2а. Хондроциты, штамм 33 (10 дней)

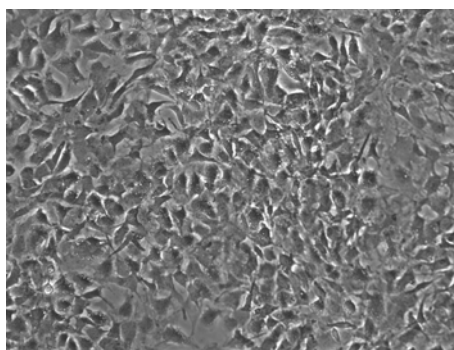
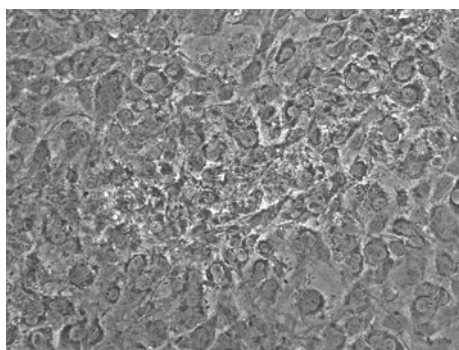


Рис.1б. Хондроциты, штамм 6 (20 дней)

Рис.2б. Хондроциты, штамм 33 (20 дней)

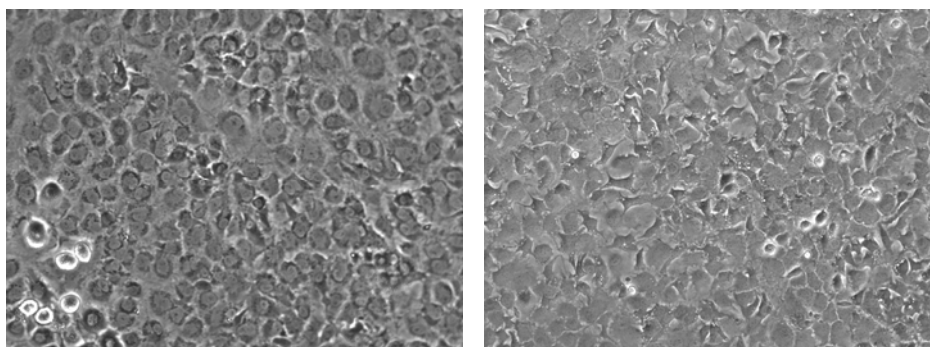


Рис. 1в. Прехондробласты, штамм 6 (20 дней) Рис.2в. Прехондробласты, штамм 33 (20 дней)

Так, на 10-й день исследования хондроциты еще не достигли конfluence, однако уже можно отметить отличия в клеточной структуре, хондроциты штамма 6 обладают более светлыми ядрами и фибробласто-подобной морфологией, характерной для хондроцитов, содержащихся в монослойной культуре (рис. 1а). У хондроцитов штамма 33 наблюдается большее количество отростков (2а). Данные отличия сохраняются и на 20-й день по достижению клетками конfluence (1б, 2б). В монослойных культурах прехондробластов как штамма 6, так и штамма 33 наличие крупных, светлых ядер с выраженными ядрышками позволяет предположить, что данные клетки являются метаболически более активными, чем хондроциты (рис. 1в, 2в).

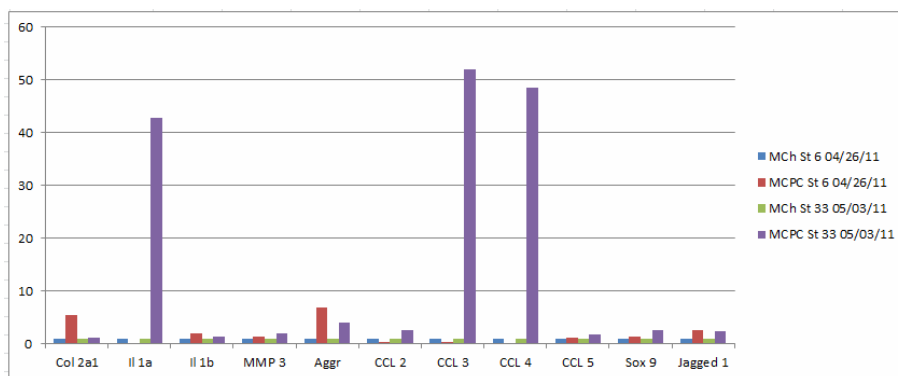


Рис. 3. Активность различных генов в монослойных культурах прехондробластов (MCPC) и хондроцитов (MCh), выделенных из суставного хряща мышей штаммов 6 и 33 (St 6, 33)

В результате проведенного ПЦР анализа активности целевых генов (col 2a1, Sox 9, Il 1a, Il 1b, CCL 2, CCL 3, CCL 4, CCL 5, CCL 20, CXCL 1, MMP 3, MMP 13 и агрекана – Aggr), согласно данным, приведенным в соответствующем графике (рис. 3), очевидно, что у мышей штамма 6 отмечается повышенный уровень активности генов, ответственных за

хондрогенез (col 2a1, Aggr), в прехондробластах в сравнении с хондроцитами, выделенными из того же суставного хряща, в то же время наблюдается пониженный уровень провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ. С другой стороны, в прехондробластах, выделенных из суставного хряща мышей штамма 33, наблюдается повышенная активность как провоспалительных цитокинов, хемокинов, так и металлопротеиназ, в сравнении с хондроцитами. Прехондробласты обоих штаммов обладают активностью Jagged, который является специфическим маркером стволовых клеток.

Была также изучена активность тех же генов в монослойных культурах хондроцитов, выделенных из коленных суставов мышей штаммов 6 и 33, оперированных с целью индукции посттравматического ОА. Контролем служили хондроциты из неоперированного сустава того же животного.

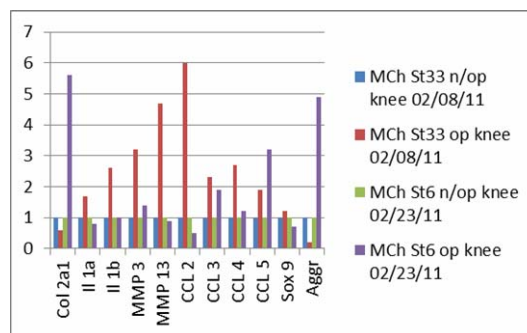


Рис. 4. Активность целевых генов в хондроцитах (MCh), выделенных из оперированных коленных суставов в сравнении с неоперированными, у мышей штаммов 6 (St 6) и 33 (St 33)

В результате проведенной количественной ПЦР было выявлено, что клетки в прооперированных суставах мышей штамма 6 обладали более высокой активностью генов, способствующих репарации хрящевой ткани и стимулирующих синтез коллагена II типа и агреккана (col 2a1, Aggr). В то время как хондроциты суставного хряща мышей штамма 33 хотя и являются метаболически более активными клетками, однако вырабатывают преимущественно провоспалительные цитокины, хемокины и металлопротеиназы (рис. 4), что в итоге приводит к преобладанию процессов деградации хрящевой ткани и, соответственно, развитию посттравматического ОА.

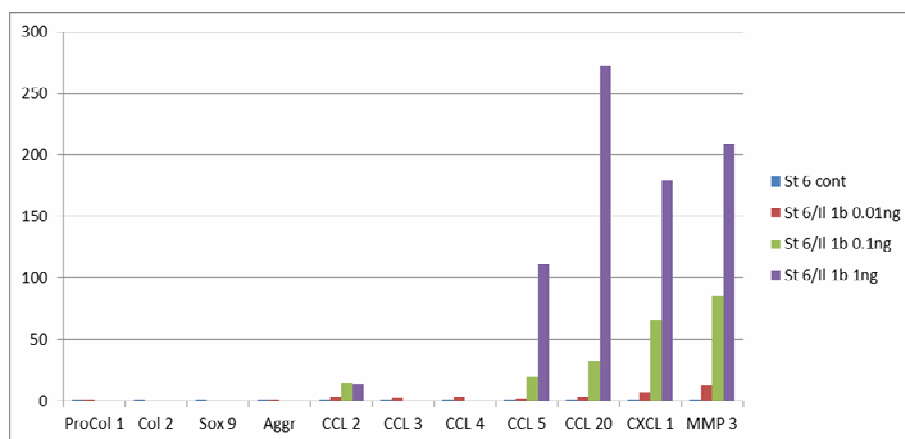


Рис. 5. Воздействие различных доз интерлейкина-1 β (Il 1b) на хондроциты штамма 6 (St 6)

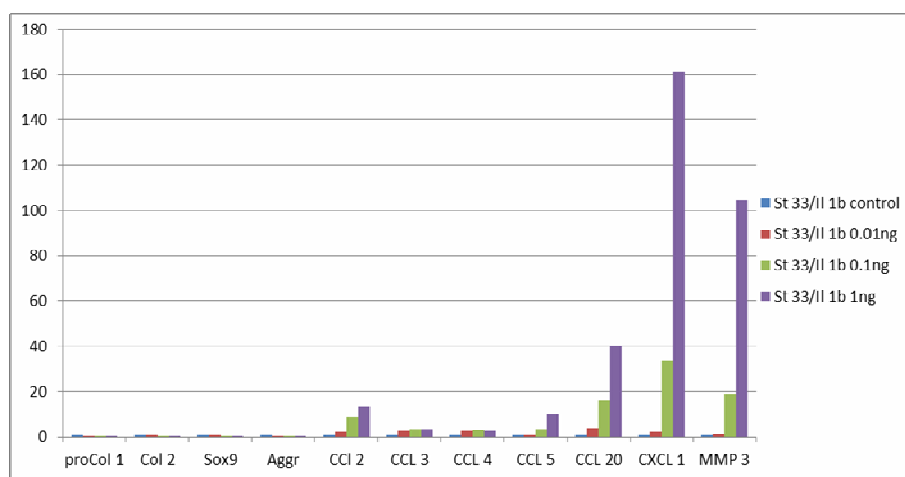


Рис. 6. Воздействие различных доз интерлейкина-1 β (Il 1b) на хондроциты штамма 33 (St 33)

При исследовании воздействия различных доз ИЛ-1 β (Il 1b) на хондроциты штаммов 6 (St 6) и 33 (St 33), было выявлено, что на повышение количества ИЛ-1 β клетки реагируют активацией синтеза хемокинов CCL 2, CCL 5, CCL 20, CXCL 1 и металлопротеиназы MMP 3 как у мышей штамма 6, так и у штамма 33, в то же время отмечается подавление синтеза коллагена I и II типа и агрекана.

Однако при этом необходимо отметить более сильную реакцию хондроцитов, выделенных из суставного хряща мышей штамма 6, чем штамма 33 (рис. 5, 6).

Кроме того, с целью подтверждения результатов количественной ПЦР была осуществлена электрофоретическая детекция продуктов ампли-

фикации на наличие фрагментов РНК, которая позволила выявить наличие всех целевых генов в прехондробластах и хондроцитах, выделенных из суставного хряща мышей штаммов 6 и 33.

Таким образом, проведенное исследование активности целевых генов в штаммах 6 и 33 подтверждает предыдущие исследования по заживлению раны ушной раковины, дефекта суставного хряща и развитию посттравматического ОА. Так, мышцы штамма 6, обладающие выраженной способностью к регенерации как ушного дефекта, так и поврежденного суставного хряща, в то же время не подвержены развитию посттравматического ОА. С другой стороны, мышцы штамма 33, будучи потомками тех же генетически модифицированных, чистокровных линий мышей LG и SM, не обладают способностью восстанавливать поврежденные хрящевые ткани и в ответ на дестабилизацию медиального мениска у них развивается ОА. Исследования активности генов позволили выявить генетический субстрат, ответственный за данные различия. Так, у мышей штамма 6 хондроциты и их предшественники обладают повышенной активностью синтеза коллагена II типа и агрекана, являющихся основными структурными элементами здорового гиалинового хряща. В то же время, основной реакцией хрящевых клеток штамма 33 является усиление синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ, что в итоге, приводит к развитию воспалительной реакции и преобладанию процесса деградации хрящевого матрикса. Введение же ИЛ-1 β приводит к активации синтеза хемокинов, что позволяет рассматривать его как катаболический медиатор в хрящевой ткани, активирующий ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс [19, 21] и подавляющий синтез наиболее важных компонентов хряща – коллагена II типа (COL2A1) и агрекана. Повышенная активность прехондробластов в сравнении с хондроцитами позволяет рассматривать их, как идеальный субстрат, который может быть использован в будущем с целью восстановления дефектов хрящевой ткани, пораженной ОА.

Данное исследование было финансировано программой Фулбрайта при поддержке Бюро по Вопросам Образования и Культуры Госдепартамента США и осуществлено в Университете им. Вашингтона, США, а также в университете Суонси, Великобритания, при поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования и науки РА (тематическое финансирование 13-3A042).

Поступила 29.08.14

**ՊՇՌ եղանակով ցիտոկինային ակտիվության բացահայտում
հետտրավմատիկ օստեոարթրիտի ժամանակ, ինչպես նաև
IL-1 β -ի ազդեցությունը գենետիկորեն
մոդիֆիկացված մկների մոտ**

Ա.Լ. Թորգոմյան

Քանակական ՊՇՌ-ի միջոցով պարզվել է, որ շտամ 6 մկների խոնդրոցիտները և իրենց նախորդները օժտված են կոլագեն 2 տիպի և ագրեկանի բարձր ակտիվությամբ: Սրանք առողջ հիալինային աճառի հիմնական կառուցվածքային տարրերն են: Միննույն ժամանակ, շտամ 33 մկների աճառային բջիջների մոտ ակտիվանում է բորբոքային ցիտոկինների, քեմոկինների և մետաղապրոտեինազների սինթեզը, որն ի վերջո հանգեցնում է բորբոքային պատասխանի զարգացմանը և աճառային մատրիքսի դեգրադացիայի գերակշռությանը: IL-1 β -ի ներարկումը ակտիվացնում է քեմոկինների սինթեզը, ինչը թույլ է տալիս այն դիտելու որպես աճառային հյուսվածքի կատաբոլիկ մեդիատոր: IL-1 β նպաստում է միջբջջային նյութը քայքայող ֆերմենտների ակտիվացմանը և ճնշում է 2 տիպի կոլագենի և ագրեկանի սինթեզը, որոնք աճառային մատրիքսի կարևորագույն բաղադրիչներն են: Պրե-խոնդրոբլաստների ավելի բարձր ակտիվությունը ի համեմատ խոնդրոցիտների, թույլ է տալիս դրանք համարել կատարյալ նյութ, որը հետագայում կարող է օգտագործվել օստեոարթրիտով վնասված աճառ վերականգնելու նպատակով:

**PCR study of cytokine activity during post-traumatic osteoarthritis,
as well as interleukin-1 β effects in genetically
modified mice**

A.L. Torgomyan

By quantitative PCR we revealed that the mice strain 6 chondrocytes and their stem cells have higher collagen type II and aggrecan activity, which are the main structural components of healthy hyaline cartilage. At the same time, in strain 33 the main reaction of cartilage cells is increased synthesis of pro-inflammatory cytokines, chemokines and metalloproteinases, which ultimately leads to the development of the inflammatory response and cartilage matrix degradation predominance. Injection of IL-1 β activates the synthesis of chemokines, which allows to consider it as a catabolic mediator of cartilage tissue activating enzymes degrading extracellular matrix and suppressing the

synthesis of most important cartilage components – type II collagen (COL2A1) and aggrecan. Chondroprogenitor cells' increased activity compared to chondrocytes allows them to be considered as an ideal substrate, which can be used in future for osteoarthritic cartilage defects restoration.

Литература

1. *Billinghurst R.C., Wu W., Ionescu M., Reiner A. et al.* Comparison of the degradation of type II collagen and proteoglycan in nasal and articular cartilages induced by interleukin-1 and the selective inhibition of type II collagen cleavage by collagenase. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 664-672.
2. *Brophy R.H., Rai M.F., Zhang Z., Torgomyan A., Sandell L.J.* Molecular analysis of age and sex-related gene expression in meniscal tears with and without a concomitant anterior cruciate ligament tear. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2012; 94(5):385-93.
3. *Cecil D.L., Johnson K., Rediske J., Lotz M., et al.* Inflammation-induced chondrocyte hypertrophy is driven by receptor for advanced glycation end products. *J. Immunol.*, 2005;175: 8296-8302.
4. *Constantin G., Majeed M., Giagulli C. et al.* Chemokines trigger immediate beta2 integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow. *Immunity*, 2000;13:759-769.
5. *Farahat M.N., Yanni G., Poston R., Panayi G.S.* Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993; 52: 870-875.
6. *Fukui N., Zhu Y., Maloney W.J., Clohisy J., Sandell L.J.* Stimulation of BMP- 2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003;85-A(Suppl 3):59-66.
7. *Gerard C., Rollins B.J.* Chemokines and disease. *Nat. Immunol.*, 2001;2: 108-115.
8. *Gillard G.C., Lowther D.A.* Carrageenin-induced arthritis. II. Effect of intraarticular injection of carrageenin on the synthesis of proteoglycan in articular cartilage. *Eur. Cell. Mater.*, 2011;22:190-201.
9. *Glasson S.S.* In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr. Drug. Targets*, 2007;8:367-376.
10. *Haringman J.J., Ludikhuize J., Tak P.P.* Chemokines in joint disease: the key to inflammation? *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63:1186-1194.
11. *Kanbe K., Takagishi K., Chen Q.* Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 chemokine receptor 4. *Arthritis Rheum.*, 2002;46:130-137.
12. *Khan I.M., Gonzalez L.G., Francis L. et al.* Interleukin-1 β enhances cartilage-to-cartilage integration. *Eur. Cell. Mater.*, 2011; 22: 190 – 201.
13. *Mantovani A., Bonocchi R., Locati M.* Tuning inflammation and immunity by chemokine sequestration: decoys and more. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006;6:907-918.
14. *Martel-Pelletier J., Alaaeddine N., Pelletier J.P.* Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front. Biosci.*, 1999;4:694-703.
15. *Mobasheri A., Vannucci S.J., Bondy C.A. et al.* Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol. Histopathol.*, 2002;17: 1239-1267.
16. *Ollivierre F., Gubler U., Towle C.A., Laurencin C., Treadwell B.V.* Expression of IL-1 genes in human and bovine chondrocytes: a mechanism for autocrine control of cartilage matrix degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986; 141: 904-911.
17. *Page Thomas D.P., King B., Stephens T., Dingle J.T.* In vivo studies of cartilage regeneration after damage induced by catabolin/interleukin-1. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50: 75-80.

