

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. Մտամբուլցյան

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ռ.Ա. Աբրահամյան, Գ.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.Ս. Մկրտչյան, Ս.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. Barsegryan, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrтчian, 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.

Паратиреоидный гормон: его значение для сердечно-сосудистой системы

**С.Г. Адамян, А.Л. Торгомян, К.Р. Арутюнян,
А.С.Тер-Маркосян**

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

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, сердце, кальций

Паратиреоидный гормон (ПТГ) – белковый гормон, секретируемый паращитовидными железами в ответ на низкую концентрацию ионизированного кальция в крови и внеклеточной жидкости. Его основным действием является поддержание гомеостаза кальция в организме, что осуществляется через органы-мишени. Содержащийся в крови ПТГ способствует входу кальция во внеклеточную жидкость тремя путями: повышением абсорбции в желудочно-кишечном тракте, повышением почечной реабсорбции, усилением резорбции и деминерализации костей. У большинства людей имеются четыре паращитовидные железы, каждая из которых меньше 5 мм в диаметре и весит 15-75 мг [16]. На клетках паращитовидных желез имеются рецепторы кальция, сопряженные с G-белками [31].

Секреция ПТГ паращитовидными железами активируется в условиях снижения уровня ионизированного кальция в крови по механизму обратной связи. Скорость секреции ПТГ прежде всего зависит от концентрации Ca^{2+} в сыворотке. Даже незначительное снижение концентрации кальция быстро стимулирует секрецию ПТГ. На секрецию влияют также изменения концентрации магния в крови и изменения запасов магния в тканях: повышение концентрации Mg^{2+} подавляет секрецию ПТГ. Другими стимуляторами синтеза ПТГ являются: магний, гистамин, кортизол, дофамин, секретин.

Молекула ПТГ синтезируется как часть большой молекулы-предшественника, состоящей из 115 аминокислот, пре-,пропаратиреоидного гормона, последняя расщепляется с образованием меньшей молекулы – пропаратиреоидного гормона, состоящей из 90 аминокислот. Пропаратиреоидный гормон снова ферментативно расщепляется с образованием активной молекулы ПТГ, состоящей из 84 аминокислот. Циркулирующий в крови ПТГ имеет период полураспада около 10 мин и в периферических

тканях расщепляется на более мелкие фрагменты. Только интактная молекула ПТГ и, возможно, его некоторые фрагменты с концевой аминокислотой являются активными [22]. Эндогенный человеческий ПТГ является пептидом, состоящим из 84 аминокислот (РТН 1-84), который вместе с активным 1-34 фрагментом (терипаратид) обладает рядом эффектов. Основным воздействием ПТГ на костную ткань является активация остеокластов и резорбция ими костного матрикса (остеокластическая костная резорбция), а также стимуляция остеобластов/остеоцитов (остеоцитарный остеолитизис). ПТГ может как стимулировать, так и замедлять синтез коллагена и костного матрикса [28, 39]. При этом повышается реабсорбция кальция в почечных канальцах, что ведет к уменьшению его экскреции с мочой и повышению концентрации кальция в крови. Уменьшается также реабсорбция фосфата в почечных канальцах, что сопровождается повышением его экскреции с мочой и снижением содержания фосфата в плазме. Концентрация внеклеточного кальция при этом возрастает также за счет усиления его всасывания в кишечнике. Абсорбция кальция в желудочно-кишечном тракте опосредуется влиянием активной формы витамина Д, что происходит через стимуляцию 1-гидроксирования 25-гидрокси-витамина Д. Активируются также обменные процессы в костях путем стимуляции остеобластов, функционирующих сопряженно с остеокластами. Повышение активности остеокластов делает кальций костей доступным для обмена с внеклеточным кальцием [17, 21].

Выделение ПТГ парашитовидными железами и его влияние на почечную регуляцию баланса кальция и фосфата и деминерализацию костей сказываются практически немедленно, а эффект ПТГ на метаболизм витамина Д и опосредованные последним влияния на абсорбцию кальция проявляются через больший промежуток времени. Короткий период полураспада ПТГ приводит к тому, что в условиях достигнутой нормокальциемии эффекты гормона, направленные на повышение содержания кальция, быстро устраняются [7].

Паратиреоидный гормон состоит из группы структурно родственных факторов, которые, регулируя обмен кальция, воздействуют на многочисленные органы-системы, т.е. сердце, молочные железы, иммунную систему и т.д. [25].

У млекопитающих ПТГ включает также ПТГ-родственный пептид (ПТГ-рП) и тубероинфундибулярный пептид 39 (tuberoinfundibular TИP39), также известный как ПТГ 2. Синтез данных пептидов кодируется отдельными генами, а белки отличаются последовательностью N-концевых аминокислот, участвующих в процессах связывания с рецептором и последующей их активации [8]. Вся биологическая активность принадлежит N-концевой трети молекулы ПТГ 1-34 фрагмент полностью активен. Область 25-34 ответственна, в первую очередь, за связывание с рецептором [9].

Гормон разных видов животных незначительно отличается по последовательности аминокислотных остатков. N-концевые фрагменты 1-34 и даже 1-29 обладают значительной биологической активностью нативной молекулы гормона, хотя и несколько менее выраженной. Вместе с тем 2-34 фрагмент уже данной активностью не обладает вообще. По-видимому, N-концевой аланин важен для функции актона, 2-29 последовательность – для адресной функции, а 29-84 фрагмент является вспомогательным [23].

У млекопитающих были выявлены 2 рецептора, связывающихся с различными лигандами ПТГ, которые обозначаются ПТГ1R и ПТГ2R соответственно. Связывание данных рецепторов вызывает активацию различных внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе активацию протеинкиназы A (PKA) и накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [20, 24, 46] и фосфолипазы C, что приводит к активации протеинкиназы C и высвобождению внутриклеточного Ca^{2+} [19, 21]. Механизм действия ПТГ подобен таковому у многих других пептидных гормонов. Он опосредован активацией аденилатциклазной системы клеточной мембраны, что приводит к образованию внутри клетки цАМФ. Этот вторичный переносчик реализует биологический эффект гормона на клеточном уровне в почках и костях [1, 36].

Нарушения синтеза ПТГ приводят к изменению кальциевого обмена в организме. Ионы кальция важны для многих процессов, в частности для нервно-мышечного возбуждения и мышечного сокращения и, в особенности, для сократимости и возбудимости сердечной мышцы.

Согласно статистике, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения для большинства стран мира, в том числе и для Армении. Экспертами Всемирной Организации Здравоохранения прогнозируется дальнейший рост ССЗ и смертности, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни как в развитых, так и развивающихся странах. Действительно, сегодня ССЗ представляют собой одну из самых серьезных проблем для мировой медицины. Они являются наиболее частой причиной госпитализации и потери трудоспособности населения, при этом около 40% людей умирают в активном трудоспособном возрасте. К сожалению, столь высокая заболеваемость сердечно-сосудистой системы, и, в особенности, ишемической болезнью сердца, наблюдается и в остальных странах [35]. Таким образом, своевременное выявление факторов риска может помочь предотвратить развитие данной патологии и связанных с ней осложнений. Потенциальные модифицируемые факторы риска для ССЗ включают изменения минерального метаболизма [18, 21, 30, 44]. Так, например, гормон паращитовидных желез (ПТГ) непосредственно воздействует на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов [8, 9], стимулируя их гипертрофию [37], или же на увеличение постнагрузки

[6, 27, 40]. Кроме этого, дефицит 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) также может способствовать развитию ССЗ посредством стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [24] по механизму отрицательной обратной связи или же активацией провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса [4], дисфункцией эндотелия [8] и индукцией гипертрофии сердца [17].

Так, Bansal et al. исследовали связь между концентрациями ПТГ и витамином D (25(OH)D) в сыворотке крови и риском развития сердечной недостаточности (СН). Согласно этим исследованиям, при повышении концентрации ПТГ в сыворотке крови имело место увеличение массы левого желудочка с увеличением риска СН. При этом изменение содержания витамина D не ассоциировалось с гипертрофией левого желудочка [5].

Исследования корреляции между уровнем ПТГ и уровнем натрий-уретического пептида у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), проведенные Zhang et al. в 2014г., позволили выявить, что у 36% исследуемых пациентов уровень ПТГ был повышен в сыворотке крови. Это позволяет рассматривать ПТГ как новый биомаркер, который может предоставить дополнительную информацию для своевременной диагностики и прогноза ХСН [43]. Gruson et al. также отмечают важность своевременного выявления повышенного уровня ПТГ, как с целью предупреждения развития сердечной патологии, так и для подбора более целесообразного лечения, поскольку у больных с СН часто отмечается вторичный гиперпаратиреоз [15]. В исследованиях Potthoff et al. с использованием агонистов и антагонистов ПТГ рецепторов, были выявлены принципиальные различия между ПТГ1 и ПТГ2 рецепторами. Так, активация ПТГ1-рецепторов приводит к увеличению выброса норадреналина в предсердиях и корковом веществе почек, что способствует повышению активности симпатической нервной системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и смерти в результате поражения сердечно-сосудистой системы [33].

Согласно исследованиям прогностического значения уровня ПТГ в сыворотке крови при декомпенсированной СН, низкий уровень гормона сочетается с высокой смертностью вне зависимости от состояния почек [30]. Изучения связи уровня ПТГ с коронарной болезнью сердца с учетом других факторов риска (возраст, пол, уровень холестерина, гликозилированного гемоглобина, артериального давления, с учетом наличия диабета, курения и индекса массы тела), были проведены Zhao F.L. et al. При этом было выявлено, что уровень ПТГ в плазме крови имеет важное значение в патогенезе ХСН [44, 45]. Однако аналогичные исследования уровня ПТГ с учетом содержания витамина D не подтвердили вышеуказанную гипотезу [13]. Согласно проведенному мета-анализу, выявленная связь была статистически достоверной, однако весьма слабой [12]. Исследования уровня

ПТГ у пожилых мужчин, его связь с риском развития СН при нормальном уровне витамина D позволили выявить, что повышенный уровень ПТГ при отсутствии увеличения 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) сочетается с повышением риска развития СН [42]. Кроме того, повышенный уровень ПТГ также сочетается с увеличением риска гипертензии при атеросклерозе [6]. Были также выделены и исследованы ПТГ рецепторы: ПТГ 1Р и ПТГ 3Р при эмбриональном развитии и в сформированных тканях [14, 26]. Отчетливое выявление данных рецепторов с соответствующими лигандами позволяет предположить, что они приобретают присущую им специфическую функцию уже при эмбриональном развитии, т.е. информация заложена в геноме. ПТГ 2Р и активирующий их лиганд ТР39 отсутствуют в геноме птиц, однако выявляются у млекопитающих [31, 32].

Был проведен ряд исследований, посвященных изучению регуляции ПТГ РААС, благодаря которым было выявлено, что ангиотензин II непосредственно стимулирует секрецию ПТГ в течение короткого времени, в то время как альдостерон обладает более длительным стимулирующим воздействием. Повышение ПТГ в сочетании с недостаточностью витамина D ассоциируется с поражениями сердечно-сосудистой системы, что объясняется также активацией РААС [25].

Fischer E et al. с помощью ANOVA теста выявили прямую зависимость между уровнем альдостерона, ренина и ПТГ в плазме крови [11]. Накопленные данные свидетельствуют о непосредственной связи содержания ПТГ и альдостерона с повышением риска ССЗ, а также с метаболическими нарушениями и костными патологиями. ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, повышая концентрацию кальция в клетках клубочковой зоны надпочечников в результате непосредственной активации соответствующих ПТГ/ПТГ-рП рецепторов, а также опосредованно, посредством стимуляции ангиотензина II. Это объясняет тот факт, что после паратиреоидэктомии наблюдается снижение уровня альдостерона в крови, сочетающееся с улучшением сердечно-сосудистых показателей [38]. Эффекты альдостерона надлежащим образом проявляются при таких состояниях, как ХСН, избыток диетического потребления соли и первичный гиперальдостеронизм. Повышение уровня ПТГ является результатом активации минералокортикоидных рецепторов, что приводит к кальциурии и магниурии, в результате чего развивается гипокальциемия и гипомagneмия. Исходом является вторичный гиперпаратиреоз, который вызывает фиброз миокарда и нарушение метаболизма костной ткани. Кроме того, альдостерон обладает непосредственным воздействием на парациитовидные клетки, посредством связывания с минералокортикоидными рецепторами. Данное патологическое кольцо прерывается блокадой минералокортикоидных рецепторов или адреналэктомией [38].

Вторичный гиперпаратиреоз также ассоциируется с прогрессирующей СН: сердечная мышца теряет специфичную нагнетательную

функцию, а в организме задерживаются излишки воды и солей, что в свою очередь связано с активацией РААС. Вследствие этого в тканях развивается оксидативный стресс, приводящий к поражению мягких тканей и костей. При этом вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся при сердечно-сосудистой недостаточности, может быть как результатом активации РААС, гиперальдостеронизма, так и назначения данным больным петлевых диуретиков и снижения уровня кальцитриола. Все вместе в итоге приводит к выведению кальция из организма [2].

ПТГ-рП синтезируется в сосудистых гладкомышечных клетках и, как доказано, обладает сосудорасширяющим эффектом посредством активации ПТГ/ПТГ-рП рецепторов I типа. Исследования местного воздействия ПТГ-рП были осуществлены на генетически модифицированных мышцах с избыточным содержанием ПТГ/ПТГ-рП рецепторов в гладких мышцах. При этом введение ПТГ-рП-(1-34)NH₂ экспериментальным животным приводило к значительному снижению кровяного давления и общей сосудистой резистентности, по сравнению с контрольными животными. Дважды генетически модифицированные мыши, обладающие высокой экспрессией как ПТГ-рП, так и рецепторов, погибали к 9-му дню внутриутробного развития, с дефектами развивающегося сердца. Данный факт позволяет заключить, что ПТГ-рП играет важную роль при развитии сердечно-сосудистой системы, а понижение кровяного давления является результатом активации рецептора через эндогенный лиганд [34].

ПТГ-рП был идентифицирован так же, как фактор, ответственный за гиперкальциемию, развивающуюся при злокачественных новообразованиях. С того момента, как клонирование ДНК стало практически осуществимым, было выявлено, что ПТГ-рП является прогормоном, который посттрансляционно расщепляется с образованием целого семейства пептидов. Благодаря гомологичному строению аминотерминальной части белка ПТГ родственного пептида с нативной молекулой ПТГ, они способны связываться и активировать общие ПТГ/ПТГ-рП рецепторы. Так было показано, что ПТГ-рП является обычным продуктом многих фетальных и взрослых тканей, где он образуется с последующей аутокринной/паракринной регуляцией органогенеза [23]. ПТГ-рП и ПТГ/ПТГ-рП рецепторы, по-видимому, экспрессированы одновременно во многих тканях, однако их роль в различных системах еще недостаточно изучена. Анализ проведенных данных литературы, на первый взгляд, указывает на ПТГ как непосредственного фактора, инициирующего процессы развития ССЗ. Однако, учитывая их определенную противоречивость, можно предположить, что повышение в крови ПТГ при СН может быть результатом компенсаторно-адаптационной реакции, поддерживающей функцию сердца.

Нашими предыдущими исследованиями, проведенными совместно с сотрудниками Каролинского института [3], было показано, что у

пациентов, страдающих СН, уровень ПТГ и ПТГ-рП в крови повышен. Была выявлена зависимость повышения уровня кальцийрегулирующих факторов от степени тяжести СН. На основании анализа полученных результатов и при сопоставлении их с литературными [10, 29] было сделано предположение о ПТГ и ПТГ-рП как факторах, поддерживающих функцию сердца при СН.

Таким образом, несмотря на наличие большого числа научных работ, посвященных изучению взаимодействия альдостерона и паратгормона, повреждение потенциальных органов-мишеней еще недостаточно исследовано. Дальнейшие работы необходимы с целью обнаружения новых диагностических и терапевтических подходов к решению данной патофизиологической проблемы.

Поступила 24.02.15

Պարաթիրոիդ հորմոն. նրա նշանակությունը սիրտանոթային համակարգի համար

**Ս.Հ. Ադամյան, Ա.Լ. Թորգոմյան, Բ.Ռ. Հարությունյան,
Ա.Ս.Տեր-Մարկոսյան**

Համաձայն վերջին հետազոտությունների՝ պարաթիրոիդ հորմոնի ավելցուկը զուգակցվում է սիրտանոթային հիվանդությունների ռիսկի աճի հետ, սակայն գոյություն ունեցող ուսումնասիրությունները սահմանափակ են: Տվյալ աշխատանքում քննարկվում են պարաթիրոիդ հորմոնի ազդեցության մեխանիզմները, ինչպես նաև այն տվյալները, որոնք վկայում են պարաթիրոիդ հորմոնի քանակի բարձրացման մասին սրտային անբավարարության դեպքում:

Parathyroid hormone: its significance for cardiovascular system

S.H. Adamyan, A.L. Torgomyan, K.R. Harutunyan, A.S.Ter-Markosyan

According to the recent researches the parathyroid hormone excess is associated with increased cardiovascular disease risk, though the number of existed studies is limited. In this review we discuss the parathyroid hormone mechanisms of action and the evidence that high level of parathyroid hormone is associated with advanced heart failure.

Литература

1. *Abou-Samra A.B., Jueppner H., Westerberg D., Potts J.T. Jr., Segre G.V.* Parathyroid hormone causes translocation of protein kinase-C from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology*, 1989; 124(3):1107–1113.
2. *Altay H., Colkesen Y.* Parathyroid hormone and heart failure: novel biomarker strategy. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2013; 13(1):100–4.
3. *Arakelyan K.P., Sahakyan Y.A., Hayrapetyan L.R., Khudaverdyan D.N., Mkrtchyan S., Engelman- Sundberg M., Ter-Markosyan A.S.* Calcium- regulating peptide hormones and blood electrolytic balance in chronic heart failure. *J.Regulatory peptides*, 2007;142 (3): 95-100
4. *Assalin H.B., Rafacho B.P., dos Santos P.P. et al.* Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ. Heart Fail.*, 2013; 6:809–816.
5. *Bansal N., Zelnick L., Robinson-Cohen C. et al.* Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin d concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014;3(6).
6. *Bosworth C., Sachs M.C., Duprez D. et al.* Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2013;79:429–436.
7. *Brown J.M., Vaidya A.* Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2014;21(3):193-201.
8. *Caprio M., Mammi C., Rosano G.M.* Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.*, 2012;8:4–5.
9. *Clark M.S., Thorne M.A., Vieira F.A. et al.* Insights into shell deposition in the Antarctic bivalve *Laternula elliptica*: gene discovery in the mantle transcriptome using 454 pyrosequencing. *BMC Genomics*, 2010, 11:362.
10. *Feola M., Crass III M.F.* Parathyroid hormone reduces acute ischemic injury of the myocardium. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 1986: 163: 523-530.
11. *Fischer E., Hannemann A., Rettig R. et al.* A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014;99(3):965-71.
12. *Folsom A.R., Alonso A., Misialek J.R. et al.* Parathyroid hormone concentration and risk of cardiovascular diseases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am. Heart J.*, 2014;168(3):296-302.
13. *Gardella T.J., Jüppner H.* Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2001, 12(5):210–217.
14. *Gensure R.C., Ponugoti B., Gunes Y et al.* Identification and characterization of two parathyroid hormone-like molecules in zebrafish. *Endocrinology*, 2004, 145(4):1634–1639.
15. *Gruson D., Buglioni A., Burnett J.C. Jr.* PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin. Chim. Acta.*, 2014, 10;433:290-6.
16. *Guerreiro P.M., Renfro J.L., Power D.M., Canario A.V.M.* The parathyroid hormone family of peptides: structure, tissue distribution, regulation, and potential functional roles in calcium and phosphate balance in fish. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2007, 292(2):R679–R696.
17. *Gupta G.K., Agrawal T., DelCore M.G., Mohiuddin S.M., Agrawal D.K.* Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp. Mol. Pathol.*, 2012;93:82–90.
18. *Hagstrom E., Hellman P., Larsson T.E. et al.* Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009;119:2765–2771.
19. *Harmar A.J.* Family-B G-protein-coupled receptors. *Genome Biol.*, 2001, 2(12). REVIEWS3013.
20. *Jüppner H., Abou-Samra A.B., Freeman M. et al.* A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*, 1991, 254(5034):1024–1026.

21. Kestenbaum B., Katz R., de Boer I. et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011;58:1433–1441.
22. Keutmann H.T., Sauer M.M., Hendy G.N., O'Riordan L.H., Potts J.T. Jr. Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry*, 1978, 17(26):5723–5729.
23. Lanske B., Kronenberg H.M. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and parathyroid hormone (PTH)/PTHrP receptor. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 1998;8(3-4):297–320.
24. Li T.F., Dong Y., Ionescu A.M. et al. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) inhibits Runx2 expression through the PKA signaling pathway. *Exp. Cell Res.*, 2004, 299(1):128–136.
25. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M. et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2004;89–90:387–392.
26. Liu Y., Ibrahim A.S., Tay B.H. et al. Parathyroid hormone gene family in a cartilaginous fish, the elephant shark (*Callorhynchus milii*). *J. Bone Miner. Res.*, 2010, 25(12):2613–2623.
27. Mateus-Hamdan L., Beauchet O., Bouvard B. et al. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly patients to hypertension. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 2013;13:783–791.
28. Moseley J.M., Kubota M., Diefenbach-Jagger H. et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, 84(14):5048–5052.
29. Ogino K., Ogura K., Kinugasa Y., Furuse Y., Uchida K. et al. Parathyroid hormone-related protein is produced in myocardium and increased in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, p.4722–4727.
30. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2011; 305:1119–1127.
31. Pinheiro P.L., Cardoso J.C., Gomes A.S. et al. Gene structure, transcripts and calciotropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol. Biol.*, 2010, 10(1):373.
32. Pinheiro P.L., Cardoso J.C., Power D.M., Canário A.V. Functional characterization and evolution of PTH/PTHrP receptors: insights from the chicken. *BMC Evol. Biol.*, 2012, 110, p. 1–15.
33. Potthoff S.A., Janus A., Hoch H. et al. PTH-receptors regulate norepinephrine release in human heart and kidney. *Regul. Pept.*, 2011; 171:35–42.
34. Qian J., Lorenz J.N., Maeda S., Sutliff R.L. et al. Reduced blood pressure and increased sensitivity of the vasculature to parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in transgenic mice overexpressing the PTH/PTHrP receptor in vascular smooth muscle. *Endocrinology*, 1999; 140(4):1826–33.
35. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012; 125: e2–e220.
36. Rubin D.A., Jüppner H. Zebrafish express the common parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor (PTH1R) and a novel receptor (PTH3R) that is preferentially activated by mammalian and fugu fish parathyroid hormone-related peptide. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274(40), p. 28185–90.
37. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.*, 2003;24:2054–2060.
38. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B. et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*, 2014; 63(1):20–31.
39. Usdin T.B., Wang T., Hoare S.R., Mezey E., Palkovits M. New members of the parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor family: the parathyroid hormone 2 receptor and tuberoinfundibular peptide of 39 residues. *Front Neuroendocrinol.*, 2000, 21(4):349–383.

40. *van Ballegooijen A.J., Kestenbaum B. et al.* Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63:1214–1222.
41. *van Ballegooijen A.J., Reinders I., Visser M., Brouwer I.A.* Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am. Heart. J.*, 2013;165:655–664.
42. *Wannamethee S.G., Welsh P., Papacosta O. et al.* Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ. Heart Fail.*, 2014; 7(5):732-9.
43. *Zhang S., Hu Y., Zhou L., Chen X. et al.* Correlations between serum intact parathyroid hormone (PTH) and N-terminal-probrain natriuretic peptide levels in elderly patients with chronic heart failure (CHF). *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2014 274(40):28185–28190.
44. *Zhao F.L., Zhang Y.Z., Tai G.X. et al.* Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2014;18(10):670-4.
45. *Zhao G., Ford E.S., Li C., Croft J.B.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and allcause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J. Hypertens.*, 2012; 30:284–289.
46. *Zuscik M.J., O'Keefe R.J., Gunter T.E. et al.* Parathyroid hormone-related peptide regulation of chick tibial growth plate chondrocyte maturation requires protein kinase A. *J. Orthop. Res.*, 2002, 20(5):1079–1090.

УДК 618.3:618.14-006.36-089

Миома матки во время беременности: современные аспекты этиологии, патогенеза, осложнений, хирургической тактики

Н.Б. Шахвердян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра акушерства и гинекологии N1
0025, Ереван, ул. Абовяна, 58*

Ключевые слова: миома матки, беременность, этиология, патогенез, осложнения, тактика ведения

Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки основаны на представлениях о научных фактах из области цитогенетики, молекулярной генетики, эндокринологии, иммунологии, сферы межклеточного взаимодействия. В 40-50% случаев миом при кариотипическом анализе у пациентов обнаруживаются различные хромосомные аномалии. Известна важная роль половых гормонов, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в развитии миомы матки. Считается, что основная роль в возникновении и росте миомы принадлежит синергическому влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста и иммунореактивного инсулина. С другой стороны, многочисленные клинко-лабораторные исследования указывают на усиление митотической активности миометрия под воздействием прогестинов [9].

В рассматриваемом аспекте необходимо отметить, что проблема участия внешних факторов в этиологии миомы матки остается малоизученной. Экологический фактор усиливает действие других факторов риска, которые могут быть у отдельного индивидуума. Согласно данным ВОЗ, состояние здоровья определяется на 50% образом жизни, а на среду обитания приходится 20%. Общепризнанно влияние антропогенных факторов на рост и развитие доброкачественных опухолей, в частности миомы матки [6].

Страны существенно различаются по уровню урбанизации. Жители городов, составляя 64,1% населения Армении, в большей степени подвержены влиянию антропогенных факторов [14].

Если раньше миому матки относили к заболеваниям, встречающимся преимущественно у женщин в конце третьего – начале четвертого десятилетия жизни, то в настоящий момент миома матки все чаще диагностируется у молодых женщин. При этом в последнее время в

обществе появилась четкая тенденция откладывать время деторождения на более поздний срок. Сейчас считается вполне обычным планировать рождение первого ребенка в 30-35 лет [3].

Поскольку у большинства женщин, имеющих миому матки, фертильность сохранена, а у тех, у кого она нарушена, успешно корректируется, то абсолютное число женщин, имеющих беременность при миоме матки, постоянно возрастает. Наступление беременности у женщин с миомой матки является побудительным мотивом для отнесения данных пациенток в группу высокого риска по возникновению разного рода осложнений, угрожающих здоровью, а нередко и жизни, как плода, так и матери [1].

Данные литературы о характере течения беременности и родов у больных с миомой матки разнообразны и противоречивы. Ряд исследователей считают, что у большинства больных с миомой матки беременность и роды протекают бессимптомно, без каких-либо осложнений. Миома матки редко вызывает бесплодие и самопроизвольный аборт на ранних сроках гестации. Другие, наоборот, приводят факты серьезных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода: неправильное положение плода, препятствие продвижению плода по родовым путям, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение в послеродовом периоде. Отсутствие единых четких взглядов, рекомендаций по ведению беременных с миомой матки обуславливает большую практическую важность изучения этой проблемы [8, 17].

Проблема определения тактики ведения беременных с миомой матки за последние годы приобретает все большую актуальность. Прежде всего это обусловлено сохраняющейся тенденцией к увеличению числа беременных в возрастной категории 30-40 лет и, как следствие, распространенностью миомы матки у беременных. По данным литературы, сочетание миомы матки и беременности встречается у 0,5-4% женщин, из них миомэктомия во время беременности выполняется у каждой 100-й пациентки [4].

По мнению других авторов, частота обнаружения миомы матки у беременных в настоящее время гораздо выше, что объясняется как увеличением частоты миомы, так и расширением возможностей ее обнаружения [8, 23].

Количественные характеристики осложнений гестации и родов у беременных с миомой матки, по данным некоторых исследователей, внушают серьезные опасения. Так, беременность и роды у женщин с миомой матки, отнесенных к группе высокого риска, сопровождаются осложнениями в 3 раза чаще, чем у здоровых беременных (угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ФПН), задержка внутриутробного развития плода), что повышает частоту

абдоминального родоразрешения в 7 раз, преждевременных родов в 3,1 раза [12].

При сочетании беременности с миомой матки высока частота таких гестационных осложнений, как: угроза прерывания беременности (в 60,8%); анемия (в 30,9%); ФПН (в 14,9%). Самопроизвольные роды у рожениц с миомой матки осложняются преждевременным излитием околоплодных вод (37,6%); слабостью родовой деятельности (4,3%); плотным прикреплением плаценты и дефектом последа (8,5%). Кесарево сечение у беременных с миомой матки сопровождается расширением объема операции в 68,7% случаев, в том числе удалением матки в 27,0% [5].

Беременность протекала с осложнениями у всех женщин с миомой матки больших размеров – в 100% случаев. Течение беременности у женщин с миомой матки больших размеров сопровождалось: угрозой прерывания – в 83,3% случаев, фетоплацентарной недостаточностью – в 46,3%, синдромом задержки внутриутробного развития плода – в 14,8%, хронической внутриутробной гипоксией плода – в 18,5% и протекало на фоне наличия инфекции в 51,28% случаев с преимущественным выявлением (28,6%) микoureapлазмы [7].

Характер возникающих осложнений зависит, главным образом, от расположения узлов, их размеров и функционального состояния эндометрия и миометрия. Частота угрозы прерывания беременности при миоме матки составляет 25-33%. Тактика ведения родов зависит от размера, локализации и дегенерации узлов миомы [1].

К наиболее неблагоприятной локализации миомы, обуславливающей бесплодие или невынашивание беременности, относится интерстициальное расположение крупных узлов (более 8-10 см) с центрипетальным ростом. При данной локализации узла миомы возможно самопроизвольное наступление беременности. Учитывая наблюдаемый у этих женщин отягощенный репродуктивный анамнез (длительное бесплодие, невынашивание, поздний репродуктивный возраст), возникшая беременность всегда является очень желанной. К сожалению, в большинстве случаев беременность протекает с частыми осложнениями: наблюдается угроза ее прерывания на разных этапах развития, нарушается процесс имплантации и плацентации с развитием ФПН, хронической внутриутробной гипоксией и синдромом задержки роста плода. Эти беременные составляют группу высокого риска по перинатальной патологии [2].

На основании анализа комплексного клинического, морфологического и иммуногистохимического исследования доказано значение выделения двух основных вариантов развития миомы матки (простой и пролиферирующей). При простой миоме опухоль долгое время имеет стабильные размеры, растет медленно, протекает бессимптомно. Пролиферирующий вариант развития характеризуется быстрым ростом, множественной

локализацией, частым сочетанием с гиперпластическими процессами эндометрия. Было выявлено больше осложнений при наличии пролиферирующей формы миомы [8].

В то же время на основании исследования содержания эстрадиола и прогестерона в плазме крови и чувствительности тканей миоматозных узлов к ним было выявлено, что во время и вне гестации миома матки может быть эстроген- и прогестеронзависимой, причем наличие прогестеронзависимой опухоли миометрия, по-видимому, несовместимо с пролонгированием беременности [13].

У пациенток с миомой матки больших размеров беременность протекает на фоне повышенного содержания прогестерона во II триместре, что обеспечивает понижение чувствительности миометрия к окситоцину – «эффект поддержания беременности». У женщин с миомой матки больших размеров при наличии инфекции и без нее установлено снижение уровня прогестерона в периферической крови в III триместре беременности до значений, достоверно не отличающихся от показателей в группе контроля. При этом течение беременности у женщин с миомой матки больших размеров не сопровождается достоверными изменениями уровней эстрадиола во II и III триместрах по сравнению с группой здоровых женщин. На фоне наличия инфекции (преимущественно микоплазмы) течение беременности сопровождается более быстрым ростом миоматозных узлов в диаметре и трофическими нарушениями в миоматозных узлах по данным УЗИ, с последующим подтверждением результатами гистологического исследования удаленных миоматозных узлов. Деструктивные изменения в узлах, по данным гистологического исследования, имели место в 9 (32,1%) случаях [7].

Одним из осложнений беременности при миоме матки, связанных с высоким риском перинатальной заболеваемости и смертности, является ФПН, которая сопровождается морфофункциональными нарушениями как со стороны плаценты, так и плода [11].

Причина ФПН при этом может быть объяснена данными ультразвукового и доплерометрического обследования 53 пациенток, имеющих миому матки: из них 25 вне беременности (группа сравнения) и 28 с самопроизвольно наступившей беременностью (исследуемая группа). После начала процессов гестации были выявлены изменения гемодинамики маточного кровотока на всех его уровнях, которые в целом выражались в снижении показателей индексов сосудистого сопротивления по мере увеличения срока по сравнению с состоянием до беременности (достоверные для ИР артерий в центральной части миоматозных узлов). Особенности характера изменения кровотока в сосудах по периферии узлов были аналогичны происходящим в маточных артериях: тенденция его снижения выявлялась к 12 нед., в то время как в артериях внутри узлов она отмечалась уже с 8-й недели гестации [10].

У беременных с миомой матки в 80% случаев развиваются нарушения, которые сопровождаются снижением маточно-плацентарного кровотока. Степень нарушения кровотока наиболее высока у беременных с расположением плаценты в проекции миоматозных узлов, менее выражена – у пациенток с одиночными миоматозными узлами, срединное положение занимают беременные с множественным миоматозным поражением матки [12].

Течение беременности на фоне миомы матки больших размеров сопровождалось повышением интерлейкина-8 (ИЛ-8) и рецептора 1 типа фактора некроза опухоли (p55) в биологических средах, уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации фибриногена, СРБ и АСЛО как у пациенток с выявленной инфекцией, так и у пациенток без инфекции, что несомненно повышает риск роста миоматозных узлов, а также приводит к нарушению формирования фетоплацентарной системы [7].

Исходя из отмеченного, беременным с миомой матки с первых недель беременности показана терапия, направленная на профилактику угрозы прерывания: дюфастон по 30 мг или утрожестан по 300 мг в сутки, магне-В6 по 1 таблетке 3-6 раз в день, токоферол ацетат по 150 мкг в сутки. В 11-12 недель гестации беременным с миомой матки показано УЗИ и решение вопроса о необходимости миомэктомии [5].

С 26 недель гестации необходима целенаправленная коррекция маточно-плацентарного кровотока (трентал, курантил, препараты гидроксипропилированного крахмала), токолитики, спазмолитики, витамины, препараты, стимулирующие метаболические процессы (актовегин, рибоксин), с последующим контролем эффективности лечебных мероприятий методами УЗИ, гемостазиограммы [12].

У пациенток с миомой матки больших размеров необходимо проводить исследование уровня прогестерона при возникновении угрозы прерывания беременности. При получении нормальных показателей данного гормона нет необходимости применения гестагенов для лечения угрозы прерывания беременности или/и фетоплацентарной недостаточности. С целью лечения угрозы прерывания беременности применять лекарственные средства спазмолитического действия, токолитики и другие препараты, действие которых направлено на пролонгирование беременности и улучшение фетоплацентарного кровотока [7].

При миоме матки во время беременности имеют место изменения в системе гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией, гиперагрегацией тромбоцитов, фибринообразованием, что ведет к нарушению микроциркуляции в маточно-плацентарной зоне. Во II и III триместрах беременности гемостазиологический скрининг показан всем беременным с миомой матки группы высокого риска [12].

Среди редких осложнений беременности, протекающей на фоне миомы матки, следует отметить перекрут матки, который определяется как вращение матки вокруг оси на 45° . Устранение перекрута возможно только в ранние сроки беременности. При доношенной беременности производят кесарево сечение с последующей экстирпацией матки. Вагинальные роды при этом невозможны, а кесарево сечение может быть технически сложным из-за затруднений доступа к нижнему сегменту. Антенатальная смертность очень высока, материнская – достигает 50% [21, 22].

При больших размерах миомы на фоне беременности могут быть отмечены также сдавление мочевого пузыря, мочеточников, прямых мышц живота, гидронефроз [16].

Сообщается о случае диагностирования у беременной в I триместре миомы матки больших размеров, локализованной на задней стенке матки, обусловившей развитие кишечной непроходимости и почечной недостаточности. Пациентке была произведена катетеризация мочеточников и вывод конечного отдела кишечника на поверхность передней брюшной стенки. Второй триместр беременности протекал без осложнений. Женщина была родоразрешена в срок путем операции кесарева сечения. Миома была удалена через 6 недель после родов с восстановлением целостности пищеварительного тракта [15].

При нарушении кровоснабжения миоматозного узла наблюдается острая боль в животе и лихорадка. Матка болезненна при пальпации, отмечается лейкоцитоз. Назначаются анальгетики и постельный режим. Однако в случаях неэффективности назначения анальгетиков возможно проведение непрерывной эпидуральной анестезии (0,2% ропивакаина) начиная с 18 недель беременности. В отмеченных наблюдениях эпидуральная анестезия, помимо обезболивающего эффекта, может способствовать подавлению сократительной активности матки и улучшению кровоснабжения миоматозно измененных отделов органа [19].

При наличии миомы матки родоразрешение через естественные родовые пути возможно при биологической готовности организма к родам, головном предлежании плода и его удовлетворительном состоянии, неосложненном течении родов и полном соответствии размеров головки плода и таза матери. В процессе наблюдения беременности и родов у женщин с миомой матки вопрос об абдоминальном родоразрешении должен решаться с учетом локализации, размеров миоматозных узлов, состояния внутриутробного плода, данных акушерского и гинекологического анамнеза [12].

Однако до настоящего времени не существует единого мнения о тактике ведения беременности, о возможности и необходимости миомэктомии во время беременности и в родах [1].

Следует отметить, что показания к хирургическому лечению миомы матки во время беременности четко не определены. Кроме того,

дискутабельны вопросы о сроках проведения миомэктомии у беременных и выборе оптимального хирургического доступа [4].

В связи с изложенным большое значение в лечении миомы матки имеет желание женщины в полном объеме сохранить свою репродуктивную функцию. Очевидно, что это полностью исключает использование таких радикальных подходов, как гистерэктомия, ампутация матки. Лечение женщин с миомой матки, планирующих в будущем беременность, должно быть максимально органосохраняющим [1, 3].

Относительно новым методом служит эмболизация маточных сосудов. У пациенток после эмболизации маточных сосудов не наблюдался рост узлов во время беременности. Особенности кровоснабжения узлов после эмболизации маточных сосудов позволили сократить время оперативного вмешательства, при необходимости последнего, и снизить интраоперационную кровопотерю. В целом эмболизация маточных артерий повлияла положительно на репродуктивную функцию пациенток с миомой матки [1].

По мнению одних авторов, миомэктомия редко выполняется во время беременности из-за опасений выкидыша и риска неконтролируемого кровотечения, требующего гистерэктомии. Большинство миомэктомий выполняется в момент операции кесарева сечения [16].

Ряд исследователей считает, что миомэктомия при беременности не только возможна, но и показана при больших размерах опухоли, препятствующей пролонгированию беременности или нарушающей функцию соседних органов. Оптимальными сроками беременности, при которых должна производиться миомэктомия, являются 16-18 недель [5]. Кроме того, введение в послеоперационном периоде местных или системных антибиотиков не влияет отрицательно на беременность [20].

Реконструктивно-пластическая операция на матке во время кесарева сечения, выполненная в оптимальные сроки с учетом состояния плода, позволяет сохранить орган женщины – матку, выполнить 2 операции одновременно (кесарево сечение и реконструктивно-пластическую операцию на матке: миомэктомия, метропластика), избежать потери органа как на этапе родов, так и в последующем, сохраняя репродуктивную функцию женщины. При проведении реконструктивно-пластических операций на матке во время кесарева сечения не отмечено увеличения частоты послеоперационных осложнений и ухудшения течения послеродового периода [7].

Если размеры миоматозных узлов превышают 10-15 см (такие узлы определяются как «гигантские»), а также у пациенток с интралигаментарной локализацией миоматозного узла при миомэктомии у беременных преимущественно используется лапаротомический доступ. Однако имеются сообщения о проведении лапароскопической миомэктомии гигантского

интралигаментарно расположенного миоматозного узла с деструктивными нарушениями у пациентки с беременностью 15-16 недель [4].

Для оценки результатов и осложнений миомэктомии, проведенной в процессе кесарева сечения, проведено ретроспективное исследование 16 пациентов. Наиболее часто отмечено трансмуральное расположение миоматозного узла (10) с локализацией на передней стенке. Объем удаленной миоматозной ткани колебался в интервале от 84 до 3300 см³. Уровень гемоглобина до операции в среднем составил 11,4 г/дл, а после операции – 10,3 г/дл. Из 16 пациентов, включенных в исследование, переливание крови произведено в 2 наблюдениях. Целостность матки была восстановлена без технических затруднений во всех наблюдениях, и ни в одном случае не потребовалось проведения гистерэктомии. Средняя продолжительность операции составила 56,1 мин. Все пациенты были выписаны без осложнений в среднем на 4-е сутки. Миомэктомия, проводимая в течение кесарева сечения, является надежным хирургическим вмешательством, независимо от размера миомы [18].

Плановая госпитализация на родоразрешение беременных после миомэктомии должна осуществляться на 35-36 неделе гестации. Показанием к кесареву сечению у беременных с рубцом на матке после миомэктомии являются:

- рубцы на матке после удаления двух и более миоматозных узлов;
- рубец на матке после удаления интралигаментарного узла;
- рубец на матке после удаления субсерозно-интерстициального узла, расположенного на задней стенке матки;
- рубец на матке после миомэктомии, произведенной со вскрытием полости матки.

Условием для проведения самопроизвольных родов у беременных после миомэктомии является состоятельный рубец на матке после удаления субсерозного или субсерозно-интерстициального узла, расположенного на передней стенке матки [5].

Таким образом, наличие миомы матки при беременности ассоциируется с повышением частоты таких акушерских осложнений, как угроза прерывания беременности на различных сроках, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, неправильное положение и предлежание плода, отслойка плаценты. Роды у беременных с миомой матки также проходят с такими осложнениями, как преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии сократительной деятельности матки, дистресс плода, плотное прикрепление плаценты, гипотонические кровотечения, субинволюция матки в послеродовом периоде и др. Осложненное течение беременности и родов определяет высокую частоту применения оперативных вмешательств и акушерских пособий у пациенток с миомой матки и требует как от женщины, так и от врача строго дифференцированного подхода к ведению

беременности, а также определяет индивидуальную акушерскую тактику в каждом конкретном случае.

В заключение можно отметить, что на сегодняшний день современный подход к ведению беременных с миомой матки остается дискуссионным вопросом.

Поступила 23.04.14

**Արգանդի միոմա և հղիություն.
պատճառագիտության, ախտաձագման, բարդությունների,
վիրաբուժական տակտիկայի ժամանակակից հայեցակետերը**

Ն.Բ.Շահվերդյան

Միջազգային գրականության տվյալները հավաստում են, որ հղիության ու ծննդաբերության բարդացած ընթացքով է պայմանավորված վիրահատական միջամտությունների և մանկաբարձական հնարքների կիրառման բարձր հաճախականությունը արգանդի միոմայով կանանց շրջանում, ինչը և՛ կնոջից, և՛ բժշկից պահանջում է հղիության վարման խիստ տարբերակված մոտեցում և յուրաքանչյուր դեպքում որոշում անհատական մանկաբարձական տակտիկան: Արգանդի միոմայով հղիների վարման ժամանակակից մոտեցումն առ այսօր մնում է վիճաբարույց:

**Uterine fibroid during pregnancy: modern aspects of etiology,
pathogenesis, complications, surgical tactics**

N.B. Shahverdyan

The data of international literature makes sure that complicated pregnancy and labor are characterized by high frequency of using operative interventions and obstetric maneuvers for patients with uterine fibroids, which from a woman, as well as from a doctor require strict differential approach to management of the pregnancy, and also individual obstetric tactics in each specific case. Today contemporary approaches to the management of pregnant with fibroids are still controversial.

Литература

1. *Антропова Е.Ю., Мазитова М.И.* Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий. Медицинский альманах, 2012, 5, с. 40-43.
2. *Ботвин М.А., Побединский Н.М., Липман А.Д. и соавт.* Тактика ведения беременности у женщин с центрипетальным ростом крупных миоматозных узлов. Акушерство и гинекология, 2004, 1, с. 24-27.
3. *Буянова С.Н., Логутова Л.С., Щукина Н.А. и соавт.* Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация. Рос. вестник акушера-гинеколога, 2013, 2, с. 95-100.
4. *Высоцкий М.М., Сазонова Е.О., Дигаева М.А., Гараева Л.Р.* Лапароскопическая миомэктомия во время беременности (клиническое наблюдение). Эндоскопическая хирургия, 2010, 2, с. 61-63.
5. *Горбунова Т.Н.* Акушерская и хирургическая тактика при миоме матки. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М., 2004.
6. *Ефремова Е.Г.* Влияние антропогенного загрязнения на заболеваемость миомой матки. Вестник ОГУ. Приложение «Здоровьесберегающие технологии в образовании», 2005, 11, с. 163-167.
7. *Капуста А.В.* Ведение беременности и родоразрешение женщин с миомой матки больших размеров. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Минск, 2014.
8. *Кулагина Н.В., Татаров А.С.* Особенности течения беременности у пациенток с простой и пролиферирующей миомой матки. Вестник Российского университета дружбы народов, 2009, 7, с. 272-277.
9. *Ланчинский В. И.* Современные аспекты патогенеза, диагностики и хирургического лечения миомы матки. Дис. ... докт.мед.наук. М., 2008.
10. *Липман А.Д., Ботвин М.А., Федорова Е.В. и соавт.* Допплерометрическая оценка изменений маточной гемодинамики в первом триместре беременности у больных с миомой матки. Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2004, 1, с. 24-29.
11. *Макаров И.О., Шешукова Н.А.* Профилактика и терапия фетоплацентарной недостаточности у беременных с привычной потерей беременности. Гинекология, 2011, 3, с. 59-62.
12. *Максимочкина Ю.В.* Оптимизация тактики ведения беременности и родов у женщин с миомой матки. Автореф. дис. ... канд.мед.наук. Уфа., 2004.
13. *Сергеев П.В., Карева Е.Н., Краснопольский В.И. и соавт.* Беременность и прогестеронзависимая миома матки. Рос. вестник акушера-гинеколога, 2003, 3, с. 55-57.
14. Федеральный портал protown.ru. [Электронный ресурс]. URL: <http://protown.ru/information/hide/3508.html>
15. *Brazet E., Ghassani A., Voglimacci M. et al.* Previa uterine leiomyoma: a rare case of bowel obstruction during pregnancy. Gynecol. Obstet. Fertil., 2014, Vol. 42, 11, p. 806-809.
16. *Domenici L., Di Donato V., Gasparri M.L. et al.* Laparotomic myomectomy in the 16th week of pregnancy: a case report. Case Rep. Obstet. Gynecol., 2014;2014:154347. doi: 10.1155/2014/154347. Epub 2014 Mar 4. PubMed PMID: 24716028; PubMed Central PMCID: PMC3970342.
17. *Eze C.U., Odumeru E.A., Ochie K. Et al.* Sonographic assessment of pregnancy co-existing with uterine leiomyoma in Owerri, Nigeria. Afr. Health. Sci., 2013, Vol. 13, 2, p. 453-460.
18. *Incebiyik A., Hilali N.G., Camuzcuoglu A. et al.* Myomectomy during caesarean: a retrospective evaluation of 16 cases. Arch. Gynecol. Obstet., 2014, Vol. 289, 3, p. 569-573.

-
19. *Moridaira T., Yamamoto G., Hiraishi M. et al.* A case of continuous epidural anesthesia for pain relief in a pregnant woman with uterine myoma in the second trimester of pregnancy. *Masui.*, 2013, Vol. 62, 10, p. 1253-1256.
 20. *Obara M., Hatakeyama Y., Shimizu Y.* Vaginal Myomectomy for Semipedunculated Cervical Myoma during Pregnancy. *AJP Rep.*, 2014, Vol. 4, 1, p. 37-40.
 21. *Sachan R., Patel M.L., Sachan P., Arora A.* Complete axial torsion of pregnant uterus with leiomyoma. *BMJ Case. Rep.*, 2014, Sep 5;2014. pii: bcr2014205558. doi:10.1136/bcr-2014-205558. PubMed PMID: 25193815.
 22. *Shima E., Serikawa T., Itsukaichi M. et al.* Pregnancy complicated by uterine sacculation due to a huge myoma. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2012, Vol. 38, 8, p. 1111-1114.
 23. *Tomasik P., Bomba-Opon D., Krupniewski L. et al.* Evaluation of uterine myomas during pregnancy using magnetic resonance imaging. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2014, Vol. 35, 4, p. 262-264.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 6/6.72-018.3

**Изменения костной и хрящевой ткани при развитии
посттравматического остеоартрита
у генетически модифицированных мышей****А.Л.Торгомян¹, А.К. Гамбарян¹, Н.С.Артения²,
А.В.Азнаурян², Д.Н.Худавердян¹***ЕГМУ им. М.Гераци, ¹кафедра физиологии, ²кафедра гистологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2**Ключевые слова:* остеоартрит, сустав, гиалиновый хрящ, мышцы

Остеоартрит (ОА) является дегенеративным заболеванием суставов в результате чего суставной хрящ теряет нормальную структуру, что приводит к ограничению подвижности пораженного сустава, а с течением времени и к анкилозу. Остеоартрит поражает около 70-90% населения в возрасте от 60 лет и старше и является основной причиной инвалидности в данной возрастной группе. Наиболее распространенными причинами ОА коленного сустава являются механическая нагрузка, ожирение и травма [7, 34]. Кроме того, некоторые литературные источники указывают на наличие генетической предрасположенности у 50-75% пациентов, страдающих ОА, однако, количество исследований, посвященных изучению генов, предотвращающих развитие ОА, недостаточно [24, 36]. Исследования человеческого генома выявили, что наследование ОА является полигенным с множественными аллелями, поражение которых приводит к развитию ОА [28].

Клинически единственным радикальным лечением пациентов с дефектами хряща и ОА является остеотомия или полная замена пораженного сустава, в случае же наличия противопоказаний к проведению оперативного вмешательства единственным методом является чисто симптоматическое лечение обезболивающими и противовоспалительными препаратами. В последние годы с ограниченным успехом были проведены многочисленные исследования, посвященные попытке найти альтернативные методы восстановления поврежденного хряща [9, 19]. Таким образом, выявление генетического субстрата, вызывающего развитие или предохраняющего от ОА, будет в значительной степени способствовать нашему пониманию ОА и обеспечит не только новые стратегические направления в лечении, но также может способствовать выявлению лиц,

подвергнутых риску развития ОА, и своевременному предотвращению данной патологии.

Так, совершенно недавно разработанные экспериментальные модели ОА на мышах показали, что некоторые штаммы мышей в значительной степени защищены от развития ОА [17, 39]. В частности, MRL/MpJ и DBA/1 мыши генетически защищены от посттравматического артрита и в значительно меньшей степени поражаются ОА по сравнению с C57BL/69 мышами. Данные штаммы мышей также обладают выраженной способностью восстановления дефектов хряща, охватывающих полную толщину суставного хряща [18, 20].

Хотя указанные штаммы мышей являются беспородными и, следовательно, имеют различные генетические вариации, однако, данные результаты подтверждают гипотезу о том, что конкретные участки генома могут способствовать началу и прогрессированию ОА и быть ответственными за регенерацию тканей.

С целью изучения генетической основы развития ОА более подробно, были выведены рекомбинантные чистокровные линии мышей LG/J (заживление дефекта ушного хряща) и SM/J (отсутствие заживления дефекта ушного хряща) [3]. Штамм LG/J является родоначальником линии MRL/MpJ и 75% от его генома идентичны с геномом потомков [30]. Данные рекомбинантные чистокровные линии мышей были использованы с целью изучения наследования двух основных способностей: регенерации суставного хряща и заживления ушной раны [33]. Была обнаружена связь в наследовании этих двух особенностей фенотипа. Каждый рекомбинантный чистокровный штамм является рекомбинацией родительских генотипов, поэтому следует ожидать различную вариацию результатов в зависимости от сочетания родительского генетического материала.

С целью оценки развития и прогрессирования ОА в рекомбинантных чистокровных линиях была осуществлена дестабилизация медиального мениска (ДММ) посредством перерезки медиальной мениско-тибиальной (венечной) связки. Данная модель ОА была использована прежде [21] и обладает рядом преимуществ по сравнению с другими моделями, в частности такими, как легкая воспроизводимость и относительно медленное прогрессирование заболевания, что позволяет исследовать изменения во всем суставе в течение продолжительного времени.

В процессе развития ОА повреждается не только суставной хрящ, но и другие ткани сустава, в частности синовиальная оболочка, связки и кости. Так, радиологическими признаками ОА являются костные изменения, в частности формирование остеофитов и склероз субхондральной кости [37]. Кроме того, было показано, что минеральная плотность кости у пациентов с рентгенографическими симптомами ОА значительно выше, чем у здоровых людей [31]. Однако остается невыясненным являются ли костные изменения, наблюдаемые при прогрессировании ОА, результатом

поражения хряща или же они предшествуют дегенерации хрящевой ткани сустава [8]. При отсутствии возможности изучения ранних стадий развития ОА у людей в настоящем исследовании предоставляется возможность контроля костных изменений, происходящих с течением времени при индукции и прогрессировании ОА у мышей.

Таким образом, целью настоящего исследования является индукция ОА у рекомбинантных штаммов мышей, являющихся потомками чистокровных LG/J и SM/J линий, при этом были выбраны штаммы 6 и 33, так как они обладают наиболее выраженной способностью исцеления дефекта ушного хряща (штамм 6) или же полным отсутствием регенерации ушного дефекта (штамм 33) [2, 33]. Кроме того, мы попытаемся выявить зависимость степени деформации хрящевой и костной ткани от генетического материала посредством микро-КТ.

Все исследования проводились согласно требованиям Этического комитета Вашингтонского университета.

Материал и методы

Образование дефекта ушной раковины

Способность хрящевых тканей к регенерации дефекта у мышей штаммов 6 и 33 оценивалась их реакцией на повреждение ушной раковины. Хирургическим путем у 6-недельных мышей были в каждом ухе проколоты отверстия в 2 мм, согласно ранее описанному протоколу [15]. Диаметр образованных отверстий был зарегистрирован на 30-й день после прокола.

Хирургическая индукция ОА

Мыши (самцы) в возрасте 10 недель были анестезированы внутрибрюшинной инъекцией кетамина (100 мг/кг), ксилазина (20 мг/кг) и ацепромазина (10 мг/кг). Дестабилизация медиального мениска была произведена в правом коленном суставе посредством перерезки медиальной мениско-тибиальной связки [21]. Суставная капсула была вскрыта небольшим разрезом медиальной связки надколенника, и связка перерезана микрохирургическими ножницами. Контролем являлся левый коленный сустав. Мыши подвергались эфтаназии через 2, 4 и 8 недель после операции, коленные суставы были исследованы посредством микрокомпьютерной томографии (микро-КТ) и гистологического анализа.

Гистологическое исследование суставного хряща

В указанные сроки эксперимента коленные суставы животных были зафиксированы в 10% нейтральном буферном растворе формалина, декальцифицированы 10% муравьиной кислотой и залиты в парафин. Сагиттальные срезы после депарафинизации были окрашены толуидиновым синим, изучены с использованием микроскопа (Eclipse E800; Nikon) и засняты встроенной камерой (2000R Fast1394; Retiga).

Сканирование микро-КТ и количественное определение морфометрических параметров костной ткани

Зафиксированные коленные суставы до гистологического исследования были отсканированы с помощью микро-КТ сканера (vivaCT40, SCANCO) для анализа 3-мерной структуры и морфометрических параметров кости.

Результаты и обсуждение

Заживление дефекта ушной раковины

У мышей штамма 6 наблюдалась значительно выраженная способность к регенерации ушной раны (рис. 1а) по сравнению с мышами штамма 33 (рис. 1б).

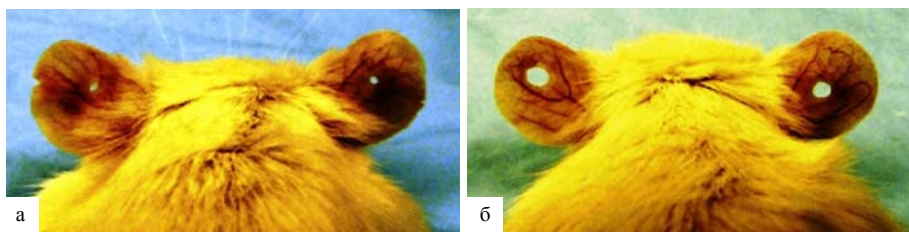


Рис. 1. а – заживление дефекта ушной раковины, штамм 6; б – заживление дефекта ушной раковины, штамм 33

Хирургическая индукция ОА

Оценка гистологических срезов коленных суставов позволила выявить более выраженную дегенерацию суставного хряща после хирургической индукции ОА у мышей штамма 33, чем у штамма 6 через 8 недель после хирургической процедуры. Так, у мышей штамма 33 в гиалиновом хряще отмечается выраженный фиброз со снижением количества протеогликанов, что проявляется снижением интенсивности окрашивания на 2-й неделе (рис. 2а), и глубокое поражение гиалинового хряща с его кальцификацией на 4-й и 8-й неделе после операции (рис. 2б, в).

В противоположность этому у мышей штамма 6 было выявлено локальное снижение количества протеогликанов с подавлением окрашивания без серьезных поражений суставного хряща в течение всего периода (рис. 3а,б,в). Таким образом, суммарная оценка хрящевых повреждений выявляет у штамма 6 снижение интенсивности окрашивания, шероховатую поверхность хряща, небольшой фиброз, охватывающий не более 25% суставной поверхности, в то время как у штамма 33 выявляются эрозии суставной поверхности, фиброз, распространяющийся по поверхности кальцифицированного суставного хряща (75%).

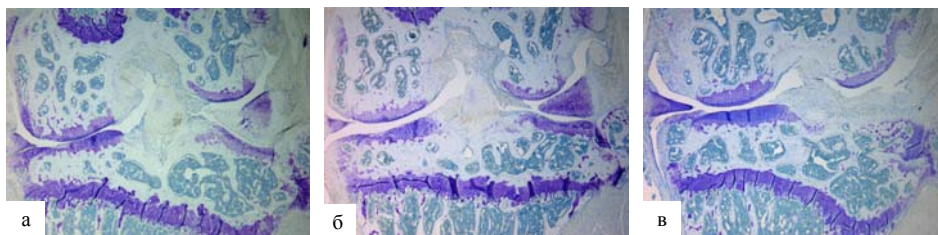


Рис. 2. а–штамм 6 (2-я неделя); б–штамм 6 (4-я неделя); в–штамм 6 (8-я неделя)

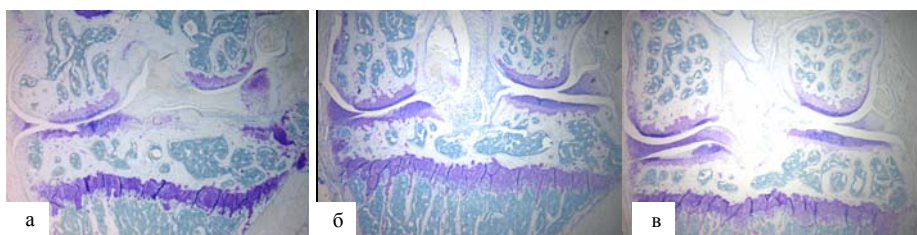


Рис. 3. а–штамм 33 (2-я неделя); б–штамм 33 (4-я неделя); в–штамм 33 (8-я неделя)

Оценка морфометрических параметров костной ткани посредством микро-КТ

Эпифизы костей голени (медиальной и латеральной большеберцовой) были изучены с целью определения морфометрических параметров на 2-, 4- и 8-й неделе после операции (рис. 4). Различия в толщине субхондральной костной пластинки наблюдались в течение всего периода. Так, у штамма 33 было выявлено истончение субхондральной кости пластинки в ранние периоды после операции (2-я и 4-я недели), однако от 4-й до 8-й недели наблюдалось значительное утолщение субхондральной костной пластины в медиальной и латеральной большеберцовых костях. С другой стороны, мыши штамма 6 показали истончение во все периоды эксперимента в обеих костях голени.



Рис. 4. Микро-КТ

Показатели соотношения общего костного объема к объему трабекулярной кости (BV/TV) у мышей штамма 6 значительно ниже в прооперированном колене, чем в контрольном во все периоды эксперимента, в то время как у мышей штамма 33 объем костной фракции значительно

сократился на 4-й неделе по сравнению с контролем, а затем увеличился к 8-й неделе в оперированном колене.

Толщина трубчатой кости в оперированных конечностях меньше, чем в контрольных у мышей штамма 6 во все периоды, в то время как у мышей штамма 33 толщина трабекулярной кости существенно не менялась по сравнению с контрольными конечностями, в частности на 8-й неделе.

Индекс плотности трабекулярной кости, который рассчитывает количество трабекулярных перекладин в кости, показал, что у мышей штамма 33 отмечается потеря губчатой кости на 4-й неделе и небольшое восстановление к 8-й неделе после операции, в то время как у мышей штамма 6 потеря губчатой кости наблюдалась как на 4-й, так и на 8-й неделе.

Проведенные исследования убедительно продемонстрировали, что рекомбинантные штаммы 6 и 33, полученные в результате скрещивания чистокровных LG/J и SM/J линий мышей значительно различаются по своей способности регенерировать поврежденную хрящевую ткань ушной раковины, а также гиалиновый хрящ коленного сустава [2, 33].

Наиболее важным представляется тот факт, что данные штаммы мышей отличаются также своей восприимчивостью к развитию ОА, который развивается после перерезки медиальной мениско-тибиальной связки (модель ОА).

Кроме того, предрасположенность к развитию ОА, по -видимому, коррелирует со способностью восстанавливать ткани ушной раковины. При этом у животных с выраженной способностью восстанавливать ушной хрящ отмечается меньшая предрасположенность к ОА и наоборот. Данные результаты подтверждаются схожими исследованиями [17, 18, 39], авторы которых выдвинули гипотезу о том, что способность исцелять ткани уха и способность к регенерации суставного хряща сосуществуют с сопротивлением хряща к дегенерации и предотвращают развитие ОА у мышей.

Так, общеизвестно, что ОА развивается в случае стимулирования хрящевых клеток, повышения уровня метаболической активности с преобладанием катаболических процессов над анаболическими [1, 22], что позволяет предложить простейшую интерпретацию наших результатов: более выраженный анаболический потенциал приводит к более развитой способности к регенерации хрящевой ткани и впоследствии к менее выраженной подверженности к развитию ОА.

Хотя исследуемые штаммы мышей (6 и 33) и отличаются фенотипическими свойствами регенерации, нами было изучено естественное развитие и прогрессирование ОА в этих штаммах, с целью выявления хрящевых и костных изменений в течение определенного времени.

Так, оценка представленных хрящевых изменений при индуцированном ОА позволяет заключить, что штамм 33 имеет значительно более высокую степень развития ОА в оперированном коленном суставе по сравнению с контролем. Кроме того, данный штамм имеет значительно более высокую степень развития ОА в результате ДММ на 4-й и 8-й неделе после оперативного вмешательства по сравнению со штаммом 6.

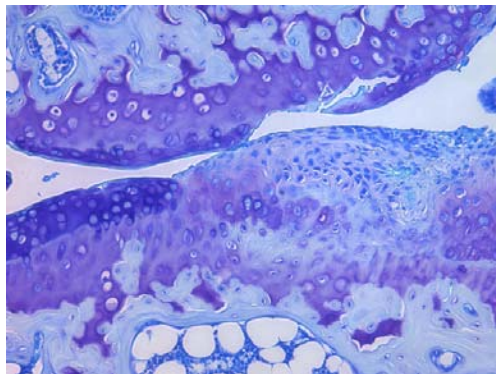


Рис. 5. Повреждение суставной поверхности, штамм 33 (8-я неделя, x20)

При этом наблюдалась выраженная деградация суставного хряща с максимально выраженными признаками ОА (рис.5).

В результате микро-КТ перерезка медиальной мениско-тибиальной связки в обоих штаммах приводила к потере костной массы, хотя у мышей штамма 6 была выявлена большая потеря костной массы во все периоды эксперимента. Кроме того, было обнаружено также увеличение толщины субхондральной костной пластины, которое сопровождалось одновременным выраженным повреждением суставного хряща. Так, у штамма 6, который характеризуется меньшей подверженностью ОА, утолщения субхондральной костной пластинки не наблюдалось, что позволяет заключить, что толщина субхондральной пластины увеличивается компенсаторно, в результате потери суставного хряща.

Характеристика морфологических изменений костей, как считается, является важным фактором в изучении ОА. Микро-КТ была ранее применена с целью изучения костных изменений в различных животных моделях ОА [16, 21, 29]. Так, у мышей с избыточной экспрессией Smad3 в модели ОА наблюдалась дегенерация суставного хряща, при индуцированном ОА, с определением морфометрических параметров кости посредством микро-КТ. При этом были выявлены формирование остеофитов, субхондральный склероз и увеличенная минерализация менисков [41]. У STR/OPT мышей, характеризующихся развитием спонтанного ОА, также был выявлен субхондральный склероз [34, 38].

В модели ОА, вызванного введением коллагеназы у мышей [7], также было показано утончение трабекулярной кости с потерей перегородок в ранних фазах ОА [5]. Конечный период развития ОА [24] был рассмотрен у ADAMTS-5 нулевых мышей в модели ОА, вызванного перерезкой связки медиального мениска, при этом удаление ADAMTS-5 гена предохраняло хрящ от дегенерации [4]. Данные исследования также четко показывают, что потеря костной массы в начале является реакцией на травму, и последующее утолщение субхондральной кости происходит только после значительной дегенерации суставного хряща. Данные результаты подтверждаются множеством других исследований, где потеря костной массы была зафиксирована у собак [6] и людей [10, 23, 32, 40] после травмы коленных связок.

Заживление ушного дефекта редко наблюдается у млекопитающих. Регенерация ушных тканей была впервые описана у мышей штамма MRL/MpJ, подобная способность была описана у менее развитых позвоночных [15, 26, 27, 39]. Некоторые из рекомбинантных штаммов, полученных в результате скрещивания LG/J и SM/J линий мышей, были изучены с целью выявления конкретных областей генома, ответственных за рост [13], длину трубчатых костей [25], толщину и строение кости в поперечном разрезе [35], развитие ожирения [14] и ответной реакции организма на жирную пищу [11, 12].

В данном исследовании впервые демонстрируются морфологические изменения хрящевой и костной ткани в течении ОА в генетически выведенных штаммах мышей с различной степенью восприимчивости к ОА. Менее выраженные поражения суставного хряща у штамма 6 наблюдаются, скорее всего, из-за его повышенной регенеративной способности в сравнении со штаммом 33.

Таким образом, изучение развития ОА выявило большую устойчивость мышей штамма 6 к ОА и выраженную способность к регенерации ушных тканей, а также суставного хряща, в то время как у мышей штамма 33 развивается ОА со значительным поражением суставного хряща и утолщением субхондральной кости, соответственно данные животные не способны восстанавливать поврежденный суставной хрящ или ткани уха.

Полученные результаты указывают на наличие определенных генетических факторов, потенциально связанных с процессами регенерации хрящевой и костной ткани и ответственных за развитие ОА. Данные исследования доказывают, что генетически различающиеся рекомбинантные чистокровные линии мышей различаются также по своей восприимчивости к ОА, предоставляя возможность определить конкретные регионы генома, ответственные за развитие ОА, пересекающиеся с участками, обеспечивающими регенерацию хрящевой ткани.

Данное исследование было финансировано программой Фулбрайта при поддержке Бюро по вопросам образования и культуры Госдепарта-

мента 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

**Հետվնասվածքային օսթեոարթրիտի ժամանակ
զարգացող փոփոխությունները հոդի ոսկրային և աճառային
հյուսվածքներում գենետիկորեն մոդիֆիկացված մկների մոտ**

**Ա.Լ. Թորգոմյան, Հ.Կ. Ղամբարյան, Ն.Ս. Հարթենյան, Ա.Վ. Ազնաուրյան,
Դ.Ն. Խուդավերդյան**

Ուսումնասիրությունը ներկայացնում է ինչպես հոդային աճառի, այնպես էլ ոսկրային հյուսվածքի փոփոխությունները օսթեոարթրիտի ժամանակ, որոնք զարգանում են ռեկոմբինանտ մկների մոտ:

Ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ շտամ 6 մկները օժտված են ավելի մեծ դիմադրողականությամբ օսթեոարթրիտի զարգացման նկատմամբ, ինչի մասին վկայում են ականջի վնասված հյուսվածքների և հոդային աճառի արտահայտված վերականգման ունակությունը: Մինչդեռ շտամ 33 մկների մոտ նկատվում է օսթեոարթրիտի զարգացում իրեն բնորոշ հոդային աճառի վնասվածքով և ենթաճառային ոսկրային հյուսվածքի զգալի հաստացումով: Այդ կենդանիների մոտ չի վերականգնվում վնասված հոդային աճառը, ինչպես նաև ականջի հյուսվածքները: Շտամ 33 մկների մոտ առաջացած հոդային աճառի ցայտուն վնասումը համեմատած շտամ 6 մկների հետ, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված է շտամ 6 մկների մոտ աճառային և ոսկրային հյուսվածքի առավել արտահայտված վերականգնվելու կարողությամբ: Ուսումնասիրությունը ապացույց է այն բանի, որ գենետիկորեն տարբեր ռեկոմբինանտ մկների շտամները տարբերվում են իրենց զգայունությամբ օսթեոարթրիտի նկատմամբ:

Ուսումնասիրության արդյունքները հնարավորություն են ընձեռում նաև բացահայտելու քրոմոսոմներում տվյալ գեների տեղակայման շրջանները, որոնք պատասխանատու են օսթեոարթրիտի զարգացման և աճառի վերականգնման գործընթացների համար:

Changes in bone and cartilage in the development of post-traumatic osteoarthritis in genetically modified mice

A.L. Torgomyan, H.K. Ghambaryan, N.S. Hartenyan, A.V. Aznauryan, D.N. Khudaverdyan

Cartilage and bone morphological changes occurring during osteoarthritis (OA) in recombinant inbred mice strains with different degrees of susceptibility to osteoarthritis are demonstrated in this study.

The study of OA showed that strain 6 mice have greater resistance to OA and express ability to regenerate ear tissues as well as articular cartilage, while the strain 33 of mice develop OA lesions with significant thickening of the articular cartilage and subchondral bone. These mice are not able to repair damaged articular cartilage or ear tissue. The observed less pronounced destruction of articular cartilage in strain 6 in comparison with strain 33 is most likely due to cartilage high regenerative capacity. This study provides the proof of the fact that genetically different recombinant inbred lines also differ in their susceptibility to OA providing the opportunity to identify specific regions of genome that contribute to variation in OA development and cartilage regeneration.

Литература

1. Aigner T., Kurz B., Fukui N., Sandell L. Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2002;14:578-84.
2. Bedelbaeva K., Snyder A., Gourevitch D. et al. Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107:5845-50.
3. Blankenhorn E.P., Bryan G., Kossenkov A.V. et al. Genetic loci that regulate healing and regeneration in LG/J and SM/J mice. *Mamm. Genome*, 2009;20:720-33.
4. Botter S.M., Glasson S.S., Hopkins B. et al. ADAMTS5^{-/-} mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009;17:636-45.
5. Botter S.M., van Osch G.J., Waarsing J.H., Day J.S. et al. Quantification of subchondral bone changes in a murine osteoarthritis model using micro-CT. *Biorheology*, 2006;43:379-88.
6. Brandt K.D., Myers S.L., Burr D., Albrecht M. Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fifty-four months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum.*, 1991;34:1560-70.
7. Buckwalter J.A., Brown T.D. Joint injury, repair, and remodeling: roles in post-traumatic osteoarthritis. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2004:7-16.
8. Burr D.B. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis. *J. Rheumatol., Suppl.*, 2004;70:77-80.
9. Cain E.L., Clancy W.G. Treatment algorithm for osteochondral injuries of the knee. *Clin. Sports Med.*, 2001;20:321e42. *Cartilage*, 2009;17:695-704.