18. *Pettipher E.R., Higgs G.A., Henderson B.* Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1986; 83: 8749-8753.
19. *Poole A.R., Guilak F., Abramson S.* Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz R.W., Altman R.D., Hochberg M.C., Buckwalter J.A., Goldberg V.M., Eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 4th ed. Philadelphia: Kluwer; 2007:27-49.
20. *Saklatvala J., Curry V.A., Sarsfield S.J.* Purification to homogeneity of pig leucocyte catabolin, a protein that causes cartilage resorption *in vitro*. *Biochem. J.*, 1983; 215: 385-392.
21. *Sandell L.J., Heinegard D., Hering T.M.* Cell biology, biochemistry, and molecular biology of articular cartilage in osteoarthritis. In: Moskowitz R.W., Altman R.D., Hochberg M.C., Buckwalter J.A., Goldberg V.M., Eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 4th ed. Philadelphia: Kluwer; 2007:73-106.
22. *Smith M.D., Triantafillou S., Parker A., Youssef P.P., Coleman M.* Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 1997; 24: 365-371.
23. *Stabellini G., De Mattei M., Calastrini C. et al.* Effects of interleukin-1 β on chondroblast viability and extracellular matrix changes in bovine articular cartilage explants. *Biomed. Pharmacother.*, 2003; 57: 314-319.
24. *Tiku K., Thakker-Varia S., Ramachandrupa A., Tiku M.L.* Articular chondrocytes secrete IL-1, express membrane IL-1, and have IL-1 inhibitory activity. *Cell. Immunol.*, 1992; 140:1-20.
25. *Towle C.A., Hung H.H., Bonassar L.J., Treadwell B.V., Mangham D.C.* Detection of interleukin-1 in the cartilage of patients with osteoarthritis: A possible autocrine/paracrine role in pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997; 5: 293-300.
26. *Wood D.D., Ihrie E.J., Dinarello C.A., Cohen P.L.* Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis Rheum.*, 1983; 26: 975-983.

Клиническая медицина

УДК 10.5772/2683

**Ремоделирование левого и правого желудочков
и взаимосвязь с почечной дисфункцией у больных
с кардиоренальным синдромом****А. М. Минасян***ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии № 3
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, ремоделирование левого желудочка, ремоделирование правого желудочка, фракция выброса, хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка, креатинин, гемодиализ

Почечная дисфункция широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (45 – 63,6%) [1, 3] и является прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также сердечно-сосудистой смерти [7, 8]. Одним из основных факторов, вызывающих повреждение почек при кардиоренальном синдроме (КРС), прежде всего при ХСН, считается длительная гипоперфузия почек [2, 5]. У больных с хронической болезнью почек (ХБП) частота сердечно-сосудистой патологии коррелирует с тяжестью почечной дисфункции [11]. Растет интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина при ХБП, который может стать причиной активации процессов апоптоза, фиброза и воспаления в миокарде [9].

Ремоделирование миокарда при ХБП развивается в связи с влиянием ряда факторов: перегрузка давлением и объемом, анемия, наличие артериовенозных шунтов при диализе, воздействие ряда прессорных гормонов [6, 12, 14]. Ряд показателей, определяющих степень почечной дисфункции, может иметь определенную роль в нарушении гемодинамики, прогрессировании левого и правого желудочков и сердечной недостаточности. Исходя из вышесказанного задачей настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между эхокардиографическими (ЭхоКГ) показателями ремоделирования ЛЖ, структурно-функциональной характеристикой правых отделов сердца и степенью почечной дисфункции у больных с КРС.

Материал и методы

Обследовано 198 больных с КРС 2-го и 4-го типов в возрасте от 30 до 65 лет, проходивших лечение в отделении нефрологии и гемодиализа, кардиологии и общей терапии Медицинского центра "Сурб Григор Лусаворич", из которых 86 составили группу додиализных больных (I гр.), а 112 – находились на гемодиализе (II гр.).

Оценка функции почек проводилась по определению уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [4]:

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} \times 88}{\text{креатинин (мкмоль/л)} \times 72} \times A,$$

где А – для мужчин – 1,04, для женщин – 1,23.

Стандартная трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппаратах ALOKA 4000 и Philips 7500 с помощью фазового датчика, с частотой 2.5 MHz. Определялись линейные и объемные параметры камер сердца, систолический и диастолический показатели функции ЛЖ. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона согласно рекомендациям Американского Общества Эхокардиографии [10]. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) 125 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин. Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали относительную толщину стенки – ОТС ЛЖ = ТМЖП + ТЗС ЛЖ / КДР ЛЖ.

Гемодиализ (ГД) проводился на аппарате немецкой фирмы Fresenius Medical Care 4008 в неделю 3 раза продолжительностью 4 часа, с использованием бикарбонатного концентрата, и площадью диализной мембраны 1,3 м².

Статистическая обработка полученных данных производилась по программе SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., NJ, USA) с определением стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение

Клинические, гематологические и биохимические данные обследования больных с КРС 2-го и 4-го типов, свидетельствующие о наличии ХСН, представлены в табл. 1, 2, где у больных с КРС в додиализной и диализной стадиях отмечаются отеки нижних конечностей, асцит, застой в легких, что может наблюдаться как при ХБП, так и при ХСН и, зачастую, затрудняет диагностику недостаточности кровообращения (НК) у больных с почечной дисфункцией. Отеки нижних конечностей, гепатомегалия,

пульсация шейных вен являются признаками правожелудочковой недостаточности и преобладают у больных с КРС в диализной стадии.

Таблица 1

*Фремингемские критерии недостаточности кровообращения
у больных с КРС 2-го и 4-го типов*

Симптомы	Больные с КРС, додиализная стадия	Больные с КРС, диализная стадия
Отеки нижних конечностей	60	112
Цианоз	56	8
Пульсация шейных вен	62	82
Ритм галопа	43	45
Ночной кашель	24	48
Гепатомегалия	62	80
Застой в легких	23	47
Асцит	60	72

Таблица 2

*Гематологические и биохимические показатели больных
с КРС 2-го и 4-го типов*

Показатели	Больные с КРС, додиализная стадия	Больные с КРС, диализная стадия
Гемоглобин (г/л)	111±47	101 ±35*
Эритроциты (x10 ¹²)	4,2±0,9	3,1±0,4*
Гематокрит (%)	35±9	30±8*
Мочевина (ммоль/л)	14,5±8,5	23,2±7,6*
Креатинин (мкмоль/л)	322,1± 47,7	718,6 ± 35,8*
Общий холестерин (ммоль/л)	6,43±2,13	6,2±1,2
Уровень общего белка (г/л)	68±9	62±10
Альбумин (г/л)	36±4	30±7*

* p<0,01

В развитии отеков и их прогрессировании у больных с КРС, в отличие от “изолированной” НК, определяющую роль играет наличие гипоальбуминемии (36±4 г/л – в додиализной группе, 30±7г/л – в диализной группе). Следовательно, клиническая характеристика больных с КРС для выявления наличия НК представляет затруднения, что указывает на необходимость ЭхоКГ оценки структурно-функционального состояния миокарда левых и правых отделов сердца у этой категории больных.

Как видно из табл. 2, анемия превалирует в группе гемодиализных больных, у них же наблюдается выраженная гипоальбуминемия, что

играет определенную роль в развитии отеков при ХБП и ХСН. Застойная сердечная недостаточность, зачастую, прогрессирует при выраженной почечной недостаточности с развитием отеочной симптоматики, которая может включать развитие гидроперикарда, гидроторакса, асцита. Перикардит чаще встречается в диализной стадии, при этом в патогенезе развития этого процесса определяющую роль играют уремические токсины, коагуляционные нарушения, наличие сопутствующего сахарного диабета [13].

В табл. 3 представлена гемодинамическая характеристика больных с КРС 2-го и 4-го типов в додиализной и диализной стадиях. У гемодиализных больных отмечается более низкий, чем в додиализной группе, уровень как систолического, так и диастолического артериального давления. Большая частота сердечных сокращений (107 ± 13 уд/мин) в диализной группе, по всей видимости, поддерживает достаточный минутный объем крови в условиях сниженного уровня гемоглобина у гемодиализных больных (101 ± 35 г/л, табл.2).

Таблица 3

Гемодинамическая характеристика больных с КРС 2-го и 4-го типов

Симптомы	Больные с КРС, додиализная стадия	Больные с КРС, диализная стадия
ФК НК	$2,4 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$
Среднее систолическое АД (мм рт. ст.)	164 ± 25	$136 \pm 21^*$
Среднее диастолическое АД (мм рт. ст.)	86 ± 11	$79 \pm 17^*$
ЧСС (мин)	93 ± 10	$107 \pm 13^*$

Примечание. Показатели представлены в среднем значении $\pm$ среднеквадратичное отклонение. ФК НК – функциональный класс недостаточности кровообращения, АД – артериальное давление; $^*p < 0,05$

Сравнительная характеристика основных структурно-функциональных показателей миокарда по данным ЭхоКГ исследования у больных с КРС в додиализной и диализной стадиях представлена в табл. 4, где у диализных больных с КРС наблюдается снижение систолической функции ЛЖ с развитием дилатации его полости, в отличие от группы додиализных больных (ФВ ЛЖ – $40 \pm 5\%$ против $51 \pm 6\%$, КДР ЛЖ – $5,7 \pm 0,7$ см против $4,5 \pm 0,4$ см). Степень гипертрофии ЛЖ более значительна у больных в диализной стадии ($1,4 \pm 0,1$ см против $1,2 \pm 0,1$ см).

Таблица 4

Структурно-функциональное состояние миокарда левого и правого желудочков у больных с КРС 2-го и 4-го типов

Показатель	Больные с КРС, додиализная стадия	Больные с КРС, диализная стадия
КДР ЛЖ (см)	$4,5 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,7^*$
ФВ ЛЖ (%)	51 ± 6	$40 \pm 5^*$
ТМЖП (см)	$1,4 \pm 0,11$	$1,6 \pm 0,12$
ТЗС ЛЖ (см)	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
ЛП (см)	$4,3 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,6$
ПЖ (см)	$2,7 \pm 4$	$3,7 \pm 5^*$
ОТС ЛЖ	$0,59 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,06$
Размер НПВ (мм)	17 ± 5	$23 \pm 6^*$
Давление вПП (мм рт. ст.)	$8 \pm 1,0$	$12,1 \pm 1,1^*$
Градиент ТР (мм рт.ст.)	32 ± 8	$38 \pm 8^*$

Примечание. КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена, ПП – правое предсердие, ТР – трикуспидальная регургитация;

* $p < 0,05$ в сравнении с додиализной группой

При сравнительном анализе показателей правых отделов сердца выявлено увеличение размеров ПЖ ($3,7 \pm 5$ см против $2,7 \pm 4$ см), повышение давления в полости ПП ($12,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. против $8 \pm 1,0$ мм рт. ст.) и градиента ТР (38 ± 8 мм рт. ст. против 32 ± 8 мм рт. ст.) в группе диализных больных.

Данные изменения указывают на выраженное нарушение гемодинамики правых отделов сердца у диализных больных по сравнению с таковыми у додиализной группы, что способствует прогрессированию недостаточности кровообращения, в частности правожелудочковой, повышению центрального венозного давления, застою в печени, почках. Указанные гемодинамические нарушения могут играть определенную роль в прогрессировании дисфункции почек и КРС.

Полученные результаты по изучению взаимосвязи между показателями ремоделирования миокарда левого и правого желудочков и функцией почек указывают на повышение систолической функции ЛЖ на начальных стадиях почечной дисфункции, что имеет, по нашему мнению, компенсаторный характер. Однако прогрессирование дисфункции почек сопровождается нарушением данной тенденции. Изучение ряда структурных показателей ЛЖ при снижении функции почек выявило характерное развитие выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ без уве-

личения его КДР, что характерно для концентрического ремоделирования ЛЖ в случае неблагоприятного течения.

Патогенетической основой указанных взаимосвязей служит компенсаторно-адаптивная перестройка с ремоделированием миокарда левого и правого желудочков, развитие гиперкинетического типа кровообращения при анемии с целью сохранения минутного объема кровотока при невыраженном нарушении почечной функции при ХБП. Выявленные механизмы ремоделирования миокарда при КРС 2-го и 4-го типов могут явиться основой для ранней диагностики недостаточности кровообращения, а также направленной и патогенетически оправданной фармакотерапии у этой категории больных.

Поступила 30.10.14

Սրտամկանի ձախ և աջ փորոքների ռեմոդելավորման և երիկամային դիսֆունկցիայի փոխկապակցվածությունը կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ

Ա.Մ. Մինասյան

Երիկամային դիսֆունկցիան լայնորեն տարածված է խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ և իրենից ներկայացնում է ձախ փորոքի սիստոլիկ/ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի զարգացման և սիրտ-անոթային մահացության պրոգնոստիկ գործոն: Կարդիոռենալ համախտանիշով (ԿՌՀ) հիվանդների մոտ երիկամների վնասման պատճառ է հանդիսանում նրանց երկարատև հիպոպերֆուզիան, ինչը կարող է որոշակի դեր ունենալ սրտամկանի ռեմոդելավորման և սրտային անբավարարության զարգացման մեջ:

Հետազոտության նպատակն է եղել սրտամկանի կառուցվածքաֆունկցիոնալ վիճակի, նրա ռեմոդելավորման ցուցանիշների և երիկամների դիսֆունկցիայի աստիճանի փոխկապակցման ուսումնասիրումը 198 ԿՌՀ դիալիզային և նախադիալիզային փուլում գտնվող հիվանդների մոտ: Երիկամների ֆունկցիայի խանգարման սկզբնական փուլերում հայտնաբերվել է ձախ փորոքի սիստոլիկ ֆունկցիայի կոմպենսատոր բարձրացում, որը երիկամային դիսֆունկցիայի խորացման պայմաններում զուգորդվում է ձախ փորոքի արտահայտված հիպերտրոֆիայով, աջ փորոքային արյան շրջանառության անբավարարությամբ, կենտրոնական երակային ճնշման բարձրացմամբ, լյարդում և երիկամներում կանգով և ԿՌՀ պրոգրեսիայով: Նշված փոխկապակցումները բացատրվում են սրտամկանի կոմպենսատոր վերակառուցմամբ, նրա ռեմոդելավորմամբ, հիպերկինետիկ արյան շրջանառու-

թյան զարգացմամբ անեմիայի ժամանակ, որը բնորոշ է խրոնիկական երիկամային հիվանդությանը, նպատակ ունենալով արյան թուլեցման ծավալի պահպանումը: Ստացված տվյալները, կապված սրտամկանի ռեմոդելավորման մեխանիզմների հետ ԿՌՀ 2 և 4 տիպերի ժամանակ, հիմք կհանդիսանան այդ հիվանդների մոտ սրտային անբավարարության վաղ ախտորոշման և բուժման համար:

The left and right ventricular remodeling and renal dysfunction relationship in patients with cardiorenal syndrome

A. M. Minasyan

Renal dysfunction is widely spread among the patients with chronic heart failure (45-63,6%) and represents a prognostic factor of left ventricle systolic and diastolic dysfunction development. Prolonged kidney hypoperfusion is one of the main factors, which causes renal injury in cardiorenal syndrome (CRS) and plays a definite role in hemodynamical changes, myocardial remodeling and heart failure progression.

The aim of this study was to determine myocardium structural-functional state and interrelations of its remodeling indices and renal dysfunction degree in CRS 198 pre- and dialysis patients.

In early stages of kidney dysfunction the revealed data show a compensatory increase of left ventricular systolic function with pronounced concentric left ventricular hypertrophy in renal dysfunction progression, along with right heart failure development, increased central venous pressure, liver and kidney congestion and CRS progression.

The pathogenetical explanation of these relationships is considered the myocardial compensatory reconstruction with remodeling, development of hyperkinetic type circulation in anemia, typical of chronic kidney disease, for circulation minute volume preservation. The revealed myocardial remodeling mechanisms in CRS 2, 4 types will serve as a basis for heart failure early diagnosis and effective management of this category of patients.

Литература

1. *Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al.* Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study. *Am. J. Cardiol.*, 2007, 99, p. 393-398.
2. *Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, p. 260-269.

3. *Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al.* Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, 24, p. 186-193.
4. *Cirillo M.* Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J. Nephrol.*, 2010, Mar-Apr;23(2):125-32.
5. *Dimopoulos K., Diller G.P., Koltzida E. et al.* Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation*, 2008, 117, p. 2320-2328.
6. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W.* Anemia in common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003,107, p. 223-225.
7. *Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al.* Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, p. 61-67.
8. *Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F. et al.* for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*, 2002, 106: 1777-1782.
9. *Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. et al.* Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am. J. Renal Physiol.*, 2006, 291, p. 932-44.
10. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A. et al.* Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, Dec;18(12):1440-63.
11. *Levin A., Foley R.N.* Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000, 36, p. S24-30.
12. *Sisakian A.S., Sarkisian Ts.M., Petrosian Z.A., Mkrtchian L.G.* Myocardial remodeling in chronic renal failure patients on hemodialysis. *Klin. Med. (Mosk.)*, 2005;83(8):68-71. (Russian).
13. *Thomas R., Kanso A., Sedor J.R.* Chronic kidney disease and its complications. *Prim. Care*, 2008;35:329-344.
14. *Wang H., Liu J., Yao X.D., Li J. et al.* Multidirectional myocardial systolic function in hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction and different left ventricular geometry. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012 Dec;27(12):4422-9.