10. Chappard C., Peyrin F., Bonnassie A. et al. Subchondral bone microarchitectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006;14:215-23.
11. Cheverud J.M., Ehrich T.H., Hrbek T. et al. Quantitative trait loci for obesity- and diabetes-related traits and their dietary responses to high-fat feeding in LGXSM recombinant inbred mouse strains. *Diabetes*, 2004;53:3328-36.
12. Cheverud J.M., Pletscher L.S., Vaughn T.T., Marshall B. Differential response to dietary fat in large (LG/J) and small (SM/J) inbred mouse strains. *Physiol. Genomics*, 1999; 1:33-9.
13. Cheverud J.M., Routman E.J., Duarte F.A. et al. Quantitative trait loci for murine growth. *Genetics*, 1996;142:1305-19.
14. Cheverud J.M. A simple correction for multiple comparisons in interval mapping genome scans. *Heredity*, 2001;87:52-8.
15. Clark L.D., Clark R.K., Heber-Katz E. A new murine model for mammalian wound repair and regeneration. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1998;88:35-45.
16. Dedrick D.K., Goulet R., Huston L., Goldstein S.A., Bole G.G. Early bone changes in experimental osteoarthritis using microscopic computed tomography. *J. Rheumatol. Suppl.*, 1991;27:44-5.
17. Eltawil N.M., De Bari C., Achan P., Pitzalis C., Dell'accio F. A novel in vivo murine model of cartilage regeneration. Age and strain-dependent outcome after joint surface injury. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009;17(6):695-704
18. Fitzgerald J., Rich C., Burkhardt D., Allen J., Herzka A.S., Little C.B. Evidence for articular cartilage regeneration in MRL/MpJ mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008;16:1319-26.
19. Gilbert J.E. Current treatment options for the restoration of articular cartilage. *Am. J. Knee Surg.*, 1998;11:42-6.
20. Glasson S.S., Chambers M.G., Van Den Berg W.B., Little C.B. The OARSI histopathology initiative e recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010;18(Suppl 3):S17-23.
21. Glasson S.S. In vivo osteoarthritis target validation utilizing genetically-modified mice. *Curr. Drug Targets*, 2007;8:367-76.
22. Goldring M.B., Goldring S.R. *Osteoarthritis*. *J. Cell Physiol.*, 2007;213:626-34.
23. Hayami T., Pickarski M., Zhuo Y. et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*, 2006;38:234-43.
24. Hunter D.J., Snieder H., March L., Sambrook P.N. Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study. *Rheumatology (Oxford)*, 2003;42:1495-500.
25. Kenney-Hunt J.P., Vaughn T.T., Pletscher L.S. et al. Quantitative trait loci for body size components in mice. *Mamm. Genome*, 2006;17:526-37.
26. Leppala J., Kannus P., Natri A. et al. Effect of anterior cruciate ligament injury of the knee on bone mineral density of the spine and affected lower extremity: a prospective one-year follow-up study. *Calcif. Tissue Int.*, 1999;64:357-63.
27. McBrearty B.A., Clark L.D., Zhang X.M. et al. Genetic analysis of a mammalian wound-healing trait. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998;95:11792-7.
28. Meulendbelt L., Kraus V.B., Sandell L.J., Loughlin J. Summary of the OA biomarkers workshop 2010 e genetics and genomics: new targets in OA. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011;19:1091-4.
29. Muraoka T., Hagino H., Okano T., Enokida M., Teshima R. Role of subchondral bone in osteoarthritis development: a comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56:3366-74.
30. Murphy E.D., Roths J.B. Autoimmunity and lymphoproliferation: induction by mutant gene *lpr* and acceleration by a male-associated factor in strain BXSB. In: Rose N.R., Bigazzi P.E., Warner N.L., Eds. *Genetic Control of Autoimmune Disease*. New York: Elsevier; 1979:207-20.
31. Nevitt M.C., Lane N.E., Scott J.C. et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum.*, 1995;38:907-16.

-
32. *Patel V., Issever A.S., Burghardt A. et al.* MicroCT evaluation of normal and osteoarthritic bone structure in human knee specimens. *J. Orthop. Res.*, 2003;21:6-13.
 33. *Rai M.F., Sandell L.J.* Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit. Rev. Eukaryot Gene Expr.*, 2011;21:131-42.
 34. *Reich M.S., Jarvis J.P., Silva M.J., Cheverud J.M.* Genetic relationships between obesity and osteoporosis in LGXSM recombinant inbred mice. *Genet. Res. (Camb)*, 2008; 90:433-44.
 35. *Spector T.D., Cicuttini F., Baker J., Loughlin J., Hart D.* Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ*, 1996;312:940-3.
 36. *Swagerty Jr D.L., Hellinger D.* Radiographic assessment of osteoarthritis. *Am. Fam. Physician*, 2001;64:279-86.
 37. *Wachsmuth L., Engelke K.* High-resolution imaging of osteoarthritis using microcomputed tomography. *Methods Mol. Med.*, 2004;101:231-48.
 38. *Ward B.D., Furman B.D., Huebner J.L. et al.* Absence of posttraumatic arthritis following intraarticular fracture in the MRL/MpJ mouse. *Arthritis Rheum.*, 2008;58:744-53.
 39. *Wohl G.R., Shymkiw R.C., Matyas J.R., Kloiber R., Zernicke R.F.* Periarticular cancellous bone changes following anterior cruciate ligament injury. *J. Appl. Physiol.*, 2001;91:336-42.
 40. *Wu Q., Kim K.O., Sampson E.R. et al.* Induction of an osteoarthritis-like phenotype and degradation of phosphorylated Smad3 by Smurf2 in transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 2008;58(10):3132-44.

УДК 577.115.38+616-006.6+576.851.48

Антиканцерогенная и антиоксидантная активность непатогенного штамма кишечной палочки при асцитной карциноме Эрлиха

**О.Х. Авагян¹, О.А. Мовсесян¹, Н.Х. Алчуджян¹,
Н.О. Мовсесян¹, Л.Г. Мелконян¹, Л.Г. Аванесян²,
Г.А. Геворкян¹**

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

²*Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна
0014, Ереван, пр. Тигран Меци, 17*

Ключевые слова: *E. coli*, асцитная карцинома Эрлиха, лейкоциты, митохондрии, мозг, перекисное окисление липидов, цитоплазма

Бактерии давно и успешно используются для предотвращения опухолевого роста в организме посредством активирования механизмов врожденной и приобретенной резистентности [14]. Обработка мышей липополисахаридом (ЛПС) или грамотрицательными бактериями, такими как *E. coli*, которые содержат ЛПС в качестве структурного компонента клеточной стенки, вызывает выброс фактора некроза опухоли активированными макрофагами с последующим селективным лизисом опухолевых клеток [16]. При асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) химиотерапия (комбинированный препарат доксорубина, циклофосфамида и фторурацила) в сочетании с фаго- и термолизатами *E. coli* приводит к 80-90% регрессии опухоли, а у 13% животных – полному ее исчезновению, без побочных эффектов бактериальной обработки [18]. Возможность практического использования *E. coli* в терапии злокачественных опухолей требует изучения ее влияния на процессы, вовлеченные в патогенетические механизмы канцерогенеза.

Опухолевая агрессия и особенно химиолучевая терапия вызывают резкое усиление процессов свободнорадикального окисления (СРО) и подавление антиоксидантной системы (АОС) организма, сопровождающиеся развитием иммунодефицитного состояния [6]. Повышенная продукция иммунными клетками активных форм кислорода (АФК) наблюдается у онкобольных, а также в экспериментальных опухолях мышей [31, 33]. В представленной работе впервые на фоне противоопухолевого воздействия

непатогенного штамма *E. coli* изучено ее влияние на процессы оксидативного стресса в брюшной полости, крови и головном мозге мышей с АКЭ.

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 двухмесячных беспородных белых мышах-самцах массой 20-21 г, которые содержались в виварии в условиях естественного освещения и свободного доступа воды и пищи. Животные были разделены на группы: контрольная – здоровые мыши и экспериментальные животные, соответствующие по возрасту и полу контрольным: I – мыши с трансплантированной АКЭ и II – мыши с АКЭ, подвергнутые обработке непатогенным штаммом *E. coli*, выделенном из здорового человека (Медицинский центр «Арменикум»).

Формирование асцитной карциномы Эрлиха у мышей осуществляли перевиванием клеток АКЭ введением в брюшную полость мышей асцитной жидкости в объеме 0,2 мл ($1,5 \times 10^7$ кл/мл), отбираемой у мышей-опухоленосителей, у которых культура клеток АКЭ поддерживалась в асците брюшной полости (Научно-технологический центр органической фармацевтической химии НАН РА).

Через 2 дня после перевивки клеток АКЭ, животных разделяли на две опытные группы и в одной из них осуществляли асептическую однократную обработку поверхности глаза и полости рта ватным шпателем, пропитанным взвесью живых клеток *E. coli* (1×10^9 КОЕ/мл) (использовали смыв с суточных культур кишечной палочки и необходимые концентрации микробных взвесей получали с помощью эталонного бактериального стандарта мутности); параллельная опытная группа мышей с АКЭ служила “контролем” для оценки влияния бактерий. Через 11 дней после трансплантации АКЭ всех опытных животных декапитировали.

Противоопухолевый эффект. Влияние бактериальной обработки оценивали по изменению объема асцитной жидкости и массы тела, а также среднему времени выживаемости (СВВ) и проценту продления СВВ (ПСВВ), которые контролировали в каждой опытной группе путем ежедневной регистрации смертности, и рассчитывали согласно уравнениям:

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

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

Забор биологического материала. Мышей декапитировали, извлекали головной мозг, осуществляли забор крови и асцитной жидкости из брюшной полости мышей-опухоленосителей по методической разработке Красноярского гос. ун-та [9]. Контрольных мышей после декапитации фиксировали на пенопластовом столике и в брюшную полость порциями вводили шприцем по 3-5 мл 20 мМ HEPES буфера (pH 7,4) и с помощью шприца собирали суспензию клеток, которую центрифугировали при 1000 об/мин 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде DMEM (жидкая среда (1x) с Na_2CO_3 , без глутамина), культивировали в термостате при 37°C в течение 24 ч, и иммунные клетки осаждали центрифугированием при 1000 об/мин 10 мин, дважды промывали 20 мМ HEPES буфером (pH 7,4). Из брюшной полости мышей-опухоленосителей вытягивали шприцем асцитную жидкость, из которой клетки осаждали центрифугированием при 1000 об/мин 10 мин и промывали 20 мМ HEPES буфером (pH 7,4). Клетки, полученные из брюшной полости контрольных и опытных животных, ресуспендировали в 20 мМ HEPES буфере (pH 7,4) и выделяли субпопуляции перитонеальных лейкоцитов.

Выделение лейкоцитов и плазмы крови. Кровь стабилизировали антикоагулянтом, 5% цитратом натрия (в соотношении 5:1 по объему) и для седиментации эритроцитов смешивали с 6% декстраном (мол. вес=70000), приготовленном на 0,9 % NaCl, в соотношении 1:2 (по объему), инкубировали 1 ч при 37°C (при наклоне под углом 45 градусов), после чего верхний слой, содержащий взвесь лейкоцитов и тромбоцитов в плазме, декантировали и выделяли лейкоциты и плазму. Плазму получали в супернатанте центрифугированием декантированного слоя при 6000 об/мин 10 мин при 4°C.

Субпопуляции лейкоцитов брюшной полости и крови получали центрифугированием ресуспендированных в 20 мМ HEPES буфере (pH 7,4) клеток в двуступенчатом градиенте плотности фиколл-верографина (1,129 и 1,087 г/см³) при 3000 об/мин 20 мин [4]. Мононуклеары (лимфоциты и моноциты/макрофаги) и гранулоциты (полиморфноядерные лейкоциты) получали из верхнего и нижнего интерфазных колец, соответственно, и дважды промывали.

Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракций лейкоцитов брюшной полости и крови осуществляли методом дифференциального центрифугирования [4]. Фракции мононуклеаров и гранулоцитов объединяли, разводили в 20 мМ HEPES буфере, содержащем 0,25 М сахарозу (pH 7,4), гомогенизировали (1500 об/мин) в течение 3-5 мин и из гомогенатов осаждали ядра центрифугированием при 1200 об/мин 10 мин при 4°C. Далее надосадочную жидкость центрифугировали при 11000 об/мин 20 мин при 4°C, в осадке получали митохондриальную фракцию и в супернатанте – цитоплазматическую.

Выделение митохондриальной и цитоплазматической фракций тканей головного мозга. Головной мозг рассекали ножницами и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3 мин в 10-кратном объеме 20 mM HEPES буфера, содержащем 0,25 M сахарозу (pH 7,4). Гомогенат центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин при 4°C с осаждением ядерной фракции, и из супернатанта последующим центрифугированием при 15000 об/мин 20 мин при 4°C, в осадке получали митохондриальную фракцию и в супернатанте – цитоплазматическую [17].

Определение показателей оксидативного стресса. Пробы депротеинизировали 10% ТХУ и в супернатантах, полученных после центрифугирования при 15000 об/мин 5 мин, определяли ТБК-активные продукты, по методу Владимирова и Арчакова [3]. К супернатантам добавляли 0,72% ТБК и 0,6N HCl (в пропорции 1:0,8:0,2), смесь инкубировали 15 мин в кипящей водяной бане и после охлаждения содержание основного конечного продукта ПОЛ, малонового диальдегида (МДА) в пробах определяли спектрофотометрически при длине волны 535 нм. Одновременно, *in vitro*, в модельной системе неферментативного аскорбатзависимого ПОЛ изучали интенсивность свободнорадикального окисления, индуцируемого двухвалентным железом [5]. Пробы инкубировали в течение 1ч при 37°C в 20 mM HEPES буфере (pH 7,4), 0,8 mM аскорбиновой кислоте и 1,2 мкМ соли Мора ($\text{FeSO}_4 \cdot (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (в соотношении 1:1 по объему), депротеинизировали 10% ТХУ и в супернатантах, полученных после центрифугирования при 15000 об/мин 5 мин, определяли прирост МДА.

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта [23].

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

АКЭ – модель злокачественного новообразования, сходного с опухолями человека, чувствительными к химиотерапии, которые также недифференцированы и быстро растут [29]. Накопление свободных радикалов и продуктов их реакций при канцерогенезе приводит к неконтролируемому повреждению иммунных клеток и формированию стойкого иммунодефицитного состояния. В процессе роста асцитных опухолей в циркулирующей крови увеличивается число и удельная активность лейкоцитов, которые накапливаясь в зоне опухолевого роста продуцируют АФК для оказания цитотоксического воздействия на опу-

холевые клетки, но при этом происходит самоповреждение лейкоцитов, усиленное подавленной в них АОС, а также деструкция клеток организма, что может явиться причиной гибели организма-опухоленосителя [8].

Для оценки оксидативного повреждения тканей при АКЭ изучали уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических системах. Первичные продукты ПОЛ, гидропероксиды, изменяют текучесть клеточных мембран, нарушают нормальное функционирование мембранных белков, влияя на клеточную проницаемость; к вторичным продуктам ПОЛ относят альдегиды (малоновый диальдегид (МДА) составляет их основную долю), которые имеют достаточно продолжительное время жизни, чтобы диффундировать внутри клетки и в близлежащие клетки, вступая в реакции с различными биомолекулами [13]. МДА образует шифровые основания с аминоклупами белков, формируя нераст-воримые липид-белковые комплексы [20].

Таблица 1

Влияние *E. coli* на перекисное окисление липидов в брюшной полости мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ)

Перитонеальные лейкоциты	а) пмоль МДА /мг белка		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	21.1 ± 4.5	165.3 ± 26.4***	85.2 ± 25.7**
Цитоплазма	15.4 ± 3.8	632.6 ± 65.8***	196.5 ± 27.3***
Митохондрии	18.9 ± 4.3	212.7 ± 34.2***	118.6 ± 23.7**
Клетки АКЭ		82.0 ± 11.2	97.0 ± 12.9#
Перитонеальные лейкоциты	б) пмоль МДА /мг белка/ч		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	4.7 ± 1.8	191.1 ± 29.7***	40.7 ± 9.0***
Цитоплазма	16.7 ± 3.4	431.6 ± 44.3***	181.4 ± 27.5**
Митохондрии	13.5 ± 2.3	209.1 ± 30.6***	168.3 ± 25.2*
Клетки АКЭ		14.8 ± 3.5	22.4 ± 4.1*

Примечание. Здесь и в последующих таблицах результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=18$, достоверность (p) различий результатов, оцениваемых при АКЭ, определялась по сравнению с контрольными значениями, а результатов, полученных при *E. coli*-обработке, – по сравнению с таковыми для неинфицированных мышей-опухоленосителей. Достоверность представлена обозначениями: # $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: а) перитонеальные лейкоциты: гомогенат – $F=13.8$, $p<0.001$, цитоплазма – $F=59.3$, $p<0.001$, митохондрии – $F=16.1$, $p<0.001$; клетки АКЭ: $t=-0.74$, $p=0.46$; б) перитонеальные лейкоциты: гомогенат – $F=29.2$, $p<0.001$, цитоплазма – $F=48.0$, $p<0.001$, митохондрии – $F=20.3$, $p<0.001$; клетки АКЭ: $t=-2.95$, $p=0.006$

Как видно из табл. 1, при АКЭ содержание МДА повышается в главных клеточных компартментах перитонеальных лейкоцитов в 7.8, 41.1 и 11.3 раза в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях соответственно также, как и образование *in vitro* МДА в модельной системе неферментативного ПОЛ, уровень которого возрастает в 40.7, 25.8 и 15.5 раза, а в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях соответственно по сравнению с контролем. В развитие оксидативного стресса при АКЭ вносят свой вклад стимулирование СРО и подавление функционирования АОС, обусловленное конформационными перестройками антиоксидантных ферментов, вызванных АФК или продуктами липопероксидации, которые уменьшают сродство ферментов к субстрату и кофактору. Продукция АФК опухолевыми клетками и выброс их во внеклеточное пространство также способствуют активированию ПОЛ во всех клетках, взвешенных в асцитной жидкости. При этом в стационарной фазе развития АКЭ в самих опухолевых клетках повышается активность ферментов утилизации АФК и липидных пероксидов, что связано с необходимостью убрать радикал кислорода, как один из пролиферативных стимулов [10].

Высокая активность АОС в клетках АКЭ подтверждается детектируемым в них относительно низким уровнем МДА и его аскорбатзависимого образования *in vitro*, которые в 2 и 12.9 раза ниже соответственно, по сравнению с гомогенатами перитонеальных лейкоцитов. Высокая активность антиоксидантных ферментов в опухолевых клетках является одной из причин их устойчивости к оксидативному стрессу и может служить фактором развития резистентности опухолей к терапевтическим воздействиям, в основе которых лежит свободнорадикальный механизм [27].

E. coli-обработка подавляет СРО в перитонеальных лейкоцитах, на что указывает снижение содержания МДА в 1.9, 3.2 и 1.8 раза и его синтеза *in vitro* в 4.7, 2.4 и 1.2 раза в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях соответственно, по сравнению с мышами-опухоленосителями. Обработка кишечной палочкой, активируя АОС и подавляя СРО, препятствует иммуносупрессии и ПОЛ-индуцированным разрушительным процессам, характерным для канцерогенеза. Благодаря положительному влиянию бактериальной обработки, функциональная активность лейкоцитов повышается. Это проявляется и в возрастании процессов ПОЛ в клетках АКЭ, в которых вдвое увеличивается образование МДА *in vitro*. Отметим, что процессы ПОЛ вызывают образование липидных рафтов (микродоменов) как в бислойных липидных мембранах, так и в нативных клеточных мембранах [15]. Кластеризация опухолевых клеток липидными рафтами снижает их резистентность к лигандиндуцированному апоптозу и является возможной альтернативой для эффективной стратегии элиминации опухолевых клеток [30].

Одним из механизмов подавления АКЭ-индуцированных процессов СРО при бактериальной обработке может быть антиоксидантная активность полиаминов самой *E. coli*. Эксперименты *in vitro* выявили способность полиаминов перехватывать АФК, что подтверждается данными о повышенном содержании супероксид аниона в клетках *E. coli*, дефектных по синтезу полиаминов [11]. Дефектные штаммы отличаются от диких пониженным уровнем активности *soxS* регулона, обеспечивающего индукцию кислородпротекторных механизмов, и антиоксидантная активность полиаминов складывается из перехвата радикалов и активирования транскрипции протекторных белков, за счет взаимодействия полиаминов с ДНК [12]. Авторы показали, что первый механизм работает при слабых уровнях свободнорадикальной атаки, а второй – включается при собственном окислительном стрессе, что, по-видимому, имеет место при АКЭ. Отметим, что у мышей и пациентов с раком ингибирование продукции АФК иммунными клетками аннулирует их супрессорное действие [25].

Следует отметить, что при АКЭ наблюдается сверхэкспрессия индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и гиперпродукция NO иммунными клетками [26]. Нами также сообщалось о повышении более чем вдвое тотальной активности NOS в цитоплазме и митохондриях перитонеальных лейкоцитов мышей с АКЭ [1]. iNOS/NO вызывает элиминацию кишечной палочки и нарушает микробиоту [19]. *E. coli* вырабатывает ряд необходимых для человека витаминов: B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, K, оказывает влияние на обмен холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, всасывание железа и кальция в ЖКТ млекопитающих и является основным конкурентом по заселению кишечника условнопатогенной микрофлорой, кроме того, она поддерживает жизнедеятельность индигенной микрофлоры, забирая из просвета кишечника кислород, который вреден для строго анаэробных полезных бифидо- и лактобактерий [22]. Ранняя колонизация кишечника непатогенными штаммами *E. coli* стимулирует иммунную систему слизистой оболочки – выработку специфических антител и неспецифических секреторных иммуноглобулинов [32]. АКЭ-индуцированное активирование нитрергического ответа будет угнетать рост *E. coli* в ЖКТ, и введение бактерии позволит противостоять такому воздействию, способствуя восстановлению микробиома, сохранению целостности слизистой кишечника и активируя механизмы иммунной защиты, которые нарушаются при канцерогенезе.

Антиоксидантное действие *E. coli* проявляется и в крови, в которой процессы ПОЛ подавляются после бактериальной обработки (табл. 2). При АКЭ в лейкоцитах крови возрастают показатели уровня МДА в 5.8, 7.2 и 5.1 раза и образования *in vitro* МДА в 13.2, 17 и 40 раз в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях соответственно, по сравнению с контролем. В плазме крови содержание МДА и его образование *in vitro* также по-

вышаются в 4.6 и 2.9 раза соответственно, по сравнению со здоровыми животными. Примечательно, что в лейкоцитах крови активирование процессов ПОЛ менее выражено, по сравнению с перитонеальными лейкоцитами, которые локализованы в асцитной жидкости и непосредственно контактируют с клетками АКЭ.

E. coli снижает уровень МДА в субклеточных фракциях лейкоцитов крови и плазме. Еще большее подавление ПОЛ проявляется в отношении образования *in vitro* МДА, которое снижается в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях лейкоцитов крови в 2.2, 2.3 и 11 раз соответственно и в плазме в 6.6 раза, по сравнению с больными животными. В митохондриях лейкоцитов *E. coli*-обработка нормализует процессы ПОЛ. Одновременно в плазме содержание МДА снижается примерно в 1.5 раза, а образование *in vitro* МДА падает вдвое ниже контрольных значений.

Таблица 2

Влияние *E. coli* на перекисное окисление липидов в крови мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ)

Лейкоциты крови	а) пмоль МДА /мг белка		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	56.0 ± 11.5	323.6 ± 36.4***	247.7 ± 32.7*
Цитоплазма	46.5 ± 9.8	333.4 ± 35.8***	187.7 ± 25.8*
Митохондрии	52.9 ± 10.3	271.3 ± 26.2***	96.6 ± 13.7***
Плазма	85.3 ± 14.2	391.8 ± 42.9***	266.2 ± 29.6**
Лейкоциты крови	б) пмоль МДА /мг белка/ч		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	33.6 ± 9.9	443.8 ± 48.2***	200.4 ± 24.7***
Цитоплазма	14.9 ± 3.4	252.5 ± 38.9***	111.6 ± 17.6**
Митохондрии	3.7 ± 1.2	147.7 ± 24.8***	13.3 ± 3.6***
Плазма	5.6 ± 1.4	16.4 ± 4.5**	2.5 ± 1.5***

Примечание. Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: а) лейкоциты крови: гомогенат – F=26.9, $p<0.001$, цитоплазма – F=30.2, $p<0.001$, митохондрии – F=40.9, $p<0.001$; плазма: F=24.4, $p<0.001$; б) лейкоциты крови: гомогенат – F=42.1, $p<0.001$, цитоплазма – F=23.4, $p<0.001$, митохондрии – F=30.9, $p<0.001$; плазма: F=6.53, $p=0.003$.

Таблица 3

Влияние *E. coli* на перекисное окисление липидов в головном мозге мышей при асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ)

Головной мозг	а) пмоль МДА/мг белка		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	50.8 ± 7.5	113.1 ± 16.4**	108.4 ± 15.7#
Цитоплазма	110.8 ± 11.8	289.9 ± 32.8***	148.8 ± 17.3***
Митохондрии	49.9 ± 8.3	183.3 ± 24.2***	124.3 ± 12.9*
Головной мозг	б) пмоль МДА/мг белка/ч		
	контроль	АКЭ	АКЭ/ <i>E. coli</i>
Гомогенат	41.5 ± 15.4	225.1 ± 26.9***	174.0 ± 23.4#
Цитоплазма	34.5 ± 10.6	314.0 ± 34.7***	229.9 ± 22.6*
Митохондрии	59.7 ± 13.2	287.4 ± 31.3***	218.2 ± 24.9*

Примечание. Постдисперсионный анализ Холм-Сидака при сравнении всех групп: а) ткани головного мозга: гомогенат – $F=6.3$, $p=0.004$, цитоплазма – $F=17.6$, $p<0.001$, митохондрии – $F=16.3$, $p<0.001$; б) ткани головного мозга: гомогенат – $F=17.9$, $p<0.001$, цитоплазма – $F=33.8$, $p<0.001$; митохондрии – $F=23.0$, $p<0.001$

Нарушение взаимодействия между кишечником, ее микрофлорой и нервной системой характерно для патофизиологии заболеваний ЖКТ [28]. Ранее нами было показано, что у мышей с АКЭ в мозговой ткани наблюдается очаговая пролиферация нейроцитов и мелкие очаги межклеточного отека [2]. При этом в тканях головного мозга возрастает содержание МДА в 2.2, 2.6 и 3.7 раза и образование *in vitro* МДА в 5.4, 9.1 и 4.8 раза в гомогенатах, цитоплазме и митохондриях соответственно, по сравнению с контрольными значениями.

E. coli-обработка снижает уровень МДА в 1.95 и 1.45 раза и его образование *in vitro* 1.37 и 1.32 раза в цитоплазме и митохондриях клеток мозга соответственно, по сравнению с неинфицированными мышами-опухолонесителями. При АКЭ возрастание окислительных реакций в головном мозге менее выражено по сравнению с лейкоцитами крови и брюшной полости, и бактериальная обработка оказывает меньшее антиоксидантное действие, не проявляясь в гомогенатах, что, возможно, обусловлено высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот в мембранах нервных клеток, которые вовлекаются в процессы ПОЛ и маскируют ингибирующий эффект *E. coli*.

В условиях окислительного стресса накопление продуктов ПОЛ в мембранах нервных клеток приводит к нарушению ионного гомеостаза с последующим развитием эксайтотоксичности и их гибели [13]. В то же время АФК участвуют в редокс-регуляции ионного гомеостаза нейронов, вовлекая в эти процессы продукты ПОЛ, которые, повышая активность потенциалзависимых кальциевых каналов плазматической мембраны, индуцируют длительную потенциацию, лежащую в основе когнитивных

функций мозга, и влияют на высвобождение медиаторов и экспрессию генов [7, 24]. В нервных тканях липидные рафты участвуют в процессах клеточной адгезии и сигнальной трансдукции, а в нейронах к тому же и в росте аксонов и дендритов, везикулярном транспорте и синаптической передаче [21]. Бактериальная обработка умеренно снижает окислительные реакции в головном мозге, как это отражается на ПОЛ-индуцированных адаптационно-защитных механизмах, включающихся при АКЭ, еще предстоит выяснить.

Системное подавление кишечной палочкой процессов ПОЛ при АКЭ препятствует окислительному повреждению лейкоцитов и тканей организма и вносит свой вклад в механизмы ее противоопухолевого воздействия, что открывает новые перспективы использования *E. coli* в онкотерапии.

Поступила 27.03.15

***Escherichia coli*-ի ոչ պաթոգեն շտամի հակառուռուցքային և հակաօքսիդանտային ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի ժամանակ**

**Հ.Խ. Ավագյան, Հ.Ա. Մովսեսյան, Ն.Խ. Ալշուջյան,
Ն.Հ. Մովսեսյան, Լ.Հ. Մելքոնյան, Լ.Գ. Ավանեսյան, Գ.Ա. Գևորգյան**

E. coli-ի ոչ պաթոգեն շտամը ցուցաբերում է էական հակառուռուցքային ակտիվություն Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի (ԷԱԿ) ժամանակ, որն ուղեկցվում է ԷԱԿ-ինդուկցված լիպիդների գերօքսիդացման (ԼԳ) արգելակմամբ՝ իջեցնում մալոնային դիալդեհիդի (ՄԴԱ) մակարդակը և *in vitro* ՄԴԱ-ի գոյացման գործընթացը (ոչ ֆերմենտային ԼԳ մոդել) որովայնի և արյան լեյկոցիտների ու գլխուղեղի հյուսվածքների բջջապլազմայի և միտոքոնդրիումների մեջ և արյան պլազմայում: Միաժամանակ, *E. coli*-ն խթանում է ՄԴԱ-ի *in vitro* գոյացման գործընթացը ուռուցքային բջիջներում՝ նվազեցնելով իրենց դիմադրողականությունը:

Ստացված արդյունքները նոր հեռանկարներ են բացում *E. coli*-ի հետագա օգտագործման համար չարորակ ուռուցքների բուժման մեջ:

Anticarcinogenic and antioxidant effects of nonpathogenic *Escherichia coli* strain in Ehrlich ascites carcinoma

**H.Kh. Avagyan, H.A. Movsesyan, N.Kh. Alchujyan, N.H. Movsesyan,
L.H. Melkonyan, L.G. Avanesyan, G.A. Kevorkian**

Non-pathogenic *E. coli* exerts a significant antitumor activity in Ehrlich ascites carcinoma (EAC) accompanied by a significant decrease of EAC-induced lipid peroxidation (LP) processes, reducing the level of malondialdehyde (MDA) and *in vitro* MDA formation (in a non-enzymatic LP model system) in the cytoplasm and mitochondria of peritoneal and blood leucocytes and brain tissues, as well as in blood plasma. Simultaneously, *E. coli* increases twice the MDA *in vitro* formation in tumor cells pointed to a diminished resistance to therapy. The data obtained offer a potential for further study of *E. coli* to advance therapeutic treatment of malignant tumors.

Литература

1. Авагян О.Х., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Агабабова А.А. Метаболический профиль L-аргинина в головном мозге мышей при асцитной карциноме Эрлиха и влияние противоопухолевой терапии авирулентными штаммами *Escherichia coli*: синтаза оксида азота. Сообщение 2. Докл. НАН РА, 2013, т. 113, 4, с. 378-386.
2. Агабабова А.А., Мовсесян Н.О., Акопян А.М., Авагян О.Х. Морфогистохимические изменения при асцитной карциноме Эрлиха на фоне воздействия кишечной палочки. Докл. НАН РА, 2013, т. 113, 3, с. 303-310.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
4. Дижее Г.П., Ещенко Н.Д., Дижее А.А., Красовская И.Е. Введение в технику биохимического эксперимента. СПб., 2003.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечнососудистой системы. М., 2001.
6. Лебедев В.В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств. Вестник РАМН, 2004, т. 2, с. 34-40.
7. Питлик Т.Н., Булай П.М., Денисов А.А., Афанасенков Д.С., Черенкевич С.Н. Редокс-регуляция ионного гомеостаза в нейронах. Биохимия, 2009, т. 26, 2, с. 104-110.
8. Поцелуева М.М., Пустовидко А.В., Ковалева Е.В., Шаталин Ю.В., Евдотьенко Ю.В. Цитотоксическое действие полиморфноядерных лейкоцитов на опухолевые и нормальные клетки при развитии асцитной опухоли *in vitro* и *in vivo*. Цитология, 2005, т. 47, 1, с. 57-63.
9. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха. Метод. разработка Красноярск. гос. ун-та. Сост. Е.В. Инжеваткин, Красноярск, 2004.
10. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Зависимость активности антиоксидантных систем от выраженности процессов пролиферации и типа тканевой организации карциномы Эрлиха. Биомед. хим., 2004, т. 6, с. 566-575.
11. Ткаченко А.Г. Зависимость защитных функций полиаминов *Escherichia coli* от токсического эффекта параквата, индуцирующего супероксидный стресс. Биохимия, 2004, т. 69, с. 234-242.
12. Ткаченко А.Г., Федотова М.В. Зависимость защитных функций полиаминов *Escherichia coli* от силы стрессорных воздействий супероксидных радикалов. Биохимия, 2007, т. 72, с. 109-116.

13. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб., 2003.
14. Alibek K., Bekmurzayeva A., Mussabekova A., Sultankulov B. Using antimicrobial adjuvant therapy in cancer treatment: a review. *Infect. Agents Cancer*, 2012, vol. 7, 1, p. 33–37.
15. Ayuyan A.G., Cohen F.S. Lipid peroxides promote large rafts: effects of excitation of probes in fluorescence microscopy and electrochemical reactions during vesicle formation. *Biophys. J.*, 2006, vol. 91, 6, p. 2172–2183.
16. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1975, vol. 72, p. 3666–3670.
17. Bustamante J., Czerniczyniec A., Lores-Arnaiz S. Brain nitric oxide synthases and mitochondrial function. *Front. Biosci.*, 2007, vol. 12, p. 1034–1040.
18. Gambashidze K., Khorava P., Azaladze T. et al. Antitumor and adjuvant effects of phagelysates of E.coli in mice with Ehrlich carcinoma. *Exp. Oncol.*, 2012, vol. 34, 2, p. 107–111.
19. Chakravorty D., Hensel M. Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens. *Microb. Infect.*, 2003, vol. 5, p. 621–627.
20. Gerritsen W.B., van Boven W.-J.P., Boss D.S. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- end off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surgery*, 2006, vol. 5, p. 27–31.
21. Hering H., Lin C.C., Sheng M. Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J. Neurosci.*, 2003, vol. 23 (8), p. 3262–3271.
22. Hudault S., Guignot J., Servin A.L. Escherichia coli strains colonising the gastrointestinal tract protect germfree mice against Salmonella typhimurium infection. *Gut*, 2001, vol. 49, 1, p. 47–55.
23. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, p. 265–275.
24. Lu C., Chan S.L., Fu W., Mattson M.P. The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal facilitates opening of voltage-dependent Ca²⁺ channels in neurons by increasing protein tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, 27, p. 24368–24375.
25. Montero A.J., Diaz-Montero C.M., Kyriakopoulos C.E., Bronte V., Mandruzzato S. Myeloid-derived suppressor cells in cancer patients: a clinical perspective. *J. Immunother.*, 2012, vol. 35, 2, p. 107–115.
26. Nishikawa M., Chang B., Inoue M. Inducible NO synthase inhibits the growth of free tumor cells, but enhances the growth of solid tumors. *Carcinogenesis*, 2004, vol. 25, 11, p. 2101–2105.
27. Oberley T., Schultz S., Li N. Antioxidant enzyme levels as a function of growth state in cell culture. *Free Rad. Biol. Med.*, 1995, vol. 19, p. 53–65.
28. O'Mahony S.M., Hyland N.P., Dinan T.G., Cryan J.F. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacol. (Berlin)*, 2011, vol. 214 (1), p. 71–88.
29. Ozaslan M., Karagöz I.D., Guldur M.E. Ehrlich ascites carcinoma. *African J. Biotechnol.*, 2011, vol. 10, 13, p. 2375–2378.
30. Pajak B., Wojewódzka U., Gajkowska B., Orzechowski A. Lipid rafts in anticancer therapy: Theory and practice (Review). *Mol. Med. Rep.*, 2008, vol. 1, 2, p. 167–172.
31. Szuster-Ciesielska A., Hryciuk-Umer E., Stepulak A., Kupisz K., Kandefer-Szerszen M. Reactive oxygen species production by blood neutrophils of patients with laryngeal carcinoma and antioxidative enzyme activity in their blood. *Acta Oncol.*, 2004, vol. 43, p. 252–258.
32. Vanciková Z., Lodinová-Zádníková R., Radl J., Tlaskalová-Hogenová H. The early postnatal development of salivary antibody and immunoglobulin response in children orally colonized with nonpathogenic, probiotic strain of E. coli. *Folia Microbiol. (Praha)*, 2003, vol. 48, 2, p. 281–287.
33. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J. Carcinog.*, 2006, vol. 5, p. 14–16.