УДК613.66

Բնակչության մասնագիտական տարբեր խմբերի կանանց փաստացի սննդում միկրոնուտրիենտների պարունակության ուսումնասիրությունը և հիգիենիկ գնահատականը

Հաղորդում I

Սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածությունը

Ս.Ա.Մկրտչյան, Վ. Յու Կոզան, Ռ.Դ.Հովհաննեսյան,
Գ.Պ. Մուրադյան, Ա.Գ. Մարգարյան, Հ.Ց. Ասլանյան

*Ն.Բ. Հակոբյանի անվ. Հիգիենայի և մասնագիտական
հիվանդությունների ԳՀԻ
0040, Երևան, Աճառյանի փող.2*

Բանալի բառեր. փաստացի սնունդ, միկրոսննդանյութեր, ֆիզիոլո-
գիական պահանջ, վիտամին, բավարար ապահով-
վածություն, դեֆիցիտ, սակավարյունություն

Հայտնի է, որ մարդկանց առողջությունը, բարձր աշխատունա-
կությունը, նրանց օրգանիզմի կայունությունն արտաքին անբարե-
նպաստ գործոնների նկատմամբ պայմանավորված է նյութերի փոխա-
նակության բնականոն ընթացքով, որոնց կարգավորման գործում կա-
րևոր դեր ունի օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջները բավարա-
րող, անհրաժեշտ քանակությամբ և փոխհարաբերությամբ սննդանյու-
թեր և էներգիա մատակարարող սնունդը [8,13,30]: Այդ պահանջները
չբավարարող կամ գերազանցող սնունդը ժամանակակից մարդու հիմ-
նական խրոնիկական ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների առաջաց-
ման ուղղակի կամ միջնորդավորված պատճառ է դառնում [13,30]:
Դրանցից կարելի է նշել սրտի իշեմիկ հիվանդությունը, աթերոսկլե-
րոզը և զարկերակային հիպերտոնիան [8,16, 21, 22,24,25], ինսուլին ու
քաղցկեղը [15, 20], ստամոքսաղիքային տրակտի սեկրետոր և մոտոր
ֆունկցիաների խանգարումները, ճարպակալումը [9], երկաթդեֆիցի-
տային սակավարյունությունը [6, 23], իմունային համակարգի խանգա-
րումները, շաքարախտը և այլն [13, 14,18, 30]:

Համաձայն մի շարք երկրներում կատարված բազմաքանակ հե-
տազոտությունների, աշխարհի բնակչության մեծ մասը տառապում է
սննդի միջոցով բավարար քանակությամբ վիտամիններ չստանալու

հետևանքով [30]: Դա վերաբերում է տնտեսապես զարգացած ու բարգավաճ և աղքատ երկրների ազգաբնակչությանը, որովհետև այսօր մարդկանց սննդում վիտամինների և հանքային նյութերի պահանջվող քանակության ապահովումը մի շարք օբյեկտիվ օրինաչափությունների հետևանքով դարձել է գրեթե անհնար: Այդ օրինաչափություններից մեկն այն է, որ գիտատեխնիկական հեղափոխության շնորհիվ արդի ժամանակաշրջանում աշխատանքի մեքենայացումն ու ավտոմատացումը, կոմունալ-կենցաղային և տրանսպորտային տնտեսությունների զարգացման շնորհիվ բնակչության հիմնական զանգվածի շուրջօրյա էներգածախսն իջել է մինչև 2000-3000 կկալ, ինչը տասնամյակներ առաջ 1,5-2 անգամ ավելի բարձր էր: Բնակչության գերակշիռ մասի էներգետիկ ծախսի կտրուկ նվազումն իր հերթին բերել է սննդի՝ որպես էներգիայի աղբյուրի սահմանափակման, որի հետևանքով պակասել է նաև նրանում եղած կյանքի համար անփոխարինելի միկրոսննդանյութերի՝ վիտամինների և հանքային աղերի քանակը [7, 30]: Հետևաբար, այսօր սննդի պահանջվող կալորիականության այդպիսի փոքր ծավալում, մարդկանց օրգանիզմի պահանջները սննդի անփոխարինելի գործոնների, այդ թվում նաև վիտամինների և հանքային աղերի նկատմամբ բնական միջոցներով բավարարելու համար անհրաժեշտ են այնպիսի սննդամթերքներ, որոնցում միավոր կալորիային բաժին է ընկնում սննդանյութերի մեծ քանակություն: Այլ խոսքով, պետք է օգտագործել միայն սննդային բարձր խտություն ունեցող սննդամթերքներ, ինչը կտանի ավելորդ էներգիայի ընդունման, մարմնի քաշի ավելացման և ճարպակալման, ինչն էլ իր հերթին կբարձրացնի վերը նշված ոչ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ի հայտ գալու ռիսկը:

Փաստացի սննդի վերջին տարիների ուսումնասիրությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ Հայաստանի աշխատունակ բնակչության [2], ուսանողների [1], տարբեր մասնագիտական և տարիքա-սեռային մի շարք խմբերի սնունդը չի համապատասխանել առողջ սննդին ներկայացվող ժամանակակից հիգիենիկ սկզբունքներին [3-5, 26, 27]: Հանրապետության բնակչության տարբեր խմբերի փաստացի սննդի ուսումնասիրության արդյունքների հիման վրա հիգիենիկ տեսակետից բավարար քանակության սննդանյութեր, հատկապես վիտամիններ և հանքային տարրեր ապահովող սննդային օրաբաժինների մշակումը հրատապ և պետական առաջնահերթ խնդիրներից մեկն է, քանզի ստացված տվյալների գիտական վերլուծությունները կարևոր են նաև բնակչության սննդի բնագավառում պետական քաղաքականություն մշակելու համար [17, 22, 30]:

Նյութը և մեթոդները

Մեր հանրապետությունում ծանր և ծանրագույն ֆիզիկական աշխատանք կատարողների տեսակարար կշիռն իջել է նվազագույնի, իսկ մտավոր, թեթև և միջին ծանրության աշխատանքով զբաղվածները՝ բնակչության I, II և III մասնագիտական խմբերը, կազմում են բացարձակ մեծամասնություն: Մեր կողմից ուսումնասիրվել է վերջին երեք խմբերին պատկանող մասնագիտական, տարիքային և տարբեր ֆիզիոլոգիական վիճակում գտնվող, օրական 2200-2900 կկալ էներգա-ծախս պահանջող կանանց փաստացի սննդում միկրոնուտրիենտների պարունակությունը, որի համար հետազոտության մեջ ներգրավվեցին 39-59 տարեկան 33 տեքստիլագործներ, երևանաբնակ 18-40 տարեկան 67 վերարտադրության տարիքի կանայք ու աղջիկներ և հղիության II-III եռամսյակում գտնվող 55 կանայք: Ընդհանուր առմամբ ուսումնասիրվեց 3888 շուրջօրյա սննդային օրաբաժիններում վիտամինների և հանքային նյութերի քանակությունը և կանանց սննդային ստատուսի որոշ ցուցանիշներ:

Սննդամթերքների քիմիական կազմի աղյուսակներով [11,19] հաշվվել են սննդաբաժիններում միկրոսննդանյութերի պարունակությունը: Ուսումնասիրվել են սննդաբաժիններում հիգիենիկ նորմերով ռեգլամենտավորված [12] B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, ֆոլաթթու, C, A, E, վիտամինների քանակները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Բանվորուհիների սննդային օրաբաժինների վիտամինային պարունակության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց (աղ. 1), որ տարեկան կտրվածքով նրանց սննդում, բացառությամբ տոկոֆերոլի, անբավարար են եղել բոլոր վիտամինները: Դեֆիցիտի խորությունը տատանվել էր 7,5 %-ից մինչև 80,4%-ի միջև: Հատկապես վտանգավոր է բանվորուհիների սննդում ֆոլաթթու և B₁₂ վիտամինների համապատասխանաբար 30,3 և 80,4% անբավարար պարունակությունը:

Անկախ տարիքից, սեռից և մասնագիտությունից, մարդկանց սննդում անցանկալի հետևանքներով է հղի հատկապես արյունաստեղծման պրոցեսին անմիջական կամ անուղղակի մասնակցություն ունեցող վիտամինների անբավարար պարունակությունը: Ներկա պայմաններում ալիմենտար հիվանդություններից զգալի տարածվածություն ունի երկաթդեֆիցիտային սակավարյունությունը, որը երկաթի փոխանակության ամենատարածված խանգարումն է և դարձել է

Աղյուսակ 1

Տեքստիլագործների սննդային օրաբաժինների վիտամինային տարեկան միջին ապահովվածությունը

Վիտամիններ	B ₁	B ₂	PP	B ₆	B ₁₂	Ֆոլացին	C	A	E
Օրվա պահանջը	մգ				մկգ		մգ		
	1,3	1,5	17	1,8	3	200	80	1	8
Պարունակությունը, մգ	1,17	0,92	12,7	1,65	0,6	139,5	66	0,85	16,7
Վիտամիններով ապահովված սննդային օրաբաժինների քանակը									
%-ներով	22,5	0,0	3	19,5	0,0	2	63,3	36,7	98,9
Օրաբաժինների վիտամինային դեֆիցիտի խորությունը									
%-ներով	10,0	39,0	25,3	8,4	80,4	30,3	7,5	15,0	0,0

համաշխարհային նշանակության բժշկական պրոբլեմ: Այս հիվանդության էթիոպաթոգենեզում բացի երկաթից, կարևոր դեր են խաղում B₁, B₂, B₁₂, C և ֆոլացին վիտամինները: Այն հատկապես տարածված է երիտասարդների շրջանում և առանձնապես վտանգավոր է վերարտադրության տարիք ունեցող երիտասարդ կանանց և հղիների համար [23, 30]:

Աղյուսակ 2

Վերարտադրության տարիքի կանանց և հղիների սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածության միջին տարեկան ցուցանիշները

Ցուցանիշներ	Ֆիզիոլոգիական պահանջները		Փաստացի պարունակությունը		Դեֆիցիտի խորությունը			
					բացարձակ թիվ		%	
վիտամիններ	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ
A, մգ	0,8	1,2	0,34	1,47	-0,46	+0,27	-42	-
E, մգ	8,0	10	15,3	15,0	+7,3	+5,0	-	-
C, մգ	70,0	90	70,3	217	0,0	+127	-	-
B ₁ , մգ	1,2	1,5	0,88	1,3	-0,32	-0,2	-27	-14
B ₂ , մգ	1,3	1,6	1,03	2,3	-0,27	+0,7	-21	+43
B ₆ , մգ	1,8	2,1	1,5	2,5	-0,3	-0,4	-17	+19
B ₁₂ , մկգ	3,0	4,0	2,5	3,4	0,5	-0,6	-17	-15
PP, մգ	14	16	12,2	19	1,8	-3,0	-13	+12
Ֆոլացին, մկգ	200	400	120	245	80	-155	-40	-39

Մեր ուսումնասիրության արդյունքներով, հետազոտված վիտամինների միջին պարունակությունն օրաբաժիններում եղել է գրեթե բավարար (աղ. 2), բացառություն են կազմել B₁, B₁₂, և ֆոլաթթու վիտամինները: Կանանց համար անցանկալի հետևանքներով հղի է հատկապես արյունաստեղծման պրոցեսին անմիջական կամ անուղղակի մասնակցություն ունեցող այդ վիտամինների՝ սննդաբաժիններում օրական միջինը 14-40%-ի հասնող անբավարար պարունակությունը:

Անդրադառնալով սննդային օրաբաժիններում վիտամինների պարունակության միջին ցուցանիշների տակ թաքնված անհատական վերլուծության արդյունքներին, նշենք, որ վերարտադրության տարիքի կանանց սննդում ռետինոլով և β-կարոտինով ապահովված են եղել օրաբաժինների համապատասխանաբար 14 և 39%-ը (աղ.3): Բացառությամբ պիրիդոքսինի, որով ապահովված են եղել օրաբաժինների գրեթե 73%-ը, B խմբի մյուս վիտամիններով բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը եղել է 16-ից 48%-ի սահմաններում: Ասկորբինաթթվի բավարար պարունակություն են ունեցել սննդային օրաբաժինների 42%-ը, իսկ ֆոլացինով՝ ընդամենը 32%-ը:

Աղյուսակ 3

Վերարտադրության տարիքի և հղի կանանց սննդային օրաբաժինների վիտամինային բավարար ապահովվածության անհատական վերլուծության արդյունքները

Վերարտադրության տարիքի կանանց վիտամիններով բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը %									
A	β-կար	E	B ₁	B ₂	PP	C	B ₆	B ₁₂	Ֆոլացին
14,0	39,0	96,9	35,9	17,0	16,6	42,0	72,9	48,0	32,0
Հղի կանանց վիտամիններով բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը %									
60,8	68,9	93,2	48,6	85,1	62,1	89	74,3	79,7	24,3

Երիտասարդ տարիքի բեղուն կանանց գրեթե բոլոր օրաբաժինները (1876-ից 1801-ը) պարունակել են տոկոֆերոլի անհրաժեշտ քանակություն, ինչը սննդաբաժիններում ձեռքերի բարձր տեսակարար կշռի արդյունքն է:

Ռետինոլով և β-կարոտինով ապահովված են եղել հղիների հետազոտված սննդաբաժինների համապատասխանաբար 60,8 և

68,9%-ը: B խմբի վիտամիններով բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը տատանվել է 62-80%-ի սահմաններում: Եթե ասկորբինաթթու բավարար են ստացել հետազոտված հղիների 89%-ը, իսկ թիամին՝ 48,6%-ը, ապա ֆոլաթթվով ապահովված են եղել նրանց օրաբաժինների ընդամենը 24,3%-ը:

Հարկ է նշել, որ ֆոլաթթուն վիտամիններից միակն է, որի պահանջը հղիության շրջանում կրկնապատկվում է: Առհասարակ մի շարք միկրոնուտրիենտների դեֆիցիտը տանում է բնածին շեղումների զարգացման [10, 28, 30, 31], իսկ ֆոլացինի պակասորդը անբարենպաստ ազդեցություն է ունենում ոչ միայն արյունաստեղծման, այլև պտղի զարգացման վրա: Այդ վիտամինի պահանջի կրկնակի ավելացման համոզիչ և ծանրակշիռ ապացույց է հանդիսանում հղիության ընթացքում ֆոլացինի դեֆիցիտի և պտղի նյարդային փողակի զարգացման բնածին արատի հաճախականության միջև հաստատված սերտ կապի առկայությունը: Ներկայումս ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվում է պտղի նյարդային փողակի զարգացման բնածին արատի զարգացումը կանխարգելելու նպատակով օրական 400 մկգ ֆոլացինի ընդունումը սկսել դեռևս մինչ պլանավորած հղիության սկիզբը [30]: Այս առումով հետազոտված հղիների բացարձակ մեծամասնության շուրջ 80%-ի սննդում այդքան կարևոր վիտամինի դեֆիցիտը, մոր առողջության և պտղի նորմալ զարգացման համար ռիսկային չափազանց բարձր գործոն է:

Միկրոնուտրիենտները թեն կառուցվածքային և էներգետիկ նյութեր չեն, սակայն նրանք մասնակցում են այդ էներգիայի յուրացմանը, օրգանիզմի ֆունկցիաների կարգավորմանը, նրա նորմալ աճին և զարգացմանը: Վերջինս կդառնա անիրագործելի, եթե սննդի միջոցով օրգանիզմը չստանա ոչ միայն հիմնական սննդանյութերի՝ սպիտակուցների, ճարպերի, ածխաջրատների, այլև վիտամինների բավարար քանակություն: Հետևաբար նաև վիտամինների կայուն և երկարատև անբավարարությունը կարող է տանել մարդու սննդային ստատուսի փոփոխության, որի հիմնական չափորոշիչը նրա մարմնի զանգվածի գործակիցն է (ՄԶԳ):

Չափահաս մարդու մարմնի զանգվածի գործակցի դասակարգումը տրված է թիվ 4 աղյուսակում, որտեղ ՄԶԳ 18,5-25 կգ/մ² նորմալ համարվող ցուցանիշը վերաբերում է զարգացող երկրների չափահաս բնակչությանը [29]:

Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ. 4), որ հետազոտված կոնսիդենտի շուրջ 70%-ի ՄԶԳ-ի ցուցանիշները նորմալի սահմաններում են, իսկ 11,2-13,7%-ն ունեն տարբեր աստիճանի

Աղյուսակ 4

Հետազոտված կանանց մարմնի զանգվածի գործակցի ցուցանիշները

ՄՁԳ ցուցանիշները, նրանց գնահատականը	Ոչ հղիներ, քանակը, % n=134	Հղիներ, քանակը, % n=146
ՄՁԳ-ը փոքր է 18,5-ից – խրոնիկական էներգետիկ անբավարարություն	11,2	13,7
18,5-25,0 կգ/մ ² – նորմալ ցուցանիշ, առողջության նկատմամբ ամենացածր ռիսկը	73,2	69,9
25,0-30,0 կգ/մ ² – մարմնի հավելյալ զանգված	13,4	9,6
30,0-35,0 կգ/մ ² – 1-ին աստիճանի ճարպա- կալում	2,2	6,8

խրոնիկական էներգետիկ անբավարարություն՝ ՄՁԳ փոքր է եղել 18,5 կգ/մ²-ուց: Երիտասարդ կանանց 73,2%-ն ունեցել են մարմնի զանգվածի գործակցի նորմալ ցուցանիշներ, իսկ 15,6%-ի շրջանում արձանագրվել է 25-ից բարձր ՄՁԳ: Այդուհանդերձ խրոնիկական էներգետիկ անբավարարություն 11,2 - 13,7% և մարմնի հավելյալ զանգվածի ու ճարպակալման 15,6-16,4% դեպքերը վկայում են, որ հետազոտված և հղի, և ոչ հղի կանանց սննդում կան որոշակի խնդիրներ, որոնք հիմնականում արտացոլել են նրանց փաստացի սննդում հայտնաբերված թերությունները:

Այսպիսով, շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին, որ դեֆիցիտը ոչ թե վերաբերում է ինչ-որ մեկ վիտամինի, այլ ընդգրկում է B խմբի վիտամիններին, նույնիսկ նաև ասկորբինաթթվին: Դեֆիցիտը կրում էր զանգվածային ու մշտական բնույթ, իսկ առանձին վիտամինների պարագայում բավական խորն էր, ինչն անհարիր է առողջ ապրելակերպին:

Հանրապետությունում տասնամյակների ընթացքում կատարված հետազոտությունների արդյունքները և հանաշխարհային փորձը թելադրում են, որ սննդային օրաբաժինների կազմի գրագետ շտկման հետ միասին, անհրաժեշտ է մշակել և ներդնել բնակչության բոլոր շերտերի միկրոնուտրիենտային ապահովվածության արմատական բարելավման առավել արդյունավետ ռազմավարություն՝ զանգվածային սպառման սննդամթերքների հարստացում անհրաժեշտ վիտամիններով:

Поступила 16.12.14

**Изучение и гигиеническая оценка содержания микронутриентов
в фактическом питании женщин различных
профессиональных групп населения**

**Сообщение I
Витаминная обеспеченность суточных
рационов питания**

**М.А. Мкртчян, В.Ю. Коган, Р.Д. Оганесян,
Г.П. Мурадян, А.Г. Маргарян, Г.Ц. Асланян**

Изучена витаминная обеспеченность 4000 образцов суточных рационов питания 155 женщин I, II и III профессиональных групп среди работниц текстильного производства, женщин репродуктивного возраста и беременных. В суточных рационах текстильщиц выявлен дефицит всех витаминов, за исключением токоферола. Особую опасность представляет недостаточное содержание в рационе текстильщиц фолиевой кислоты и витамина B₁₂ – на 30,3 и 80,4% соответственно. В питании женщин репродуктивного возраста количество суточных рационов с достаточным уровнем содержания витаминов группы В колебалось в пределах 16-48%; достаточные количества аскорбиновой кислоты содержали 42% суточных рационов, а фолиевой кислоты – всего 32%. Аскорбиновой кислотой были достаточно обеспечены 89% суточных рационов беременных, тиамином – 48,6%, а фолацином – всего 24,3%. Средняя глубина дефицита фолиевой кислоты в питании беременных и небеременных женщин составляла в годичном разрезе 39-40%.

Результаты многолетних исследований в республике и анализ международного опыта диктуют необходимость наряду с диетологическими рекомендациями разработать и внедрить наиболее эффективные стратегии радикального улучшения микронутриентного статуса всех слоев населения – обогащение пищевых продуктов массового потребления необходимыми витаминами.

Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the actual ration of women among various professional groups of the population

Report I Provision by vitamins through daily diets

**M.A. Mkrtchyan, V. Yu. Kogan, R.D. Hovhannesyan,
G.P. Muradyan, A.G. Margaryan, H.Ts.Aslanyan**

Levels of provision by vitamins of about 4000 samples of daily ration of 155 women among I, II and III groups of female workers of a textile factory, women of reproductive age and pregnant were investigated. The daily ration of the workers of the factory appeared to be noticeably deficient in all vitamins, except tocopherol. The deficiency in daily intake of vitamins B₉ (for 30,3%) and B₁₂ (for 80,4%) is of special concern. In the group of women of reproductive age, the quantities of diets with sufficient levels of B vitamins varied from 16 to 48% of the total number of samples; sufficient amounts of ascorbic acid would contain 42% of daily diets, and folate - 32% only. Daily diets of pregnant women were adequate in providing them with ascorbic acid in 89%, thiamine (B₁) in 48,6%, and folate (B₉) in 24,3% of cases. The average deficiency of the latter would compose annually 39-40%.

The results of our long-term studies in the republic and the international experience show the necessity of development and implementation of most effective strategies for decisive improvement of micronutrient status of the population through fortification of the food products of large consumption with required vitamins.

Գրականություն

1. *Արեյան Ա.Վ.* Բժշկ. գիտ. թեկն. գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության սեղմագիր, Երևան, 2004:
2. *Խաչատրյան Ն.Դ.* Բժշկ. գիտ. թեկն. գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության սեղմագիր, Երևան, 2004:
3. *Մկրտչյան Մ., Կոգան Վ., Խաչատրյան Ն., Մուրադյան Գ.* Сб. научных трудов, Всесоюзной 1 научно-практической конференции. Ереван, 2001, т.2, с. 109-112.
4. *Մկրտչյան Մ., Կոգան Վ., Խաչատրյան Ն., Մուրադյան Գ.* Там же, с.112-116.
5. *Մկրտչյան Մ.Ա., Կոգան Վ.Յու., Մուրադյան Գ.Պ. և ուրիշներ:* Տեղեկատվական տեխնոլոգիաներ և կառավարում, 2006, 3-2, էջ 50-60:
6. Борьба с алиментарной анемией. Докл. совмест. совещ. МАГАТЕ/ЮСАИД/ВОЗ. Сер. техн. докл. № 580, М., 1977.
7. *Волгарев М.Н., Спиричев В.Б.* Теоретические и клинические аспекты науки о питании. Сб. научных трудов. М., 1984, т.V., с.5-17.
8. *Головкина Т.М., Самсонов М.А., Соловьева А.Д., Галкин П.А.* Вопр. питания, 1992, 1, с.21-24.
9. *Лапардин М.Н., Кикю П.Ф. и др.* Вопр. питания, 2001, 4, с.3-6.

10. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов Ф.Б. Питание человека (Основы нутрициологии). М., 2002.
11. Нестеренко М.Ф., Скурихин И.М. Химический состав пищевых продуктов. 1979.
12. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Вопр. питания, 1992, 2, с.6-15.
13. Пищевые продукты и питание: их воздействие на общественное здоровье. Доводы в пользу политики и плана действий в области пищевых продуктов и питания для Европейского региона ВОЗ на 2000-2005 гг. Европейское Рег. Бюро ВОЗ, 2000.
14. Плетичкий К. Д. Вопр. питания, 1986, 6, с.3-9.
15. Робертсон Э. Вопр. питания, 2000, 3, с.38-42.
16. Самсонов М.А., Левачев М.М. и др. Вопр. питания, 1990, 5, с.14-18.
17. Спиричев В.Б. Вопросы питания, 1997, 2, с.46-47.
18. Спиричев В.Б. Вопросы питания, 2011, т. 80, 1, с.4-13.
19. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1, 1987.
20. Уильямс К., Сэндерс Т. Вопр. питания, 2000, 3, с.54-58.
21. Халтаев Н.Г. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 1986.
22. Brita B., Unni K. Проблемы питания в процветающем обществе. Всемирный форум здравоохранения. 1988, т.8, 4, с. 109-113.
23. Chanarin J. Nutrition, 1973, vol. 27, 1, p.7-11.
24. Christina Chrysohoou et al. J. Am. Coll. Cardiol., 2004;44:152-8.
25. Mark Pereira et al. Arch. Intern. Med., 2004; 164:370-6.
26. Mkrtchyan M.A., Kogan V.Yu., Muradyan G.P. et al. Second international medical congress of Armenia. Abstract Book, Yerevan, 2007, p. 217.
27. Mkrtchyan M.A., Kogan V.Yu., Muradyan G.P. et al. Ibid, p.218.
28. Nutrition during Pregnancy. National Academy Press. Washington D.C., 1990.
29. WHO – Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Technical report. N854.WHO, 1995, p/368-369.
30. WHO Guidelines on food fortification with micronutrients. (ed. Lindsay Allen et al.) Geneva, 2006.
31. Wynn M., Wynn A. The case for preconception care of man and women. AB Academic Publishers, 1991.

УДК 615.312.612.355

Ուլտրաձայնային հետազոտության դերը լիմֆոմաների առաջնակի ախտորոշման գործում

Ռ.Վ. Ավագյան, Ս.Ս. Դադրաշյան

*Պրոֆ. Ռ. Յոյանի անվ. Արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Հ. Ներսիսյան փող., 7*

Բանալի բառեր. լիմֆոմա, ախտորոշում, ուլտրաձայնային հետազոտություն, ավշային հանգույց

Լիմֆոմաների դեպքում ախտահարման բոլոր օջախները կլինիկա-լաբորատոր քննությամբ հնարավոր չէ հայտնաբերել և հստակեցնել հիվանդության փուլն, ուստի անհրաժեշտ է կիրառել գործիքային հետազոտություններ՝ ուլտրաձայնային հետազոտություն (ՈւՁՀ), համակարգչային, մագնիսառեզոնանսային, բազմապարույրային շերտավորում: Շատ հաճախ առաջին գործիքային քննությունը լինում է ՈւՁՀ-ը, և մեծ նշանակություն ունի առաջին իսկ քայլով հայտնաբերել ներորովայնային, հետորովայնամզային, միջնորմի, ծայրամասային ավշային հանգույցների (ա/հ) ախտահարումը, գնահատել էքստրանոդալ օրգանների դիֆուզ և օջախային փոփոխությունները, հայտնաբերել սերոզիտները, քանի որ, երբեմն, նրանք ախտորոշման միակ աղբյուր կարող են հանդիսանալ, ի հայտ բերել ստոծանու երկու կողմի ախտահարումները ճշգրիտ փուլավորման նպատակով:

Լիմֆոմաների ախտորոշման ժամանակ շատ կարևոր է հայտնաբերել ախտահարման առաջնային օջախները, ինչպես նաև օրգան-համակարգերում օջախների տարածվածությունն ու բաշխումը, քանի որ այդ տվյալներով են որոշում ըստ Ann Arbor դասակարգման հիվանդության փուլը, ծանրության աստիճանը, ըստ այդմ ընտրում բուժման արդյունավետ մեթոդը [2,4]: ՈւՁՀ-ը մեծ դեր ու նշանակություն ունի ախտաբանական գործընթացներում ծայրամասային ավշային հանգույցների ներգրավումը գնահատելու համար, ինչպես նաև ախտահարված ավշային հանգույցներից ձևաբանական հետազոտությունների համար ամենատեղեկատվական ա/հ-ի հայտնաբերելու գործում [5]:

Լիմֆոմաների ախտորոշման դեպքում ա/հ-ի (հետազոտման հիմնական օբյեկտ) ձևաբանական հետազոտություն կատարելիս,

տարբեր պատճառներով հետազոտող բժիշկը, հիմնվելով շոշափման արդյունքների վրա, անտեսում է ծայրամասային ա/հ-ի ՈւՁՀ-ը բիոպսիայից առաջ, որը կարող է բերել ոչ ճշգրիտ ախտորոշման և անցանկալի կրկնակի վիրաբուժական միջամտությունների: Բիոպսիայի համար միայն շոշափման մեթոդով ընտրված ա/հ -ը հնարավոր է ինֆորմատիվ չլինի, քանի որ շոշափման մեթոդով հնարավոր չէ գնահատել ա/հ-ի ներքին կառուցվածքը [1,3,6]: Այդ իսկ պատճառով ախտորոշման գործընթացը կարող է ձգձգվել ամիսներ, անգամ տարիներ: Բազմաթիվ հեղինակներ միաձայն հաստատում են ՈւՁՀ-ն B-ռեժիմի բարձր զգայունությունը (90–100%) մեծացած և փոփոխված ա/հ-ի հայտնաբերման գործում և ՈւՁ-ին մեթոդը երբեմն չի զիջում այլ ճառագայթային մեթոդների հնարավորություններին [7]:

Տվյալ աշխատանքի նպատակն է հիմնավորել լիմֆոմաների ճշգրիտ ախտորոշման նպատակով ՈւՁՀ-ի անհրաժեշտությունն ախտահարված ավշային հանգույցներից բիոպսիայի նպատակով առավել ինֆորմատիվ ա/հ-ի ընտրության համար:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ՀՀ ԱՆ պրոֆ. Ռ.Հ.Յոլյանի անվան Արյունաբանական կենտրոնի 2006-2009թ. դիմած հիվանդների շոշափմամբ ընտրված 165 ա/հ-ի ձևաբանական հետազոտության, ինչպես նաև 2012թ. դիմած լիմֆոմա կասկածով առաջնակի հետազոտվողների բիոպսիայի նպատակով ՈւՁՀ –մբ ընտրված քսան ա/հ-ի ձևաբանական հետազոտության արդյունքները:

Հիվանդների հետազոտությունը կատարվել է հետևյալ սարքերով Aloka SSD 500, օգտագործելով 3.5 և 5.0 ՄՀց հաճախականությամբ ուռուցիկ տվիչներ, Medison SA 6000 գծային C3-7ED 7.0 ՄՀց և կոնվեքս HL5 -9ED 3.5 ՄՀց և Acuson գծային 7.0 ՄՀց և 3.5 ՄՀց կոնվեքս տվիչներով: Կիրառվել է իրական ժամանակում մոխրագույն սանդղակային, բազմադիրքային (B-ռեժիմ) և գունավոր Doppler քարտեզագրմամբ ուլտրաձայնային մեթոդ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտել ենք առաջնակի հետազոտված հիվանդների ՈւՁՀ-մբ ընտրված, բիոպսիայի ենթարկված ա/հ-ի տեղակայումն ու պաթոհիստոլոգիական հետազոտության արդյունքները և օրգան-համակարգերի ախտահարումները: Ծայրամասային ա/հ-ից (ՕՍՀ) քսանմեկից տասնչորսը հեռացվել են անութափոսից, հինգը՝ պարանոցային

շրջանից, մեկական ա/հ ունեցել են ստործնոտային և աճուկային տեղակայում:

Հետազոտվող ինը հիվանդի մոտ ախտորոշվել է ոչհոջկինյան լիմֆոմա (ՈՀԼ), երեքի մոտ՝ Հոջկինյան լիմֆոմա (ՀԼ), երեք հիվանդի մոտ ախտորոշվել է մետաստատիկ ախտահարում, մեկ հիվանդի մոտ՝ տուբերկուլյոզային լիմֆադենիտ, երկու հետազոտվողի մոտ՝ ոչ սպեցիֆիկ լիմֆադենիտ, մեկ դեպքում՝ կասկածելի արդյունք՝ պաթոհիստալոգիայով լիֆադենիտ, ցիտոքինիայով՝ ՀԼ, մեկ դեպքում՝ սուր միելոլեյկոզ: Մեկ դեպքում կատարվել է կրկնակի բիոպսիա, քանի որ ՈւՉՀ-մբ հայտնաբերված աճուկային շրջանի, ներքին կառուցվածքը փոփոխված, 3.5 սմ չափով ա/հ-ի փոխարեն, բուժող բժշկի պնդմամբ հեռացվել էր ներքին կառուցվածքը պահպանված, 1.7 սմ չափով ա/հ-ն անուրափոսից, որի հետազոտությամբ ախտորոշվել էր ոչ սպեցիֆիկ լիմֆադենիտ (աղյ. 1):

Աղյուսակ 1

ԱԿ-ում հետազոտվածների ծայրամասային ա/հ-ի բիոպսիայի արդյունքները և ՈւՉՀ-մբ հայտնաբերված ախտահարումները 2012թ.

Բիոպսիայի ենթարկված ա/հ և մաշկ		ՈւՉՀ-մբ հայտնաբերված օրգանների ախտահարումները	Հյուսվածաբանական ախտորոշում
տեղակայումը	չափը (սմ)		
Աջ անութ.	2.0	Միջ.,ԾԱՀ-ի, ա/հ-ի, վ/գ ախտ, կոնգ.որով.,	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ անութ.	2.2	Լյարդի, փայծաղի, ԾԱՀ-ի մեծացում	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ անութ.	3.2	Ե/լ., հար/ աորտալ, ԾԱՀ-ի, վ/ա մեծ.	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ անութ.	3.5	Ե/լ., բ/թ, ԾԱՀ-ի մեծացում	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Ձախ անութ.	3.5	Որով.խոռ., կոնքի, միջնորմի ա/հ-ի մեծ.	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Ձախ անութ.	3.5	Լյ., փայծ դր., աճ., ան., պար.բոլոր խմբերում	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ պար.	2.5	Լյարդի, ԾԱՀ-ի մեծացում	Բ-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ անութ.	2.0	Ե/լ, հ/ա, ԾԱՀ-ի մեծացում	T-խոշոր բջջ.լիմֆոմա
Աջ պար. Աջ աճուկ	I 1.7 II 3.5	Լյարդի հեմանգ., ծայր. ա/հ-ի մեծացում	Լիֆադենիտ ՀԼ
Ձախ անութ.	4.0	Լյարդի, ե/գ-ի, հետորովայնամզ. ա/հ-ի մեծացում	ՀԼ

Բիոպսիայի ենթարկված ա/հ և մաշկ		ՈւՁՀ-մբ հայտնաբերված օրգանների ախտահարումները	Հյուսվածաբանական ախտորոշում
տեղակայումը	չափը (սմ)		
Աջ պար. պունկցիա	5.0	Միջ., անութ., պար., բ/թ ա/հ-ի մեծաց	ՀԼ տուբերկ. լիմֆադ.
Աջ պար.	2.5	Լյարդի ճարպ. հեպատոզ	մետաստազ
Ձախ ստ/ծն	3.0	ԾԱՀ-ի մեծացում	մետաստազ
Աջ անութ.	2.0	ԾԱՀ-ի մեծացում	մետաստազ
Աջ անութ.	1.8	Լյարդի, փայծաղի մեծ., ե/լ. ԾԱՀ-ի ախտահարում	Վալդերստրեմի հիվ. Լիմֆադենիտ
Ձախ պար.	1.8	Փայծաղ, ծայրամասային ա/հ-ի մեծաց.	տուբերկ. լիմֆադենիտ
Ձախ անութ.	2.2	Լյարդի, փայծաղի մեծ. դիֆ. փոփոխություն.	լիմֆադենիտ
Ձախ անութ.	3.0	Լյարդի, ԾԱՀ-ի մեծացում	Ցիտաքիմիայով ՀԼ լիմֆադենիտ
Ձախ անութ.	1.7	Ծայրամասային ա/հ-ի մեծացում	լիմֆադենիտ
Ձախ անութ.	2.3	Լյարդի մեծաց., հիպոէխ. օջախներ	ՍՄԼ

Քանի որ կլինիկան չի համապատասխանել ստացված ախտորոշմանը, որոշվել է կատարել կրկնակի բիոպսիա արդեն 3.5 սմ չափով փոփոխված աճուկային ա/հ-ից և հաստատվել է ՀԼ ախտորոշումը: Հաջորդ հիվանդի ախտորոշումը ձգձգվել էր մի քանի ամիս, Ուռուցքաբանական կենտրոնում կատարվել էր ծայրամասային ա/հ-ի կրկնակի պունկցիոն բիոպսիա, կասկածել են տուբերկուլյոզ: Տուբերկուլյոզային դիսպանսերում, կատարելով ծայրամասային ա/հ-ի էքսցիզիոն բիոպսիա, ախտորոշվել է ՀԼ և ուղեգրվել է ԱԿ, որտեղ ստացիոնար պայմաններում սկսել են քիմիաթերապիան, միաժամանակ պրեպարատներն ուղարկել կրկնակի փորձաքննության: Արդյունքում ժխտվել է ՀԼ-ն: Հիվանդի բուժումը դադարեցվել է, ախտորոշումը վերջնական ճշգրտելու համար ԱԿ-ում ՈւՁՀ-մբ 5.0 սմ չափերով, ներքին կառուցվածքը փոփոխված, պարանոցային ա/հ-ը գնահատվել է որպես ինֆորմատիվ, կատարվել է էքսցիզիոն բիոպսիա: Վերջնականապես հաստատվել է ՀԼ ախտորոշումը: Ընդ որում պետք է նշել, որ հիվանդի մոտ ախտահարված էին նաև միջնորմի ա/հ-ը:

Բերված օրինակները ցույց են տալիս, թե որքան դժվար է երբեմն ստանալ ճշգրիտ ախտորոշում, երբ ինֆորմատիվ չէ բիոպսիոն նյութը, և հաստատում են, որ լիմֆոմաների դեպքում բազմաթիվ ա/հ-ից ՈւՁՀ-

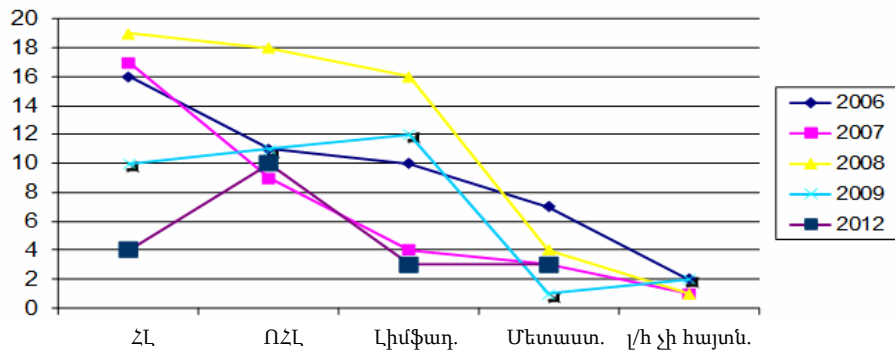
մբ ինֆորմատիվ գնահատված ծայրամասային ա/հ-ի բիոպսիան մնում է ձևաբանական ախտորոշման հիմնական նյութը, և, մեր կարծիքով, չի կարևորվում ա/հ-ի տեղակայումն, այլ նրա ներքին կառուցվածքի փոփոխությունը, չափերը:

Ձևաբանական քննությամբ յոթ հիվանդի մոտ որոշվել է նաև բջիջների միտոտիկ ակտիվությունը (Ki-67), որը, մեր տվյալներով, ուղիղ համեմատական է ա/հ-ի անոթավորման աստիճանին: Հետագոտված յոթ դեպքից չորսի մոտ ախտորոշվել է Բ-խոշոր բջջային լիմֆոմա, և ակտիվությունը կազմել է 50-90%, երկու դեպքում ախտորոշվել է մետաստազ 15-50% ակտիվությամբ, մեկ դեպքում T-խոշոր բջջային լիմֆոմա 20-25% ակտիվությամբ: Քանի որ միտոտիկ ակտիվությունը ոչ բոլոր դեպքերում է որոշվել, ճիշտ չենք համարում ընդհանրական եզրահանգումներ կատարել: Ախտորոշված ինը ՈՀԼ-ի դեպքում չորսի մոտ ՈւՁՀ-մբ հայտնաբերվել է լյարդի, փայծաղի մեծացում, մեկական դեպք փայծաղի դիֆուզ և օջախային փոփոխություններով, յոթ հիվանդի մոտ որովայնի խոռոչի ա/հ-ի մեծացումը համակցվել է ծայրամասային ա/հ-ի մեծացման հետ, ընդ որում՝ մեկ հիվանդի մոտ նկատվել են մեծածավալ կոնգլոմերատներ որովայնի խոռոչում: Միջնորմի երեք ախտահարումներից երկու դեպքում նկատվել է նաև որովայնի խոռոչի և ծայրամասային ա/հ-ի ախտահարում, մեկ դեպքում՝ միայն ծայրամասային ա/հ-ի, կոնքի ա/հ-ի ախտահարում նկատվել է մեկ դեպքում:

ՀԼ-ի դեպքում նկատվել է միջնորմի ախտահարման մեկ դեպք, որովայնի խոռոչի ա/հ-ի ախտահարման երկու դեպք, կոնքի ա/հ-ի ախտահարման մեկ դեպք, լյարդի հեմանգիոմա՝ մեկ դեպք:

Կլինիկական գանգատները ՈՀԼ-ով հիվանդների մոտ հետևյալն էին. յոթ հիվանդ գանգատվում էին ուռուցքանման գոյացությունների առկայությունից ծայրամասային ա/հ-ի տարբեր տեղակայման շրջաններում, վեց հիվանդի մոտ՝ թուլություն, հինգի մոտ՝ քրտնարտադրություն, չորսի մոտ՝ տարբեր տեղակայման ցավ, երեք դեպքում՝ ջերմաստիճանի բարձրացում մինչև 39°C, երկու դեպքում՝ ախորժակի բացակայություն, մեկական դեպքում՝ քաշի կորուստ և քոր:

Համեմատելով 2006-2009թ միայն շոշափմամբ ընտրված ա/հ-ի բիոպսիայի և 2012թ. ՈւՁՀ-ն արդյունքում ընտրված ա/հ-ի բիոպսիայի պաթոհիստոլոգիական հետազոտությունների արդյունքները, ստացել ենք հետևյալ տվյալները: 2006թ. արդյունքներն են. ՀԼ-ով վեց հիվանդ, ՈՀԼ է ախտորոշվել տասներկու հիվանդի մոտ, մետաստազով հիվանդ՝ յոթ, լիմֆադենիտ՝ տասը դեպք, երկու դեպքում չի հայտնաբերվել լիմֆոիդ հյուսվածք, որի պատճառով կրկնվել է հետազոտությունը (Նկար):



Նկար. Բիոպսիայի արդյունքները 2006-2009թթ., 2012թ.

2007թ. տվյալներն են. ՀԼ-ով տասնվեց հիվանդ, ՈՀԼ-ով՝ ինը, մետաստատազով, երեք հիվանդ, լիմֆադենիտ չորս դեպք, մեկ դեպքում՝ սարկոիդոզ, մեկ դեպքում չի հայտնաբերվել լիմֆոիդ հյուսվածք (լ/հ), որի պատճառով կրկնվել է բիոպսիան:

2008թ. տվյալներն են. տասնինը հիվանդ ՀԼ-ով, տասնույթ հիվանդ ՈՀԼ-ով, մետաստատազներով՝ չորս հիվանդ, լիմֆադենիտով՝ տասնվեց, մեկ դեպքում չի հայտնաբերվել լ/հ, որի պատճառով կրկնվել է բիոպսիան:

Այս-ում 2009թ. հետազոտվածների ծայրամասային ա/հ-ի երեսունհինգ բիոպսիայի արդյունքները հետևյալն էին. ՈՀԼ ախտորոշվել է տասնմեկ հիվանդի մոտ, ՀԼ՝ տաս հիվանդ, ոչ սպեցիֆիկ լիմֆադենիտ՝ տասներկու դեպքում, մեկական դեպք՝ մետաստատազով և հիստիոցիտով ախտահարում: 2009թ. երկու հիվանդի մոտ կատարվել է կրկնակի բիոպսիա, քանի որ բիոպսիոն նյութը եղել է ոչ ինֆորմատիվ ճարպային և շարակցական հյուսվածքի առկայության պատճառով:

Այսպիսով, համեմատելով 2006-2009 թթ. և 2012թ. բիոպսիայի արդյունքները հանգում ենք այն եզրակացության, որ 2012թ. բիոպսիոն նյութում բացառվել է ճարպային և շարակցական հյուսվածքի առկայությունն, անհամեմատ պակասել են ոչ սպեցիֆիկ լիմֆադենիտները: Մեր կողմից կատարված հետազոտություններով պարզել ենք, որ ձևաբանական ախտորոշման նպատակով բիոպսիայի ենթարկված ա/հ-ի տեղակայումն էական չէ: Բիոպսիայի արդյունքները ցույց են տալիս, որ ՈւՁՀ-ը մեծացնում է լիմֆոմայով կասկածվող հիվանդի մոտ բիոպսիայի ախտորոշման ճշգրտությունը, քանի որ լիմֆոմաների դեպքում շոշափմամբ հնարավոր չէ գնահատել ա/հ-ի ներքին կառուցվածքը: Ելնելով վերոհիշյալից՝ շատ կարևորվում է լիմֆոմաների առաջնակի ախտորոշման գործում բոլոր մասնագետների՝ արյունաբանի, սոնոլո-

գի, վիրաբույժի, պարոնիստոլոգի համագործակցությունը՝ ժամանակին և ճշգրիտ ախտորոշում ստանալու գործում: Լիմֆոմաների առաջնակի ախտորոշման դեպքում, բիոպսիայի նպատակով ՈւՂՀ-մբ ընտրված ամենատեղեկատվական ծայրամասային ավշային հանգույցի ընտրության շնորհիվ ձևաբանական ախտորոշումը վիճակագրորեն հավաստի բարելավվել է 30.0-40.0%-ով:

Поступила 26.12.14

Роль ультразвукового исследования в верификации первичного диагноза при лимфомах

Р.В. Авакян, С.С. Дагбашян

В статье приводятся убедительные данные о необходимости ультразвукового исследования (УЗИ) при первичной диагностике лимфом, так как комплексное УЗИ с применением В-режима является необходимым компонентом диагностического комплекса у больных с лимфомами. Велика значимость УЗИ как метода первичной диагностики лимфом, обнаружения самого информативного лимфоузла перед биопсией в целях верификации первичного диагноза.

The role of ultrasonography in verification of primary diagnosis in lymphomas

R.V. Avagyan, S.S. Daghbashyan

Patients with lymphomas are clinically characterized by affection of different anatomic groups of lymph nodes and spleen. Ultrasonography is an essential component of comprehensive diagnostic examination in patients with lymphomas. It is important to detect primary lesion foci and to estimate their distribution and extent in the nodal organs in lymphomas. Ultrasonography is of great significance as a method of primary diagnosis in detection of the most informative lymph node before biopsy for verification of the primary diagnosis.

Գրականություն

1. *Догра В., Рубенс Д.Дж.* Секреты ультразвуковой диагностики. Пер. с нем. под ред. проф. А.В.Зубарева. М., 2009, с.146-192.
2. *Поддубная И.В., Дёмина Е.А.* Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом. Практическая онкология, 2004, т. 5, 3.
3. *Cui X.W. et al.* New ultrasound techniques for lymph node evaluation. World J. Gastroenterol., 2013, 19(30), p. 4850.

4. *Diehl V., Fuchs M.* Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: modern treatment strategies. *Ann. Oncol.*, 2007, vol. 18 (9), p. 71-79.
5. *Diehl V., Stein H., Hummel M. et al.* Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2003, p. 225-247.
6. *Lenghel M., Bolboacă S., Botar-Jid C. et al.* The value of a new score for sonoelastographic differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Med. Ultrason.*, 2012, vol.4, p. 267-273.
7. *Van Overhagen H., Brakel K., Heijenbrok M.W. et al.* Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US and CT. *Radiology*, 2004, vol. 232, p.75-80.

УДК 616-002-02:616.97

Արաբինային և բասորինային կամեդների մանրադիտակային վերլուծությունը

Ն. Բ. Զիչոյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ, Ֆարմակոգնոզիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փող., 2*

Բանալի բառեր. արաբինային կամեդ, բասորինային կամեդ, մանրա-
պատրաստուկ

Բժշկադեղագիտական բնագավառում կիրառում են միայն ստանդարտավորված և հավաստագրված դեղաբուսական հումքեր և նրանցից ստացված դեղեր, որոնք համապատասխանում են նորմատիվ փաստաթղթերի պահանջներին (որակի թվային ցուցանիշներին) [1, 3, 4]:

Ստանդարտավորման գործընթացն անհնար է այսօր պատկերացնել առանց դեղաբուսական հումքի (դրի) ապրանքագիտական վերլուծության:

Ապրանքագիտական վերլուծությունը իրականացվում է բուսական դեղահումքի իսկությունը, մաքրությունը և լավորակությունը հաստատելու նպատակով:

Յուրաքանչյուր դրի-ի համար նախագծվող հոդվածի հիմքը պետք է հանդիսանա հումքի իսկության հաստատման համար չափազանց կարևոր արտաքին հատկանիշների (մակրոսկոպիկ վերլուծություն), անատոմիական դիագնոստիկ հատկանիշների (մանրադիտակային վերլուծություն) ուսումնասիրումը և որակական հայտնաբերման ռեակցիաների կատարումը [2]:

Կառուցվածքային տարբերակիչ հատկանիշների բացահայտման նպատակով, ծիրանենու կամեդի և համեմատվող արաբինային (ակացիայի կամեդ, նշի կամեդ) և բասորինային (տրագականթի, փշատի կամեդ) կամեդների և կամեդախեժ հանդիսացող խունկի մանրապատրաստուկները դիտարկվեցին ջրում, գլիցերինում և քլորալիդ-րատի լուծույթում: Այս միջավայրերի ընտրությունը պատահական չէր, քանի որ տարբեր օբյեկտների տեսանելիության աստիճանը որոշվում է նրանց օպտիկական հատկությունների տարբերության հիման վրա,

ինչպես նաև այն միջավայրի օպտիկական հատկությունների, որում նրանք դիտարկվում են:

Նյութն ու մեթոդները

Ծիրանենիների կամեդների իսկության հաստատման՝ այսինքն, ձևաբանաանատոմիական կառուցվածքի հաստատման և որակական հայտնաբերման նպատակով, իրականացվել է ապրանքագիտական վերլուծության մաս կազմող մանրադիտակային վերլուծությունը՝ լուսային եռօկուլյար “Micros” մակնիշի մանրադիտակով (10x10; 10x40) և Olympus (DIGITAL CAMERA C-3000 ZOOM) ֆոտոխցիկով «մանրադիտակային վերլուծության տեխնիկա» մեթոդով [1]:

Համեմատական մանրադիտակային վերլուծության են ենթարկվել արաբիկային և բասորիկային խմբի այլ կամեդներ՝ նշի, փշատի, տրագականթի և արաբական ակացիայի կամեդները:

Մանրապատրաստուկների պատրաստման համար միջավայր են ծառայել ջուրը, ջրով նոսրացված (1:1) գլիցերինը և քլորալիդրատը (20 մաս քլորալիդրատը տաքացման պայմաններում լուծվել է 5 մաս ջրում և ավելացվել է 5 մաս գլիցերին, որպեսզի քլորալիդրատը չվերաբյուրեղանա):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես ցույց տվեցին մանրադիտակային վերլուծության արդյունքները, ծիրանի կամեդի կառուցվածքային առանձնահատկությունները ակնառու դարձան ինչպես ջրային, այնպես էլ՝ գլիցերինային միջավայրում: Մինչդեռ, փշատի կամեդի և խունկի մանրապատրաստուկների հայտածման համար առավել լավ միջավայր հանդիսացավ քլորալիդրատի լուծույթը:

Ծիրանի կամեդի մանրապատրաստուկում նկատվող քառանկյուն, հնգանկյուն բյուրեղները, որոնք շատ հաճախ ունեն բնորոշ բաց դեղնագորշավուն պիգմենտացիա (դաբաղային ծագման նյութերով պայմանավորված), փաստում են ծիրանենու կամեդին բնորոշ պոլիսախարիդային բազմանկյուն բյուրեղական կառուցվածքի և իսկության մասին (նկ.1, 2ա):

Ծիրանենու կամեդի փոշու մանրապատրաստուկը այս երկու միջավայրերում դիտելիս չհայտնաբերվեցին բջիջների ուռչած, ձևափոխված թաղանթներ և օսլայի անգամ մանր հատիկներ, որոնք առավել բնորոշ են բասորիկային խմբի՝ մասնավորապես, աստրագալների կամեդներին (*gummi Tragacanthae*): Ռեակցիայի արդյունքը



1



2.ш



2.р



2.г



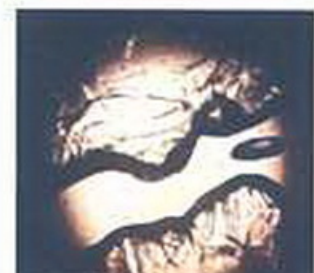
2.н



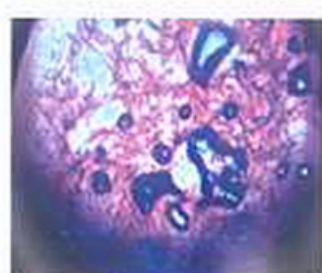
3.ш



3.р



4.ш



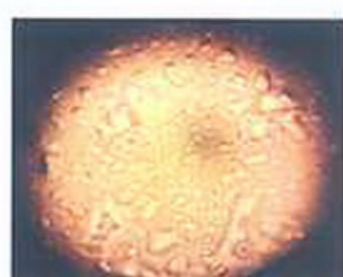
4.р



5.ш



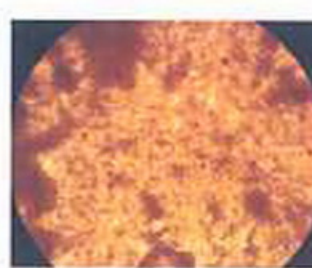
5.р



6.ш



6.р



6.г



7.

տեսանելի դարձնելու և անգամ չնչին քանակության օսլայի հատիկների առկայությունը բացառելու նպատակով, կիրառեցինք քլորալիդ-րատում պատրաստված մանրապատրաստուկը, որին ավելացրեցինք յոդի սպիրտային լուծույթի 1-2 կաթիլ:

Հայտնի է, որ քլորալիդրատը թափանցիկացնում է նմուշը և օսլայի հատիկները վեր ածում շրեշի՝ ռեակցիայի արդյունքները դարձնելով տեսանելի: Մակայն, այս տարբերակի կիրառման դեպքում, օսլայի հատիկներ չհայտնաբերվեցին, քանի որ տրագականթի մանրապատրաստուկում չդիտվեց կապույտ կամ կապտամանուշակագույն գունավորում (նկ. 2բ):

Օսլայի հատիկների առկայության բացասական ռեակցիա դիտվեց նաև տուշի լուծույթի հետ (նկ. 2գ): Հիստոքիմիական դրական ռեակցիա դիտվեց ծծմբական թթվի ներկայությամբ՝ Մուլիշի ռեակտիվի հետ: Մանրապատրաստուկը նույնիսկ անգն աչքով դիտարկելիս նկատվեցին նարնջակարմիր գույնով ներկված բյուրեղներ: Վերջինս փաստում է կամեդի պոլիսախարիդային ծագման մասին (նկ. 2դ):

Որպես համեմատական նմուշ դիտարկվեց նաև նույն խմբին պատկանող ակացիայի կամեդի (*gummi Arabicae*) մանրապատրաստուկը: Մանրապատրաստուկի հետ իրականացվեցին առավել բնորոշ ռեակցիաները:

Ի տարբերություն ծիրանի կամեդի մանրապատրաստուկի, արաբական կամեդի մանրապատրաստուկին բնորոշ են գնդաձև բյուրեղները, որոնք ևս չեն ներկվում տուշի լուծույթով՝ բացառելով օսլայի հատիկների առկայությունը (նկ. 3ա, բ):

Ի տարբերություն, ծիրանենու և արաբիային խմբին պատկանող նշի կամեդի, ուռչած անհարթ թաղանթներ հայտնաբերվեցին բասորինային խմբին պատկանող փշատի կամեդի (*gummi Elaeagni*) մանրապատրաստուկում, որը հնարավոր եղավ դիտարկել միայն քլորալիդ-րատի լուծույթում: Վերջինս պայմանավորված է բասորինային խմբի կամեդիների պոլիսախարիդային կոմպլեքսի և քլորալիդրատի օպտիկական հատկությունների տարբերությամբ: Լյուգոլի լուծույթի ներգործությունից մանրապատրաստուկի վրա լուսավոր պատկերների տեսքով նկատելի դարձան բարձրամոլեկուլյար շաքարների չներկված բյուրեղները, որոնք զերծ են օսլայի և մասնակի հիդրոլիզի արգասիքների՝ դեքստրինների առկայությունից (նկ. 4 ա, բ):

Լյուգոլի լուծույթի հետ նմանատիպ պատկեր դիտվեց նուշի կամեդի (*gummi Amygdali*) մանրապատրաստուկում, որում ցայտուն կերպով նկատելի է հախճապակի հիշեցնող բյուրեղների յուրատիպ տարածական դասավորությունը: (նկ. 5ա, բ):

Միանգամայն ուշագրավ էին քլորալիդրատի միջավայրում պատրաստված կամեդախեժ հանդիսացող խունկի (*gummi resina Olibanum*) մանրապատրաստուկները՝ Լյուգոլի, ինչպես և յոդի սպիրտային լուծույթներով ներկված: Տեսադաշտում մանուշակագույնով ներկված խեժային պարունակության մեջ նկատելի էին շաքարային (պոլիսախարիդային ծագման) անձև բյուրեղներ, որոնք Լյուգոլի և յոդի լուծույթից չէին գունավորվել (նկ. 6 ա,բ,գ):

Բատրինային կամեդներից յուրատիպ են նաև տրագականթային աստրագալների (*gummi Tragacanthae*) կամեդների մանրապատրաստուկները, որոնք առանձնահատուկ կերպով տարբերվում են մյուս մանրապատրաստուկներից սիգարանման անկանոն բյուրեղների դասավորությամբ, որոնք յոդի լուծույթի հետ գունավորում չեն առաջացնում (նկ.7):

Այսպիսով, ծիրանենու կամեդի և համարժեք՝ արաբինային և բատրինային կամեդների մանրադիտակային վերլուծության արդյունքներով բացահայտվեցին բոլոր նշված խմբերի՝ որպես բարձրամոլեկուլյար շաքարների յուրատիպ, միմյանցից տարբերվող տարածական կառուցվածքային առանձնահատկությունները, տարբերակիչ տարրերը, որոնք թերևս, միկրոքիմիական ռեակցիաների կիրառմամբ, փաստեցին բոլոր կամեդների ծագման (կամեդախեժ) ընդհանրության մասին:

Նմանատիպ ուսումնասիրությունները չափազանց կարևոր են ծիրանենու կամեդը մյուս կամեդներից տարբերակող անատոմիական-տարբերակիչ հատկանիշների հաստատման և կամեդը չափորոշող ՆՓ-ի «մանրադիտակային վերլուծություն» հոդվածի ստեղծման համար:

Поступила 22.01.15

Микроскопический анализ арабиновых и басориновых камедей

Н. Б. Чичоян

Проведен микроскопический анализ арабиновых (*gummi Armeniaceae*, *gummi Amigdalii*, *gummi Arabiceae*) и басориновых (*gummi Tragacanthae*, *gummi Elaeagnae*) камедей. В рамках товароведческого анализа были установлены анатомо-диагностические признаки микропрепаратов камедей.

The microscopic analysis of arabic and bassorin gums

N. B.Chichoyan

It was carried out the microscopic analysis of arabic (*gummi Armeniaceae*, *gummi Amigdalii*, *gummi Arabiceae*) and bassorin (*gummi Tragacanthae*, *gummi Elaeagnae*) gums.

Whithin commodity analysis the anatomical-diagnostic features of the gums' micropreparations were established.

Գրականություն

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. 11-е изд. М., 1990, с.277-400.
2. Самылина И. А., Аносова О. Г. Фармакогнозия. Атлас, 2007, т. 1, с. 188.
3. European Pharmacopoeia, 7th ed., Strasburg: European Department for the Quality of Medicines, 2008, p.27-28.
4. Quality control methods for herbal materials. World Health Organization, 2011, p.11.

УДК 612.13.612.17

Математическая модель сердца для количественного анализа ультразвуковой доплер-эхокардиографии

А.С. Абрамян, А.О. Оганнисян

*Армянско-российский международный университет
«Мхитар Гош», отделение медицины
0065, Ереван, Себастья, 3 / 7*

Ключевые слова: модель, сердце, доплер-эхокардиография, кровообращение, кровяное давление

В настоящее время в литературе предложено значительное число количественных оценок, характеризующих различные аспекты, основанные на насосной функции сердца. К таким оценкам относится ряд индексов, отражающих сократительную способность сердца: индекс время-напряжение Сарнова, индекс Рашмера, индекс Верамута, скорость падения внутрисердечного давления, интегральные оценки, отражающие насосную функцию сердца в целом [4,6,8-10]. Увеличение числа количественных оценок, естественно, способствует более дифференциальной клинической оценке деятельности сердца, однако попытка одновременного использования различных индексов и оценок приводит к противоречивости в понимании сложившейся клинической ситуации. Лечащий врач сталкивается с проблемой, как сопоставить величины различных размерностей и каким из множества оценок отдать предпочтение в каждом конкретном случае наблюдения. Эта проблема принципиально решена в современной кардиохирургии в условиях реанимации и интенсивной терапии на основе метода математического моделирования [2,3,5,6]. При этом модель позволяет связать единым непротиворечивым математическим описанием фундаментальные физиологические закономерности и характеристики, локальные свойства, однозначно определяющие целостную функцию сердца. Для использования предложенных моделей в клинической практике необходимо неоднократно/непрерывно измерять кровяное давление в полых венах или в правом предсердии, в легочных венах или в левом предсердии, в легочной артерии, что практически возможно только для больных, оперированных по поводу пороков сердца [2,3]. В настоящей работе предлагается математическая модель сердца, практическое применение которой основано на определении функциональных величин внутрисердечной гемодинамики методом компьютерной доплер-эхокардиографии. Это позволяет надеяться, что она будет применена в клиниках широкого

профиля. Поэтому при ее разработке были предъявлены следующие основные требования:

1. Все параметры и коэффициенты, входящие в математическую модель, должны иметь физиологическую сущность и клиническую значимость.
2. Структура и детальность модели полностью должны определяться объемом контролируемой информации о пациенте.

Математическое описание модели

Сердце в модели рассматривается как мышечный насос, обеспечивающий две основные функции кровообращения – поддержание уровня кровяного давления (P) и системного кровотока (q). Поэтому наиболее общей, объединяющей обе функции, величиной производительности сердца, как источника механической энергии, является мощность левого желудочка ($N_{лж}$):

$$N_{лж} = C \cdot P_{лж}, \quad (1)$$

где $N_{лж}$ – мощность ЛЖ, $P_{лж}$ – среднее давление ЛЖ (за время сердечного выброса), C – коэффициент. Среднее давление в ЛЖ можно определить на основе среднего артериального давления (P_a) и градиента давления ЛЖ ($\Delta P_{лж}$):

$$P_{лж} = P_a + P_{лж}, \quad (2)$$

где P_a вычисляется по систолическому (P_{ac}) и диастолическому ($P_{ад}$) значению артериального давления:

$$P_a = P_{ад} + (P_{ac} - P_{ад})/3, \quad (3)$$

а $P_{лж}$ определяется методом доплер-эхокардиографии. Объемная скорость сердечного выброса, или кровотока (q), определяется на основе ударного объема ($V_{уд}$) крови ЛЖ и частоты сердечных сокращений (F):

$$q = V_{уд} \cdot F, \quad (4)$$

где ударный объем крови определяется из конечно-диастолического ($V_{кд}$) и конечно-систолического ($V_{кс}$) объема (по эхокардиографии):

$$V_{уд} = V_{кд} - V_{кс}. \quad (5)$$

Равенства являются общепринятыми клиническими формулами, характеризующими зависимость функциональных величин внутрисердечной гемодинамики от выходных характеристик сердца [1, 5]. Основными входными функциональными величинами сердца являются градиенты давления левого предсердия ($\Delta P_{лп}$) (также определяемые на основе доплер-эхографии). Описание зависимости скорости кровотока от входных величин сердца, как принято для моделей непрерывного потока крови, основано на гетерометрической характеристике сердца и законе Франка – Старлинга [2, 4-7]. Для ЛЖ этот закон имеет следующий вид:

$$q = K_{л} \cdot P_{л}, \quad (6)$$

где K - насосный коэффициент ЛЖ, P – давление в легочных венах. Однако данное описание не достаточно точно характеризует насосную функцию сердца, так как процесс наполнения ЛЖ (при диастоле) определяется непосредственно разницей давлений между левым предсердием и остаточным давлением в ЛЖ, т. е. градиентом левопредсердного давления (ΔP). Следовательно, насосную функцию ЛЖ следует описать законом Пуазейля. Аналогично, насосная функция правого желудочка (ПЖ) будет выражаться так:

$$q = K_{пж} \cdot \Delta P_{пп}, \quad (7)$$

где $K_{пж}$ - насосный коэффициент правого желудочка, $P_{пп}$ – градиент правопредсердного давления.

В клинической практике существенное значение имеют обратные величины насосных коэффициентов – коэффициенты функциональной недостаточности левого и правого желудочков сердца [2,3,5]:

$$Л = K_{л}^{-1} \text{ и } П = K_{п}^{-1},$$

где $Л$ и $П$ - коэффициенты функциональной недостаточности левого и правого желудочков сердца. Из равенств (6) и (7) следует, что данные коэффициенты будут определяться следующим образом:

$$Л = \Delta P_{лп} / q, \quad (8)$$

$$П = \Delta P_{пп} / q. \quad (9)$$

Сократимость сердца в модели характеризуется согласно закону Франка–Старлинга (гомеометрическая зависимость) [5,6] и имеет следующий вид:

$$V_{уд} = K \cdot V_{кд}, \quad (10)$$

где K – сократимость сердца (коэффициент Старлинга).

Зависимость давление $\square$ объем для левого желудочка в модели определяется согласно уравнению Франка $\square$ Старлинга следующим равенством:

$$P_{лж} = E_{лж} (V_{кд} - V_{кс}) = E_{лж} V_{уд}, \quad (11)$$

где E – интегральная оценка жесткости левого желудочка (в среднем за систолу) или систолическая жесткость [1,4,6]. Уравнение динамики для ЛЖ принято описывать равенством:

$$d V_{лж} / dt = q_{вх}(t) - q_{вых}(t), \quad (12)$$

где d – выходной поток, q - кровоток на выходе из сердца. Условия квазистатического режима (установившиеся процессы) в модели характеризуются равенством входного и выходного потоков и постоянством функциональных величин гемодинамики:

$$q, \Delta P_{лп}, \Delta P_{пп}, P_a, V_{уд}, F = \text{const}. \quad (13)$$

Система уравнений (1-3) представляет собой математическую модель сердца. Модель отражает влияние основных функциональных величин гемодинамики ($q, \Delta P, P, V, F$) на сердце. Особенность модели заключается в том, что все функциональные величины гемодинамики подчиняются клиническому контролю неинвазивными методами измерений.

Метод использования математической модели в клинической практике

Математическая модель сердца в клинической практике может быть использована для решения задачи идентификации. Путем измерения функциональных величин гемодинамики (q , $\Delta P_{\text{лп}}$, $\Delta P_{\text{пп}}$, $P_{\text{ас}}$, $P_{\text{ад}}$, $V_{\text{жд}}$, $V_{\text{жс}}$, F) можно определить параметры модели - коэффициенты, входящие в уравнение ($K_{\text{л}}$, $K_{\text{п}}$, L , Π , K , $E_{\text{лж}}$), и мощность сердца (N). Учитывая размерности параметров в функциональных величинах, принятых в клинике, определение вычисляемых величин, следующих из равенств (1 – 13), удобно представить в следующем виде (табл. 1).

Таблица 1

Основные формулы идентификации

Вычисляемая величина	Формула вычисления
q - кровоток или минутный объем крови, мл/мин	$q = (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}}) F$
$K_{\text{л}}$ - насосный коэффициент левого желудочка, мл/мм рт.ст./с	$K_{\text{л}} = q / (60 \Delta P_{\text{лп}})$
$K_{\text{п}}$ - насосный коэффициент правого желудочка, мл/мм рт.ст./с	$K_{\text{п}} = q / (60 \Delta P_{\text{пп}})$
L - коэффициент функциональной недостаточности левого желудочка, мм рт.ст.с/ мл	$L_{\text{ж}} = 60 \Delta P_{\text{пп}} / q$
Π - коэффициент функциональной недостаточности правого желудочка, мм рт.ст.с/мл	$\Pi_{\text{ж}} = 60 \Delta P_{\text{пп}} / q$
K - сократимость левого желудочка, мм рт.ст.с/мл	$K = (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}}) / V_{\text{кл}}$
$E_{\text{лж}}$ - систолическая жесткость левого желудочка, мм рт.ст.с/мл	$E_{\text{лж}} = P_{\text{лж}} / (V_{\text{кл}} - V_{\text{кс}})$
$P_{\text{лж}}$ - систолическое давление левого желудочка, мм рт.ст.	$P_{\text{лж}} = P_{\text{а}} + P_{\text{лж}}$
$P_{\text{а}}$ - среднее артериальное давление, мм рт.ст.	$P_{\text{а}} = P_{\text{ад}} + (P_{\text{ас}} - P_{\text{сд}}) / 3$
$N_{\text{лж}}$ - мощность левого желудочка, Вт	$N_{\text{лж}} = 0,22 \cdot 10^{-5}$

Система количественных оценок измеряемых и вычисляемых величин полностью и непротиворечиво характеризует как локальные свойства, так и целостное функциональное состояние сердца. Для здорового человека среднего возраста в норме и в состоянии покоя система количественных оценок характеризуется следующими значениями (табл. 2).

Таблица 2

Измеряемые и вычисляемые величины

Измеряемые величины	Вычисляемые величины
$P_{ac}, P_{ad}, \Delta P_{лп}, \Delta P_{пп}, \Delta P_{лж}, V_{кд}, V_{кс}, F, P_a$	$P_{лж}, q, K_{л}, K_{п}, K, J, П, E_{лж}, N$
120, 80, 2, 1, 5, 140, 70, 70, 93	98, 4900, 40, 80, 0.5, 0.025, 0.25, 1.3, 1

В процессе наблюдений за больными, естественно, производить вычисления с помощью компьютерной техники. При этом врач вносит значения параметров совместно с определяющими состояние сердца наблюдаемых пациентов.

Анализ различных клинических ситуаций и выводы основаны на сравнении отдельных параметров, характеризующих индивидуальные особенности контролируемых больных. Данный клинико-математический подход дает основу для проведения индивидуальной диагностики и лечения.

Поступила 24.12.14

Մտքի մաթեմատիկական մոդելը ուլտրաձայնային դոպլեր-արձագանքային սրտագրի քանակական վերլուծության համար

Ա.Ս. Աբրահամյան, Հ.Հ. Հովհաննիսյան

Ջանազան կլինիկական իրադրությունների վերլուծությունը և եզրակացությունները հիմնվում են առանձին պարամետրերի համեմատության վրա և բնութագրում հսկողության տակ գտնվող հիվանդների անհատական դրսևորումները: Տվյալ կլինիկա-մաթեմատիկական մոտեցումը հիմնավորում է կատարել հիվանդների անհատական ախտորոշում և բուժում:

Mathematical model of heart for quantitative analysis of ultrasonic Doppler-echocardiography

A.S.Abrahamyan, H.H. Hovhannisyan

Analysis of different clinical situations and conclusions are based on comparason of separate parameters and characterize the condition of patients who are under the control. The suggested clinical-mathematical approach allows conducting individual diagnosis and management of patients.

Литература

1. *Абрамян А.С.* Математическая модель для исследования кровопотери и крововосполнения. Вопросы кибернетики. (Регуляция и саморегуляция вегетативных функций). М., 1977, 36, с. 128-132.
2. *Абрамян А.С.* Системная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы. (Метод. рекомендации). Ереван, 1989.
3. *Бураковский В.И., Лицук В. А., Стороженко И.Н., Мироненко В.И.* Клинико-математический подход к изучению острых расстройств кровообращения после операций на сердце. Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии. М., 1980, с. 93-120.
4. *Лицук В. А.* Общие свойства замкнутой сердечно-сосудистой системы. Киев, Препринт ИКАН УССР, 1971.
5. *Лицук В. А.* Математическая теория кровообращения. М., 1981.
6. *Мироненко В. И., Мосткова Е.В.* Математическая модель сердца, ориентированная на клинику. В кн.: Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии. М., 1980, с. 30-40.
7. *Defares J.I., Osborn I.I., Hirochi H.H.* Theoretical synthesis of the cardiovascular system. Study 1. The controlled system. Acta physiol., 1963, vol. 12, 3 p. 189-265.
8. *Rushmer R. F.* Initial ventricular impulse a proutial key to cardiac evolution. Circulation, 1964, vol. 29, p. 268-283.
9. *Sarnoff S.I., Gilmore J. P., Brocman S.H., Mitchel J.H.* Regulation of ventricular contraction by the carotid. Circ. Res., 1960, vol. 8, p. 1123-1136.
10. *Varegut V.F.* Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog. Cardiologia, 1965, vol. 47, p. 96.

УДК 612,013+577.20

Лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта настоем стевии

**С.Г. Хачатрян, А.В. Петросян, А.Х. Нагапетян,
М.А. Бабаханян, Х.О. Нагапетян, Р.А. Арутюнян**

*Стом.клиника “АрмСодент”, Стом.клиника “Армидент”
Институт проблем гидропоники им. Г.С.Давтяна НАН РА
Институт физиологии им. Л.А.Орбели НАН РА
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: пародонт, лечение, настой стевии

Воспалительно-деструктивные болезни пародонта (гингивит, пародонтит, пародонтоз), которые часто приводят к потере зубов, относятся к числу самых распространенных патологий человека [2,6,7,13,14]. В связи с этим разработка новых, эффективных методов профилактики и лечения болезней пародонта является одной из самых актуальных проблем здравоохранения, а в последние десятилетия большое внимание уделяется применению природных средств, в частности фитопрепаратов, обладающих противовоспалительными, антимикробными, антиаллергическими свойствами, способствующими регенеративным процессам [1,2,9]. За последние годы широко изучаются биологические характеристики и механизмы воздействия на человеческий организм малоизвестного и малоизученного лекарственного растения стевия (*Stevia rebaudiana Bertoni – SrB*) [4,8,12,13], а также растущего в Армении и Арцахе цикориума (*Cicorium intubus L. – Ci*) [1,3,5,9]. Предыдущими экспериментальными исследованиями Нагапетяна Х.О. и соавт. [4], а также по данным других работ [11] было показано положительное влияние SrB и Ci на различные важные физиологические функции организма как в норме, так и при стрессе [3,5].

Учитывая эффекты положительного влияния SrB на различные функциональные системы организма, в данной работе впервые проводились исследования, посвященные изучению влияния SrB на репаративные процессы воспалительного пародонта – распространенный гингивит (РГ) и пародонтит (П). Изложению полученных результатов посвящается данное сообщение, которое имеет отношение и к теме под шифром 13-1 F072, N 2779 ГКН РА.

Материал и методы

Наблюдения велись на 8 больных-добровольцах, страдающих воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта. В число этих больных вошли двое мужчин с распространенным гингивитом (гр. 1) и шесть (три женщины, трое мужчины) – с выраженным пародонтитом (гр. 2). У всех больных до назначения лечебных процедур определялось состояние некоторых стоматологических индексов (группы 1а и 2а). После определения соответствующих стоматологических индексов больные обеих групп получили 1% водный настой SrB в виде электрофореза по известной методике [2] – из отрицательного полюса с продолжительностью 10 минут, один раз в день, до 10 процедур (группы 1б и 2б). Спустя 30-45 дней после курсового лечения патологии пародонта настоем SrB у больных обеих групп проводили повторное определение соответствующих стоматологических индексов. Как до лечения, так и спустя 30-45 дней после лечения определялись следующие стоматологические индексы: для определения состояния здоровья пародонтальных тканей использовались индексы ПИ (пародонтальный индекс), ПМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный) и ГПДК (глубина поддесневых каналов), а состояния зубного налета и зубного камня – Ф-В, G-W/Di-S и G-W/Ci-S [2].

Результаты и обсуждение

Результаты лечения РГ настоем SrB показали, что этот новый и малоизученный фитопрепарат, впервые апробированный на больных с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта, результаты которых обобщены в приведенной ниже таблице, оказывает весьма положительное влияние на лечебный процесс, т.е. способствует быстрому исчезновению выраженных воспалительных процессов с отдаленными положительными результатами – через 1-1,5 мес. и позже, после лечения РГ настоем SrB.