УДК 616.988.21

**Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների և
պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերիաների
ադիեզիվության համեմատական
գնահատականը**

**Ն. Մ. Հարությունյան¹, Ա. Ա. Լալայան¹,
Յու. Թ. Ալեքսանյան¹, Գ. Գ. Մելիք-Անդրեասյան¹,
Կ. Վ. Հարությունյան², Ա.Ա. Թոշունյան³**

*¹Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվ. համաճարակաբանության,
վիրուսաբանության և բժշկական մակաբուծաբանության
գիտահետազոտական ինստիտուտ,*

*²"Հայ կենսատեխնոլոգիա" գիտաարտադրական կենտրոն,
ՀՀ ԳԱԱ մանրէաբանության ինստիտուտ,*

*³Երևանի պետական համալսարանի մանրէաբանության,
միկրոօրգանիզմների և բույսերի կենսատեխնոլոգիայի ամբիոն
0060, Երևան, Խուդյակովի փ. 1*

Բանալի բառեր. ադիեզիններ, կոլոնիզացիոն գործոն, պայմանական
ախտածին էնտերոբակտերիաներ, կաթնաթթվային
բակտերիաներ

Մանրէների ախտածնության հիմնական գործոններից է նրանց
ադիեզիվությունը կամ կոլոնիզացիոն հատկությունների դրսևորումը:
Ինֆեկցիայի առաջնային օջախում մանրէների բազմացմանը և տոքսիկ
հատկությունների դրսևորմանը նախորդում է նրանց ադիեզիան,
կապումը հյուսվածքի պատին, որից էլ սկիզբ է դրվում ինֆեկցիոն
պրոցեսի հավանական զարգացմանը [5,10]: Տարբեր հեղինակների աշ-
խատանքները ցույց են տալիս, որ ադիեզիվ հատկությունները առավել
արտահայտված են պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների
տարբեր ներկայացուցիչների մոտ [2,4,6,11]:

Պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերիաները մասնակցում են
օրգանիզմում սննդամթերքների ճեղքմանը, վերամշակմանը, վիտա-
մինների, ամինաթթուների սինթեզին և իրենց հակամիկրոբային ակ-
տիվության շնորհիվ ճնշում են ախտածին մանրէների աճը [1]: Այս
պրոցեսները իրականացնելու համար կաթնաթթվային բակտերիա-
ները պետք է ընդունակ լինեն պահպանվելու, բնակվելու հաստ աղու

լորձաթաղանթում, որի նախապայմանն է նրանց ադիեզիվ հատկությունների դրսևորումը [3]: Ադիեզիվ հատկությունների ձևավորման մեջ կարևոր են ադիեզիվության կոլոնիզացիոն գործոնները՝ (CFA – colonization factors antigens), որոնք տեղակայված են բակտերիալ բջջի ֆիմբրիաներում և կոչվում են նույնպես ադիեզիվության ֆիմբրիալ անտիգեններ: Ցույց է տրված, որ այդ գործոնները բաժանվում են երկու տիպի՝ CFA I և CFA II [8]: Ադիեզիվության անտիգենները ընդունակ են մարդու և տարբեր կենդանիների արյան էրիթրոցիտների հետ առաջացնել ագլյուտինացիա: Հաստատված է, որ անտիգենները դրական ագլյուտինացիայի ռեակցիայի մեջ են մտնում մարդու և տարբեր կենդանիների արյան էրիթրոցիտների հետ, որոնք էլ հնարավորություն են տալիս նրանց բաժանել առանձին խմբերի [7,10]:

Սույն աշխատանքի նպատակն է ուսումնասիրել ադիեզիվության անտիգենների առկայությունը պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների տարբեր տեսակների և պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերիաների մոտ ու տալ նրանց համեմատական գնահատականը:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրվել են պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների (*Arizona*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *Proteus vulgaris* և *Proteus mirabilis*) հարյուր շտամներ, որոնք անջատվել են տարբեր տարիքային խմբերի աղիքային հիվանդներից, և կաթնաթթվային բակտերիաների քսան շտամ, որոնցից *L. acidophilus* Ep. 317/402 <<Нарине>> (ИНМИА 9602), *L. delbrueckii* var. *bulgaricus* var. *mazuni* K₂ (ИНМИА-9605), *L. acidophilus*-92 Ани (ИНМИА-9606), *S. lactis*-1304 (ИНМИА -9607), *S. thermophilus* М₇ (ИНМИА-9608), *L. acidophilus* Л₂ (ИНМИА-9609), *L. jugurti* (ИНМИА) անջատվել են «Հայ կենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնի միկրոօրգանիզմների խմորման լաբորատորիայում: Ադիեզիվությունը որոշվել է D-մաննոզա կայուն հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի օգնությամբ: Ուսումնասիրության համար օգտագործվել է չորս տեսակի արյուն՝ մարդու II-րդ խմբի (A), խոշոր եղջերավոր անասունի (կով), մանր եղջերավոր անասունի (ոչխար) և հավի, որոնցից պատրաստվել է էրիթրոցիտների երեք տոկոսանոց կախույթ: Մանրէները նախօրոք ցանվել են մսապեպտոնային թեք ազարի վրա՝ թարմ կուլտուրա ստանալու համար: Այնուհետև կուլտուրաները ստուգվել են երեք տոկոսանոց էրիթրոցիտների կախույթի հետ հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի օգնությամբ: Դրական հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի դեպքում ավելացրել ենք մեկ տոկոսանոց D-ման-

նոգա: Եթե նորից տալիս է դրական ռեակցիա, ապա խոսում ենք CFA կոլոնիզացիոն գործոնի առկայության մասին: Եթե դրական է ռեակցիան մարդու, խոշոր եղջերավոր անասունի և հավի էրիթրոցիտների հետ, ապա առկա է CFA I կոլոնիզացիոն գործոնը: Եթե բացասական է մարդու էրիթրոցիտների հետ և դրական է խոշոր և մանր եղջերավոր անասունի էրիթրոցիտների հետ, ապա առկա է կոլոնիզացիայի CFA II գործոնը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների և կաթնաթթվային պրոբիոտիկ բակտերիաների ադիեզիվության ստուգման արդյունքները նկարագրված են աղյուսակում: Ինչպես երևում է աղյուսակից պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ ախտածնության կոլոնիզացիոն գործոններ են հայտնաբերվել 52 դեպքում ($52.0 \pm 5.0\%$), որն առավելապես արտահայտված է *Klebsiella pneumoniae*-ի ($60.0 \pm 10.9\%$) և *P. vulgaris*-ի, *P. mirabilis*-ի շտամների մոտ ($55.0 \pm 11.1\%$): Ընդ որում CFA I գործոնը հայտնաբերվել է 23 ($44.2 \pm 6.9\%$), իսկ CFA II գործոնը 29 դեպքում ($55.8 \pm 6.9\%$): Կաթնաթթվային բակտերիաների մոտ ադիեզիվության CFA գործոնը հայտնաբերվել է յոթ դեպքում ($35.0 \pm 10.7\%$), որից CFA I-ը հինգ դեպքում ($71.4 \pm 17.0\%$), իսկ CFA II-ը երկու դեպքում ($28.6 \pm 17.0\%$):

Աղյուսակ

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների և կաթնաթթվային պրոբիոտիկ բակտերիաների ադիեզիվության ստուգման արդյունքները

Մանրէի տեսակը	CFA		CFAI		CFAII	
	բաց.թ.	%	բաց.թ.	%	բաց.թ.	%
<i>Citrobacter</i> (20 շտամ)	10	50.0 ± 11.1	4	40.0 ± 15.5	6	60.0 ± 17.3
<i>K.pneumoniae</i> (20 շտամ)	12	60.0 ± 10.9	5	41.7 ± 14.2	7	58.3 ± 14.2
<i>Serratia</i> (20 շտամ)	8	40.0 ± 10.9	4	50.0 ± 17.7	4	50.0 ± 17.7
<i>P. vulgaris</i> (20 շտամ)	11	55.0 ± 11.1	5	45.5 ± 15.0	6	54.5 ± 15.0
<i>P. mirabilis</i> (20 շտամ)	11	55.0 ± 11.1	5	45.5 ± 15.0	6	54.5 ± 15.0
Ընդամենը Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաներ (100 շտամ)	52	52.0 ± 5.0	23	44.2 ± 6.9	29	55.8 ± 6.9
Կաթնաթթվային բակտերիաներ (20 շտամ)	7	35.0 ± 10.7	5	71.4 ± 17.0	2	28.6 ± 17.0

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների և պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերաների ադիզիվության գործոնների հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ այդ հատկությունները ավելի արտահայտված են պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ, և նրանց մոտ գերակշռում է ախտածնության CFA II գործոնը իսկ պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերաների մոտ ախտածնության CFA I գործոնը (Աղյուսակ):

Поступила 26.04.15

Сравнительная оценка адгезивности у условнопатогенных энтеробактерий и пробиотических молочнокислых бактерий

**Н.М. Арутюнян, А.А. Лалаян, Ю.Т. Алексанян,
Г.Г. Мелик-Андреасян, К.В. Арутюнян, А.А. Трчунян**

Были исследованы факторы адгезии у условнопатогенных энтеробактерий и пробиотических молочнокислых бактерий. Выяснилось, что факторы адгезии более выражены у условнопатогенных энтеробактерий, причем у них преобладает фактор колонизации CFA II, в то время как у пробиотических молочнокислых бактерий – фактор колонизации CFA I.

Comparative estimation of adhesiveness of conditional pathogenic enterobacteria and probiotic lactic acid bacteria

**N.M. Harutyunyan, A.A. Lalayan, Yu.T. Aleksanyan,
G.G. Meliq-Andreasyan, K.V. Harutyunyan, A.A. Trchunyan**

There was conducted a research of adhesion factors in pathogenic enterobacteria and probiotic lactic acid bacteria. It was revealed that the adhesion factors are more expressed in pathiogenic enterobacteria. In the pathogenic enterobacteria prevails the CFA II colonization factor, whereas in the probiotic lactic acid bacteria prevails the CFA I colonization factor.

Գրականություն

1. Հակոբյան Լ.Հ., Մելիք-Անդրեասյան Գ.Գ., Հարությունյան Ն.Մ., Հարությունյան Կ.Վ., Թռչունյան Ա.Հ., Հարությունյան Մ.Վ. Կենսաբանական բարձր հատկություններով օժտված պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերաների ստացումը: Համաճարակաբանության արդիական հարցեր: Ա.Բ. Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության վիրուսաբանության և բժշկական մակաբույծության

- ինստիտուտի 90-ամյակին նվիրված միջազգային մասնակցությամբ գիտագործնական կոնֆերանսի նյութեր, Երևան, 2013, էջ 22-26:
2. Հովհաննիսյան Գ.Ա., Հարությունյան Ն.Մ., Լալայան Ա.Ա., Աղեքսանյան Յ.Թ. Ադիեզիվության գործոնների և հեմոլիտիկ ակտիվության հայտնաբերումը *Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների մոտ: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, 2010, L, 4, էջ 65-68:
 3. Арутюнян Н.М., Алексанян Ю. Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Акопян Л.Г., Арутюнян К.В., Арутюнян М.В., Трчунян А.А. Актуальные вопросы эпидемиологии. Мат. научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна, 2013, Ереван, с. 58-60.
 4. Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Мелик-Андреасян Г.Г. Диагностическая значимость факторов патогенности условно-патогенных энтеробактерий. Актуальные вопросы диагностической медицины. Сборник научных трудов, посвященных 30-летию юбилею медицинского объединения "Диагностика". Ереван, 2014, с. 33-38.
 5. Гизатулина С.С. и др. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивноактивных бактерий и типу адгезинов. Журн. микробиол., 1991, 2, с. 21-23.
 6. Иванова Е.И., Попкова С.М., Шабанова Н.М. Адгезивные свойства микроорганизмов, колонизирующих различные биотопы организма человека. Достижения молодых ученых в развитии инновационных процессов в экономике, науке, образовании. Сб. тр. III Междунар. науч.-практ. конф., Брянск, 2011, с 240-241.
 7. Метод определения адгезивности энтеробактерий in vivo. Информационное письмо МЗ АрмССР, Ереван, 1987.
 8. Методические рекомендации по определению факторов колонизации у кишечных бактерий. МЗ АрмССР, Ереван, 1984.
 9. Jansen A.M., Lockatell V., Johanson D.E., Mobley H.L.T. Mannose- resistant *Proteus*- like fimbriae are produced by most *Proteus mirabilis* strains infecting the urinary tract, dictate the in vivo localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. *Infection and Immunity*, 2004, vol. 72, 12, p. 7294-7305.
 10. Mange J. et al. Adhesive properties of *Enterobacter sakazakii* to human epithelial and brain microvascular endothelial cells. *BMS Microbiology*, 2006, vol. 6, 58, p. 1186-1471.
 11. Stankowska D., Kwinkowsko M., Kaca W. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2008; 41:243-253.

УДК 616.981.25-022.7:615.33+576.851.252

Մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի զգայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ

Հ.Դ. Կարապետյան^{1,2}, Ա.Ձ. Համբարձումյան¹,
Ս.Ս. Տեր-Ստեփանյան¹, Էնրիկե Էչեվարիա Օրելլա², Ինհուա
Ֆերնանդեզ Աթուչա²

*ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոն¹,
Բասկերի երկրի համալսարան, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն, Բսպանիա²
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկեր (ՄԿՈՍ),
հակաբիոտիկներ, զգայունություն, ներ- և արտահի-
վանդանոցային շտամներ

1930-ականների երկրորդ կեսից սկսված հակամանրէային դա-
րաշրջանի ծաղկումը էականորեն փոխեց կլինիկական բժշկության
ուշադրության կենտրոնացումը, որը պահպանվեց նաև հաջորդ մի
քանի տասնամյակներում [1, 2]: Հակաբիոտիկների ներդրումը հնարա-
վորություն տվեց պրակտիկ բժիշկներին արդյունավետ պայքարել
վարակիչ հիվանդությունների դեմ, ինչն էլ հիմք հանդիսացավ կար-
ծելու, որ վարակիչ հիվանդությունների դեմ ճակատամարտը կարելի է
համարել հաղթած և պետք է ավելի մեծ ուշադրություն, ժամանակ և
ջանքեր կենտրոնացնել ոչ վարակիչ քրոնիկ հիվանդությունների դեմ
պայքարին: Լավատեսությունը կարճ տևեց ու անհաջողության մատնե-
վեց, քանի որ շուտով ի հայտ եկան դեղակայուն բակտերիաներ:
Կլինիկական կարևորություն ունեցող դեղակայունություն տեղի է
ունենում մի քանի ամսից մինչև մի քանի տարի ժամանակահատ-
վածում [3]: Այսպես, օրինակ՝ պենիցիլինի դեպքում դեղակայունու-
թյունը սկսվեց նկատվել գործնական բժշկության մեջ ներդրումից եր-
կու տարի անց, իսկ վանկոմիցինի դեմ կայունությունը սկսվեց նկատ-
վել 1987 թվականին ու կտրուկ տարածվեց հաջորդ չորսից վեց տա-
րիների ընթացքում [4-6]: Այսօր արդեն, հաշվի առնելով համաճա-
րակային պրոցեսում ներգրավված մանրէների ահռելի քանակությու-
նը, արագ բազմացումը ու մուտացիաների առաջացման հավանակա-
նությունը, կարելի է ասել, որ դեղակայունության առաջացումը զուտ

Ժամանակի հարց է [7] և մենք ապրում ենք մի դարաշրջանում, երբ կայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ տարածվում է սպառնալի արագությամբ [8, 9]: Չկան հստակ համաշխարհային տվյալներ դեղակայուն միկրոօրգանիզմներից մահվան դեպքերի վերաբերյալ, սակայն, ըստ 2008 թվականի հետազոտության տվյալների՝ միայն Եվրոմիությունում տարեկան նվազագույնը 25000 մարդ է մահանում դեղակայուն միկրոօրգանիզմներով հարուցված հիվանդություններից: Իսկ դրանց հետ կապված լրացուցիչ ծախսերը ու արտադրողականության կորուստը գնահատվում են նվազագույնը 1,5 միլիարդ եվրո [10]:

Այս տեսակետից արդի առողջապահության առջև ծառացած սպառնալիքներից մեկն էլ մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկն է [11-13], որն արդեն կայունություն է ձեռք բերել ոչ միայն բետա-լակտամային հակաբիոտիկների, այլ նաև ֆլուրոկինոլոնների, ամինոգլիկոզիդների, տետրացիկլինների և տրիմետոպրիմ-սուլֆամետոքսազոլի նկատմամբ: Ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների շրջանում առաջին անգամ դեղակայունություն հայտնաբերվել է ԱՄՆ-ում 1980-ականների կեսերին: Սկզբնական շրջանում ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների դեղակայունություն տեղի է ունեցել մեծ հիվանդանոցներում, որոնք ունեին հինգ հարյուրից ավել մահճակալ, իսկ հետո տարածվել է նաև փոքր հիվանդանոցներում, այլ բուժօգնականներում, ինչպես նաև հիվանդանոցներից դուրս: Ընդ որում՝ ոսկեգույն ստաֆիլոկոկների շրջանում դեղակայունությունը աճեց 2,4%-ից 29,5%-ի 1975-ից 1991 թվականը ընկած ժամանակահատվածում [13]:

Հատկանշական է նաև, որ մետիցիլին զգայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի վերափոխումը մետիցիլին կայուն ստաֆիլոկոկների սկսվում է հոսպիտալացման առաջին իսկ օրվանից, երբ որպես նախապիրահատական պրոֆիլակտիկա պացիենտին տրվում է ցեֆազոլին, իսկ ընտրողական հակաբիոտիկի ճնշման տակ գաղութայնացնող ֆլորան փոխվում է 24-48 ժամում [5]: 2011 թվականին ԱՄՆ-ում տարբեր պատճառներով հոսպիտալացված անձանցից ավելի քան 460000-ի մոտ հայտնաբերվել է մետիցիլին կայուն ոսկեգույն ստաֆիլոկոկ, որոնցից 23000-ի դեպքում վերջինս մահվան պատճառ է հանդիսացել [2]:

Նյութը և մեթոդները

Կատարվել են հետազոտություններ համաճարակաբանական, մանրէաբանական և վիճակագրական մեթոդներով: Այս աշխատանքի ընթացքում արտահիվանդանոցային ՄԿՈՍ հայտնաբերելու նպատակով քսուկներ են վերցվել բջջային հեռախոսներից և հանրային զուգարանների տարբեր առարկաներից: Իսկ ներհիվանդանոցային ՄԿՈՍ-ի

հայտնաբերման համար քսուկներ են վերցվել հիվանդանոցի տարբեր առարկաներից և բուժանձնակազմի քթի խոռոչից: Աշխատանքի լաբորատոր մասը կատարվել է ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոնին կից գործող գիտահետազոտական լաբորատորիայում՝ օգտագործելով նույն լաբորատորիայի նյութատեխնիկական բազան: Միկրոօրգանիզմներ աճեցնելու նպատակով օգտագործվել են սովորական ագար, մանիտոլադային ագար, դեղնուցա-ադային ագար, սննդային միջավայրեր և հատուկ սննդային միջավայր MRSA2՝ նախատեսված միայն ՄԿՈՍ-ի աճի համար: Բացի այդ օգտագործվել են նաև հակաբիոտիկային սկավառակներ ներծծված վանկոմիցին, ամոքսացիլին, պենիցիլին Գ, գենտամիցին, էրիթրոմիցին և օքսացիլին հակաբիոտիկներով: Վերջիններս օգտագործվել են նշված հակաբիոտիկների նկատմամբ ՄԿՈՍ-ի զգայունությունը որոշելու նպատակով:

Վիճակագրական հաշվարկներ կատարելու նպատակով օգտագործվել է IBM SPSS Statistics 22 համակարգչային վիճակագրական ծրագիրը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Աշխատանքի ընթացքում ստացվել են ընդհանուր առմամբ 64 ՄԿՈՍ-ի նմուշներ, որոնցից 21-ը արտահիվանդանոցային են, իսկ 43-ը՝ ներհիվանդանոցային: Այդ նմուշների հակաբիոտիկազգայունության վերլուծության տվյալները ներկայացված են աղյուսակում:

Աղյուսակ

ՄԿՈՍ-ի անջատված նմուշների հակաբիոտիկազգայունությունը ($p < 0,05$)

	Օքսացիլին	Պենիցիլին Գ	Վանկոմիցին	Էրիթրոմիցին	Գենտամիցին	Ամոքսացիլին
Շապիրո-Վիլկի թեստ	0,008	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000
Միջին թվաքանակ, մմ	15,14	13,77	18,44	20,86	14,81	10,92
Միջին թվաքանակի միջին սխալ	0,500	0,765	0,620	0,977	0,836	1,217
Միջնաբժեք, մմ	15	12	20	23	12	10
Նորմա, մմ	18	10	20	25	10	0
Ստանդարտ շեղում	4,003	6,122	4,960	7,817	6,688	9,738
Առավելագույն արժեք, մմ	25	30	30	32	30	35
Նվազագույն արժեք, մմ	0	0	10	0	0	0
Կայունություն, %	32,8	60,9	28,1	15,6	67,2	65,6
Զգայունություն, %	67,2	39,1	71,9	84,4	32,8	34,4

Օքսացիլինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 25մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 15,4-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը 0,500-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 15-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր 18-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 4,003 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,008 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից օքսացիլինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 32,8%-ը, իսկ զգայուն են եղել 67,2%-ը:

Պենիցիլին Գ-ի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 30մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 13,77-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,765-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 12-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 10-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 6,122 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,002 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից պենիցիլին Գ-ի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 60,9%-ը, իսկ զգայուն են եղել 39,1%-ը:

Վանկոմիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 30մմ, իսկ նվազագույնը՝ 10մմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 18,44-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,620-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար էր 20-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 20-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 4,960 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,001 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից Վանկոմիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 28,1%-ը, իսկ զգայուն են եղել համապատասխանաբար 71,9%-ը:

Էրիթրոմիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 32մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 20,86-ի, իսկ միջին թվաբանա-

կանի միջին սխալը՝ 0,977-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 23-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ 25-ը: Ստանդարտ շեղման արժեքը 7,817 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը կրկին ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից էրիթրոմիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 15,6%-ը, իսկ զգայուն են եղել՝ 84,4%-ը:

Գենտամիցինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 27մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր՝ Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 14,81-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 0,836-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 12-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքը՝ 10-ի: Ստանդարտ շեղման արժեքը 6,688 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից գենտամիցինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 67,2%-ը, իսկ զգայուն են եղել 32,8%-ը:

Ամոքսացիլինի դեպքում հակաբիոտիկի ազդման շրջանի տրամագծի առավելագույն արժեքը եղել է 35մմ, իսկ նվազագույնը ազդման շրջանի բացակայությունն էր Օմմ: Ընդ որում, ստացված տվյալների միջին թվաբանականը հավասար էր 10,92-ի, իսկ միջին թվաբանականի միջին սխալը՝ 1,217-ի: Ստացված վարիացիոն շարքի միջնարժեքը հավասար է 10-ի, իսկ առավել հաճախ հանդիպող արժեքն էր՝ Օն: Ստանդարտ շեղման արժեքը 9,738 էր: Ըստ Շապիրո-Վիլկի թեստի՝ վարիացիոն շարքի նորմալ բաշխվածության գործակիցը 0,000 էր, որը փոքր է 0,05-ից, ինչն էլ նշանակում է, որ այս դեպքում վարիացիոն շարքը ոչ նորմալ բաշխվածության է: Հետազոտված նմուշներից ամոքսացիլինի նկատմամբ կայունություն են ցուցաբերել նմուշների 65,6%-ը, իսկ զգայուն են եղել 34,4%-ը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները պարզ է դառնում, որ զգայունությունը ընտրված հակաբիոտիկների նկատմամբ տատանվում է բավականին մեծ ամպլիտուդով՝ 0-35մմ, ընդ որում՝ համեմատելով տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ ՄԿՈՍ-ի զգայունության աստիճանը ստանում ենք, որ դրանք ըստ Կրուսկալ-Ուոլիս թեստի՝ 99% հավանականությամբ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ունեն: Բացի այդ տարբեր է նաև հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության աստիճանը՝ 15,6% - 65,6%, ինչը նշանակում է, որ

ՄԿՈՍ-ի նկատմամբ տարբեր հակաբիոտիկների կիրառման արդյունավետությունը շատ տարբեր է: Վերլուծելով տվյալները պարզ է դառնում նաև, որ հետազոտված նմուշների մեջ մեծ է բազմադեղակայուն ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչների քանակը: Մասնավորապես՝ 2 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 23,4%-ի մոտ, 3 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 34,4%-ի մոտ, 4 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ից 23,4%-ի մոտ, 5 հակաբիոտիկի նկատմամբ կայունություն նկատվել է հետազոտված ՄԿՈՍ-ներից 1,6%-ի մոտ: Ընտրված 6 հակաբիոտիկների նկատմամբ միաժամանակյա կայունություն ունեցող ՄԿՈՍ-ի ներկայացուցիչներ չեն հայտնաբերվել, իսկ ընդհանուր առմամբ բազմադեղակայուն են եղել հետազոտված ՄԿՈՍ-ի 81,2%-ը:

Ամփոփելով հետազոտության արդյունքում ստացված տվյալները գալիս ենք այն եզրահանգման, որ ՄԿՈՍ-ի զգայունությունը ընտրված հակաբիոտիկներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ խիստ տարբեր է, ընդ որում խիստ տարբեր է նաև միևնույն հակաբիոտիկի ազդեցությունը ՄԿՈՍ-ի տարբեր ներկայացուցիչների վրա: Պարզ է դառնում նաև, որ ՄԿՈՍ-ի կայունությունը ընտրված հակաբիոտիկներից յուրաքանչյուրի նկատմամբ նույնպես շատ տարբեր է, իսկ բազմադեղակայունությունը կազմում է 75%:

Поступила 05.03.15

Устойчивость метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам

**Ա.Դ. Կարապետյան, Ա.Դ.Յ.Ամբարձումյան, Մ.Մ. Թեր-Տեփանյան,
Յուրիկա Էչեվարիա Օրելլա, Ինխոա Ֆերնանդես Ատուչա**

В процессе работы были выделены в общей сложности 64 штамма МРЗС, 21 из которых – вне-, а 43 – внутрибольничные. Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу о том, что чувствительность МРЗС к каждому из использованных антибиотиков различна. Очевидно, что резистентность МРЗС к каждому из выбранных антибиотиков также очень отличается, а полирезистентность среди них составляет 75%.

Sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics

H.D.Karapetyan, A.Dz.Hambardzumyan, M.M. Ter-Stepanian,
Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha

In the process, there have been isolated a total of 64 strains of methicillin-resistant staphylococcus (MRSA), 21 of which are extrahospital and 43 – nosocomial. Analyzing the data we have concluded that the sensitivity of MRSA to each of the selected antibiotics is different, sensitivity to the same antibiotic among different strains of MRSA also differs. It has been revealed that polyresistance among the studied strains of MRSA makes 75%.

Գրականություն

1. Arthur M., Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., 1993; 37; 1563–1571.
2. Barry G. Hall Predicting the evolution of antibiotic resistance genes. Nature Reviews Microbiology, May 2004, 2, 430-435.
3. Bulletin of the World Health Organization, 2011;89:88–89. doi:10.2471/BLT.11.030211.
4. Cohen M.L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post antimicrobial era. Science, 1992;257:1050–5.
5. Davies J. Bacteria on the rampage. Nature, 1996; 383; 219 –220 .
6. Erdal Toprak, Adrian Veres, Jean-Baptiste Michel et al. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. Nature Genetics, 2012, 44, p.101–105.
7. Min Li, XinDu, Amer E. Villaruz, Binh An Diep et al. MRSA epidemic linked to a quickly spreading colonization and virulence determinant. Nature Medicine, 2012, 18, p. 816–819.
8. Martin E. Stryjewski and G. Ralph Corey Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An Evolving Pathogen. Clin. Infect. Dis., 2014, 58 (suppl 1): S10-S19.
9. M.M.L. van Rijen T. Bosch M.E. Heck O.C.et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and transmission in a Dutch hospital. Journal of Hospital Infection, 2009, 72, 4, p. 299–306.
10. Murray E. Vancomycin resistant enterococci. Am. J. Med., 1997;102; 284–293.
11. Neu H.C. The crisis in antibiotic resistance. Science, 1992;257:1064–72.
12. Stefania Stefani, Doo Ryeon Chung, Jodi A. Lindsay Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. International Journal of Antimicrobial Agents, 2012, 39, 4, p. 273–282.
13. Walsh C., Fisher S. L., Park I. S. et al. Bacterial resistance to vancomycin: five genes and one missing hydrogen bond tell the story. Chem. Biol., 1996; 3; 21–28.

УДК 615.21-085

**Մեքսիդոլի և հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-
հիդրօքսիպիրիդինի ազդեցության ուսումնասիրումը
առնետների վարքագծային ռեակցիաների և
հիշողության վրա գլխուղեղի լոկալ պերմանենտ
իշեմիայի պայմաններում**

Ն. Ա. Բաղդասարյան

*ԵՊԲՀ կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի, 2*

Բանալի բառեր. հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին,
մեքսիդոլ, տազնապ, հիշողության և ուսուցման
գործընթացներ, գլխուղեղի լոկալ իշեմիա

Արդի նյարդաբանության կարևոր խնդիրներից է գլխուղեղի անոթային ախտահարումը: Ուղեղային արյան շրջանառության խանգարումների հիմնախնդիրը խիստ արդիական է նաև Հայաստանի համար, որտեղ 2013 թվականի ընթացքում արձանագրվել է գլխուղեղի կաթվածի 16047 նոր դեպք, 2554-ը՝ մահվան ելքով [1]: Ուղեղի իշեմիայի հետևանքով կարող են զարգանալ հոգեմարդաբանական շեղումներ [13]՝ էմոցիոնալ խանգարումների ընդգրկումով, ներառյալ տազնապի զարգացում[9], հիշողության և ուսուցման գործընթացների թուլացում [15] և ընդհանուր շարժողական ակտիվության ընկճում [10]: Փորձարարական կենդանիների մոտ սուր իշեմիկ կաթվածից հետո գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական փոփոխությունների ուսումնասիրումը վկայում է դրդիչ ամինաթթվային նյարդամիջնորդանյութերի՝ գլյուտամատի և ասպարտատի չափից ավելի ձերքագատման մասին, ինչն էլ նպաստում է էքսայտոտոքսիկ ներքջջային կալցիումի քանակության շատացմանը [19]: Ակնհայտ է, որ էքսայտոտոքսիկ գործընթացը կախված է դրդիչ և արգելակիչ մեխանիզմների հաշվեկշռից [20]: Ուղեղային հյուսվածքի իշեմիայի պայմաններում գլյուտամատային էքսայտոտոքսիկության [11,14,18] հետ մեկտեղ նկատվում է նաև ազատ ռադիկալային գործընթացների ակտիվացում՝ լիպիդների գերօքսիդացման սուբստրատների խտության բարձրաց-

մամբ [12]: Ելնելով գլյուտամատային էքսայտոտքսիկության, ազատ ռադիկալների գերարտադրության և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ընկճման միջև առկա կապից՝ կարելի է հիմնավորված համարել փորձարարական պայմաններում հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ և ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգը դրդող դեղամիջոցների ուսումնասիրումը [16,17]: Այդ առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում օքսիպիրիդինի ածանցյալներից մեքսիդոլը, որն իր արտահայտված տագնապամարիչ և նոոտրոպ հատկությունների շնորհիվ լայն կիրառում է գտել գործնական բժշկության մեջ և նոր սինթեզված միացություն հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը, որը փորձարարական պայմաններում դրսևորել է ուղեղի արյունահոսքը մեծացնելու ունակություն և նյարդապաշտպան ակտիվություն [2, 3, 6]:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերն իրականացվել են 180-250 գր. կշիռ ունեցող 103 արու առնետների վրա: Կենդանիները պահվել են վիվարիումի ընդհանուր պայմաններում (Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարանի էթիկայի կոմիտեի արձանագրություն N4 18.12.2012): Ուղեղի լոկալ իշեմիայի մոդելավորումն իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապումով ըստ Tamura et al. [22] և A. B.Топчян-ի [5] մոդիֆիկացիայով՝ քլորալիդրատի 400 մգ/կգ դեղաչափով լուծույթի ներորովայնային ներարկումով անզգայացնելուց հետո: Առնետները պահվել են լաբորատոր վիվարիումի պայմաններում՝ 12-ժամյա լուսային ռեժիմով՝ յուրաքանչյուր վանդակում 5-6 առնետ (վիվարիումի ջերմաստիճանը 22-24° C է): Առնետների կենսաադիթմերի խանգարումից խուսափելու համար բոլոր փորձերն իրականացվել են 9⁰⁰-14⁰⁰ ընկած ժամանակահատվածում [23]: Փորձերի ժամանակ օգտագործված հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը սինթեզել և մեզ են տրամադրել Զակուսովի անվան ԳՀԻ-ի փորձարարատեխնոլոգիական բաժնի աշխատակիցները (պրոֆ. Բ.Մ. Պյատին): Փորձերի համար օգտագործված կենդանիները տեսակավորվել են յոթ խմբերում: Առաջին խմբում ընդգրկվել են այն կենդանիները (n=26), որոնց վարքագծային փոփոխություններն ուսումնասիրվել են առանց միջին ուղեղային զարկերակի կապման (ինտակտ խումբ), երկրորդ խմբի կենդանիների մոտ (n=13) վարքագծային փոփոխությունները գրանցվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 օր հետո: Երրորդ խմբում (n=11) վարքագծային փոփոխություններն ուսումնասիրվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 12 օր հետո: Չորրորդ (n=14) և հինգերորդ (n=11) խմբերում ուսումնասիրվել են վարքագծային

փոփոխություններն այն կենդանիների մոտ, որոնց միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո ն/ո ուղիով ներարկվել է հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինը՝ 200 մգ/կգ դեղաչափով համապատասխանաբար 6 և 12 օրերի ընթացքում:

Վեցերորդ (n=16) և յոթերորդ (n=12) խմբերում ուսումնասիրվել է այն կենդանիների վարքագիծը, որոնց միջին ուղեղային զարկերակի կապումից հետո ն/ո ներարկվել է մեքսիդոլ պատրաստուկը՝ 200 մգ/կգ դեղաչափով 6 և 12 օրերի ընթացքում:

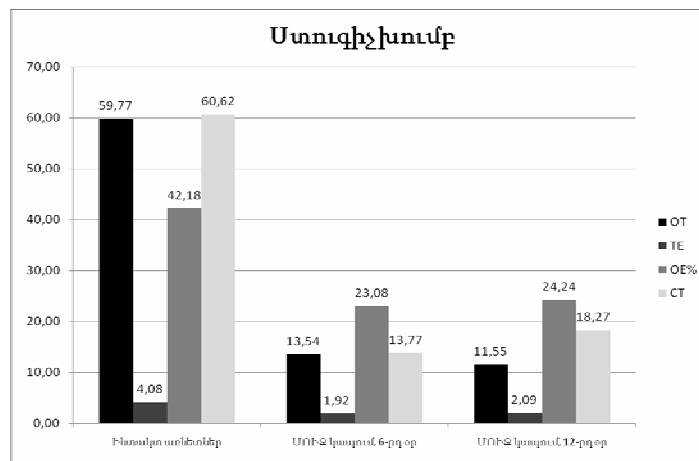
Կենդանիների մոտ տազնապի զարգացման ուսումնասիրությունն իրականացվել է *բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս* (ԲԽԼ) [21] թեստով: Գնահատվել են հետևյալ ցուցանիշները՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակը (OT), ընդհանուր մուտքերի թիվը (TN), բաց թևերի հաճախումների տոկոսը (ON/TN), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակահատվածը (CT): Վարքագծի փոփոխությունները գրանցվել են միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 և 12 օր անց, քանի որ համաձայն գրականության մեջ առկա տվյալների՝ հենց այդ ժամանակահատվածում են առնետների ուղեղային հյուսվածքում նկատվում առավել արտահայտված փոփոխությունները [4, 5]: Հիշողության և ուսուցման գործընթացների ուսումնասիրումը կատարվել է *պասիվ խուսափման պայմանական թեստի* միջոցով: Թեստն ուսումնասիրվել է պարզ *քայլ միջով* տեսակի պասիվ խուսափման իրավիճակում [7]: Ստացված արդյունքների վիճակագրական մշակումը կատարվել է ըստ ANOVA միագործոն դիսպերսված անալիտիկ մեթոդի [8]: Ստացված արդյունքների հավաստիությունը գնահատվել է ըստ Стьюдент-ի t-չափանիշի:

Արդյունքները և քննարկումը

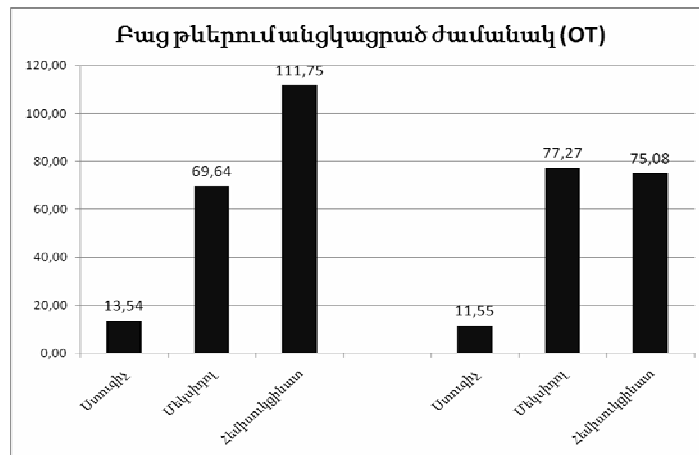
Միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 6 օր հետո նկատվում է տազնապի ցուցանիշների աճ՝ համեմատած ինտակտ խմբի կենդանիների հետ (նկ. 1), որն արտահայտվում է հետևյալ ցուցանիշներով՝ օկյուզիայից 6 օր հետո բաց թևերում անցկացված ժամանակի նվազում 77,35%-ով ($59,77 \pm 59,24$ -ից $13,54 \pm 20,61$), ընդհանուր մուտքերի թվի նվազում 52,83%-ով ($4,08 \pm 1,92$ -ից $1,92 \pm 0,76$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի նվազում 45,29%-ով ($42,18 \pm 27,02$ -ից $23,08 \pm 23,11$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի նվազում 77,28%-ով ($60,62 \pm 34,67$ -ից $13,77 \pm 10,54$):