Таблица

Динамика изменения некоторых стоматологических индексов, определяющих состояние пародонта больных с распространенным гингивитом [1] и пародонтитом [2] до лечения (а) и через 1-1,5 месяца после лечения фитонастоем SrB (б)

Гр. больных	К-во больных	ПИ (M±m)	ПМА (M±m)	ГПДК (M±m)	Ф-В (M±m)	G-W/Di-S (M±m)	G-W/Ci-S (M±m)
1 а	2	1,63±0,20	1,35±0,21	-	2,89±0,33	1,79±0,25	1,53±0,21
1 б	2	0,59±0,05	0,65±0,08	-	1,32±0,21	0,05±0,01	0,07±0,02
2 а	6	3,45±0,15	2,47±0,17	3,24±0,21	2,75±0,25	1,89±0,21	1,85±0,20
2 б	6	0,67±0,12	0,37±0,04	1,39±0,06	1,33±0,06	0,04±0,00	0,06±0,00

Так, при лечении РГ 1% настоем SrB на 3-4-й день лечения отмечалась почти полная нормализация тканей воспаленного пародонта с одновременной существенной нормализацией значений ПИ, ПМА, а также индексов, отражающих гигиеническое состояние полости рта, – Федорова-Володкиной (Ф-В), Грин-Вермиллиона (G-W/Di-S – для зубного налета и G-W/Ci-S – для зубного камня). Из таблицы видно, что положительные эффекты лечения РГ настоем SrB сохранились и спустя 1-1,5 месяца после лечения: если величина ПИ при выраженном РГ равнялась 1,63, то она сразу после лечения и через месяц оставалась ниже исходного в три раза и равнялась 0,59. Близкая картина наблюдалась и со стороны индекса ПМА – 1,35 до и 0,65 сразу и через месяц после лечения РГ настоем SrB. Данные оценки гигиенического состояния полости рта с помощью соответствующих индексов (Ф-В, G-W/Di-S и G-W/Ci-S) также свидетельствуют об эффективности лечения РГ настоем SrB.

Результаты лечения П настоем SrB показали, что этот новый фитопрепарат как при лечении РГ, так и П также оказывает весьма положительное влияние на лечебный процесс, т.е. способствует быстрому исчезновению выраженных воспалительных и деструктивных явлений в пародонте с отдаленными положительными результатами – через 1-1,5 мес. и позже, после лечения П настоем SrB.

Так, при лечении П настоем SrB на 3-4-й день лечения к концу первой недели отмечалась определенная нормализация состояния тканей воспаленного пародонта с существенной нормализацией значений ПИ, ПМА и определяющего ГПДК индексов, а также индексов Ф-В, G-W/Di-S и G-W/Ci-S.

Из таблицы видно также, что положительный эффект лечения П настоем SrB сохранялся спустя 1-1,5 месяца и более после завершения лечения: если величина ПИ при выраженном П равнялась 3,45 баллам, то она после лечения и через месяц оставалась ниже исходной в 5,14 раза и равнялась 0,67 баллам. Близкая картина наблюдалась и со стороны индекса ПМА – от 2,47 до и 0,37 балла после лечения П настоем SrB, т.е. величина этого индекса оставалась ниже от долечебного уровня на 6,67 балла. После лечения П настоем SrB и в более поздние сроки отмечались резкое уменьшение и нормализация индекса ГПДК – от 3,24 до 1,33 балла, т.е. уменьшение этого индекса в 2,33 раза. Данные оценки гигиенического состояния полости рта с помощью указанных выше индексов (Ф-В, G-W/Di-S и G-W/Ci-S) также свидетельствуют об эффективности лечения П настоем SrB. После лечения П этим настоем спустя 1-1,5 мес. величины этих индексов были нулевые.

Анализ представленных данных позволяет заключить, что применение впервые выращенного в Армении и НКР лекарственного растения SrB в стоматологии, в виде электрофоретического введения его водного настоя в пародонт, открывает новые возможности для успешного лечения

воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта (распространенный гингивит, пародонтит).

Поступила 19.06.14

Պարադոնտի բորբոքա-ապակառուցվածքային հիվանդությունների բուժումը մեդրախտի թուրմով

Ս.Գ.Խաչատրյան, Ա.Վ. Պետրոսյան, Ա.Խ.Նահապետյան,
Մ.Ա.Բաբախանյան, Խ.Հ.Նահապետյան, Ռ.Ա. Հարությունյան

Բերված տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս հանգել եզրակացության, որ Հայաստանում և Արցախում առաջին անգամ աճեցված դեղաբույս մեդրախտի (*Stevia rebaudiana Bertoni-SrB*) կիրառումը ստոմատոլոգիայում հնարավորություն է տալիս այն օգտագործել պարադոնտի մեծ տարածում գտած բորբոքա-ապակառուցվածքային հիվանդությունների (գինգիվիտ, պարադոնտիտ) բուժման և կանխարգելման համար, որպես օրգանիզմի համար բացարձակ անվտանգ լավագույն ու նոր դեղամիջոց:

Treatment of non-structural inflammatory diseases of periodontium using decoction of *Stevia*

S.G.Khachatryan, A.V.Petrosyan, A. Kh. Nahapetyan, M.A.Babakhanyan
Kh.H.Nahaprtyan, R.A. Haroutyunyan

The analysis of presented data demonstrates that application of *Stevia rebaudiana Bertoni* (SrB) medicinal plant for the first time cultivated in Armenia and Artsakh is effective in treatment and prevention of highly spread non-structural inflammatory diseases of periodontium (gingivitis, periodontitis) as an absolutely harmless medication for the organism.

Литература

1. *Թորոսյան Ա.Ա.* Հայաստանի դեղաբույսերը, «Հայաստան», Երևան, 1983:
2. *Պետրոսյան Ա.Վ.* Մատուտակի կիրառումը պարադոնտի հիվանդությունների բուժման համալիրում (փորձարար-կլինիկ. հետազոտություն), Երևան, 2003:
3. *Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Овсепян Г.Ю.* Воздействие *Cisogium intubus* L. на терморегуляторные механизмы у крыс. Мед.наука Армении НАН РА, 2014, т.LIV, 2, с.35-37.

4. Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Овсепян Г.Ю. Влияние разных доз *Stevia rebaudiana Bertoni* на температурный гомеостаз у крыс. Мед. наука Армении НАН РА, 2014, т. LIV, 1, с. 55-60.
5. Арутюнян Р.А., Нагапетян Х.О., Симонян К.В. и др. Отдельное и сочетанное влияние цикория и стевии на терморегуляторные механизмы у крыс. Мед.наука Армении НАН РА, 2014, т. LIV, 4, с. 71-76.
6. Иванов И.С. Заболевания пародонта. М., 1989.
7. Карагезян Т.А. Болезни пародонта и старение. Автореф. дис. ... докт.мед.наук, Ереван, 1997.
8. Ляховкин А.Г., Николаев А.П., Учитель В.И. Стевия – медовая трава – растение лекарственное и пищевое, СПб., 1999.
9. Мартиросян А.А. Энциклопедия лекарственных растений и секреты фитотерапии. Ереван, 2010.
10. Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Бабаханян М.А., Никогосян Т.Г. Влияние стевии (*Stevia rebaudiana Bertoni*) на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс в норме и при стрессе. Биол.ж. Армении, 2012, т. LXIV, 2, с.63-66.
11. Саркисян Р.Ш., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Вартанян В.Е., Никогосян А.Г., Бабаханян М.А., Саркисян Р.Ш. Сравнительная оценка влияния растительного препарата Стевия и омагниченной воды на физиологическое состояние крыс в процессе формирования эмоционально-звукового стресса. Мед.наука Армении НАН РА, 2012, т. LII, 3, с. 36-43.
12. Ситничук И. Ю., Стрижева Е.И.,Ефремов Ф.Ф., Первышина Г.Г. Разработка эффективных методов выделения суммы дитерпеновых гликозидов из *Stevia rebaudiana Bertoni*. Химия растительного сырья, 2002, 3, с. 73-75.
13. Татинцян В.Г., Аревшатян Г.С., Маналян А.А., Балаян Л.В. Терапевтическая стоматология. Ереван, 1997 (на арм. яз.).
14. World Health Organization. Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases (WHO Technical Report. Series N 621. Genova, World Health Organisation), 1978.

УДК 615.1

Использование телекоммуникационных каналов при имплементации фармацевтической политики

Г.Г. Данагулян, С.Г. Сбоева

*Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, кафедра организации и экономики фармации
119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Ключевые слова: горячая линия, рациональное использование лекарств, фармацевтическая опека, управление качеством фармацевтической помощи, фармацевтическая политика, телефармация

Политика государства в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) осуществляется путем достижения эффективного функционирования законов и нормативных актов, обеспечения доступности качественных и экономически обоснованных лекарственных препаратов и информации об их безопасном приеме для всех слоев населения, реализации контроля и надзора над процессом обращения лекарств, а также создания условий для адекватной профессиональной подготовки медицинских и профессиональных кадров [2, 7].

Экспертная группа Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) предложила и утвердила двенадцать ключевых положений для обеспечения рационального использования лекарств [10].

1. Наличие мультидисциплинарного национального органа, призванного контролировать употребление ЛС.
2. Использование клинических нормативов (guidelines).
3. Подготовка и внедрение национального списка эссенциальных лекарств.
4. Формирование института фармакологических и терапевтических комитетов в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).
5. Распространение метода проблемного преподавания фармако-терапии.
6. Обеспечение возможности для непрерывного (продолжающегося) медицинского образования как необходимого условия лицензирования.
7. Перманентный мониторинг и наличие обратной связи.
8. Наличие независимых источников информации о ЛС.
9. Обучение населения правилам приема ЛС.

10. Предотвращение повышения роли финансовых факторов в вопросе выбора лекарств.
11. Осуществление эффективного и обязательного регулирования.
12. Государственные усилия по обеспечению необходимого количества медицинского персонала и лекарств.

Очевидно, что фундаментальные ориентиры для обеспечения рационального использования лекарственных средств (РИЛС) придают важное значение клиническим руководствам, оценке эффективности их использования, профессиональному развитию специалистов, междисциплинарному сотрудничеству и повышению степени информированности населения о безопасном приеме ЛС.

Одним из основных условий РИЛС является их доступность для групп социального риска, ограниченных в финансовых возможностях и неспособных получить полноценную лекарственную терапию препаратами, приобретаемыми в коммерческом секторе. В большинстве стран обеспечение лекарствами этих групп осуществляется со стороны государства в виде полностью или частично покрываемых льготных программ.

Проведенные нами исследования показали, что население города Еревана зачастую не обладает достаточной информацией для безопасного приема лекарств, а также нуждается в профессиональных консультациях для минимизации расходов на лекарственную терапию [1, 3, 6].

Большинство одобренных международными экспертными организациями (ВОЗ, Международная Федерация Фармацевтов) интервенций, направленных на обеспечение РИЛС, являются монопольной прерогативой государства.

Вместе с тем, особая роль отводится действиям, напрямую влияющим на потребителей. Таковыми могут быть обучающие программы, социальная реклама, консультационные центры при медучреждениях, а также дистанционные способы передачи информации (телефонные горячие линии, интернет - проекты, социальные сети и т. д.) [4, 9, 12].

С развитием информационных технологий и распространением интернета особый интерес стали представлять работы, направленные на исследование возможности дистанционного предоставления информации о РИЛС [8, 11]. По определению Института Медицины США, дистанционное предоставление всех аспектов фармацевтической опеки посредством коммуникационных технологий обозначается термином «телефармация» [5].

Цель данного исследования – качественная и количественная оценка возможностей телефармации способствовать оптимизации государственной фармацевтической политики на основе анализа деятельности специализированной оперативной *службы* (профессиональная горячая линия).

Материал и методы

На первом этапе работ нами был сформулирован спектр проблемных тем, освещение которых при помощи профессиональных телефонных консультаций потенциально может способствовать их решению:

1. Бесплатное или льготное предоставление лекарственных средств представителям групп социального и экономического риска.
2. Минимизация расходов на лекарственную терапию.
3. Обеспечение доступности ЛС для населения.
4. Контроль и надзор над процессом обращения лекарств в аспекте незарегистрированных (НЗ) в Республике Армения ЛС.

На втором этапе исследования были сформулированы критерии для качественной и количественной оценки эффективности предоставляемых консультаций (табл.).

Таблица

Количественные и качественные характеристики оценки консультаций

Тема консультаций	Алгоритм действий службы и методы оценки			
Отказ медучреждения в предоставлении бесплатных или льготных ЛС	Ко-во обращений за консультациями	Анализ соответствия запроса списку льготных групп и ЛС и выборка запросов для последующего мониторинга	Результативность осуществления мероприятий для достижения выдачи прилагающихся льготных лекарств	Эффективность коммуникаций с ответственными государственными структурами
Минимизация расходов на лекарственную терапию	Ко-во генерических замен	Анализ рыночных предложений и ко-во консультаций по ценовой минимизации	Ко-во консультаций по статусам продуктов (БАД, ОТС)	
Обеспечение доступности ЛС	Классификация обращений для поиска дефицитных ЛС	Анализ рынка и глубина поиска	Степень удовлетворения потребителей, оценка эффективности консультаций	
Информирование населения о НЗ в Республике Армения ЛС.	Ко-во обращений для поиска НЗ ЛС	Количество консультаций о недопустимости приема НЗ ЛС	Генерические замены для предотвращения приема НЗ ЛС	

На третьем этапе реализации целей проекта была подготовлена необходимая научно-техническая и коммуникационная база для осуществления консультаций. В частности: была спроектирована автоматизированная информационная система для архивации, обновления и поиска данных на базе программы MS SQL; осуществлен сбор, ввод и обработка информации, необходимой для работы *службы* (более 75 000 страниц формата А4); произведена приоритизация информации и сформулированы принципы работы службы; достигнуты необходимые договоренности с участниками и регуляторами рынка для обмена информацией.

Результаты и обсуждение

Возможности фармацевтической горячей линии положительно влиять на процесс льготного предоставления ЛС были изучены в 2007г. В период с 01.03.2007 по 31.08.2007гг. в рамках проекта «Повышение эффективности предоставления льготных лекарств, группам социального и экономического риска», финансируемого USAID (контракт ARM-AI-Y-2007-10) были осуществлены 415 телефонных консультаций касательно возможности получения льготных лекарств. Проведенный анализ соответствия запроса списку льготных групп и ЛС показал, что в 227 случаях из 415 медучреждения безосновательно отказывали в предоставлении льготных или бесплатных лекарств. В результате осуществления телефонных консультаций со специалистами медучреждений 152 больных получили причитающиеся льготные лекарства, а в 58 случаях были оформлены заявления-жалобы в медучреждения или Министерство здравоохранения с целью выяснения причин отказов. Проведенный пост-проектный мониторинг выявил, что в 187 случаях из 227 (82,3%) удалось добиться получения льготных ЛС. Наряду с этим, было зафиксировано увеличение количества взятых под контроль со стороны Министерства здравоохранения отказов (15 во втором квартале 2007г. против 2 в первом).

Минимизация расходов населения на лекарственную терапию, являясь составляющей частью государственной фармацевтической политики, может быть достигнута различными путями. В рамках нашего исследования была изучена возможность специализированных горячих линий эффективно влиять на выбор ЛС посредством предоставления информации о возможности финансово обоснованной генерической замены, анализа оптимальных в ценовом аспекте розничных предложений, а также путем предоставления информации о статусах продуктов (ОТС, БАД и т.д.).

Ретроспективный анализ поступивших в службу в период с 2007 по 2012 гг. запросов показал, что в 12-14% случаев операторы службы

предоставляют информацию о возможностях ценовой минимизации за счет генерических замен. Наиболее востребованной является информация о генерических заменах дорогостоящих ЛС (ценовая категория > 20000 др.). По анатомо-терапевтическо-химической классификации ЛС, наиболее востребованы генерические замены препаратов группы «Противоопухолевые средства и иммуномодуляторы» и «Гормоны для системного применения (исключая половые гормоны)».

Примечательной является статистика запросов по статусу продуктов (ОТС, БАД, сильнодействующие препараты). Несмотря на то, что в общем массиве запросов прямых обращений по выявлению статуса продуктов немного (3-4% от общего количества запросов), однако нередко во время консультаций потребителями обнаруживалось, что искомый продукт относился к категории БАД и является дополнительным, неэссенциальным компонентом терапии. Так, в группе продуктов в ценовой категории > 20000 др. присутствует много БАДов (Мегаспермин, Брест комплекс, Инолтра, Индол 3 карбинол и т.д.).

Особого внимания заслуживает возможность использования телефонных консультаций для генерических замен незарегистрированных в Армении ЛС. Практическая эффективность такого подхода была обоснована на примере запросов в службу от специалистов (врачей и фармацевтических работников). Было выявлено, что 42% запросов о взаимозаменяемости ЛС касались продукции, незарегистрированной в Армении и, соответственно, не разрешенной к продаже на территории республики. В результате консультирования, специалисты были проинформированы о наличии зарегистрированных в Армении синонимов запрашиваемых лекарств [1].

В предыдущей нашей работе мы показали, что обращение в службу для поиска и нахождения ЛС в аптеках города Еревана, а также выявления цен на ЛС в розничном сегменте, является наиболее популярным запросом населения (от 40-60% от общего количества всех запросов) [3]. Некоторые результаты консультаций по ценовой минимизации представлены на рис. 1. Приведенные показатели ценовой минимизации, выраженные в процентах, вычислены по следующей формуле для каждого продукта при каждом запросе:

$$\%_{\text{range}} = (P_{\text{max}} - P_{\text{min}}) \times 100 / P_{\text{max}},$$

где $\%_{\text{range}}$ – процентный ценовой диапазон;

P_{max} – максимальная розничная цена искомого продукта;

P_{min} – минимальная розничная цена искомого продукта.

После расчета процентного ценового диапазона для всех запросов они были распределены по 4 группам. Важно отметить, что процентные ценовые запросы производились не для товаров, а для запросов. Факти-

чески, если одна и та же ассортиментная позиция запрашивалась несколько раз в различных промежутках времени, то показатель %_{range} отличался в каждом конкретном случае.