6 օր հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինի կիրառման ֆոնի վրա համապատասխան ցուցանիշների փոփոխությունը համեմատած առանց պատրաստուկի ներարկման կապումից 6 օր անց

ցուցանիշների հետ այսպիսին է՝ (նկ. 2-5)՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 8,25 անգամ ($13,54 \pm 20,61$ -ից $111,75 \pm 76,66$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,95 անգամ ($1,92 \pm 0,76$ -ից $3,75 \pm 2,21$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 2,27 անգամ ($23,08 \pm 23,11$ -ից $52,43 \pm 29,89$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 3,55 անգամ ($13,77 \pm 10,54$ -ից $48,94 \pm 34,63$):

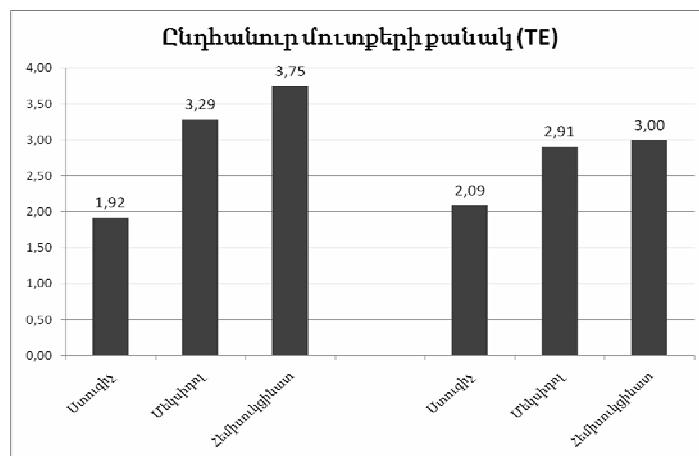


Նկար 1. Վարքագծային փոփոխությունները ստուգիչ խմբերի մոտ մինչ ՄՈՒԶ-ի կապումը և կապումից համապատասխանաբար 6 և 12 օր անց:



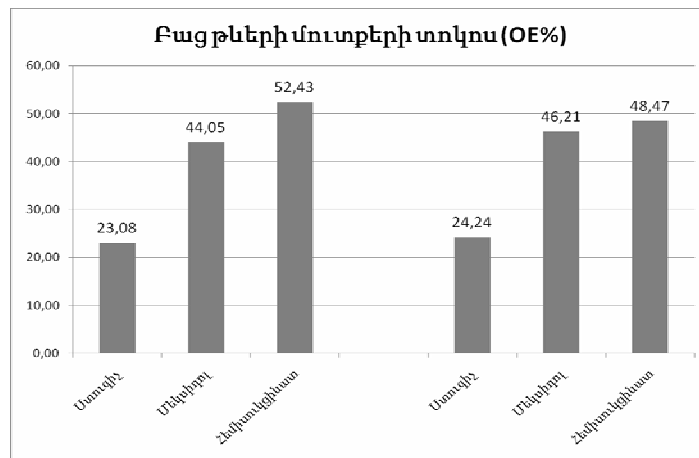
Նկար 2. Բաց թևերում անցկացրած ժամանակի (OT) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեթիլիլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ստուգիչ խմբի մոտ միջին ուղեղային զարկերակի կապումից 12 օր հետո արձանագրված փոփոխություններն են (նկ. 2-5)՝ բաց թերում անցկացված ժամանակի նվազում 71,14%-ով ($40,00 \pm 59,24$ -ից $11,55 \pm 14,39$), ընդհանուր մուտքերի թվի նվազում 48,71%-ով ($4,08 \pm 1,92$ -ից $2,09 \pm 0,94$), բաց թերի հաճախումների տոկոսի նվազում 42,53%-ով ($42,18 \pm 27,02$ -ից $24,24 \pm 23,99$), լարիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի նվազում 69,85%-ով ($60,62 \pm 34,67$ -ից $18,27 \pm 14,64$): Այս ցուցանիշների համեմատ պատրաստուկի ներարկումից 12 օր հետո վարքագծի համապատասխան ցուցանիշները փոխվել են հետևյալ կերպ (նկ. 2-5)՝ բաց թերում անցկացված ժամանակն աճել է 6,5 անգամ ($11,55 \pm 14,39$ -ից $75,08 \pm 51,18$), ընդհանուր մուտքերի թիվը աճել է 1,43 անգամ ($2,09 \pm 0,94$ -ից $3,00 \pm 1,28$), բաց թերի հաճախումների տոկոսը աճել է 2 անգամ ($24,24 \pm 23,99$ -ից $48,47 \pm 25,99$), լարիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակն աճել է 5,36 անգամ ($18,27 \pm 14,64$ -ից $98,00 \pm 47,87$):



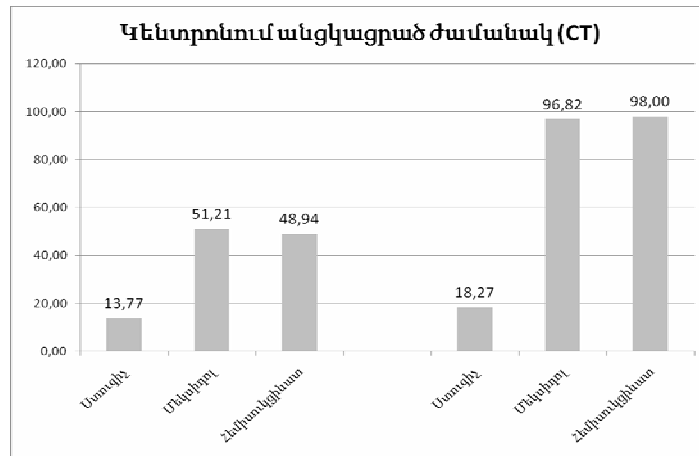
Նկար 3. Ընդհանուր մուտքերի քանակի (TE) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիդոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Հիշողության ուսումնասիրումը կատարվել է *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս թեստի* միջոցով, որի արդյունքում առնետների հիշողությունը բնութագրող ցուցանիշը փոխվել է հետևյալ կերպ՝ 6 օր պատրաստուկի ն/ո ներմուծումից հետո հիշողության ցուցանիշը 53,85-ից դարձել է 87,50% (աճել է 62,49%-ով): 12 օր պատրաստուկի ներմուծումից հետո հիշողության ցուցանիշը 45,45-ից դարձել է 75% (աճել է 65,02%-ով) (նկ. 6):



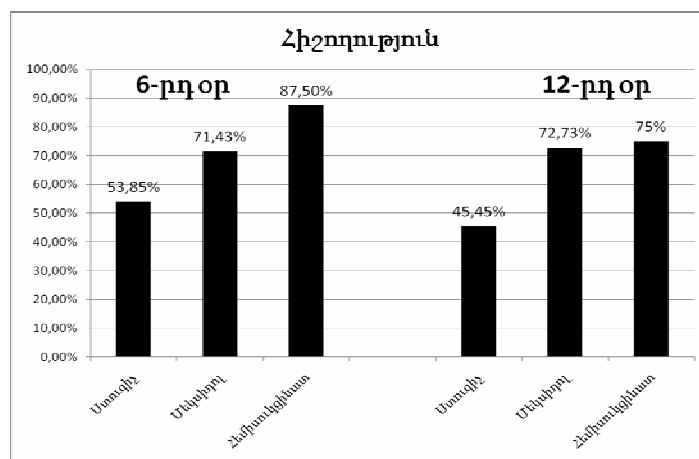
Նկար 4. Բաց թևերի մուտքերի տոկոսի (OE%) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեքսիդոլ և մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ըստ առնետների տազնապայնությունը բնութագրող բոլոր 4 ցուցանիշների՝ հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինով բուժման ֆոնի վրա փորձարարական կենդանիների տազնապայնությունը զգալիորեն նվազել է, ընդ որում բացի լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի ցուցանիշից, մնացած երեք ցուցանիշների տվյալները վկայում են դեղի առավել արտահայտված տազնապամարիչ ազդեցության մասին՝ 6-օրյա բուժումից հետո: Նմանատիպ դինամիկա է նկատվում նաև հիշողության և՛ 6, և՛ 12 օր բուժման արդյունքում. բարելավվում է առնետների հիշողությունը, ընդ որում առավել արտահայտված՝ բուժման 6-րդ օրը: Մեքսիդոլ պատրաստուկի 6-օրյա ներարկումից հետո առնետների մոտ արձանագրվել են վարքագծային հետևյալ փոփոխությունները՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 5,14 անգամ ($13,54 \pm 20,61$ -ից $69,64 \pm 58,91$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,71 անգամ ($1,92 \pm 0,76$ -ից $3,29 \pm 1,59$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 1,91 անգամ ($23,08 \pm 23,11$ -ից $44,05 \pm 21,65$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 3,72 անգամ ($13,77 \pm 10,54$ -ից $51,21 \pm 33,89$): Մեքսիդոլ պատրաստուկի 12 օրյա կիրառումից հետո առնետների մոտ արձանագրված վարքագծային փոփոխություններն են՝ բաց թևերում անցկացված ժամանակի աճ 6,69 անգամ ($11,55 \pm 14,39$ -ից $77,27 \pm 68,97$), ընդհանուր մուտքերի թվի աճ 1,39 անգամ ($2,09 \pm 0,94$ -ից $2,91 \pm 1,38$), բաց թևերի հաճախումների տոկոսի աճ 1,91 անգամ ($24,24 \pm 23,99$ -ից $46,21 \pm 30,13$), լաբիրինթոսի կենտրոնում անցկացված ժամանակի աճ 5,3 անգամ ($18,27 \pm 14,64$ -ից $96,82 \pm 56,24$):



Նկար 5. Կենտրոնում անցկացրած ժամանակի (Շ) փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեթիլ-6 և մեթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Մեթիլ-6 պատրաստուկի ներարկումից հետո պասիվ խուսափման թեստի միջոցով հիշողության ուսումնասիրության ընթացքում արձանագրվել են փորձարարական կենդանիների հիշողությունը բնութագրող ցուցանիշի հետևյալ փոփոխությունները՝ 6 օր պատրաստուկի ներարկման ֆոնի վրա այն 53,85-ից դարձել է 71,43% (աճել է 32,65%-ով): 12 օր պատրաստուկի ներմուծումից հետո՝ 45,45-ից դարձել է 72,73% (աճել է 60,02%-ով):



Նկար 6. Հիշողության ցուցանիշի փոփոխությունը ստուգիչ խմբերի համեմատ մեթիլ-6 և մեթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին հեմիսուկցինատ պատրաստուկներով բուժման ֆոնի վրա:

Ներկայացված տվյալների հիման վրա, համեմատելով մեքսիդոլ և հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկների կիրառման ֆոնի վրա առնետների վարքագծային և հիշողության ցուցանիշները՝ կարելի է կատարել հետևյալ եզրահանգումները.

1. Երկու պատրաստուկներն էլ 12-օրյա բուժման արդյունքում ցուցաբերում են տազնապայնության բոլոր ցուցանիշների զգալի նվազում և հիշողության ցուցանիշի աճ՝ համեմատած փորձարարական իշեմիայի ենթարկված և բուժում չստացած ստուգիչ խմբի 12-րդ օրվա արդյունքների հետ
2. Ինչ վերաբերում է 6-օրյա բուժման արդյունքներին, ապա ըստ տազնապայնությունը բնութագրող 3 ցուցանիշների (բացառությամբ լաբիրինթոսի կենտրոնում գտնվելու ժամանակի), ինչպես նաև հիշողության ցուցանիշի՝ հեմիսուկցինատ մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկը դրսևորում է առավել արտահայտված դրական փոփոխություններ, քան մեքսիդոլը: Սա կարող է վկայել հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդին պատրաստուկի տազնապամարիչ հատկությունների առավել արագ հասունացման մասին:

Поступила 23.02.15

Изучение влияния мексидола и гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина на изменения поведенческих реакций и памяти крыс в условиях локальной перманентной ишемии головного мозга

Н.А.Багдасарян

Было изучено влияние мексидола и гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина (в дозах 200 мг/кг, в/б) на поведенческие изменения крыс после перевязки средней мозговой артерии. Для изучения тревожности и изменения памяти были использованы тесты приподнятого крестообразного лабиринта и рефлекса пассивного избегания. После 6- и 12-дневного курса лечения было выявлено, что оба препарата снижают тревожность и улучшают память, причем при применении гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина эффект достигается уже на 6-й день, а на 12-й день лечения изученные показатели почти одинаковы.

The study of influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine on rats' behavioral responses and memory in cerebral local permanent ischemia conditions

N.A.Baghdasaryan

The influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine (in doses 200 mg/kg, i/p) was studied on behavioral changes of rats after occlusion of left middle cerebral artery. Particularly, elevated plus maze test (EPM) and passive avoidance test were used to estimate anxiety and memory changes in animals. The comparative assessment of the influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine in courses of 6- and 12- day treatment showed that both compounds reduced anxiety criteria of elevated plus maze and improved the memory criteria of passive avoidance test after 6- and 12- day treatment. Moreover, hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine markedly revealed these improvements already on the 6th day of the treatment, while on the 12-th day of the treatment the studied criteria were similar for both compounds.

Գրականություն

1. ՀՀ ԱՆ «Առողջություն և առողջապահություն» վիճակագրական տարեգիրք, Երևան, 2014;
2. Ганьшина Т. С., Горбунов А. А., Гнездилова А. В. и соавт. Влияние гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга крыс при экспериментальной патологии. Эксперим. и клин. фармакол., 2011, т.74, 8, с.17- 22.
3. Кузин В. Б., Чечет И. В., Чечет О. Ю. Исследование антигипоксической активности некоторых новых производных 3-оксипиридина. Психофармакология и биологическая наркология, 7, Спец. выпуск, ч.1, 2007.
4. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Канаян А.С. и др., Влияние нимодипина на локальное ишемическое поражение мозга, Вестн. РАМН, 1998, 11, с. 46-51.
5. Топчян А. В., Мирзоян Р. С., Баласанян М. Г. Локальная ишемия мозга крыс, вызванная перевязкой средней мозговой артерии. Эксперим. и клин. фармакол., 1996, т. 59, 5, с. 62-64.
6. Чукунов А. В., Камчатнов П. Р., Михайлова Н. А. Коррекция свободнорадикального окисления – патогенетический подход к лечению острого ишемического инсульта, Журнал невро. и псих., 2009, т. 10, 2, с. 65-68.
7. Ader R., Weijnen J. A.W.M., Moleman P. Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. Psychon. Sci., 1972, Vol. 26, p. 125-128.
8. Analyzing ANOVA Designs, Biometrics Information Handbook 5, 9, 1995.
9. Astrom M. Generalized anxiety disorder in stroke patients. Stroke, 1996;27:270-275.
10. Béjot Y., Giroud M., Moreau T. et al. Clinical spectrum of movement disorders after stroke in childhood and adulthood. Eur. Neurol., 2012, 68(1):59-64.
11. Danbolt N.C.I., Glutamate uptake. Prog. Neurobiol., 2001, Sep;65, 1:1-105.
12. Gigun-Suerrki Y., Rosenbaum Z., Melamed E. et al. Pharmacol. Rev., 2002, 54, 2, p.271-84.

13. Hama S., Yamashita H., Yamawaki S. et al. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*, 2011, 11, 1:68-76.
14. Juurlink B.H., Sweeney M.I. Mechanisms that result in damage during and following cerebral ischemia. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1997, Mar., 21(2):121-8.
15. Karasawa N., Arai R., Isomura G. Phenotypic changes of AADC-only immunopositive premammillary neurons in the brain of laboratory shrew *Suncus murinus* by systemic administration of monoamine precursors. *Neurosci. Lett.*, 1994, 179(1-2):6. 5-70.
16. Kontos H.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture. *Stroke*, 2011, Nov; 32(11):2712-6.
17. Lancelot E., Revaud M.L., Boulu R.G., Plotkine M., Callebort J. Alpha-Phenyl-N-tert-butyl nitrone attenuates excitotoxicity in rat striatum by preventing hydroxyl radical accumulation. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997, 23(7):1031-4.
18. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.*, 1999, Oct; 79(4):1431-568.
19. Meldrum B., Evans M., Griffiths T., Simon R. Ischaemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br. J. Anaesth.* 1985, 57(1):44-6.
20. Meldrum B., Garthwaite J. Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1990, Sep; 11(9):379-87.
21. Pellow S., Chopin P., Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Meth.*, 1985, 14, p.149-167.
22. Tamura I., Graham J. et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1981, 1, p. 53-60.
23. Warren P.F., Peat M.A., Gibb J.W. The effects of a single dose of amphetamine and iprindole on the serotonergic system of the rat brain. *Neuropharmacology*, 1984, Jul; 23(7A):803-6.

УДК 615.273 : 612.824

Տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա

Մ.Ս. Քարամյան

*Մ. Հեքացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Կոթրուն փ., 2*

Բանալի բառեր. տրիֆլուզալ, ասպիրին, գլխուղեղի արյան շրջանառություն, զարկերկային ճնշում

Չնայած գլխուղեղի իշեմիկ խանգարումներին նվիրված բազմաթիվ հետազոտությունների և փորձված դեղերի լայն ընտրանու առկայությանը, իշեմիկ կաթվածը շարունակում է մնալ անաշխատունակության ամենակարևոր և մահացության 2-րդ պատճառն աշխարհում [17]:

Իշեմիկ կաթվածի բուժման և երկրորդային կանխարգելման գործընթացում առանցքային դեր և հաստատված արդյունավետություն ունեն հակաագրեգանտները, որոնցից ոսկե ստանդարտ և առաջնային ընտրության դեղ է հանդիսանում ասպիրինը [13]: Այս ընտրությունը հիմնված է ասպիրինի ազդեցության մեխանիզմի առանձնահատկությամբ (ՑՕԳ անդարձելի պաշարում), բավականաչափ պարզաբանված դեղաբանական ազդեցությամբ, բազմաթիվ երկարաժամկետ հետազոտություններով հաստատված արդյունավետությամբ:

Սակայն ասպիրինը ունի նաև մի շարք թերություններ՝ աղեստամոքսային բարդություններ, արյունահոսություններ և ալերգիկ երևույթներ առաջացնելու մեծ հավանականություն, ինչպես նաև հիվանդների 25-30%-ի մոտ զարգացող ասպիրինային կայունություն [10, 14]: Ինչ վերաբերում է սիրտանոթային պատահարների ռիսկի նվազեցմանը, ապա այն գերազանցում է պլացեբո էֆեկտը 15-20%-ով [2]:

Կան նաև հետազոտություններ, որոնք որպես ասպիրինի կիրառման էֆեկտ սուր փորձերում արձանագրել են գլխուղեղի արյան շրջանառության նվազում [4]: Այս երևույթի կլինիկական դրսևորում կարելի է համարել ասպիրինի կիրառման ցածր արդյունավետությունը հարաբերական ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների մոտ՝ ուղեղա-

նորային պատահարների կանխարգելման նպատակով [11]: Բացի այդ, փորձարարական մոդելում ապացուցվել է հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանիչի նկատմամբ ասպիրինի անտագոնիզմը և թրոմբալուծարման արդյունավետության նվազումը [3]: Այս թերությունները բացատրվում են ասպիրինի, թեկուզ և հակաագրեգանտ դեղաչափավորմամբ (50-350մգ), բացասական ազդեցությամբ էնդոթելիալ NO-ի և PGI₂ սինթեզի և ձերբագատման վրա: Նշված հզոր անոթալայնիչ և հակաագրեգանտ գործոնների վրա ասպիրինի բացասական ազդեցությունները մեղմելու նպատակով կիրառվում են տարբեր համակցումներ (դիպիրիդամոլ+ասպիրին), և շարունակվում է ասպիրինի նոր ածանցյալների ուսումնասիրումը [5,6]:

Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաագրեգանտ տրիֆլուզալը (2-ացետոքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), որը, հանդիսանալով ասպիրինի կառուցվածքային ածանցյալ, ունի մի շարք ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններ [7]: Տրիֆլուզալի հակաագրեգանտ ազդեցությունը բացի թրոմբոցիտար ՅՕԳ-1 անդարձելի պաշարումից պայմանավորված է նաև թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարմամբ և էնդոթելիալ NO-ի ձերբագատման խթանմամբ: Այս բազմաթիւրախային ազդեցությամբ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (3-հիդրօքսի-4-եռֆտորմեթիլ բենզոյական թթու) ցուցաբերում են բավական արտահայտված հակաագրեգանտային ազդեցություն՝ միաժամանակ ապահովելով կողմնակի ազդեցությունների արտահայտման ավելի ցածր հաճախականություն [1]:

Վերը նշվածը հիմք հանդիսացավ ուսումնասիրելու տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ վերջինիս խանգարման պայմաններում:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերի համար օգտագործվել են ոչ ցեղային սպիտակ արու առնետներ (170-220գ, n=50): Կենդանիները պահվել են լաբորատոր վիժարիումի պայմաններում. 12/12 լույս/մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն, վեցական առնետ յուրաքանչյուր վանդակում:

Կիրառվել է «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ասպիրինը և տրիֆլուզալը նախապես տրորվել են մի քանի կաթիլ սպիրտում (հաշվի առնելով դրանց հիդրոֆոբ հատկությունները) և լուծվել 0,9% NaCl-ի լուծույթում:

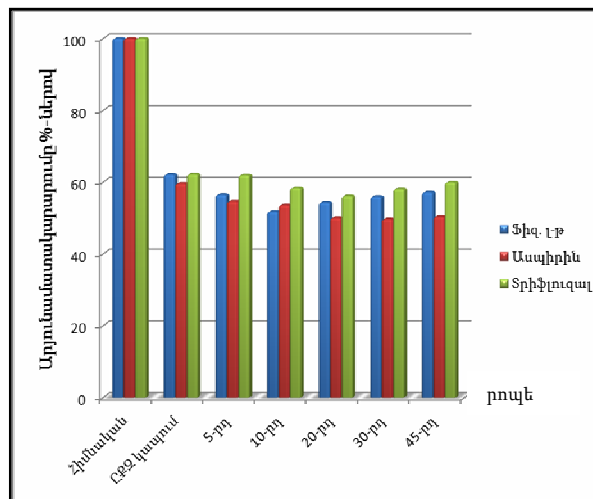
Դեղերը ներմուծվել են ներորովայնային ներմուծման ճանապարհով, 3մգ/100գ հաշվարկով:

Ուղեղի տեղային արյան միկրոշրջանառության քանակական որոշումը իրականացվել է լազեր-դոպլերային հոսքաչափության մեթոդով: Փորձին նախորդող օրը կենդանիները զրկվել են սննդից, ջրից ազատ օգտվելու հնարավորությունից: Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5% քլորալիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ): Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացվել է ձախ ընդհանուր քներային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով, որը նախապես մեկուսացվել է 6-0 չներծծվող թելով: Առնետները անշարժացվել են ստերեոտաքսիկ կադապարի վրա (Stoelting, Wood Dale, IL, U.S.A): Գլխի փափուկ հյուսվածքները բացելուց հետո գանգատուփի զագաթային հատվածում կատարվել է հատում 1.5-3մմ տրամագծով: Տեղային արյան հոսքի արագության գրանցումը իրականացվել է լազեր-դոպլերային հոսքաչափի օգնությամբ (“Transonic System Inc.” BLF-21) [15]: Այդ հոսքաչափի ասեղնաձև գրանցիչը անշարժացվել է առնետի գլխուղեղի զագաթաքունքային հատվածում (ձախ կողմում) և գրանցվել է գլխուղեղի կեղևի տեղային արյունահոսքը: Որոշ ժամանակ անց կատարվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի կապում և նորից գրանցվել է արյան շրջանառությունը: Ապա ն/ո ներմուծման եղանակով տրվել է համապատասխան դեղը (ասպիրին կամ տրիֆլուզալ), իսկ հսկիչ խմբում՝ ֆիզլուծույթ, և 50 րոպեի ընթացքում գրանցվել է արյան հոսքի արագությունը [16]:

Առնետների համակարգային զարկերակային ճնշման (ԶՃ) որոշումը կատարվել է *tail-cuff* ոչ ինվազիվ մեթոդով, որը ապահովում է պոչային զարկերակում սիստոլիկ, դիաստոլիկ և միջին զարկերակային ճնշման ավտոմատացված չափումը սենսորային *մանժետի* օգնությամբ (LE 5001 Pressure meter) [12]: Խուճապածին գործոնները բացառելու նպատակով փորձից առաջ առնետները 3-5 օր վարժեցվել են հատուկ նախատեսված խցին և զարկերակային ճնշման չափման պայմաններին: Վարժեցված կենդանիների մոտ գրանցվել են դեղերի և ֆիզլուծույթի ազդեցությամբ պայմանավորված նշված ցուցանիշների արժեքները: Չափումները կատարվել են մեկ ժամվա ընթացքում ներարկումներից 10 րոպե հետո (5 րոպե ընդմիջումներով): Պոչային զարկերակի անփոփոխ տոնուսի ապահովման նպատակով փորձը իրականացվել է 35°C հաստատուն ջերմաստիճանում [18]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ինչպես ցույց տվեցին կատարված փորձերը, ԸՔԶ կապումը բերում է առնետների գլխուղեղի կեղևի միկրոշրջանառության (ԳԿՄՇ) վատթարացման, ինչը արտահայտվում է արյունահոսքի նվազմամբ միջինում 38,48%-ով՝ կազմելով նախնական արյունահոսքի $61,52 \pm 10,62\%$ -ը ($p < 0,01$): Ասպիրինի ն/ո ներարկումը ուղեկցվում է ԳԿՄՇ հետագա խափանմամբ, որն իր առավելագույն արժեքին է հասնում 45-րդ րոպեին՝ կազմելով նախնական արյունահոսքի $50,38 \pm 10,53\%$ -ը ($p < 0,01$): Այս տվյալները վկայում են, որ ԸՔԶ կապումից հետո գրանցված արյունահոսքի համեմատ ասպիրինը նվազեցնում է առնետների ԳԿՄՇ-ը $15,51 \pm 5,42\%$ -ով ($p < 0,01$): Գլխուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում նույն դեղաչափով տրիֆլուզալ ստացած կենդանիների մոտ արյունահոսքի հավելյալ նվազում գրեթե չի նկատվում, իսկ ֆիզլուծույթի ներարկումը ուղեկցվում է արյան հոսքի աննշան և ոչ հավաստի իջեցմամբ: Հատկանշական է, որ ներարկումից հետո առաջին 10 րոպեի ընթացքում թե ասպիրինը, թե ֆիզլուծույթը բերում են ԳԿՄՇ իջեցման գրեթե միևնույն չափով, մինչդեռ տրիֆլուզալի ներարկումը չի ուղեկցվում նմանատիպ փոփոխությամբ: Ավելին, եթե ասպիրինը շարունակում է իջեցնել արյունահոսքը՝ պահպանելով այն ցածր մակարդակի վրա ավելի քան 45 րոպեի ընթացքում, ապա տրիֆլուզալի դեպքում 20-րդ րոպեից սկսած նկատվում է արյունահոսքի բարձրացում և 45-րդ րոպեին ֆիզլուծույթի և տրիֆլուզալի ցուցանիշները գրեթե հավասարվում են (նկ. 1):



Նկար 1. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա

Աղյուսակ 1

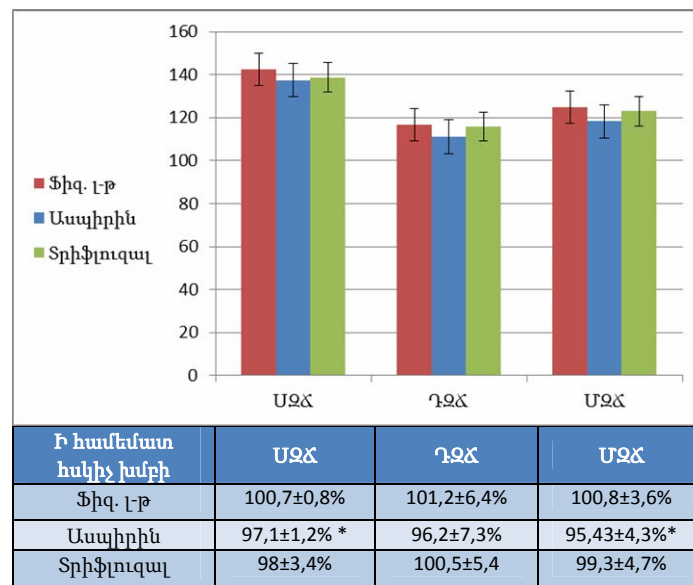
Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուղեղի տեղային արյան շրջանառության վրա

ԳԿՄՇ / Խումբ		Ֆիզ. ԼԹ	Ասպիրին	Տրիֆլուզալ
ԸՔԶ կապումից հետո		62,16±12%*	59,63±11%*	62,24±11%*
Ներարկումից հետո	5ր	56,52±10%**	54,66±15%	61,96±8,7%
	10ր	51,79±9%**	53,63±7,24%**	58,42±5,48%
	20ր	54,34±9%**	50±10%**	56±5,87%**
	30ր	55±7%	49,72±10%**	58,13±6%
	45ր	57,2±6%	50,38±11%**	59,97±8,55%

* $p < 0,05$ համեմատ ելային արյունահոսքի

** $p < 0,05$ համեմատ ԸՔԶ կապումից հետո արյունահոսքի

Հետազոտության հաջորդ փուլում ուսումնասիրվել է նյութերի ազդեցությունը ՁՃ բնորոշող բաղադրիչների վրա: Տրիֆլուզալի և լուծիչի ն/ո ներարկումը չի ուղեկցվել սիստոլիկ, դիաստոլիկ, միջին ՁՃ-ների վիճակագրորեն հավաստի փոփոխություններով: Իսկ ինչ վերաբերում է ասպիրինին, ապա վերջինիս ն/ո ներարկման դեպքում գրանցվել է նշված ցուցանիշների որոշակի անկում (նկ. 2):



* $p < 0,05$ համեմատ հսկիչ խմբի

Նկար 2. Տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը զարկերակային ճնշման վրա

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ տրիֆլուզալը ի համեմատ ասպիրինի ավելի բարենպաստ ազդեցություն է թողնում ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ վերջինիս իշեմիկ խանգարման պայմաններում:

Այս առավելությունները, հավանաբար, պայմանավորված են տրիֆլուզալի առանձնահատկություններով, մասնավորապես՝ էնդոթելիալ NO սինթեզի խթանմամբ և թրոմբոցիտար ՑՕԳ-ի նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությամբ:

Միաժամանակ ներկայացված արդյունքները վկայում են, որ ի տարբերություն ասպիրինի [8,9] տրիֆլուզալի ուղեղանոթային էֆեկտները չեն ուղեկցվում ՋՃ փոփոխություններով:

Ստացված տվյալները համալրում են գրականության մեջ նկարագրված տրիֆլուզալի առանձնահատկությունները և հանդիսանում են ասպիրինի համեմատ տրիֆլուզալի նշանակման առավել մեծ անվտանգության ապացուցողական հիմք:

Поступила 26.04.15

Влияние трифлюзала на мозговое кровообращение

С.Т. Карамян

Изучены эффекты трифлюзала на мозговое кровообращение (МК) в условиях ишемии и на системное артериальное давление (АД) при сопоставлении с таковыми аспирина .

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 170-220г (n=50). Нарушение МК вызывали односторонней окклюзией правой общей сонной артерии. Трифлюзал и аспирин вводились в/б в дозе 30мг/кг. Регистрация локального мозгового кровотока(ЛМК) проводилась в теменной области коры головного мозга животного с помощью лазерного доплеровского флоуметра. Систолическое и диастолическое АД крыс были измерены *tail-cuff* методом.

Результаты проведенных исследований показали, что после перевязки правой сонной артерии в/б введение аспирина привело к дальнейшему ухудшению кровоснабжения мозга. Максимальное падение ЛМК было зарегистрировано на 45 минуте после инъекции (на $15,51 \pm 5,42\%$ (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$) по сравнению с окклюзией). В отличие от аспирина в/б введение трифлюзала не сопровождалось значимыми изменениями ЛМК. Подобные изменения были зарегистрированы и при измерениях АД: аспирин снижал среднее АД на $6,57 \pm 5,6$ мм рт. ст. (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$), в то время как трифлюзал не оказывал влияния на указанный параметр.

Таким образом, данные проведенного исследования свидетельствуют, что трифлузал не усугубляет нарушенный в условиях ишемии мозговой кровотока и может обеспечить большую безопасность при вторичной профилактике ишемических инсультов.

Influence of triflusal on cerebral blood flow

S.T. Karamyan

Effects of triflusal on local cerebral blood flow (LCBF) under the conditions of ischemia and systemic blood pressure (BP) were examined in comparison with aspirin.

Adult male Albino rats weighing 170–220 g were used (n=50). Brain ischemia was caused by ligation of the right common carotid artery (rCCA). Triflusal and aspirin were injected intraperitoneally in the dose of 30mg/kg. Laser Doppler-flowmetry was used to monitor the LCBF in the right hemisphere. Systolic and diastolic blood pressures of rats were measured using the *tail-cuff* method.

The data obtained have shown that after rCCA ligation IP injection of aspirin decreases LCBF in the right hemisphere, aggravating ischemic process. The maximum reduction of CBF is noticed at the 45-th minute after injection and is up to $15,51 \pm 5,42\%$ (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$) compared with occlusion. As opposed to aspirin, IP injection of triflusal does not cause any significant changes in LCBF.

The same changes have been stated during BP measurements: aspirin reduces BP, especially mean arterial blood pressure for $6,57 \pm 5,6$ mmHg (mean $\pm$ SD, $p < 0,01$), but triflusal does not cause any changes.

Thus, our findings evidence that triflusal does not decrease cerebral blood flow during disturbances and could be safer for secondary prevention of ischemic stroke.

Գրականություն

1. *Alvarez-Sabin J., Quintana M., Santamarina E., Maisterra O.* Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term follow-up. *Cerebrovasc. Dis.*, 2014;37(3):181-7. doi: 10.1159/000357662. Epub 2014 Feb 5.
2. *Antithrombotic Trialists' Collaboration.* Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002; 324(7329), p. 71-86.
3. *Bednar M.M., Gross C.E., Howard D.B. et al.* The effect of vasodilators on aspirin-induced antagonism of t-PA thrombolysis. *Neurol. Res.*, 2001, Oct; 23(7), p. 745-750.
4. *Bendar M.M., Gross C.E.* Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo. *Neurological Research*, 1999, 21(5), p. 488-490.

5. *Chaturvedi S.* Acetylsalicylic Acid + Extended-Release Dipyridamole Combination Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Clinical Therapeutics*, 2008, Vol. 30, 7, p. 1196-205.
6. *Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M., Del Soldato P., Ambrosini M.V.* Nitro-aspirin (NCX4016) reduces brain damage induced by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci. Lett.*, 2001, Apr 20;302(2-3), p. 121-4.
7. *González-Correa J.A., De La Cruz J.P.* Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2006, Spring;24(1), p. 11-24. Review.
8. *Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al.* Administration Time-Dependent Effects of Aspirin on Blood Pressure in Untreated Hypertensive Patients. *Hypertension*, 2003, 41, p. 1259-1267.
9. *Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. and Fernández J.R.* Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2009; 22:896-903.
10. *Hovens M.M., Snoep J.D., Eikenboom J.C. et al.* Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am. Heart. J.*, 2007;153(2), p.175-181.
11. *Kim Y.J. et al.* Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2015 Feb 15;7:8. doi: 10.1186/s13098-015-0002-y. eCollection 2015.
12. *Kurtz T.W., Griffin K.A., Bidani A.K., Davisson R.L., Hall J.E.* Recommendations for blood pressure measurement in animals: summary of an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research, Professional and Public Educational Subcommittee. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005 Mar, 25(3), p. 478-479.
13. *Mark J. Alberts* Antithrombotic therapy for secondary stroke prevention. *Continuum Lifelong Learning Neurol.*, 2011, 17(6), p. 1255–1266.
14. *Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E.* Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 46(6), p. 986-93.
15. *Oberg P.A., Tenland T. and Nilsson G.E.* Laser-Doppler flowmetry – a non-invasive and continuous method for blood flow evaluation in microvascular studies. *Acta Med. Scand. (Suppl.)*, 1984, vol. 687, p. 17–24.
16. *Stem M.D., Lappe D.L., Bowen P.D. et al.* Continuous measurement of tissue blood flow by laser-Doppler spectroscopy. *Am. J. Physiol.*, 1977, 232, p. H.441-H448.
17. *Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. et al.* Global stroke statistics. *Int. J. Stroke*, 2014 Jan;9(1), p. 6-18.
18. *Воронина Т.А., Островская Р.У.* Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. В кн.: Фисенко В.П., Арзамасцев Е.В. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, М., 2000, с.153-158.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Показатели функционального восстановления при повреждении седалищного нерва крыс в условиях метаболических нарушений

В.А. Чавушян, Л.Г. Аветисян, К.В. Симонян

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

Ключевые слова: фруктоза, сдавливание седалищного нерва, мотонейроны спинного мозга

Чрезмерное потребление фруктозы вызывает метаболический синдром, ассоциируемый с изменениями функционирования центральной и периферической нервных систем. Гипергликемия, инсулиновая резистентность и липидемия – неотъемлемые компоненты диабета и важные факторы риска периферических нейропатий [1, 13]. Современные изучения подтверждают роль инсулина и расстройства его метаболизма в развитии патологий периферического нерва [1], а также большую степень вредоносного воздействия диабета первого и второго типа на периферическую нервную систему по сравнению с центральной нервной системой [1, 6].