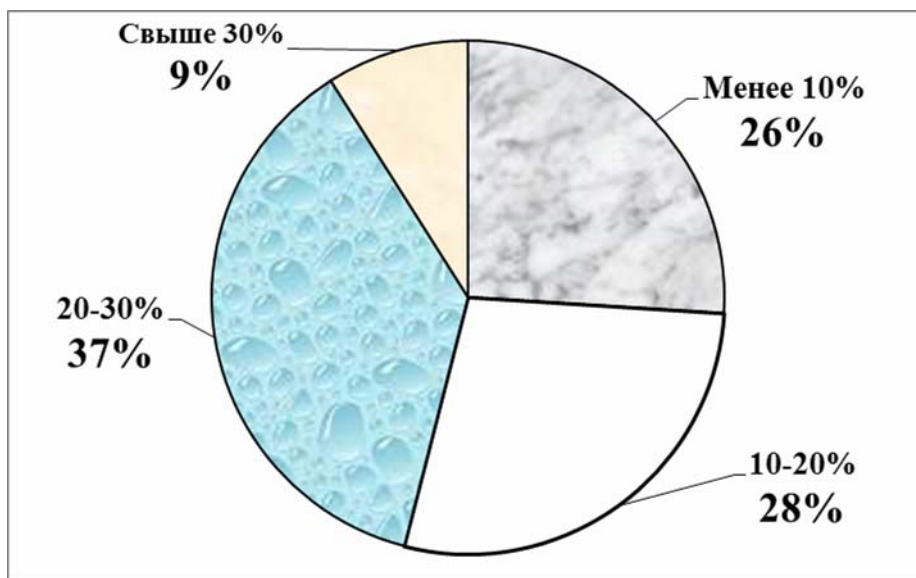


Рис. 1. Стоймостный диапазон ценовой минимизации в процентах

Приведенные данные подтверждают вывод о том, что при наличии актуальной, релевантной и перманентно обновляемой информации в большинстве случаев дистанционные консультации специалистов позволяют достичь ценовой минимизации лекарственной терапии.

Немаловажным компонентом работы фармацевтического консультационного центра является помощь в поиске труднодоступных (дефицитных) ЛС. Анализ деятельности центра показал, что пациенты испытывали проблемы с нахождением в аптеках ЛС практически всех групп. Однако некоторые группы препаратов чаще оказывались в списке дефицитных. Так, на рис. 2 показана структура дефицита, классифицированная по признаку АТХ групп ЛС. Из рисунка видно, что наиболее часто в категорию дефицитных попадали препараты групп «Пищеварительный тракт и обмен веществ» – 14,9% и «Нервная система» – 14,48%.

Поиск запрашиваемых ЛС проводился в более 50% аптек города Еревана, включая крупные сетевые аптеки. При проведении анализа к труднодоступным (дефицитным) отнесены ЛС с коэффициентом розничного заполнения ниже 0,1.

Расчет коэффициента розничного заполнения производился по формуле:

$$RR = N1 / N,$$

где RR – коэффициент розничного заполнения;

N1 – количество аптек, где имеется в наличии запрашиваемый препарат в конкретный промежуток времени;

N – общее количество аптек.

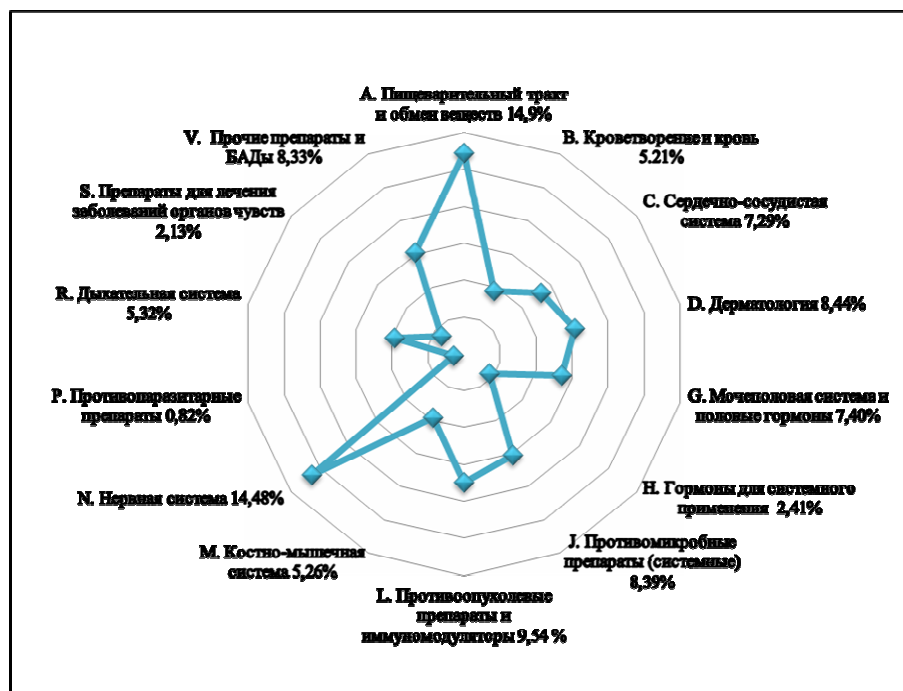


Рис. 2. Процентное соотношение дефицитных препаратов по АТХ классификации

Важно отметить, что около 30% всех запрашиваемых ЛС относились к категории труднодоступных.

В качестве индикатора мониторинга эффективности работы телефонного центра использовался показатель степени удовлетворения консультируемых, который выявлялся при помощи телефонного опроса независимым специалистом по 3-уровневой шкале (очень доволен; доволен, недоволен). Максимальная среднемесячная величина недовольных качеством предоставляемых консультаций в период 2007 – 2013 гг. не превышала 12%, в среднем составляя 7,6%.

Резюмируя следует отметить, что полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о возможности использования фармацевтических телекоммуникационных каналов для способствования имплементации государственной фармацевтической политики за счет:

1. Распространения информации о правилах и особенностях программ льготного или бесплатного распределения ЛС среди групп экономического и социального риска.
2. Активации реализации эффективных контрольных механизмов во всех звеньях, ответственных за распределение льготных ЛС.

3. Минимизации расходов на лекарственную терапию за счет пропаганды финансово обоснованных генерических замен, распространения независимой профессиональной информации об особенностях компонентов лекарственной терапии, а также сбора, анализа и распространения беспристрастной информации о розничном фармацевтическом рынке.
4. Обеспечения доступности лекарств для широких слоев населения.
5. Борьбы с оборотом контрафактной продукции путем пропаганды возможности генерической замены незарегистрированных в Республике Армения ЛС.

Поступила 06.11.14

Հեռահաղորդակցման միջոցների կիրառումը դեղագործական քաղաքականության իրականացման գործընթացում

Հ. Գ. Դանագուլյան, Ս. Գ. Մրոնա

Մասնագիտացված խորհրդատվական ծառայության (մասնագիտացված թեժ գիծ) գործունեության վերլուծության հիման վրա տրվել է հեռադեղաբանության հնարավորությունների որակական և քանակական գնահատական՝ նպաստելու պետական քաղաքականության օպտիմալացմանը:

Գիտականորեն հիմնավորված է դեղաբանական հեռահաղորդակցման ուղիների հնարավորության կիրառումը պետական դեղաբանական քաղաքականության կենսագործունեության նպաստման համար՝ շնորհիվ.

ա) պետական և առևտրային ցանցում դեղամիջոցների հասանելիության բարձրացման;

բ) օրենքով արգելված արտադրանքի մասին կանխիչ տեղեկատվության տարածման;

գ) դեղաբուժական ծախսերի նվազեցման՝ խորհրդատվության իրականացման միջոցով:

The use of telecommunication channels for implementation of pharmaceutical policy

H.G. Danagulyan, S.G. Sboeva

The facilities of telepharmacy to promote optimization of the state pharmaceutical policy based on the analysis of specialized operation service activities (professional hotline) were qualitatively and quantitatively assessed. The possibility of using pharmaceutical telecommunication channels to implement the state pharmaceutical policy by increasing the availability of medicinal products in the state and commercial sectors, dissemination of preventive information on infringing production, as well as counseling to minimize expenses for drug therapy was scientifically based.

Литература

1. *Данагулян Г.Г.* Оценка возможностей фармацевтической службы дистанционного предоставления информации о рациональном использовании лекарств медицинским и фармацевтическим специалистам. *Врач-аспирант*, 2013, 4, с. 59-67.
2. Использование основных лекарственных средств. Седьмой доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1998, с. 12-37.
3. *Сбоева С.Г., Данагулян Г.Г.* Специализированные телефонные центры информации о лекарствах. *Фармация*, 2013, 5, с. 32-34.
4. *Федина Е. А.* Теоретические и методические основы совершенствования качества фармацевтических информационно-консультационных услуг при безрецептурном отпуске. Докт. дис., М., 2007.
5. *Angaran D. M.* Telemedicine and telepharmacy: current status and future implications. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1999, v. 56, p. 1405-1426.
6. *Danagulyan H.G., Harutyunyan H.Ch., Sogoyan A.* Are the drug use information leaflets available for the population of the city of Yerevan? *Pharmprogress NGO, Department of Health and Social Affairs: Abstract of the FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Cairo, 2005, p. 101.
7. Drugs and therapeutics committees. A practical guide. World Health Organization, Department of Essential Drugs and Medicines Policy, Geneva, Switzerland in collaboration with Management Sciences for Health Center for Pharmaceutical Management, Rational Pharmaceutical Management Program, Arlington (Virginia, USA), 2003.
8. *Pickett S., Sodorff M., Lordan D.* Integrated telepharmacy network offers hope to rural hospitals dealing with critical pharmacist shortage. *Adv. Pharm.*, 2002, 1, p. 15-27.
9. *Polimeni G., Russo A., Catania M. A.* Drug Safety Information Through the Internet. "Drug Safety", 2009, v. 32, 3, p. 245-253.
10. Rational use of medicines. 12 key interventions to promote more rational use. WHO. http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/en/
11. *Wakefield D. S.* Implementation of a telepharmacy service to provide round-the-clock medication order review by pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2010, v. 67, Dec 1, p. 2052-2057.
12. World Health Organization Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines no. 5. Document WHO/EDM/2002.3. Geneva, WHO, 2002. <http://www.who.int/medicines>

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

<i>Խաչիկյան Խ.Մ., Կարապետյան Շ.Վ., Կասյան Ա.Գ., Ավագյան Է.Ա., Գևորգյան Ա.Ա.</i>	
Հղիության յուրահատուկ մաշկախտեր: Երկրորդ մաս	3
<i>Կարապետյան Մ.Ա., Աղամյան Ն.Յու.</i>	
Հիպոկապսիտիտի որպես ախտածին գործոն	15

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

<i>Խաչատրյան Տ.Ս., Թովուզյան Վ.Օ., Գևորգյան Գ.Ա.</i>	
Գալարմինի և խոլինի եթերների էֆեկտները թիրեոտրոպ և թիրեոտիդ հորմոնների բաղադրության փոփոխության վրա առնետների արյան մեջ ոդ-նուդեղի հեմիսեկցիայի և հիպոթալամուսի սուպրախիզմատիկ միջուկի քայքայման ժամանակ	25
<i>Գևորգյան Ա.Գ., Բարսեղյան Վ.Հ., Հայրապետյան Հ.Լ., Ալշուջյան Ն.Խ., Մովսեսյան Ն.Հ., Գևորգյան Գ.Ա.</i>	
Սրտամկանի ինֆարկտի առաջացումը սուր պանկրեատիտի ժամանակ երկարատև ճգնման համախտանիշի պայմաններում	36
<i>Տեր-Թադևոսյան Լ.Պ., Առաքելյան Լ.Ն., Մարգարյան Ա.Ս., Միմոնյան Ա.Ա., Չախյան Ս.Գ.</i>	
ՏՈՂ 1-ի դերը առնետների հյուսվածքներում ածխաջրա-ֆոսֆորային փոխանակության որոշ ֆերմենտների ակտիվության կարգավորման մեջ նորմայում և փորձարարական էպիլեպսիայի դեպքում	46
<i>Դանիելյան Մ.Ա., Սարգսյան Զ.Ս., Չավուշյան Ե.Ա., Սավայան Ա.Ա., Նազարյան Օ.Ա., Մելքոնյան Ն.Ն.</i>	
Սուր սթրեսի և տաուրինի պրոտեկտորային ազդեցության էլեկտրա-ֆիզիոլոգիական հետազոտությունը նշային նեյրոնների ակտիվության վրա անշարժացման սուր սթրեսից հետո	54
<i>Թորգոմյան Ա.Լ.</i>	
ՊՇՌ եղանակով ցիտոկինային ակտիվության բացահայտում հետտրավմատիկ օստեոարթրիտի ժամանակ, ինչպես նաև IL-1β-ի ազդեցությունը գենետիկորեն մոդիֆիկացված մկների մոտ	66

Կլինիկական բժշկություն

<i>Մինասյան Ա.Մ.</i>	
Սրտամկանի ձախ և աջ փորքների ռեմոդելավորման և երիկամային դիսֆունկցիայի փոխկապակցվածությունը կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների մոտ	77
<i>Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ. Յու., Հովհաննեսյան Ռ.Դ., Մուրադյան Գ.Պ., Մարգարյան Ա.Գ., Ասլանյան Հ.Յ.</i>	
Բնակչության մասնագիտական տարբեր խմբերի կանանց փաստացի սննդում միկրոնուտրիենտների պարունակության ուսումնասիրությունը և հիգիենիկ գնահատականը: Հաղորդում I. Սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածությունը	85
<i>Ավագյան Ռ.Վ., Դադրաշյան Ս.Ս.</i>	
Ուլտրաձայնային հետազոտության դերը լիմֆոմաների առաջնակի ախտորոշման գործում	95

<i>Չիչոյան Ն. Բ.</i> Արաբինային և բասորինային կամեդների մանրադիտակային վերլուծությունը	103
<i>Աբրահամյան Ա. Ս., Հովհաննիսյան Հ. Հ.</i> Սրտի մաթեմատիկական մոդելը ուլտրաձայնային դոպլեր-արձագանքային սրտագրի քանակական վերլուծության համար	108
<i>Խաչատրյան Ս. Գ., Պետրոսյան Ա. Վ., Նահապետյան Ա. Խ., Բաբախանյան Մ. Ա., Նահապետյան Խ. Հ., Հարությունյան Ռ. Ա.</i> Պարադոնտի բորբոքա-ապակառուցվածքային հիվանդությունների բուժումը մեդրախոտի թուրմով	114
<i>Դանագոյան Հ. Գ., Սրուսա Ս. Գ.</i> Հեռահաղորդակցման միջոցների կիրառումը դեղագործական քաղաքականության իրականացման գործընթացում	119

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Хачикян Х.М., Карапетян Ш.В., Касян А.Г., Авагян Э.А., Геворкян А.А.</i> Специфические дерматозы беременности. Часть II	3
<i>Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.</i> Гипокапниемия как патогенный фактор	15

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Хачатрян Т.С., Топузьян В.О., Геворкян Г. А.</i> Эффекты галармина и эфиров холина в изменении концентрации тирео-тропного и тиреоидных гормонов в крови при гемисекции спинного мозга и разрушении супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс	25
<i>Геворкян А.Г., Барсегян В.О., Айрапетян Р.Л., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Геворкян Г.А.</i> Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания	36
<i>Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Маргарян А.С., Симонян А.А., Чаилян С.Г.</i> Участие препарата SkQ1 в активности некоторых ферментов углеводно-фосфорного обмена тканей крыс в норме и при экспериментальной эпилепсии	46
<i>Даниелян М.А., Саркисян Дж.С., Чавушян Е.А., Саваян А.А., Назарян О.А., Мелконян Н.Н.</i> Электрофизиологическое исследование воздействия острого стресса и протекторного влияния таурина на активность нейронов миндалины после острого иммобилизационного стресса	54
<i>Торгомян А.Л.</i> Выявление активности цитокинов посредством ПЦР при посттравматическом остеоартрите, а также при воздействии интерлейкина-1 β у генетически модифицированных мышей	66

Клиническая медицина

<i>Минасян А.М.</i> Ремоделирование левого и правого желудочков и взаимосвязь с почечной дисфункцией у больных с кардиоренальным синдромом	77
<i>Мкртчян М.А., Коган В.Ю., Оганесян Р.Д., Мурадян Г.П., Маргарян А.Г., Асланян Г.Ц.</i> Изучение и гигиеническая оценка содержания микронутриентов в фактическом питании женщин различных профессиональных групп населения. Сообщение I. Витаминная обеспеченность суточных рационов питания	85
<i>Авакян Р.В., Дагбабян С.С.</i> Роль ультразвукового исследования в верификации первичного диагноза при лимфомах	95
<i>Чичоян Н. Б.</i> Микроскопический анализ арабиновых и басориновых камедей	103
<i>Абрамян А.С., Оганнисян А.О.</i> Математическая модель сердца для количественного анализа ультразвуковой доплер-эхокардиографии	108
<i>Хачатрян С.Г., Петросян А.В., Нагапетян А.Х., Бабаханян М.А., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А.</i> Лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта настоем стевии	114
<i>Данагулян Г.Г., Сбоева С.Г.</i> Использование телекоммуникационных каналов при имплементации фармацевтической политики	119

CONTENTS**Reviews**

<i>Khachikyan Kh.M., Karapetyan Sh.V., Kasyan A.G., Avagyan E.A., Gevorgyan A.A.</i> Specific dermatoses of pregnancy. Part II	3
<i>Karapetyan M.A., Adamyan N.Y.</i> Hypocapnia as a pathologic factor	15

Experimental and Preventive Medicine

<i>Khachatryan T. S., Topuzyan V. O., Kevorkian G. A.</i> Effects of galarmin and choline ethers in concentration change of thyroid stimulating and thyroid hormones in blood at hemisections of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus at rats	25
<i>Gevorkyan A.G., Barsegyan V.H., Hayrapetyan H.L., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Kevorkyan G.A.</i> Myocardial infarction in acute pancreatitis following crush syndrome	36
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Margaryan A.S., Simonyan A.A., Chailyan S.G.</i> The regulatory role of SkQ1 in the activity of some enzymes of carbohydrate-phosphorus metabolism in norm and in experimental epilepsy	46

<i>Danelyan M.A., Sarkissian J.S., Chavushyan E.A., Savayan A.A., Nazaryan O.A., Melkonyan N.N.</i>	
Electrophysiological study of acute stress action and taurine protective influence on the amygdale neurons activity after acute immobilization stress	54
<i>Torgomyan A.L.</i>	
PCR study of cytokine activity during post-traumatic osteoarthritis, as well as interleukin-1 β effects in genetically modified mice	66
Clinical Medicine	
<i>Minasyan A. M.</i>	
The left and right ventricular remodeling and renal dysfunction relationship in patients with cardiorenal syndrome	77
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V.Yu., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Aslanyan H.Ts.</i>	
Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the actual ration of women among various professional groups of the population. Report I. Provision by vitamins through daily diets	85
<i>Avagyan R.V., Daghbashyan S.S.</i>	
The role of ultrasonography in verification of primary diagnosis in lymphomas ..	95
<i>Chichoyan N. B.</i>	
The microscopic analysis of arabic and bassorin gums	103
<i>Abrahamyan A.S., Hovhannisyan H.H.</i>	
Mathematical model of heart for quantitative analysis of ultrasonic Doppler-echocardiography	108
<i>Khachatryan S.G., Petrosyan A.V., Nahapetyan A. Kh., Babakhanyan M.A. Nahaprtyan Kh.H., Haroutyunyan R.A.</i>	
Treatment of non-structural inflammatory diseases of periodontium using decoction of <i>Stevia</i>	114
<i>Danagulyan H.G., Sboeva S.G.</i>	
The use of telecommunication channels for implementation of pharamceutical policy	119

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

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

Design of the articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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