Метаболизм глюкозы через сорбитный путь сильно ассоциирован с шванновской клеткой [5], хотя не совсем ясно, являются ли метаболиты причиной физиологической дисфункции, или служат исключительно в качестве индекса биохимического повреждения. Аккумуляция в нерве продуктов сорбитного пути вызывает дисфункцию шванновских клеток в виде сегментарной демиелинизации, что в свою очередь приводит к повышенной «уязвимости» к травматическому повреждению [12].

С целью изучения функционального восстановления после сдавливания седалищного нерва крыс в условиях метаболических нарушений, вызванных чрезмерным потреблением фруктозы, в данной работе исследованы показатели рефлекса отведения поврежденной конечности и синаптической активности мотонейронов спинного мозга при высокочастотной стимуляции (ВЧС) дистального участка поврежденного нерва.

Материал и методы

Эксперименты проведены в двух группах: в первой группе (фруктоза+сдавливание) у белых половозрелых крыс-самцов (5 животных массой 230-250г) вызывали метаболический синдром путем применения с питьевой водой 50% диетической фруктозы в течение шести недель и после этого проводили сдавливание седалищного нерва. Животные продолжали получать фруктозу в течение 28 постоперационных дней; во второй группе (сдавливание) проводили сдавливание седалищного нерва у интактных животных (n=5).

Сдавливание левостороннего седалищного нерва в верхней трети бедра (на 4 мм выше трифуркации) производили под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, в/б) кровоостанавливающим незазубренным зажимом в положении первого зубца в течение 30 сек [2], с последующим наложением швов на мышечные / кожные ткани и подкожным введением бициллина 3.

Спустя 1 - 28 дней после сдавливания седалищного нерва в группе фруктоза+сдавливание проведен анализ динамики восстановления чувствительной функции, основанный на показателях теста рефлекса отведения (ТРО), который проводили путем раздражения постоянным током наружной стороны подошвы задних лап биполярным электродом, состоящим из 2 медных проволок диаметром 1мм с межэлектродным расстоянием 2 мм [3]. Цифровым показателем данного теста служила пороговая величина силы тока (мА), вызвавшая рефлекс отведения на поврежденной и здоровой конечностях. Все числовые значения (величины) представлены как усредненные значения $\pm$ SEM по t-критерию Стьюдента для 5 животных. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Спустя 28 дней под уретановой анестезией (1,1 г/кг, в/б) животных фиксировали в стереотаксическом аппарате, ультразвуковым ножом проводили перерезку спинного мозга на уровне T2, вводили миорелаксант (1% дитилин, 25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Далее производили дорсальную ламинэктомию пояснично-крестцового отдела спинного мозга, а также отпрепаровывали дистальный участок сдавленного седалищного нерва. Для экстраклеточной регистрации спайковой активности мотонейронов стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2 М раствором KCl, многократно погружали по стереотаксическим координатам ($L \pm 0,7-1,6$ мм, $V +1,7-1,85$ мм) [7] в передние рога серого вещества поясничных сегментов спинного мозга (L4-L5 ипсилатеральной стороны по отношению к поврежденному нерву). ВЧС (100 Гц в течение 1 сек) дистального участка поврежденного седалищного нерва осуществляли биполярными серебряными электродами путем применения толчков прямоугольного постоянного электрического тока с длительностью 0,05 мсек и амплитудой 0,10 - 0,14 мА. Импульсный поток

мотонейронов, после селекции посредством амплитудного дискриминатора, подвергался программному анализу с последующим выводом распределенного в реальном времени пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов и построением на их основе гистограмм средних частот с данными многоуровневой статистической обработки дифференцированно для пре- и постстимульного времени, включая период ВЧС (разработчик В.С. Каменецкий). Для избираемых сравниваемых групп нейрональной спайковой активности программно строили усредненные перистимульные временные гистограммы. Целью анализа являлось определение статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия ВЧС. Для дальнейшей оценки отбирали лишь нейрональные единицы, спайковый поток которых имеет уровни значимости не более 0,05. Экспериментальные данные получены в целом на 10 крысах. В мотонейронах спинного мозга зарегистрировано 510 мотонейронов в группе сдавливание, 282 мотонейрона – в группе фруктоза+сдавливание.

Результаты и обсуждение

Согласно показателям ТРО группы фруктоза+сдавливание, спустя день после повреждения седалищного нерва чувствительность к электрическому току, приложенному к коже подошвы, значительно понижается на поврежденной конечности (величина ТРО $98,0 \pm 4,6$ мА; $P=0,17$, unpaired t test) по сравнению с теми же показателями здоровой конечности (величина ТРО $50,0 \pm 1,6$ мА; $P=0,33$). К 28-му дню сдавливания нерва разница этих же показателей на здоровой и поврежденной конечности значительно уменьшается ($56,0 \pm 1,0$ мА; $P<0,05$ на здоровой и $63,5 \pm 2,2$ мА; $P=0,75$ на поврежденной) (рис. 1). Таким образом, исследование динамики показателей ТРО здоровой и поврежденной конечности после одностороннего сдавливания седалищного нерва в группе фруктоза+сдавливание выявило некоторое восстановление чувствительной функции поврежденной конечности к 28-му дню сдавливания нерва. Электрофизиологическое исследование активности мотонейронов спинного мозга, вызванной на стимуляцию дистального участка поврежденного седалищного нерва, последующий анализ импульсного потока единичных нейронов выявили формирование различных комбинаций ответов в виде учащения импульсного потока – тетанической потенциации (ТП) и посттетанической потенциации (ПТП), а также урежения импульсного потока – тетанической депрессии (ТД) и посттетанической депрессии (ПТД). Зарегистрированы также смешанные комбинации ответов – ТП-ПТД и ТД-ПТП. Выраженность компонентов ответов оценивалась согласно значениям среднего уровня спайковой активности (число спайков) на данном отрезке перистимульной гистограммы: в группе фруктоза+сдавливание в нейронах с

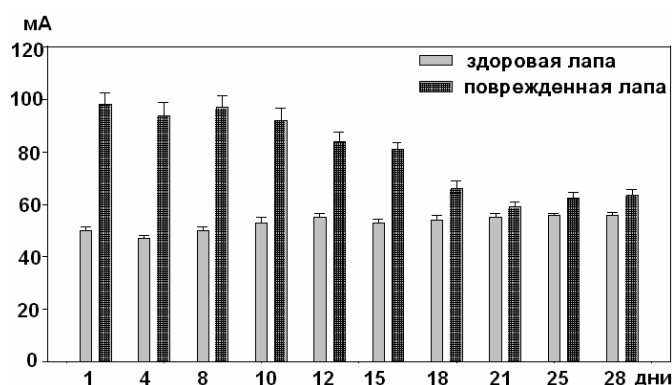


Рис. 1. Усредненные показатели величин тока (мА), вызывающих рефлекс отведения здоровой и поврежденной лап задних конечностей при электрической стимуляции кожи подошвы в динамике от 1 до 28 дней после одностороннего сдавливания седалищного нерва в группе фруктоза+сдавливание

ТП-ПТП и ТП-ПТД ответами количество спайков на время ВЧС меньше по сравнению с таковыми в группе сдавливание (рис. 2).

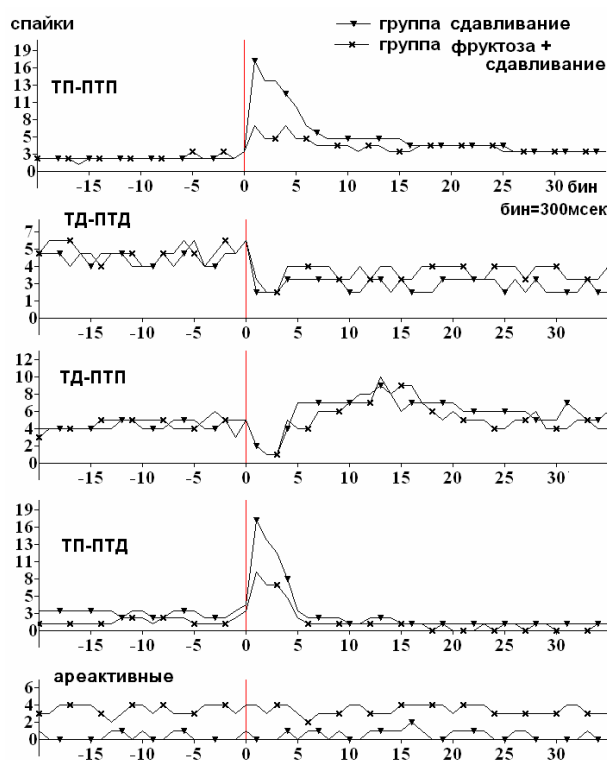


Рис. 2. Усредненные перистимульные временные гистограммы для популяций мотонейронов, проявляющих ТП-ПТП, ТД-ПТД, ТД-ПТП, ТП-ПТД ответы, и ареактивных единиц в группах сдавливание и фруктоза+сдавливание

В нейронах с ТД-ПТД и ТД-ПТП ответами средний уровень спайковой активности практически идентичен на протяжении всей регистрации, а ареактивные мотонейроны группы фруктоза+сдавливание проявляют значительно высокий уровень спайковой активности (рис.2). Программный анализ перистимульной активности для популяции нейронов, проявляющих данный тип ответов на ВЧС нерва, дает возможность оценки цифровых показателей средней частоты престимульного, постстимульного спайкового потока и такового на время тетанизации или ВЧС, которые приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Цифровые показатели средней частоты престимульного, постстимульного спайкового потока и такового на время ВЧС, а также долевое соотношение для указанных типов ответов в группе сдавливание

Типы ответов	Средняя частота престимульного спайкового потока (имп/сек)	Средняя частота спайкового потока на время ВЧС (имп/сек)	Средняя частота постстимульного спайкового потока (имп/сек)	Процентная доля из всех зарегистрированных нейронов
Ареактивные	2,58	2,33	2,79	0,59 % (3 из 510)
ТД-ПТД	16,59	7,98	10,30	16,67 % (85 из 510)
ТД-ПТП	15,22	6,03	21,02	7,65 % (39 из 510)
ТП-ПТД	9,83	48,83	5,86	27,25 % (139 из 510)
ТП-ПТП	7,03	51,28	12,93	43,9 % (224 из 510)

Таблица 2

Цифровые показатели средней частоты престимульного, постстимульного спайкового потока и такового на время ВЧС, а также долевое соотношение для указанных типов ответов в группе фруктоза+сдавливание

Типы ответов	Средняя частота престимульного спайкового потока (имп/сек)	Средняя частота спайкового потока на время ВЧС (имп/сек)	Средняя частота постстимульного спайкового потока (имп/сек)	Процентная доля из всех зарегистрированных нейронов
Ареактивные	12,92	13,41	12,89	6,02 % (17 из 282)
ТД	10,42	6,67	10,16	1,1 % (3 из 282)
ТП	-	-	-	
ПТД	12,34	12,89	9,69	9,6 % (27 из 282)
ПТП	14,68	14,58	21,15	9,6 % (26 из 282)
ТД-ПТД	18,85	9,00	13,52	15,96 % (45 из 282)
ТД-ПТП	14,31	6,64	18,46	12,8 % (36 из 282)
ТП-ПТД	7,10	26,21	4,02	15,24 % (43 из 282)
ТП-ПТП	8,14	21,80	12,09	30,14 % (85 из 282)

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что сдавливание седалищного нерва на фоне метаболического синдрома характеризуется аномальной синаптической активностью мотонейронов спинного мозга и нарушением баланса возбуждательных/тормозных вызванных ответов. Анализ перистимульных гистограмм спайковой активности для мотонейронов в сравниваемых экспериментальных группах сдавливание и фруктоза+сдавливание позволил заключить:

- в мотонейронах, проявляющих возбуждательные ответы на высокочастотную стимуляцию дистального участка поврежденного седалищного нерва в группах сдавливание (табл. 1) и фруктоза+сдавливание (табл. 2), зарегистрированы идентичный престимульный (7,03 и 8,14 спайк/сек) и постстимульный (12,93 и 12,09 спайк/сек) уровни средней частоты спайковой активности, а также значительно более выраженная ТП в группе сдавливание (51,28 спайк/сек) по сравнению с группой фруктоза+сдавливание (21,80 спайк/сек). Доля популяции таких нейронов доминирует как в группе сдавливание (43,9%), так и в группе фруктоза+сдавливание (30,14%);
- в группах сдавливание и фруктоза+сдавливание практически идентичные уровни активности (престимульной, постстимульной и на время ВЧС) зарегистрированы для мотонейронов, проявляющих ТД-ПТД и ТД-ПТП. Доля нейронов с ответами в виде ТД-ПТД составляла 16,67% и 15,96%, а в виде ТД-ПТП – 7,65% и 12,8%, в соответствующих группах;
- в нейронах, проявляющих ТП-ПТД ответы, зарегистрированные на время ВЧС ТП в группах сдавливание и фруктоза+сдавливание, соответственно составляют 48,83 и 26,21 спайк/сек. Пре- и постстимульный уровень спайковой активности этих нейронов выше в группе сдавливание. Долевое соотношение этих мотонейронов составляет 27,25% в группе сдавливание и 15,24% в группе фруктоза+сдавливание. В группе фруктоза+сдавливание выявлены мотонейроны, проявляющие лишь слабо выраженную ПТП (9,6 %) и ПТД (9,6 %), а также ареактивные единицы (6,0%).

В целом, по-видимому, увеличение доли мотонейронов с ПТП и ПТД ответами и ареактивных единиц в группе фруктоза+сдавливание служит показателем неполноценности нейрональной цепи рефлекторной дуги спинного мозга (с вовлечением мотонейронов и интернейронов) в условиях дегенерации. Таким образом, экстраклеточной регистрацией спайковой вызванной активности единичных нейронов выявлены электрофизиологические показатели аномальной активности, характеризующиеся наличием ареактивных единиц и слабой выраженностью компонентов ответов на время ВЧС, а также дисбалансом типов ответов в виде отно-

сительно равномерного соотношения тормозных / возбудительных ответов при стимуляции дистального участка поврежденного седалищного нерва.

Таким образом, выявлены значительное повышение порога чувствительности поврежденной конечности (1-18 дни) и тенденция выравнивания чувствительности здоровой и поврежденной конечности (21-28 дни) при электрическом раздражении подошвы задней конечности после сдавливания седалищного нерва у крыс с фруктозой индуцированным метаболическим синдромом. Спустя 28 дней после сдавливания седалищного нерва у крыс с фруктозой индуцированным метаболическим синдромом в мотонейронах люмбарного отдела спинного мозга зарегистрирована аномальная синаптическая активность, характеризующаяся нарушением выраженности и баланса возбудительных/тормозных ответов, вызванных на высокочастотную стимуляцию дистального отдела поврежденного седалищного нерва.

При дегенерации аксона расстройства аксонального транспорта трофогенов и веществ, необходимых для образования и выделения медиаторов нервным окончанием, обуславливают развитие дистрофических изменений нейронов и иннервируемых тканей и нарушение синаптических процессов. С другой стороны, в спинном мозге и периферическом нерве крыс со стрептозоциновым диабетом найдены некоторые артефакты сорбитного метаболического пути глюкозы [12] и показано, что периферический нерв обладает лимитированной емкостью фруктозы [9]. Развитие метаболических дисфункций регулируется многочисленными факторами, среди которых, согласно современным изучением, центральная роль отводится повышению оксидативного повреждения и снижению оксидативной защиты [10]. Интенсивное потребление фруктозы повышает маркеры оксидативного стресса [8] и, в частности, в передних рогах серого вещества спинного мозга [11]. Вероятно, именно указанные патологические изменения в спинномозговых нейронах задерживают восстановительные процессы.

Иннервацию основной части задних конечностей обеспечивает седалищный нерв. После повреждения как моторные, так и сенсорные аксоны седалищного нерва способны регенерировать и подключаться к специфическим мишеням. Иными словами, имеет место функциональное восстановление. Важно признать, что даже при самой благоприятной среде может произойти аномальное восстановление дистальной культи. Перестановка сенсорных и моторных компонентов в нерве со смешанной функцией является всеобщим последствием травмы. Конечной причиной двигательных нарушений при травматическом повреждении выступает дегенерация нейронов [4] и потеря синапсов [14], а конечным результатом могут быть нефункциональные аксональные единицы, которые и определяют увеличение доли зарегистрированных нами ареактивных мотоней-

ронов спинного мозга, а также возможность снижения степени выраженности ответов на ВЧС дистального участка поврежденного седалищного нерва спустя 28 дней после сдавливания.

Поступила 29.01.15

Մետաբոլիկ խանգարումների պայմաններում առնետների վնասված նստանյարդի ֆունկցիոնալ վերականգնման ցուցանիշները

Վ. Ա. Չավուշյան, Լ. Գ. Ավետիսյան, Կ. Վ. Միմոնյան

Ֆրոկտոզի չափից ավելի գործածումը առաջացնում է նյութափոխանակային համախտանիշ, որը կապված է կենտրոնական և ծայրամասային նյարդային համակարգերի գործառույթային փոփոխությունների հետ: Գերշաքարայնությունը, ինսուլինային կայունությունը և լիպիդեմիան շաքարախտի անբաժանելի մասն են և հանդիսանում են ծայրամասային նեյրոպաթիաների ռիսկի կարևոր գործոնները: Ֆրոկտոզի միջոցով նյութափոխանակային համախտանիշ առաջացրած առնետների մոդելի վրա իրականացվել է էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտություն՝ ուսումնասիրելով ողնուղեղի իպսիլատերալ գոտկային բաժնի մոտոնեյրոնների սինապտիկ ակտիվությունը նստանյարդի ճզմում-վնասումից քսանութ օր անց: Հայտնաբերվել են անոմալ ակտիվության ցուցանիշներ, որոնք բնութագրվում են անոռեակտիվության միավորների առկայությամբ և բարձր հաճախականությամբ խթանման ժամանակ պատասխանների թույլ արտահայտմամբ, ինչպես նաև պատասխանների տեսակի անհավասարակշռությամբ. արգելակիչ/դրդիչ պատասխանների համեմատաբար հավասարաչափ հարաբերակցության տեսքով վնասված նստանյարդի դիստալ բաժնի խթանման ժամանակ: Ֆրոկտոզի միջոցով նյութափոխանակային համախտանիշ առաջացրած առնետների հեռացման ռեֆլեքսի թեստի ցուցանիշները հետին վերջույթի ներքանի էլեկտրական խթանման ժամանակ ցույց են տալիս վնասված վերջույթի զգայունության շեմի զգալի բարձրացում (1-18 օր նստանյարդի ճզմումից հետո) և առողջ ու վնասված վերջույթների զգայունության հավասարեցման միտում (21-28 օր նստանյարդի ճզմումից հետո):

Indices of functional recovery of rat's damaged sciatic nerve in metabolic disorder condition

V.A. Chavushyan, L.G. Avetisyan, K.V. Simonyan

Excess fructose consumption causes metabolic syndrome associated with changes in function of the central and peripheral nervous systems. Hyperglycemia, insulin resistance and hyperlipidemia are integral components of diabetes and important risk factors for development of peripheral neuropathies. In this study in rat model of fructose-induced metabolic syndrome 30 days after sciatic nerve crush injury an electrophysiological study of evoked synaptic activity of ipsilateral single motoneurons of lumbar part of the spinal cord was carried out. Parameters of abnormal activity have been found by the presence of areactive units and weak expression of components of responses to high-frequency stimulation, as well as by disbalance of types of responses in the form of relatively even ratio of inhibitory/excitatory responses during stimulation of distal part of the damaged sciatic nerve. Test reflex abduction indices revealed a significant increase in sensitivity threshold of injured lower extremities (1-18 days) and a tendency to sensitivity equalization of healthy and injured lower extremities (21-28 days) in rats with fructose-induced metabolic syndrome under electrical stimulation of the sole of posterior lower extremities after sciatic nerve crush.

Литература

1. *Anderson N.J., King M.R., Delbruck L., Jolivald C.G.* Role of insulin signaling impairment, adiponectin and dyslipidemia in peripheral and central neuropathy in mice. *Dis. Model Mech.*, 2014, 7(6):625-33.
2. *Bridge P.M., Ball D.J., Mackinnon S.E. et al.* Nerve crush injuries – a model for axonotmesis. *Exp. Neurol.*, 1994, vol. 127, 2, p.284-290.
3. *Dijkstra J.* Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. *J. Neurosci. Methods*, 2000, vol. 96, p. 89-96.
4. *Farooqui A. A.* Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Springer, New York, 2010
5. *Gabbay K. H., O'Sullivan J. B.* The sorbitol pathway: Enzyme localization and content in normal and diabetic nerve and cord. *Diabetes*, 1968, 17:239.
6. *Lee-Kubli C., Mixcoatl-Zecuatl T., Jolivald C. G., Calcutt N. A.* Animal models of diabetes-induced neuropathic pain. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (ed. Geyer M., Ellenbroek B., Marsden C.). Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
7. *Paxinos G., Watson Ch.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th Edition. New York: Academic Press, 2005.
8. *Román C. L., Flores L. E., Maiztegui B., Raschia M. A., Zotto H. D., Gagliardino J. J.* Islet NADPH oxidase activity modulates β -cell mass and endocrine function in rats with fructose-induced oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 2014, vol. 1840, 12, p. 3475-3482.

9. *Stewart M. A., Passonneau J. V.* Identification of fructose in mammalian nerve. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1964, 17:536.
10. *Styskal J., Van Remmen H., Richardson A., Salmon A.B.* Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, 1;52(1), p. 46-58.
11. *Takamiya R., Takahashi M., Myint T., Park Y.S. et al.* Glycation proceeds faster in mutated Cu, Zn-superoxide dismutases related to familial amyotrophic lateral sclerosis. *FASEB*, May 2003, vol. 17, p. 938-943.
12. *Ward J.D., Baker R.W. R., Davis B.H.* Effect of Blood Sugar Control on the Accumulation of Sorbitol and Fructose in Nervous Tissues. *Diabetes*, December 1972, 21:1173-78.
13. *Wiggin T.D., Sullivan K.A., Pop-Busui R., Amato A., Sima A.A., Feldman E.L.* Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2009 Jul; 58(7):1634-40.
14. *Wishart T.M., Parson S.H., Gillingwater T.H.* Synaptic vulnerability in neurodegenerative disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2006, vol. 65, p. 733-739.

Клиническая медицина

УДК 612.821

**Դպրոցականների հարմարման ֆիզիոլոգիական
մեխանիզմները ուսումնական ծանրաբեռնվածությանը
վարժարանային ուսուցման պայմաններում**

**Ս.Ս. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան, Ն.Ն. Քսաջիկյան,
Ռ. Գոլիսքարդի**

*Երևանի պետական համալսարանի կենսաբանական ֆակուլտետ,
մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, ք. Երևան, Ալեք Մանուկյան, 1*

*Բանալի բառեր. ուսումնական ծանրաբեռնվածություն, լարվածության
ցուցանիշներ, վարիացիոն պոլսաչափում*

Վերջին տասնամյակում մասնագիտացված դպրոցների (վարժարան, քոլեջ, տաղանդավոր երեխաների ուսուցման դպրոցներ) ստեղծումը զգալիորեն մեծացրել է աշակերտների ուսումնական ծանրաբեռնվածությունը: Ուսումնական ծրագրերի բարդացումը, նոր առարկաների դասավանդումը, հաղորդվող տեղեկատվության որակական և քանակական աճը, շաբաթական ծանրաբեռնվածության մեծացումը, համակարգչային ուսուցման ներդրումը նպաստում են օրգանիզմի հոմեոստազը կարգավորող մեխանիզմների մշտական լարվածությանը [2,4,5]: Ուստի՝ ժամանակակից դպրոցն առանձնահատուկ սրությամբ է կարևորում ավագ դասարանցիների ուսումնական գործունեության օպտիմալացման խնդիրը, ուսումնա-դաստիարակչական աշխատանքի կազմակերպումը, որոնք կնպաստեն սովորողների առողջության պահպանմանն ու ամրապնդմանը [3,6]:

Օրգանիզմի առողջական վիճակի, գործառույթային ռեզերվների և դրանց կարգավորման առանձնահատկությունների օբյեկտիվ գնահատման նպատակով վերջին տասնամյակում կիրառական ֆիզիոլոգիայում ու կլինիկական պրակտիկայում լայնորեն օգտագործվում է սրտի ռիթմի տատանողականության վերլուծության մեթոդը [1]: Տարբեր պայմաններում սրտի ռիթմի փոփոխությունը դիտվում է որպես հարմարման ռեակցիաների բավականին օբյեկտիվ ինդիկատոր [8-11]:

Այն թույլ է տալիս որոշել սիմպարթիկ և պարասիմպարթիկ նյարդային համակարգերի, ինչպես նաև հումորալ օղակների մասնակցության աստիճանը սրտի ռիթմի կարգավորման գործընթացում, նրա ղեկավարման կենտրոնացման աստիճանը, նյարդահումորալ հավասարակշռության տեղաշարժերը, ինչպես նաև օրգանիզմի հարմարման մակարդակը:

Սույն աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել Իրանի Իսլամական Հանրապետության Սարի քաղաքի տաղանդավոր երեխաների ուսուցման միջնակարգ դպրոցների IX-XI դասարաններում (Իրանի ավագ դպրոցի I, II և III կուրսեր) սովորող աշակերտների սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների լարվածության մակարդակն ուսումնական գործընթացի տարբեր փուլերում:

Նյութն ու մեթոդները

Աշակերտների սրտի ռիթմի վերլուծության նպատակով գրանցվել է նրանց էլեկտրասրտագիրը (ԷՍԳ) առաջին ստանդարտ արտածմամբ պառկած վիճակում: ԷՍԳ-ի ազդակները էլեկտրասրտագրիչից վերափոխվելով ձայնային հաճախության փոխանցվել են մագնիտոֆոնի էլքին, ապա ավտոմատ թվային վերափոխիչով Pentium IV համակարգչին, ուր վերամշակվել են համակարգչային հատուկ մշակված ծրագրով՝ համաձայն Ռ. Բանսկու (1984) վարիացիոն պոլսաչափման չափանիշների: Ծրագրի մաթեմատիկական բլոկում ստացված կարդիոհինտերվալագրերը (ԿԻԳ) ենթարկվել են հատուկ մշակման ու դրա արդյունքում յուրաքանչյուր հետազոտվողի համար գրանցվել են սրտի ռիթմի հիստոգրաֆիկական, ռիթմագրային, սկատերագրային և սպեկտրային մեծությունները բնորոշող մի շարք ցուցանիշներ. մոդան (Mo), մոդայի տատանասահմանը (AMo), վարիացիոն թափը (ΔX), կարդիոհինտերվալների տատանողականության գործակիցը (Vk):

Վարիացիոն պոլսաչափման տվյալների օգնությամբ հաշվարկվել են նաև սրտի ռիթմի հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները. կարգավորող համակարգերի լարվածության ցուցիչը՝ $L3 = AMo / 2\Delta X \cdot Mo$; վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը՝ $VZ3 = AMo / \Delta X$; ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը՝ $\Omega \cdot V3 = 1 / Mo \cdot \Delta X$; կարգավորման գործընթացների ադեկվատության ցուցիչը՝ $Y \cdot U3 = AMo / Mo$:

Օրվա ընթացքում հետազոտությունները կատարվել են 2 անգամ՝ մինչև դասերը և դրանց ավարտից հետո; շաբաթվա ընթացքում 2 անգամ՝ շաբաթ և հինգշաբթի օրերին՝ որպես շաբաթվա սկիզբ և վերջ, քանի որ Իրանում ըստ եվրոպական օրացույցի ուրբաթ օրը համար-

վում է հանգստյան օր, տարեկան 3 անգամ՝ հոկտեմբերին, դեկտեմբերին և մայիսին:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

IX դասարանի աշակերտների սրտի ռիթմի ակտիվության սենսատարիքային ցուցանիշների ուսումնասիրությունն ուսումնական ծանրաբեռնվածության դինամիկայում ցույց է տվել, որ տարվա սկզբում աղջիկների սրտի գործառական վիճակը կարդիոռիթմագրի տվյալներով ($L3=100.21\pm 10.54$ պ.մ.) տղաների համեմատությամբ առավել բարեհաջող է: Մինչդեռ տղաների սիմպաթիկ ազդեցությունների մակարդակը և սրտի քրոնոտրոպ ֆունկցիայի կենտրոնական կարգավորումը եղել է ավելի բարձր, քան աղջիկներինը, որն արտահայտվում է $L3$ -ի և մնացած ինտեգրալային ցուցանիշների մեծությունների տարբերությամբ ($L3=120.31\pm 12.06$ պ.մ.): Աղջիկների համեմատությամբ տղաների սրտի ռիթմի վրա առավել արտահայտված է վեգետատիվ նյարդային համակարգի սիմպաթիկ օղակի ազդեցությունը, որի պատճառով սիմպաթոտոնիկների մեջ գերակշռել են տղաները, իսկ վագոտոնիկների մեջ՝ աղջիկները:

Ուսումնական օրվա վերջում ինչպես աղջիկների, այնպես էլ տղաների մոտ դիտվում է ֆիզիոլոգիական նորմայի համեմատությամբ սրտի ռիթմի տատանողականության ցուցանիշների էական փոփոխություն, որը բնորոշվել է կարգավորման սիմպաթիկ մեխանիզմների թուլացմամբ և պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվացմամբ: Շաբաթ օրը աղջիկների $L3$ -ն օրվա վերջում նվազել է 18.6%-ով ($p<0.05$) և ուղեկցվել AMo -ի նվազմամբ 13.4%-ով, Mo -ի և ΔX -ի մեծացմամբ՝ համապատասխանաբար 5.9%-ով և 16.1%-ով ($p<0.02$): Սրտի կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ակտիվության նվազման մասին է վկայում նաև $RF3$ -ի, $VZ3$ -ի և $YFU3$ -ի մեծությունների նվազումը համապատասխանաբար 15.8 ($p<0.02$), 16.7 ($p<0.02$) և 4.9%-ով:

Տղաների $L3$ -ը շաբաթ օրը դասերից հետո նվազել է 20.5%-ով ($p<0.02$), AMo -ն՝ 15.12%-ով ($p<0.02$): Կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ցուցանիշների նվազումը ուղեկցվել է Mo -ի և ΔX -ի բարձրացմամբ 8.3 և 19.4%-ով ($p<0.001$) և $RF3$ -ի, $VZ3$ -ի ու $YFU3$ -ի նվազումով համապատասխանաբար 28.4 ($p<0.05$), 18.5 ($p<0.01$), 7.8%-ով ($p<0.05$): Միաժամանակ նկատվել է նաև կարդիոինտերվալների վարիացիոն գործակցի մեծացում: Շաբաթ օրը դասերի վերջում աղջիկների V_k -ն մեծացել է 25.4%-ով ($p<0.02$), իսկ տղաներինը՝ 29.9%-ով ($p<0.001$):

Սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների մեծությունների ավելի կտրուկ փոփոխություններ երկու սեռերի մոտ էլ նկատվել են

շաբաթվա վերջին: Հինգշաբթի օրը դասերից հետո աղջիկների մոտ գրանցվել է L3-ի իջեցում 23.1%-ով ($p<0.05$), որը պայմանավորված է կարգավորման սիմպաթիկ կոնտուրի (AMo) ակտիվության նվազմամբ (24.3%-ով, $p<0.001$): Նշված փոփոխություններն ուղեկցվել են Mo-ի և ΔX-ի մեծացմամբ համապատասխանաբար 14.1 և 19.4%-ով ($p<0.001$): ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի մեծությունները համապատասխանաբար նվազել են 17.9, 17.8, 17.9%-ով ($p<0.05$): Շաբաթվա վերջում դասերից հետո V_k-ն մեծացել է 28.5%-ով ($p<0.05$):

Հինգշաբթի օրը դասերի վերջում համանման փոփոխություններ, բայց ավելի խորն արտահայտված, գրանցվել են նաև տղաների մոտ: Դասերից հետո տղաների սրտի լարվածության ցուցիչը նվազել է 26.4%-ով ($p<0.001$), որն ուղեկցվել է AMo-ի նվազմամբ (22.3%, $p<0.001$) և Mo-ի ու ΔX-ի մեծացմամբ համապատասխանաբար 20.9 ($p<0.02$) և 26.9%-ով ($p<0.02$): Գրանցվել են նաև ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի ավելի արտահայտված փոփոխություններ: Նշված ցուցիչների մեծությունները համապատասխանաբար նվազել են 30 ($p<0.05$), 29.9 ($p<0.02$), 27.6%-ով ($p<0.02$): Այս պայմաններում V_k-ն մեծացել է 32.4%-ով ($p<0.001$):

Ըստ ստացված արդյունքների օրական ուսումնական ծանրաբեռնվածության ազդեցությամբ L3-ի, AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի մեծությունների նվազումը և Mo-ի, ΔX-ի ու V_k-ի մեծացումը վկայում են վեգետատիվ հավասարակշռության տեղաշարժի մասին դեպի ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ օղակը և սրտի ռիթմի կարգավորման գործընթացների ապակենտրոնացման մասին: Այդ մասին են վկայում Ա.Ն. Շառապովի և համահեղ. տվյալները [8], որոնց համաձային սրտի ռիթմի կարգավորման պարասիմպաթիկ ազդեցությունների գերիշխման պայմաններում դիտվել է սրտի ռիթմի բոլորաշրջանի և իզոմետրիկ կծկման փուլերի նշանակալի մեծ տևականություն:

Ուսումնական ծանրաբեռնվածության տարեկան դինամիկայում (հոկտեմբեր, դեկտեմբեր, մայիս) կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ սրտի ռիթմի լարվածության ցուցիչը համեմատաբար ավելի բարձր է եղել ուսումնական տարվա սկզբին. Աղջիկների մոտ այն կազմել է 101.36 ± 5.63 , իսկ տղաներինը՝ 121.48 ± 10.04 : L3-ի, AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի բարձր մեծություններն աղջիկների և հատկապես տղաների մոտ, ինչպես նաև հումորալ և պարասիմպաթիկ կարգավորման ցածր ակտիվությունը (Mo, ΔX) հոկտեմբեր ամսին վկայում են սրտային ռիթմի կարգավորման ավտոնոմ կոնտուրի սահմաններում սիմպաթիկ օղակի բարձր ակտիվության մասին: Հարկ է նշել, որ ուսումնասիրված սեռային երկու խմբերում էլ տարեկան կտրվածքով՝ հոկտեմբերից մինչև մայիս, սրտի գոր-

ծունեության կարգավորման մեխանիզմում գերակշռող է եղել կենսորոնական կոնտուրը՝ առավել արտահայտված տղաների մոտ:

Սրտի ռիթմի ցուցանիշների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ X դասարանի աղջիկների L3-ը ֆիզիոլոգիական հանգստի պայմաններում կազմել է 97.74 ± 8.90 պ.մ., իսկ տղաներինը՝ 116.80 ± 9.64 պ.մ.: X դասարանցի աղջիկների խմբում շաբաթ օրը դասերից հետո ևս գրանցվել է L3-ի վիճակագրորեն հավանական իջեցում (15.7% -ով, $p < 0.05$), որը պայմանավորված է կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ակտիվության (AMo) թուլացմամբ (24.3% -ով $p < 0.05$): Դա ուղեկցվել է հումորալ և պարասիմպաթիկ օղակների (Mo, ΔX) ազդեցության բարձրացմամբ համապատասխանաբար 6.7 ($p < 0.05$) և 4.3% -ով ու ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի մեծությունների նվազմամբ՝ համապատասխանաբար 7.3 ($p < 0.05$), 18.1 ($p < 0.01$), 19.8% -ով ($p < 0.01$): Նույն խմբում հինգշաբթի օրը դասերից հետո գրանցված տվյալները վկայում են սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների ավելի արտահայտված տեղաշարժերի մասին:

Օրական և շաբաթական ծանրաբեռնվածության պայմաններում նմանատիպ փոփոխություններ են նկատվել նաև տղաների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշներում: Սակայն ի տարբերություն աղջիկների, ինչպես շաբաթվա սկզբում, այնպես էլ վերջում այդ տեղաշարժերն ավելի ցայտուն են եղել: Շաբաթ օրը դասերի վերջում տղաների մոտ դիտվել է L3-ի, AMo-ի, ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի մեծությունների փոքրացում համապատասխանաբար 29.7 ($p < 0.001$), 17.9 ($p < 0.02$), 15.4 ($p < 0.05$), 34.5 19.4% -ով ($p < 0.01$): Դիտված տեղաշարժերը վկայում են վեգետատիվ հաշվեկշռի թեքման մասին ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ կոնտուրի գերակշռման կողմը, ինչպես նաև սրտային ռիթմի կարգավորման գործընթացների ապակենտրոնացման մասին: Համանման փոփոխություններ, սակայն ավելի արտահայտված, տղաների մոտ նկատվել է նաև շաբաթվա վերջին՝ հինգշաբթի օրը: Ուսումնական օրվա ավարտին հինգշաբթի օրը, L3-ը և AMo-ն նվազել են համապատասխանաբար 33.6 ($p < 0.001$) և 21.9% -ով ($p < 0.01$):

Ուսումնական ողջ տարվա ընթացքում հետազոտվողների երկու խմբերում էլ կարգավորման կենտրոնական կոնտուրը եղել է գերակշռող: Հարկ է նշել, որ ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի ակտիվության տեղաշարժերը և կարգավորման կենտրոնական կոնտուրն ավելի արտահայտված են տղաների մոտ: Առաջին կիսամյակի վերջում՝ դեկտեմբերին, դիտվել է L3-ի նվազում ինչպես աղջիկների, այնպես էլ տղաների մոտ, որը պայմանավորված է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ցուցանիշ հանդիսացող AMo-ի ակտիվության նվազմամբ և կարգավորման պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվության

բարձրացմամբ. աղջիկների մոտ Mo և ΔX-ի մակարդակները բարձրացել են 8.3 ($p<0.05$) և 6.7%-ով ($p<0.05$), իսկ տղաներինը՝ 10.8 ($p<0.05$) և 25.0%-ով ($p<0.001$) համապատասխանաբար: Սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության իջեցման մասին է վկայում նաև ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի ցուցանիշների նվազումը: Այս ժամկետում հետազոտվողների մեծամասնության մոտ գրանցվող սկատերագրերում դիտվել է ավտոռեգրեսիոն ամպլի դիսպերսիայի մեծացում, սպեկտրագրերում մեծացել է բարձրահաճախ ալիքների և շնչառական բաղադրամասերի հզորությունը: Չնայած ուսումնական տարվա ընթացքում զարգացող հոգնածությանը, մայիսին կատարված հետազոտությունների արդյունքները վկայում են, որ նկատվել է սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ նյարդային համակարգի մարկերների (LՑ և AMo) մակարդակների որոշ բարձրացում և հումորալ ու պարասիմպաթիկ կոնտուրների ակտիվության նվազում:

Սրտի ռիթմի վիճակագրական բնութագրերի մեծություններում ինչպես IX, X, այնպես էլ XI դասարանցիների մոտ նկատվել են սեռային էական տարբերություններ: Տղաների սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ազդեցության մակարդակը և քրոնոտրոպ ֆունկցիայի կենտրոնական կարգավորումն ավելի բարձր են եղել, քան աղջիկներինը: Ուստի սիմպաթոտոնիկների մեջ ավելի շատ եղել են տղաներ, իսկ վազոտոնիկների մեջ՝ աղջիկներ: Ուսումնական տարվա ընթացքում առավոտյան ժամերին շաբաթ և հինգշաբթի օրերին աղջիկների և տղաների խմբերում LՑ-ի մեծությունները միմյանցից քիչ են տարբերվել: LՑ-ի առավել էական փոփոխություններ գրանցվել են օրական ուսումնական ծանրաբեռնվածության պայմաններում: Շաբաթ օրերին, դասերից հետո ուսումնական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ հետազոտվող երկու խմբերում էլ կայուն ռեակցիա է դրսևորվել, որը բնորոշվել է պարասիմպաթիկ ազդեցությունների ուժեղացմամբ և կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների թուլացմամբ:

Աղջիկների խմբի հետազոտվողների մոտ առավել արտահայտված փոփոխություններ օրական ծանրաբեռնվածության արդյունքում դիտվել են հինգշաբթի օրերին: Օրվա վերջին դասերից հետո LՑ-ը նվազել է 30.3%-ով ($p<0.001$), ի հաշիվ սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ակտիվության նվազման: Վերջինիս ապացույցն է հանդիսանում R-R ինտերվալների բարձր տատանողականությունը, ինչպես նաև վարիացիոն գործակցի մեծացումը: Դիտվել է նաև կարգավորման հումորալ գործոնի (Mo), վարիացիոն տատանասահմանի (ΔX) թույլ արտահայտված աճ (համապատասխանաբար 9.2 և 5.9%-ով): Ի տարբերություն աղջիկների, տղաների խմբում օրական ծանրա-

բեռնվածության պայմաններում սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների շեղումներն ավելի արտահայտված են եղել: Շաբաթվա սկզբին դասերից հետո տղաների L3-ի մեծությունը նվազել է 29.2%-ով ($p<0.001$), որը հետևանք է սիմպաթիկ ցուցանիշների ակտիվության նվազման (AMo), վարիացիոն տատանասահմանի (ΔX) և մոդայի (Mo) մեծությունների աճման: Շաբաթ օրը դասերից հետո AMo-ն նվազել է 16.2%-ով ($p<0.001$), իսկ Mo-ն և ΔX -ը մեծացել են համապատասխանաբար 29.5% ($p<0.001$) և 34.6%-ով ($p<0.01$): Գրանցվել է նաև ՌՎՑ-ի, ՎՀՑ-ի և ԿԳԱՑ-ի մեծությունների նվազում համապատասխանաբար 34.9 ($p<0.001$), 32.6 ($p<0.001$) և 27.1%-ով ($p<0.001$): Աղջիկների համեմատությամբ զգալիորեն մեծացել է նաև կարդիոինտերվալների տատանողականության գործակիցը՝ 38.7%-ով ($p<0.001$) (աղջիկներինը՝ ընդամենը 15.1%-ով, $p<0.05$): Տղաների սրտի լարվածության ցուցիչը առավել նվազել է ուսումնական օրվա վերջում հինգշաբթի օրերին, առավոտյան ժամին գրանցված մեծությանը զիջելով 32.6%-ով ($p<0.001$): Տղաների մոտ օրական ուսումնական ծանրաբեռնվածության արդյունքում հիստոգրերում դիտվել է նորմոսիստոլիա, սկատերագրերում՝ «ավտոռեգրեսիոն ամպի» դիսպերսիայի չափավոր մեծացում, սպեկտրագրերում՝ բարձր և միջին հաճախությամբ տատանումների արտահայտվածություն:

Առաջին կիսամյակի վերջում՝ դեկտեմբերին, տեղի է ունեցել սրտի կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության համեմատական թուլացում: Պարասիմպաթիկ ազդեցությունների ուժեղացման ապացույցն է նաև ռիթմագրերում դիտվող R-R ինտերվալների տատանումների տատանասահմանի մեծացումը միջին արժեքի համեմատությամբ, սկատերագրերում՝ «ավտոռեգրեսիոն ամպի» խտության նուսրացումը, սպեկտրագրերում ցածր հաճախությամբ ալիքների սպեկտրի մասնաբաժնի փոքրացումը:

Սրտի ռիթմի կարգավորման ինտեգրալային ցուցանիշների վերլուծությունը ուսումնական տարվա վերջին՝ մայիսին, վկայում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի մարկերների (L3, AMo) բարձրացում դեկտեմբեր ամսվա համեմատությամբ և հումորալ ու պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության իջեցում:

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ IX-XI դասարանների աշակերտների օրական և շաբաթական ուսումնական ծանրաբեռնվածությունը բնութագրվում է վեգետատիվ հավասարակշռության տեղաշարժով դեպի վեգետատիվ նյարդային համակարգի պարասիմպաթիկ կոնտուրի գերակշռությունը, սրտի ռիթմի կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմների ակտիվության նվազմամբ:

Տարեկան ուսումնական ծանրաբեռնվածության դինամիկայում գրանցվել են սիրտանոթային համակարգի գործունեության փոփոխություններ: Առաջին կիսամյակի վերջում՝ դեկտեմբերին գրանցվել է սրտի ռիթմի կարգավորող մեխանիզմների ակտիվության համեմատական թուլացում՝ սիմպաթիկ օղակի լարվածության նվազում, սրտի ռիթմի վրա պարասիմպաթիկ ազդեցության ուժեղացում: Ուսումնական տարվա վերջին՝ մայիսին գրանցվել է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի մարկերների բարձրացում դեկտեմբեր ամսվա համեմատությամբ և հումորալ ու պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության իջեցում:

Поступила 26.02.15

Адаптационные физиологические механизмы учащихся лицея в условиях учебной нагрузки

С.М. Минасян, Э.С. Геворкян, Н.Н. Ксаджикян, Р. Голискарди

Целью данного исследования являлся анализ изменений показателей ритма сердца учеников 9-11 классов школ для одаренных девочек и мальчиков города Сари (Иран) в динамике однодневной, недельной и годовой учебной нагрузки. Активность регуляторных механизмов ритма сердца оценивалась путем регистрации и анализа ЭКГ методом вариационной пульсометрии. В динамике однодневной и недельной учебной нагрузки во всех исследованных группах наблюдалось понижение интегральных показателей ритма сердца, наиболее выраженное в конце учебной недели, в особенности у мальчиков 11 класса. В динамике учебного года наблюдались периодические сдвиги: некоторое понижение исследованных параметров в декабре, обусловленное суммацией развивающегося в динамике учебной нагрузки утомления, однако в мае активность регуляторных механизмов ритма сердца несколько повышалась. Последнее является результатом нейроэндокринных перестроек в организме учащихся.

Physiological mechanisms of adaptation of schoolchildren to the teaching load during studying at the lyceum

S.M. Minasyan, E.S. Gevorkyan, N.N. Ksadjikyan, R. Goliskardi

The purpose of this study is a comprehensive analysis of changes of 9-11 grades pupils' heart rhythm in the gifted girls and boys school in the city of Sari (Iran) in the dynamics of one-day, weekly, monthly and annual study loads. The

activity of the regulatory mechanisms of heart rhythm was evaluated by recording and analysis of ECG. There was observed a decrease of heart rate integral parameters in all groups in the dynamics of one-day and weekly teaching load, which was most pronounced at the end of the training week, especially among boys in grade 11. Periodic changes of pupils' heart rate parameters in all the groups were registered in the dynamics of the academic year: a decrease in the investigated parameters in December was a result of the fatigue, which is developing in the dynamics of the academic load, but in May the activity of the regulatory mechanisms of cardiac rhythm increases slightly, which is the result of students' organism neuro-endocrine reconstructions in spring.

Գրականություն

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клицкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
2. Блинова Н.Г., Казин Э.М., Витязь С.В. Особенности психофизиологического развития и формирования приспособительных реакций к обучению у подростков в условиях гимназии. Физиология человека, 2009, т. 35, 6, с. 68-75.
3. Гребняк Н.П., Щудро С.А. Адаптация старшеклассников к обучению. Гигиена и санитария, 2008, 1, с. 55-58.
4. Криволапчук И.А. Функциональное состояние детей 9-10 лет при напряженной информационной нагрузке и физическая работоспособность. Физиология человека, 2009, т. 35, 6, с. 111-121.
5. Минасян С.М., Геворкян Э.С., Адамян Ц.И. и др. Особенности сердечного ритма у учеников в период контрольных работ. Гигиена и санитария, 2007, 2, с. 60-63.
6. Рапопорт И.К., Тимошенко К.Т. Дифференцированный подход динамики показателей состояния здоровья старшеклассников. Мат. Всероссийской конференции с международным участием. Гигиена детей и подростков: история и современность. 2009.
7. Русскова Е.В., Панюшова Е.П. Анализ организации учебного процесса в общеобразовательных школах. Сборник материалов 83-й конференции студенческого научного общества. Мечниковские чтения. Профилактическая медицина. СПб., 2010, с. 288-289.
8. Шарапов А.Н., Безобразова В.Н., Догдлина С.Б., Кмить Г.В., Рублева Л.В. Особенности функционального состояния миокарда и мозгового кровообращения детей 7-10 лет с разными вариантами автономной нервной регуляции сердечного ритма. Физиология человека, 2009, т.35, 6, с. 76-84.
9. Giagkoudaki F., Dimitros E., Kouidi E., Deligiannis A. Effects of exercise training on heart-rate variability indexes in individuals with down syndrome. J. Sport. Rehabil., 2010, v.19, 2, p. 173-183.
10. Lewis M.I., Short A.L. Exercise and cardiac regulation: what can electrocardiographic time series tell us. Scand. J. Med. Sci. Sports, 2010, Jan. 18 (Epub ahead of print) PMID: 2056 12174 (Pubmed-as supplied by publisher).
11. Simic N., Manenica I. Exam experience and some reactions to exam stress. Физиология человека, 2012, т. 38, 1, с. 82-87.

УДК 612.176.4

Особенности кардиогемодинамики студентов с различным уровнем двигательной активности в покое и при физической нагрузке

А. Г. Галстян, С. М. Минасян

*Арцахский государственный университет, химико-биологический
факультет, кафедра биологии*

375000, Нагорно-Карабахская Республика, г. Степанакерт, ул. М. Гоша, 5

Ключевые слова: кардиогемодинамика, студенты, двигательная активность, физическая нагрузка, вариабельность, сердечный ритм, гистограмма

Сердечно-сосудистая система (ССС) с её многоуровневой регуляцией представляет собой функциональную систему, конечным результатом деятельности которой является обеспечение заданного уровня функционирования целостного организма, которому, в свою очередь, соответствует эквивалентный уровень функционирования аппарата кровообращения. Нарастание уровня заболеваемости, суммация негативных эффектов образа жизни, в частности гиподинамии, среди учащейся молодежи снижают функциональные возможности системы кровообращения, увеличивая вероятность развития перенапряжений и различных патологических состояний [2, 4]. Поэтому интенсивные физические нагрузки, применяемые при спортивных занятиях, на сегодняшний день предъявляют высокие требования к функциональным системам юношеского организма. О медико-социальном значении данной проблемы и необходимости дальнейшего совершенствования системы врачебного контроля в деле правильного формирования нагрузочного режима и управления тренировочным процессом свидетельствует также высокая частота выявления различных нарушений сердечной деятельности у лиц, занимающихся спортом [6, 9].

Известно, что СССР является наиболее чувствительной к воздействию неблагоприятных факторов, ей принадлежит роль индикатора адаптационно-приспособительных реакций организма. К одному из наиболее информативных, объединяющих в себе многие достоинства прямых и косвенных методов оценки кардиогемодинамики, относится использование кардиогемодинамических измерений и анализа вариабельности сердечного ритма под воздействием физической нагрузки, позволяющее оцени-

вать различные звенья регуляции и функции ССС. Физические нагрузки вызывают изменения в деятельности различных органов и систем организма, включая реакцию со стороны ССС, выраженность которых зависит, прежде всего, от мощности и характера двигательной деятельности, индивидуальных особенностей человека, уровня его здоровья и тренированности. В основе развития последней, в свою очередь, лежит процесс адаптации организма к физическим нагрузкам, которая заключается в мобилизации и использовании функциональных резервов организма, совершенствовании имеющихся физиологических механизмов регуляции. Известно, что тренированный человек с меньшими энергозатратами приспосабливается к изменяющимся социальным и экологическим факторам, у него медленнее развиваются признаки утомления, быстрее восстанавливается работоспособность, а физическая нагрузка вызывает менее выраженные функциональные сдвиги [3, 7]. Правильно организованный процесс выполнения физических упражнений создает условия для совершенствования механизмов, поддерживающих гомеостаз, в результате чего сдвиги, происходящие во внутренней среде организма, быстрее компенсируются.

Цель данной работы — исследовать состояние кардиогемодинамики и механизмов ее регуляции у студентов с различным уровнем двигательной активности под воздействием физической нагрузки. В Нагорном Карабахе подобного рода исследования проводятся впервые.

Материал и методы

Для изучения механизмов регуляции системы кровообращения нами был проведен сравнительный анализ показателей гемодинамики студентов в зависимости от уровня их двигательной активности. В исследовании принимали участие 100 практически здоровых девушек и юношей — студентов 1-2 курсов АргУ в возрасте 17-18 лет. Были обследованы 2 группы студентов. Первая группа включала 50 студентов, обучающихся по специальности “физическая культура и спорт”, вторая — 50 студентов химико-биологического и гуманитарного факультетов. Мониторинг функционального состояния ССС студентов под воздействием физической нагрузки проводился на уроках физкультуры в первом учебном семестре в одни и те же часы и дни недели в период между сессиями для исключения действия экзаменационных стрессовых факторов. Регистрацию гемодинамических показателей осуществляли в 3 этапа: за 10 мин до физической нагрузки (норма), спустя 5 и 15 мин после нее (восстановительный период). В качестве физической нагрузки были выбраны занятия физическими упражнениями, направленными на развитие общей выносливости с заданной (максимальной) интенсивностью, в частности, бег с интенсивностью не более 160 беговых шагов в мин до наступления первых

признаков утомления. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД) измеряли манжетным методом Н. С. Короткова с точностью до 5 мм рт. ст., частоту сердечных сокращений (ЧСС) – пальпаторно.

Для изучения изменений функционирования ССС применен метод математического анализа сердечного ритма по Р. М. Баевскому (1984). Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) был проведен у 10 студентов первой группы, систематически занимавшихся физическими упражнениями в различных спортивных секциях, и у 10 студентов второй группы, не занимающихся в спортивных секциях и не имевших систематических физических нагрузок. Оценка уровня вегетативной регуляции сердечного ритма осуществлялась по ЭКГ, которая записывалась во втором стандартном отведении в два этапа: до и непосредственно после кратковременной физической нагрузки. В качестве таковой давали стандартный тест – 20 приседаний за 30 секунд [8]. Вычислялись и анализировались следующие интегральные показатели ритма сердца: Мо — мода (наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервалов в секундах), характеризующая активность гуморального канала регуляции сердечного ритма; АМо — амплитуда моды (частота встречаемости моды в % к общему числу кардиоинтервалов), характеризующая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС); Δx — вариационный размах (разность между максимальным и минимальным значениями длительности R-R интервалов в данном диапазоне кардиоциклов, выраженная в секундах), характеризующий уровень активности парасимпатического звена ВНС. Рассчитывались: ИН — индекс напряжения миокарда, отражающий степень централизации управления сердечным ритмом; ИВР — индекс вегетативного равновесия, указывающий соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов ВНС; ВПР — вегетативный показатель ритма, позволяющий судить о вегетативном балансе с точки зрения оценки активности автономного контура регуляции; ПАПР — показатель адекватности процесса регуляции, отражающий соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и ведущим уровнем функционирования синусного узла. Основываясь на данных записи R— R-интервалов, для каждого обследованного строились гистограммы. Информация давалась в двух вариантах: численном и графическом. Полученные данные подвергнуты статистической обработке по Стьюденту с учетом t-критерия.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных кардиогемодинамики студентов показал, что физическая нагрузка (бег) как в первой, так и во второй группе приводит к однонаправленным сдвигам всех исследованных показателей

разной степени выраженности. В условиях физиологической нормы кардиогемодинамические показатели студентов, обучающихся по специальности “физическая культура и спорт”, а также химико-биологического и гуманитарного факультетов, располагались в пределах возрастных нормативов: САД – $117,7 \pm 2,4$ и $121,4 \pm 2,4$ мм рт. ст., ДАД – $78,2 \pm 2,4$ и $80,6 \pm 2,2$ мм рт. ст., ЧСС – $71,5 \pm 1,5$ и $74,8 \pm 1,5$ уд./мин соответственно. При этом данные кардиогемодинамических показателей студентов обеих групп практически не отличались ($P > 0.05$), имелась лишь тенденция превалирования исходных показателей гемодинамики у студентов химико-биологического и гуманитарного факультетов: САД – на 4.8 мм рт. ст., ДАД – на 3.5 мм рт. ст., ЧСС – на 3.9 уд./мин (рис. 1).

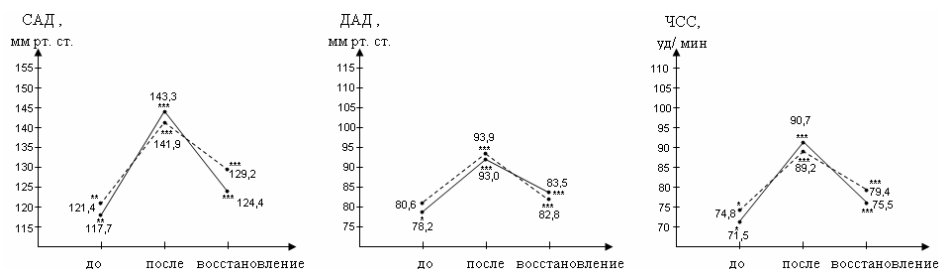


Рис. 1. Изменение кардиогемодинамических показателей студентов под воздействием физической нагрузки.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

——— — студенты, обучающиеся по специальности “физическая культура и спорт”,

----- — студенты химико-биологического и гуманитарного факультетов

Как видно, после физической нагрузки как в первой, так и во второй группе наблюдалось выраженное повышение всех кардиогемодинамических показателей ($P < 0.001$), что является адекватной реакцией организма студентов на интенсивную физическую нагрузку и направлено на поддержание кислородного баланса организма, нарушенного вследствие активации окислительно-восстановительных процессов под воздействием физической нагрузки [2, 10]. При этом САД у испытуемых первой и второй групп возросло соответственно на 25.6 (21.8 %) и 20.5 мм рт. ст. (16.9 %), ДАД – на 14.8 (18.9 %) и 13.3 мм рт. ст. (16.5 %), а ЧСС увеличилась на 19.2 (26.9 %) и 14.4 уд./мин (19.3 %).

Реакция ССС на физическую нагрузку проявлялась также в изменении АД и ЧСС на 15-й минуте восстановительного периода, которое, однако, носило менее выраженный характер. САД, ДАД и ЧСС в первой группе понижались по сравнению с предыдущим временным интервалом на 18.9 мм рт. ст. (13.2 %), 9.5 мм рт. ст. (10.2 %) и 15.2 уд./мин (16.8 %), а во второй — на 12.7 мм рт. ст. (9.0 %), 11.1 мм рт. ст. (11.8 %) и 9.8 уд./мин (11.0 %) соответственно ($P < 0.001$). Наряду с этим, превышение

изучаемых показателей на 15-й минуте восстановительного периода от исходного уровня для САД в первой и второй группах составило соответственно 6.7 (5.7 %) и 7.8 мм рт. ст. (6.4 %) ($P<0.01$), ДАД в первой группе 5.3 мм рт. ст. (6.8 %) и ЧСС во второй группе – 4.6 уд./мин (6.2 %) ($P<0.05$). ДАД студентов химико-биологического и гуманитарного факультетов и ЧСС студентов-физкультурников практически восстановились ($P>0.05$), а разница составила лишь 2.2 мм рт. ст. (2.7 %) и 4 уд./мин (5.6 %).

Занятия физическими упражнениями, направленными на развитие общей выносливости (в частности, бег), или аэробные упражнения приводят к положительным изменениям в организме. Именно этот вид физической активности рассматривается многими специалистами как основное средство укрепления здоровья. Однако на данный момент недостаточно освещенными остаются вопросы по оптимизации нормирования объема и интенсивности физических нагрузок при развитии выносливости на основе функциональных возможностей организма занимающихся.

Для определения оптимальной физической нагрузки необходимо выявить уровень функционального состояния занимающихся. Реакция срочной и долговременной адаптации при физической нагрузке четко прослеживается не только в изменении функционального состояния ССС, но и в напряжении регуляторных механизмов, обуславливающих ее функционирование [3, 5]. С этой целью, как было отмечено выше, был проведен также анализ состояния систем регуляции сердечного ритма студентов методом кардиоинтервалографии и вариационной пульсометрии. В соответствии с уровнем тренированности все испытуемые были разделены на две группы, после чего только внутри каждой из них проведен анализ адаптационных возможностей организма учащихся. В первую группу были включены тренированные студенты, занимающиеся различными видами спорта, а во вторую – нетренированные и более подверженные воздействию гиподинамии.

Анализ данных variability сердечного ритма, полученных после воздействия кратковременной физической нагрузки, выявил у студентов обеих групп различную степень сдвигов исследованных кардиоритмометрических показателей (табл.). ИН в постнагрузочный период как в группе тренированных, так и нетренированных студентов увеличивался соответственно на 13.03 (25.6 %) и 48.95 усл. ед. (93.4 %). Аналогичные сдвиги наблюдались и в уровнях ВПР и ИВР: ВПР в группе тренированных и нетренированных студентов возрос на 0.68 (16.5 %) и 1.77 усл. ед. (38.3 %), ИВР – на 9.12 (11.5 %) и 53.19 усл. ед. (70.0 %) соответственно. О повышении напряженности регуляторных механизмов ритма сердца и централизации управления сердечным ритмом у студентов второй группы свидетельствовало также повышение активности симпатического звена регуляции сердечного ритма – АМо и ПАПР на 7.80 % и

15.59 усл. ед. (61.8 %) соответственно. Подтверждением повышения активности симпатических механизмов регуляции являлось также наблюдаемое у испытуемых данной группы понижение активности гуморального и парасимпатического контуров регуляции сердца – Мо и Δх, составив соответственно 0.11 (13.9 %) и 0.05 сек (15.2 %). В первой группе студентов также наблюдалось уменьшение Мо – на 0.06 (6.7 %), однако Δх увеличился на 0.11 сек (35.48 %), что свидетельствует о повышении уровня активности парасимпатического отдела ВНС. На понижение активности симпатического звена ВНС указывает также уменьшение АМо и ПАПР соответственно на 2.5 % и 1.08 усл. ед. (4.21 %).

Таблица

Интегральные характеристики сердечного ритма студентов с различным уровнем тренированности до и после кратковременной физической нагрузки

Показатели	Тренированные студенты		Нетренированные студенты	
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки
Мо (сек)	0.90	0.84	0.79	0.68
АМо (%)	21.13	18.63	18.80	26.60
Δх (сек)	0.31	0.42	0.33	0.28
ИН (усл. ед.)	47.25	60.28	52.43	101.38
ВПР (усл. ед.)	4.12	4.80	4.62	6.49
ПАПР (усл. ед.)	25.67	24.59	25.21	40.80
ИВР (усл. ед.)	79.60	88.72	76.0	129.19

Наиболее выраженные сдвиги после стандартной физической нагрузки наблюдались в уровнях интегральных показателей ритма сердца нетренированных студентов, за исключением Δх, изменения которого более выражены у студентов первой группы. Преобладание сдвигов для ИН составило 67.8 %, ВПР – 21.8 %, ИВР – 58.5 %, Мо – на 9.5 %, АМо – 5.3 %, ПАПР – 56.59 %, Δх – 20.28 % (табл.). Последнее является выражением функционального напряжения сердца в группе нетренированных студентов в процессе выполнения физической нагрузки и перестройки регуляции сердечной деятельности за счет смещения баланса вегетативной регуляции в сторону симпатических воздействий.

Как видно из таблицы, сдвиги исследованных показателей ВСР до и после воздействия кратковременной физической нагрузки у студентов носили разнонаправленный характер в зависимости от уровня их тренированности. Анализ исходного типа вегетативной регуляции ССС студентов с различным уровнем тренированности (до кратковременной нагрузки) показал, что в целом им характерен высокий уровень активности парасимпатического отдела ВНС, повышенное влияние вагуса. ИН у них

находился в пределах нормы ($ИН < 60$ усл.ед., ваготония), а под воздействием кратковременной физической нагрузки колебался в зоне адаптивных изменений ($60 < ИН < 150$ усл.ед., нормотония). Сердечный ритм у нетренированных студентов колебался в диапазоне нормального синусового ритма с некоторым сдвигом в сторону тахикардии.

Известно, что скелетные мышцы, принимающие непосредственное участие в реализации кратковременного нагрузочного теста, содержат большое количество аэробных волокон, отличающихся высокой активностью окислительных систем, мало утомляемых и хорошо адаптирующихся к не слишком высоким по мощности нагрузкам [2]. Как свидетельствует наблюдаемая нами динамика интегральных показателей активности регуляторных механизмов ритма сердца, тестовые физические нагрузки вызывают изменение функционального состояния организма, связанное с его общей активацией. Анализ характера изменений кардиогемодинамических показателей студентов, наблюдаемых нами после стандартной кратковременной нагрузки, дает основание предполагать, что высоким уровнем функциональных резервов и адаптационных возможностей обладают студенты, у которых физическая нагрузка вызывает меньшие физиологические затраты. Полагают, что основную роль в срочной перестройке работы сердца на новый режим функционирования (период вработывания) играет снижение тонуса парасимпатической нервной системы, что и влечет за собой значительное изменение ЧСС [2].

Изменение вегетативного баланса организма в экстракардиальных влияниях проявлялось также в распределении временных составляющих на гистограммах сердечного ритма разной степени выраженности (рис. 2). В ходе первых трех минут постнагрузочного восстановительного периода у испытуемых наблюдалось два типа реакций. Более выраженное изменение интегральных показателей активности регуляторных механизмов ритма сердца по отношению к исходному уровню функционирования происходило у нетренированных студентов. Подтверждением последнего является существенное понижение $М_0$ у нетренированного студента, несмотря на некоторое уменьшение у него $АМ_0$ и повышение $Δx$ (рис. 2). Наблюдаемые сдвиги могут являться результатом недостаточной тренированности и свидетельствуют о высоком уровне напряжения адаптивных механизмов и активности симпатического контура регуляции в постнагрузочный период, что, согласно данным литературы, влечет за собой ослабление всех обменных и окислительных процессов [1, 2]. Последнее таит в себе опасность избыточного расходования резервов организма, перенапряжения сердечно-сосудистой системы и срыва адаптационных процессов.

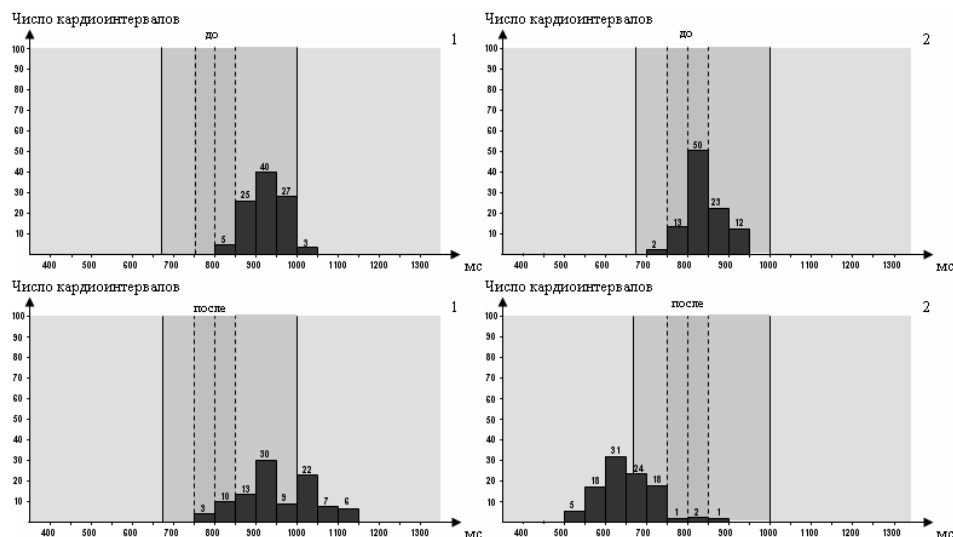


Рис. 2. Гистограммы тренированного (1) и нетренированного (2) студента до и после физической нагрузки

Иная динамика АМо, Мо и Δx наблюдалась в постнагрузочный период у тренированного студента. Как видно из рис. 2, для него было характерно некоторое понижение АМо и увеличение Δx в сочетании с практически стабильной Мо. Данные обследуемого характеризуют сбалансированную активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, низкую физиологическую цену адаптации и позволяют судить об адекватности физической нагрузки данной интенсивности его конституциональным особенностям. Сдвиги, наблюдаемые у этого студента, соответствуют данным литературы [7, 10], согласно которым состоянию хорошей спортивной формы соответствует повышенная активность вагуса. Наблюдаемая у тренированных студентов динамика ИН направлена на нейтрализацию влияния симпатической нервной системы, защиту функциональных систем организма от перенапряжения [3,4]. ИН у них находится в зоне нормальных адаптационных изменений и, по всей вероятности, является свидетельством адекватности физической нагрузки данным адаптационным возможностям ССС.

Таким образом, неблагоприятные сдвиги кардиогемодинамических и адаптационных показателей на различную физическую нагрузку в отдельных группах студентов могут быть обусловлены как функциональными возможностями их организма, так и фактором гиподинамии в период обучения. Наблюдаемая в двух группах студентов динамика изученных показателей позволяет нам предполагать, что тренированные студенты, у которых физическая нагрузка вызывает меньшие физиологические затраты, характеризуются высоким уровнем функциональных

резервов, дающих им возможность успешно адаптироваться к физической деятельности. Адекватный возрасту уровень двигательной активности, правильный выбор режима и объема физических нагрузок — мощные факторы профилактики заболеваний и укрепления здоровья, так как чрезмерные физические нагрузки могут причинить непоправимый вред даже здоровому человеку [3, 6]. Полученные данные дают основание предполагать, что представленные функциональные показатели могут быть использованы в качестве критериев комплексной оценки адекватности физических нагрузок различной интенсивности физиологическим возможностям студентов. Правильно организованный врачебно-педагогический контроль позволит достоверно оценить изменения функционального состояния организма студентов под воздействием тренировочных нагрузок и точно определить эффективность учебно-тренировочного процесса. В связи с этим данные исследования требуют дальнейшей разработки с использованием физических нагрузок различной интенсивности.

Поступила 17.02.15

**Շարժողական ակտիվության տարբեր մակարդակով
ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկայի
առանձնահատկությունները հանգիստ վիճակում և
ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ**

Հ. Գ. Գալստյան, Ս. Մ. Մինասյան

Ուսումնասիրվել են շարժողական ակտիվության տարբեր մակարդակով ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ազդեցության պայմաններում: Սրտային ռիթմի ինտեգրալ ցուցանիշների վերլուծությունից պարզվել է, որ վերջինիս արդյունքում տեղի է ունեցել նրանց մակարդակի փոփոխություն, որն ավելի է արտահայտված չմարզված ուսանողների խմբում և արտահայտում է նրանց սրտի բարձր ֆունկցիոնալ լարվածությունը: Դրա հետ մեկտեղ մարզված ուսանողների խմբում դիտվել է ֆունկցիոնալ ռեզերվների և հարմարվողականության բարձր մակարդակ:

Peculiarities of cardiohemodynamics in students with different locomotor activity at rest and under physical load conditions

H. G. Galstyan, S. M. Minasyan

Changes of cardiodynamic indices in students with various level of physical activity under physical load were studied. The analysis of integrated indices of cardiac rhythm revealed that under the influence of the physical load their level had changed, which was more expressed in untrained students' group, reflecting the high functional tension of their hearts. Along with this in the group of trained students a high level of functional reserves and adaptation was stated.

Литература

1. Брагинский М.Я., Балтикова А.А., Козлова В.В., Майстренко Е.В. Исследование функциональных систем организма студентов Югры в условиях мышечной нагрузки методом фазового пространства. Современные наукоемкие технологии. 2010, 12. с. 23-24.
2. Геворкян Э. С., Адамян Ц. И., Минасян С. М., Туманян Г. Г., Ксаджикян Н. Н., Гукасян Л. Э. Влияние физической нагрузки на кардиогемодинамические показатели студентов. Гигиена и санитария, 2008, 3. с.56-59.
3. Геворкян Э. С., Адамян Ц. И., Туманян Г. Г., Минасян С. М., Закарян В. А., Дургарян Л.А. Морфофункциональные показатели как критерии оценки адаптации студентов к дозированной физической нагрузке. Гигиена и санитария, 2010, 2. с.75-77.
4. Геворкян Э.С., Минасян С. М., Адамян Ц.И., Туманян Г.Г., Ксаджикян Н.Н., Гукасян Л. Э. Реакция функциональных систем организма студентов на физическую нагрузку. Новые исследования. 2008, т. 1, 15, с. 31-41.
5. Еськов В.М. Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Общая теория систем в клинической кибернетике. Часть VIII. Самара, 2009.
6. Земцова И.И. Спортивная физиология. Учебное пособие для вузов, 2010.
7. Котовенко С. В., Нарский А. Г., Молчанов В. С. Исследование типов регуляции кровообращения тренированных и нетренированных студентов. Здоровье для всех: мат. V Международной научно-практической конференции. Минск, 2013. с. 192-195.
8. Лучинин М. Ю. Половые и типологические особенности кардиогемодинамики лиц юношеского возраста, не занимающихся и занимающихся спортом, в покое и при физических нагрузках. Автореф. дис. ... к.м.н. Тюмень, 2003.
9. Усков Г.В. Анализ показателей гемодинамики у студентов с различным уровнем двигательной активности по данным импеданской реографии. Изв. Челябинского научного центра, 2005, вып. 2 (28), с. 110-114.
10. Чуйн Е.Н., Никифоров И. Р., Бирюкова Е. А. Вариабельность сердечного ритма испытуемых в восстановительном периоде после велоэргометрической пробы под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты. Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2012, т. 25 (64), 3. с. 240-255.

УДК 616-056.7:575.191

Պարբերական հիվանդության կլինիկական դրսևորումները *MEFV* գենի հետերոզիգոտ մուտացիաների կրողների շրջանում

Է.Ե. Նազարեթյան, Ս.Ա. Աթոյան

«Քանաքեռ-Զեյթուն» ԲԿ

0014, Երևան, Հրաչյա Ներսիսյան փող., 7

Բանալի բառեր. պարբերական հիվանդություն, *MEFV* գեն, հետերո-
զիգոտ, մուտացիա

Պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ) դասվում է Մենդելյան հի-
վանդությունների շարքին և համարվում է ժառանգորեն փոխանցվող
պարբերական տենդերի դասական ներկայացուցիչ, որոնք արտա-
հայտվում են պարբերաբար կրնկվող տենդի, ցավային համախտա-
նիշի և տարբեր տեղակայման սերոզիտների նույնատիպ [8]: ՊՀ ժա-
ռանգման մեխանիզմը ռեցեսիվ է և հիվանդության զարգացումը պայ-
մանավորված է 16-րդ քրոմոսոմի կարճ թևիկում տեղակայված *MEFV*
գենի մի շարք մուտացիաներով: *MEFV* գենը կոդավորում է պիրին/մա-
րենոստրին սպիտակուցի սինթեզը, ինչը օրգանիզմում սուր բորբո-
քային պրոցեսները կարգավորող գործոններից մեկն է հանդիսանում
[15]: Պատմականորեն ՊՀ-ը բնորոշ է եղել Միջերկրական ծովի ավա-
զանից սերվող ժողովրդների համար՝ հայեր, ոչ աշքենազի հրեաներ,
արաբներ, թուրքեր, սակայն ներկայումս հիվանդության դեպքեր են
արձանագրվում աշխարհի տարբեր անկյուններում, ինչը հավանաբար
պայմանավորված է շարունակվող ակտիվ միգրացիոն պրոցեսներով
[2]: Չնայած ՊՀ-ը համարվում է ռեցեսիվ հիվանդություն և դեպքերի
ճնշող մեծամասնությունում կլինիկապես արտահայտված ձևերով
հիվանդները հանդիսանում են երկու մուտացիաների կրողներ, այնու-
ամենայնիվ քիչ չեն նաև սիմպտոմատիկ անհատները, որոնք ունեն
MEFV գենի ընդամենը մեկ մուտացիա [11]: ՊՀ-ը բնորոշ տիպիկ նո-
պաները ուղեկցվում են տենդով, որովայնի, կրծքավանդակի, հոդերի
կամ խառը ցավային համախտանիշով, հազվադեպ նաև մաշկի էրիզի-
պելանման ցանավորմամբ: Նույնատիպ կարող են կրկնվել շաբաթը մեկ

անգամից մինչև տարին մեկ անգամ միջնոպայական ռեմիսիայի փուլերով [12]:

ՊՀ ախտորոշումը հիմնականում իրականացվում է կլինիկական պատկերի, ընտանեկան անամնեզի և MEFV գենի հայտնաբերումից հետո նաև գենետիկական քննության հիման վրա [4]:

ՊՀ կլինիկական պատկերը կարող է լայնորեն տատանվել տարբեր անհատների մոտ՝ ունենալով անգամ ատիպիկ դրսևորումներ և տարբերվել նույնիսկ միևնույն մուտացիայի կրողների մոտ, ինչը հավանաբար պայմանավորված է որոշակի ժառանգական կամ շրջակա միջավայրի գործոններով [3]:

MEFV գենի մինչ օրս հայտնի մուտացիաներից առավել տարածված են 5-ը (M694V, M680I, M694I, V726A, E148Q), որոնք պատասխանատու են հիվանդության ավելի քան 85% դեպքերի համար ՊՀ բարձր հիվանդացությամբ երկրներում: Ընդ որում տարբեր ազգությունների շրջանում նույնպես նկարագրվում է MEFV գենի մուտացիաների տարբեր բաշխվածություն [2, 16]:

Հայերի շրջանում ՊՀ հաճախականությունը կազմում է մոտ 1:500, ինչով պայմանավորված հայերը ՊՀ հանդիպման հաճախականությամբ 3-րդ տեղում են թուրքերից և հրեաներից հետո [15]: Համաձայն Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոնի տվյալների MEFV գենի առավել հաճախ հանդիպող 7 մուտացիաները, որոնք գրանցվում են Հայաստանում, հետևյալն են՝ M694V (50.6%), V726A (22.3%), M680I (18.7%), R761H (3.2%), E148Q (2.2%), F479L (1.3%), M694I (0.4%), որոնք միասին պայմանավորում են Հայաստանում հիվանդացության դեպքերի մոտ 98.65% [13]:

Նկատի ունենալով MEFV գենի հետերոզիգոտ մուտացիաների կրողների որոշակի տոկոսի մոտ հիվանդության կլինիկական դրսևորման դեպքերի հավաստի նկարագրությունը՝ տվյալ հետազոտության նպատակն է համեմատել MEFV գենի մուտացիաների հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ կրողների մոտ հիվանդության կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները և փորձել պարզաբանել այն մուտացիաները, որոնք առավել հաճախ նպաստում են հիվանդության կլինիկական ախտանիշների ի հայտ գալուն հետերոզիգոտ վիճակում:

Նյութը և մեթոդները

Նշված հետազոտության համար ընտրվել են 44 հիվանդներ, որոնց մոտ առկա էին ՊՀ կլինիկական պատկեր և MEFV գենի գենետիկորեն հաստատված մուտացիա հետերոզիգոտ վիճակում: Հիվանդների ընտրությունը կատարվել է «Քանաքեռ-Զեյթուն» ԲԿ-ի թերա-

պետիկ բաժանմունքում ՊՀ հոսպիտալացված հիվանդների շրջանում: Հիվանդության կլինիկական ախտորոշումը իրականացվել է աշխարհում ընդունված Tel-Hashomer չափանիշներին համապատասխան [9], ինչից հետո իրականացվել է նաև MEFV գենի մոլեկուլային-գենետիկական հետազոտություն՝ ախտորոշման հաստատման նպատակով:

Տվյալների աղբյուր են հանդիսացել հիվանդության պատմությունները: Տվյալների սկզբնական մուտքագրումը իրականացվել է Microsoft Access ծրագրով, որտեղից տեղափոխվել են SPSS Statistics 17 ծրագիր հետագա վիճակագրական վերլուծության համար:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

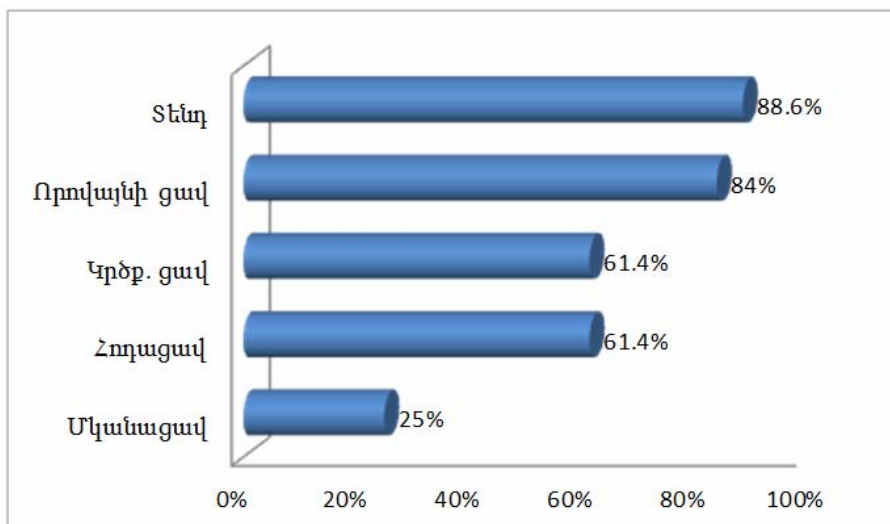
Ուսումնասիրված հիվանդներից 41-ը արական սեռի էին, 3-ը՝ իգական: Տարիքային միջակայքը տատանվում էր 17-40 տարեկան:

Հետազոտված հիվանդներից միայն 2-ը ունեին ՊՀ առաջին կարգի հարազատներ:

Հիվանդների կլինիկական արտահայտություններից ուշադրության առավել արժանի ախտանիշներն են տենդը (88.6%), որովայնի ցավը (84%), կրծքավանդակի ցավը (61.4%), հոդացավերը (61.4%) և մկանացավերը (25%) (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

Հիմնական ախտանիշների տարածվածությունը



Հիվանդների մոտ նկարագրված կլինիկական ախտանիշները մանրամասն ներկայացված են աղյուսակ 2-ում: Էրիզիպելանման էրիթեմա չի նկարագրվել ոչ մեկի մոտ, երիկամների ամիլոիդոզ հայտնաբերված է միայն մեկ հիվանդի մոտ, ով հանդիսանում է հետերոզիգոտ V726A գենոտիպի կրող: Բացի նշված ամիլոիդոզի դեպքից, մնացած դեպքերը հանդիսանում են թեթև և միջին ծանրության [10]: Հայտնաբերված հետերոզիգոտ մուտացիաները ըստ հանդիպման հաճախականության բաշխված են հետևյալ կերպ՝ M694V (50%), V726A (22.7%), R761H (2.27%), M680I (11.4%), E148Q (13.6%):

Աղյուսակ 2

MEFV գենի մեկ մուտացիայով 44 հիվանդների կլինիկական ախտանիշները

Գենոտիպ	ՊՀ ախտանիշներ						
	Տենդ	Որով. ցավ	Կրծք. ցավ	Հոդա- ցավ	Մկա- նացավ	Երիկամ. ամիլոիդոզ	Կուլխի- ցին մզ/օր
V726A/-	+	+	-	-	-	-	0
V726A/-	+	-	+	-	-	-	0
V726A/-	+	+	-	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	-	-	-	1
V726A/-	+	-	+	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	-	-	-	-
V726A/-	+	+	-	+	-	-	1
V726A/-	+	+	+	+	+	+	1.5
V726A/-	-	-	-	-	-	-	-
V726A/-	-	-	+	+	-	-	-
R761H/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	-	+	+	-	-	-	0
M694V/-	+	+	-	+	-	-	0
M694V/-	-	-	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	+	+	-	-	1.8
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	-	-	-	-	-
M694V/-	+	+	+	+	-	-	-
M694V/-	+	-	-	+	-	-	-
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1.5
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	+	-	-	-	1
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	+	+	+	+	-	-	2
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	+	+	+	-	1
M694V/-	+	+	-	-	-	-	1

M694V/-	+	+	+	+	+	-	1.5
M694V/-	+	+	-	+	-	-	1
M694V/-	-	+	+	+	+	-	-
M694V/-	+	+	+	+	-	-	-
M680I/-	+	+	+	+	-	-	0
M680I/-	+	-	+	-	-	-	1
M680I/-	+	+	-	-	-	-	-
M680I/-	+	+	+	+	+	-	-
M680I/-	-	+	+	+	+	-	-
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	0
E148Q/-	+	+	+	+	+	-	-
E148Q/-	+	+	+	+	-	-	2
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	1
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	-
E148Q/-	+	+	-	-	-	-	1.5

Տվյալ հետազոտության շրջանակներում ուսումնասիրվել են 44 հիվանդներ ՊՀ կլինիկական պատկերով, ովքեր հանդիսանում են MEFV գենի մեկ մուտացիայի կրողներ: Նկարագրված կլինիկական ախտանիշներից առավել հաճախ հանդիպում էին տենդը և որովայնային ցավը, ինչին հաջորդում էին կրծքավանդակի ցավն ու հոդացավերը: Չնայած նշված ախտանիշները մեծ հավանականությամբ կարող են հանդիսանալ նաև այլ հիվանդությունների դրսևորման արդյունք, սակայն տվյալ դեպքում ՊՀ օգտին են խոսում ախտանիշների պարբերական բնույթը և նշանակված կոլիսիցինաթերապիայի բարձր արդյունավետությունը, ընդ որում կոլիսիցինի համեմատաբար ավելի ցածր դոզաները բավական էին ախտանիշների կարգավորման համար: Հետազոտված հիվանդների շրջանում մեկի մոտ հայտնաբերվել է երիկամային ամիլոիդոզ, իսկ երիզիպելանման երիթեման չի նկարագրվել ոչ մեկի մոտ: Ինչպես հայտնի է, ՊՀ առավել ծանր դրսևորումները նկարագրված են հոմոզիգոտ մուտացիաների կրողների շրջանում, մասնավորապես հիվանդության առավել ծանր ընթացքին և բարդություններին նախատրամադրում է M694V մուտացիան հոմոզիգոտ վիճակում [1,14]: Ուսումնասիրված հիվանդների մոտ հիվանդությունը դրսևորվում է թեթև և միջին ծանրության ձևով (բացառությամբ երիկամային ամիլոիդոզով հիվանդի մեկ դեպքի), ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ հետերոզիգոտ կրողների մոտ հիվանդությունը ունի ավելի թեթև արտահայտություն համեմատած հոմոզիգոտ կրողների հետ: Կլինիկապես, սակայն, հնարավոր չէ տարբերակել հետերոզիգոտ կրողներին հոմոզիգոտ կրողներից, ինչը վկայում է խորը և մանրամասն հետազոտության անցկացման անհրաժեշտության մասին: Ընդ որում հատկանշական է, որ հետերոզիգոտ կրողների շրջանում կլինիկական դրսևորումները սահմանափակված չէին միայն առավել

ծանր կլինիկական ընթացքի նախատրամադրող M694V մուտացիայով, այլ առկա էին նաև MEFV գենի այլ մուտացիաների կրողների շրջանում, մասնավորապես V726A, M680I, E148Q և R761H (աղ. 2): Թե ինչու՞ MEFV գենի հետերոզիգոտ կրողների մոտ հիմանականում առկա սուբկլինիկական բորբոքային պրոցեսը ընդունում է արտահայտված կլինիկական պատկեր կարելի է ենթադրաբար բացատրել որպես այլ մոդիֆիկացնող գեների և շրջակա միջավայրի մի շարք գործոնների փոխազդեցության արդյունք [5- 7]:

Նշված հատկանիշներն առավել մանրամասն բացատրելու և հասկանալու համար անհրաժեշտ են հետագա հետազոտություններ և մանրամասն վերլուծություն:

Поступила 20.01.15

Клинические проявления периодической болезни среди носителей гетерозиготных мутаций *MEFV* гена

Э.Е. Назаретян, С.А. Атоян

В статье собраны и проанализированы клинические данные 44 пациентов, которые являлись носителями гетерозиготных мутаций *MEFV* гена с типичной клинической картиной периодической болезни (ПБ).

Несмотря на то, что ПБ считается генетической болезнью с ауто-сомно-рецессивным путем наследования, у некоторых носителей гетерозиготных мутаций болезнь может принимать клинически выраженную картину.

Основные проявления ПБ среди гетерозиготных носителей были сгруппированы и степень их выраженности сравнивалась с клиническими проявлениями гомозиготных носителей. Тяжесть болезни и симптомы среди гетерозиготных носителей были выражены в более легкой форме по сравнению с гомозиготными носителями.

Clinical manifestations of FMF among heterozygous carriers of *MEFV* gene mutations

E.Ye. Nazaretyan, S.A. Atoyan

The clinical data of heterozygous carriers of *MEFV* gene mutations with clinical manifestations of Familial Mediterranean Fever (FMF) have been obtained and analyzed.

Despite the fact that FMF is considered to be a genetic disorder with autosomal recessive way of transmission, among some heterozygous carriers of

MEFV gene the disease can clinically manifest the typical symptoms of FMF.

The main symptoms and manifestations of FMF among heterozygous carriers have been analyzed and compared with those of homozygous patients. In comparison with homozygous patients, the clinical course and symptoms of FMF were less severe among heterozygous carriers.

Գրականություն

1. Ben-Chetrit E., Backenroth R. Amyloidosis induced, end stage renal disease in patients with familial Mediterranean fever is highly associated with point mutations in the *MEFV* gene. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001, 60, 2, p.146–149.
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis and Rheumatism*, 2009, 61, 10, p.1447–1453.
3. Ben-Zvi I., Brandt B., Berkun Y., Lidar M., Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*, 2012, 491, 2, p.260–263.
4. Berkun Y., Eisenstein E. M. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13, 4-5, p.388–390.
5. Cazeneuve C., Ajrapetyan H., Papin S. et al. Identification of *MEFV*-independent modifying genetic factors for familial Mediterranean fever. *American Journal of Human Genetics*, 2000, 67, 5, p.1136–1143.
6. Erten S., Erzurum C., Altunoglu A. Three family members with familial Mediterranean fever carrying the M694V mutation showed different clinical presentations. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 2012, 51, 13, p.1765–1768.
7. Jéru L., Hayrapetyan H., Duquesnoy P. et al. Involvement of the modifier gene of a human Mendelian disorder in a negative selection process. *PloS One*, 2009, 4, 10.
8. Kastner D. L. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology / American Society of Hematology. Education Program*, 2005, 1, p.74–81.
9. Livneh A., Langevitz P., Zemer D. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*, 1997, 40, 10, p.1879–1885.
10. Mor A., Shinar Y., Zaks N. et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2005, 35, 1, p.57–64.
11. Moradian M., Sarkisian T., Ajrapetyan H., Avanesian N. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous *MEFV* mutations. *Journal of Human Genetics*, 2010, 55, 6, p.389–393.
12. Sanchez G. A. M., de Jesus A. A., Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 2013, 3, 4, p.701–34.
13. Sarkisian T., Hayrapetyan H., Beglaryan A. et al. Molecular diagnosis of Familial Mediterranean Fever in Armenians. *The New Armenian Medical Journal*, 2007, Vol. 1, 1, p.33–40.
14. Shohat M., Magal N., Shohat T. et al. Phenotype-genotype correlation in familial Mediterranean fever: evidence for an association between Met694Val and amyloidosis. *European Journal of Human Genetics* □: *EJHG*, 1999, 7, 3, p.287–292.
15. The International FMF Consortium. Ancient Missense Mutations in a New Member of the RoRet Gene Family Are Likely to Cause Familial Mediterranean Fever. *Cell*, 1997, 90, 4, p.797–807.
16. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*, 2011, 9, p.473–483.

УДК613.66

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

Հաղորդում II

**Սննդային օրաբաժինների ապահովվածությունը
հանքային տարրերով**

**Մ.Ա.Մկրտչյան, Վ. Յու. Կոզան, Ռ.Դ. Հովհաննեսյան,
Գ.Պ. Մուրադյան, Ա. Գ. Մարգարյան, Հ.Յ. Ասլանյան,**

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

Բանալի բառեր. միկրոսննդանյութեր, հանքային նյութեր, սննդային
օրաբաժին, բավարար ապահովվածություն, երկաթ-
դեֆիցիտային սակավարյունություն

Վիտամինների և հորմոնների նման հանքային նյութերը նույն-
պես օժտված են բարձր ակտիվությամբ, հանդիսանում են մարդկանց
կյանքի համար անփոխարինելի սննդանյութեր և օրգանիզմ են ներ-
մուծվում միայն սննդի միջոցով: Հանքային տարրերը մասնակցում են
հյուսվածքային շնչառությանը, օրգանիզմի աճին, բազմացմանը, իմու-
նոգենեզին, արյունաստեղծմանը և այլն: Այդ պրոցեսների բնականոն
ընթացքն ապահովելու համար մարդկանց սնունդը պետք է պարու-
նակի այդ տարրերի ճիշտ հաշվեկշռված, միմյանց նկատմամբ որոշա-
կի փոխհարաբերությամբ և օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական կարիքները
բավարարող քանակ [9,13, 16, 17]:

Բացի դրանից, կլինիկական և փորձարարական հետազոտու-
թյուններով պարզվել է, որ հանքային տարրերի պարունակությունը
հյուսվածքներում ևս խստորեն հաշվեկշռված է, և նրանցից մեկի քա-
նակական փոփոխությունը հարուցում է մյուսների քանակական
տեղաշարժեր՝ վնասելով օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական և կենսաքիմիա-
կան պրոցեսների նորմալ ընթացքն ու մարդկանց առողջությունը [7, 9]:

Սակավարյունությունը, հատկապես երկաթդեֆիցիտային սակավարյունությունը, երկաթի փոխանակության ամենատարածված խանգարումն է և համաշխարհային նշանակություն ունեցող բժշկական խնդիր է [6,16,17]: Այն հատկապես տարածված է երիտասարդների շրջանում և առանձնապես վտանգավոր է կանանց համար: Այս հիվանդության էթիոպաթոգենեզում, բացի երկաթից, կարևոր դեր են խաղում նաև անփոխարինելի ամինաթթուների աղբյուր հանդիսացող կենդանական լիարժեք սպիտակուցները, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C և ֆոլաթթու վիտամինները:

Վերջին տասը տարիներին (1998-2007 թ.թ.) հանրապետությունում կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել [1-5], որ Հայաստանի բնակչության մասնագիտական տարբեր խմբերի 65–100%-ի սննդում անբավարար են եղել կենսականորեն անփոխարինելի միկրոսննդանյութերը՝ վիտամիններն ու հանքային նյութերը: Բնակչության մասնագիտական I-III խմբերի կանանց շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածության ուսումնասիրությունը մեր կողմից ներկայացվել է «Հաղորդում I»-ում: Սույն հոդվածում կամփոփվեն նրանց սննդում հանքային նյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները: Հետազոտության մեջ ներգրավվել է նույն ընտրանքը՝ 155 կանայք՝ տեքստիլագործներ, երևանաբնակ վերարտադրության տարիքի կանայք ու աղջիկներ և հղիության II-III եռամսյակում գտնվող կանայք: Ուսումնասիրվել է գրեթե 4000 շուրջօրյա սննդային օրաբաժիններում հանքային նյութերի քանակությունը: Հետազոտվել է նաև կանանց արյան մեջ հեմոգլոբինի պարունակությունը:

Հարցաշարային եղանակով ուսումնասիրվել և սննդամթերքների քիմիական կազմի աղյուսակներով հաշվվել են կանանց սննդում ֆիզիոլոգիական նորմերով կանոնակարգված Ca-ի, P, Mg և Fe-ի քանակները [11,12,14]: Սննդային օրաբաժիններում այդ միկրոսննդանյութերի պարունակության հիգիենիկ գնահատականը տրվել է ՌՖ ԲԳԱ Սննդի ինստիտուտի կողմից հանձնարարված նորմերի հետ համադրելու միջոցով [12]:

Մարդու օրգանիզմում առ այսօր հայտնի 21 անփոխարինելի հանքային նյութերի հետ միասին, սննդում կարևոր նշանակություն ունեն նաև Ca-ի, P-ի, Mg-ի և Fe-ի քանակությունն ու փոխհարաբերությունը: Հետազոտվող կոնտինգենտի փաստացի սննդում նշված հանքային տարրերի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց (աղ.1), որ տեքստիլագործների սննդաբաժիններում Ca-ի պարունակությունը գրեթե կրկնակի պակաս էր հանձնարարվող նորմերից և տարեկան կտրվածքով նրա միջին օրական քանակը կազմել էր 454 մգ: Հարկ է

նշել, որ Ca-ի (նաև Fe-ի) բացարձակ քանակության հետ միասին, հիգիենիկ տեսակետից կարևոր են նաև նրա սննդային աղբյուրները: Ca-ի ներծծման և յուրացման համար P-ի հետ անհրաժեշտ 1:1,5 փոխհարաբերություն կա կաթում և կաթնամթերքներում, ինչի համար վերջիններս հանդիսանում են Ca-ի և P-ի սննդային լավագույն աղբյուր: Մակայն հետազոտված ընտրանքի սննդաբաժինների կազմում եղած կաթն ու կաթնամթերքը պարունակել են ընդամենը 39,4գ, ինչն ապահովել էր կալցիումի օրական պահանջի սուսկ 17,1%-ը: Հետևաբար, հետազոտված ընտրանքի սննդում Ca-ի գլխավոր սննդային աղբյուր են ծառայել հացամթերքն ու ձավարեղենը, որոնք հարուստ են կալցիումի և մյուս հանքային նյութերի ներծծումն ու յուրացումը դժվարացնող ֆիտինային թթվով [8]:

Աղյուսակ 1

Տեքստիլագործների օրաբաժիններում հանքային տարրերի պարունակությունը

Հանքային տարրեր	Օրական ֆիզիոլոգիական պահանջը (մգ)	Տարեկան միջին պարունակությունը (մգ)
	800	454±44
P	1200	1070±93
Mg	400	436±98
Fe	18	15.2±0.08
Ca:P:Mg	1: 1,5: 0,5	1: 2,3: 1,0

Սննդաբաժիններում երկաթի օրական դեֆիցիտը կազմել է 16%, բայց նրա հիմնական աղբյուր են հանդիսացել օրգանիզմի կողմից դժվար յուրացվող և գերազանցապես ոչ հեմինային երկաթ պարունակող հացը, ձավարեղենն ու մակարոնեղենը: Երկաթի սննդային լավագույն աղբյուրներն են կենդանիների միսը, լյարդը, փայծաղը, երիկամներն ու ձուկը: Մսի մեջ երկաթի կեսը հեմինային երկաթ է և գտնվում է միոգլոբինի և հեմոգլոբինի հետ կապված ձևով: Մսից յուրացվում է հեմինային երկաթի 40%-ը, իսկ ոչ հեմինայինի 10%-ից ոչ ավելին: Բուսական սննդում, որտեղ երկաթը ներկայացված է բացառապես անօրգանական՝ ոչ հեմինային Fe-ի ձևով, յուրացվում է նրա միայն 10%-ը [6,10,15]: Մինչդեռ հեշտ յուրացվող և ավելի քան 40% հեմինային՝ օրգանական երկաթ պարունակող [16, 18] մսեղենի և

ձկնեղենի պարունակությունը շուրջօրյա սննդում կազմել էր 21,2գ, որն օրական ապահովել է 0,46մգ երկաթ, ինչն օրվա պահանջի սոսկ 2,6%-ն է: Դա վկայում է, որ բանվորուհիների սննդում առկա էր երկաթի մշտական և խորը դեֆիցիտ:

Օրգանիզմի կողմից լավ յուրացման համար Ca:P:Mg լավագույն փոխհարաբերությունը 1:1,5:0,5-ն է, ինչը հետազոտված օրաբաժիններում կոպտորեն խախտվել է (աղ. 1): Այդ խախտման գլխավոր պատճառը սննդային օրաբաժիններում կալցիումի ավելի քան 44%-ի հասնող պակասությունն է, որի շտկումը կբարելավեր նաև նրանց քանակական փոխհարաբերությունը:

Երիտասարդ կանանց և հղիների սննդային օրաբաժիններում հանքային տարրերի ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ.2), որ վերարտադրության տարիքի կանանց սննդում Ca-ի և Fe-ի միջին պարունակությունը գրեթե 1/3-ով պակաս էր հիգիենիկ նորմերից, իսկ Mg-ի և P-ի դեֆիցիտը կազմել էր 12-ական տոկոս: Ընդ որում Ca-ի հայտնաբերված 550 մգ-ի գրեթե կեսի աղբյուրը եղել են բուսական մթերքները, որն ավելի է խորացրել այս հանքանյութի դեֆիցիտը:

Աղյուսակ 2

Վերարտադրության տարիքի կանանց և հղիների սննդային օրաբաժիններում հանքային տարրերի պարունակության տարեկան միջին ցուցանիշները

Ցուցանիշներ	Ֆիզիոլոգիական պահանջները		Փաստացի պարունակությունը (միջին ցուցանիշներ)		Դեֆիցիտի խորությունը			
					Բաց. թ.		%	
Հանքային տարրեր	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ	բեղուն կանայք	հղիներ
Ca	800	1100	550	1097	250	3	31,2	0,3
P	1200	1650	1050	1580	150	70	12,5	4,4
Mg	400	450	352	465	48	15	12,0	3,2
Fe	18	38	12,4	24,5	5,6	13,1	31,5	34,5
Ca:P:Mg	1:1,5:0,5	1:1,5:0,4	1:1,9 : 0,4	1:1,4:0,4				

Աղյուսակից երևում է, որ հանքային տարրերի փոխհարաբերության խախտման գլխավոր պատճառը դարձյալ սննդային օրաբաժիններում կալցիումի պակասությունն է (31%):

Հղիության բնականոն ընթացքի, պտղի նորմալ զարգացման և ապագա նորածնի առողջության համար հատուկ նշանակություն ունի հղի կնոջը կալցիումով, երկաթով, ցինկով, յոդով և այլ միկրոէլեմենտներով ապահովելը: Հղիության ժամանակ վերջիններիս լրացուցիչ ընդունումը պայմանավորված է երիկամային ավելի բարձր ֆիլտրացիայի և պլազմայի ծավալի ավելացման հետևանքով արյան մեջ հանքային տարրերի խտության նվազումով: Նրանց օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական պահանջը ավելի քան կրկնակի անգամ բարձր է Fe-ի նկատմամբ: Երկաթի դեֆիցիտի և սակավարյունության հետևանքները նշանակություն ունեն ինչպես մոր, այնպես էլ պտղի համար:

Մեր ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին որ հղի կանանց օրաբաժիններում Ca-ի, Mg-ի և P-ի միջին քանակությունները հիմնականում համապատասխանել են հանձնարարված քանակներին, բայց երկաթի՝ հիգիենիկ նորմերով սահմանված 38մգ-ի փոխարեն արձանագրվել է 24,9մգ, որը նրանց օրգանիզմի օրվա պահանջի 65,5%-ն է: Սա, իհարկե, պտղի նորմալ զարգացման և մոր առողջության համար լուրջ խնդիրներ հարուցող գործոն է:

Աղյուսակ 3

Վերարտադրության տարիքի կանանց և հղիների սննդային օրաբաժինների հանքային տարրերով բավարար ապահովվածների անհատական վերլուծության արդյունքները

Բավարար ապահովված օրաբաժինների քանակը % (n)	Հանքային նյութերով բավարար ապահովված 18-40 տարիքի կանանց սննդաբաժինների քանակը, % (n=1809)			
	Ca	P	Mg	Fe
	38 (687)	62.9 (1138)	88,0 (1592)	17.9 (324)
	Հանքային նյութերով բավարար ապահովված հղիների սննդաբաժինների քանակը, % (n=1155)			
	48,6 (561)	36,5 (422)	41,9 (484)	25,7 (297)

Վերարտադրության տարիքի կանանց և հղիների սննդային օրաբաժինների հանքային տարրերով ապահովվածության անհատական վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին, որ Mg-ով և P-ով բավարար քանակությամբ ապահովված երիտասարդ կանանց սննդաբա-

ծինների քանակը եղել է համապատասխանաբար 88 և 62,8% (աղ.3), իսկ հղիներին՝ 41,9 և 36,5%: Ծայրահեղ անմխիթար էր երիտասարդ կանանց կալցիումով (բավարար ապահովվածությունը 38%) և հատկապես երկաթով ապահովված սննդային օրաբաժինների ընդամենը 17,9% ցուցանիշը (1809 օրաբաժիններից ընդամենը 324-ը): Անմխիթար էր նաև հղիների սննդային օրաբաժինների Ca-ով, P-ով, Mg-ով 36,5-41,9%, հատկապես երկաթով ընդամենը 25,7% բավարար ապահովված օրաբաժինների քանակը:

Այսպիսով, ուսումնասիրված ընտրանքի գերակշիռ մասի սնունդը լիարժեք չէր հանքային նյութերի պարունակության տեսակետից: Հատկապես վտանգավոր է երիտասարդ աղջիկների և հղիների բացարձակ մեծամասնության (74,3-82,1%) սննդում երկաթի անբավարար պարունակությունը, որը երկաթդեֆիցիտային սակավարյունության առաջացման ռիսկի բարձր գործոն է: Այդ վարկածը հաստատելու նպատակով կատարվեց հետազոտվածների արյան մեջ հեմոգլոբինի մակարդակի հետազոտություն:

Աղյուսակ 4

Հեմոգլոբինի մակարդակը երիտասարդ կանանց և հղիների արյան մեջ

Պարունակությունը	Հեմոգլոբինի մակարդակը (գ/լ)			
	երիտասարդ կանայք	հղիներ		
Միջին	120,5	117,2		
Առավելագույն	130,0	134,0		
Նվազագույն	80,0	90,0		
Անհատական վերլուծության արդյունքները				
Ցուցանիշներ	Բաց թ.	%	Բաց թ.	%
Նորմայի սահմաններում*	42	77.4	42	91,6
Նորմայից ցածր	11	22.6	13	8,4

* կանանց արյան մեջ հեմոգլոբինի ֆիզիոլոգիական նորման 120մգ/լ , իսկ հղիների համար՝ 110 մգ/լ և ավելի է:

Արյան կարմիր գնդիկներում հեմոգլոբինի մակարդակի ուսումնասիրության արդյունքներից պարզվեց (աղ.4), որ էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին պարունակության անհատական վերլուծության

արդյունքներով ոչ հղի կանանց 22,6%-ի և հղիների 8,4%-ի շրջանում հղիության սկզբում գրանցվել է սակավարյունության վիճակ, իսկ 16,7% դեպքերում արձանագրվել է հղիների հեմոգլոբինի ֆիզիոլոգիական նորմերի ստորին՝ 110գ/լ սահմանին հարող քանակ:

Այսպիսով, հետազոտված կոնտինգենտի գերակշիռ մասի սննդում արձանագրվել է օրգանիզմի համար ամենակարևոր միկրոնուտրիենտներից կալցիումի և երկաթի մշտական և խոր անբավարար պարունակություն:

Հատկապես վտանգավոր է կանանց և հղիների բացարձակ մեծամասնության (74,3-82,1%) սննդում երկաթի անբավարար պարունակությունը, որը երկաթդեֆիցիտային սակավարյունության առաջացման ռիսկի բարձր գործոն է, ինչի վկայությունն է հղիների 8,4%-ի և ոչ հղի կանանց 22,6%-ի շրջանում արձանագրված սակավարյունության վիճակը:

Поступила 16.01.15

**Изучение и гигиеническая оценка содержания микронутриентов
в фактическом питании женщин разных профессиональных
групп населения
Сообщение II
Обеспеченность минеральными веществами суточных
рационов питания**

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

Изучено количество минеральных веществ почти в 4000 образцах суточных рационов питания и содержание гемоглобина в крови женщин из разных профессиональных групп населения. Дефицит содержания кальция (Ca) в рационе питания текстильщиц составлял ежедневно 44%, а недостаточность железа (Fe) была постоянной и глубокой. Количество адекватных по содержанию магния (Mg) и фосфора (P) суточных рационов питания женщин репродуктивного возраста составляло соответственно 88% и 62,8%, а беременных женщин – 41,9% и 36,5%. Среднее содержание Ca и Fe в рационе питания женщин репродуктивного возраста почти на 1/3 было ниже в сравнении с гигиеническими нормами. Низкие показатели обеспеченности суточных рационов питания беременных женщин необходимым количеством Ca, P и Mg (в пределах 36,5-41,9%) и, в особенности, Fe (всего 25,7%) свидетельствовали об опасности развития

заболеваний, связанных с их дефицитом. Глубина дефицита железа в рационе питания женщин репродуктивного возраста и беременных женщин составляла соответственно 31,5% и 34,5%. Зарегистрировано состояние различной степени анемии среди 8,4% беременных и 22,6% небеременных женщин.

**Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the
actual diets of women among various professional groups of the
population
Report II
Provision of minerals through daily diets**

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

Provision of minerals through almost 4000 samples of daily diets and levels of hemoglobin in women from various occupational groups of the population was investigated. Deficit of calcium (Ca) in the daily diets of the workers of the textile factory was 44%, and iron (Fe) deficiency was rather steady and profound. The share of daily diets with adequate availability of magnesium (Mg) and phosphorus (P) for the group of women of reproductive age composed 88% and 62,8%, and in the diets of pregnant women 41,9% and 36,5%, accordingly. The average levels of Ca and Fe in the daily diets of women of reproductive age were almost by 1/3 less as compared to recommended levels of intake. The low dietary provision of pregnant women with required amounts of Ca, P и Mg (within 36,5-41,9%) and, especially, with Fe (25,7% only) is bearing risks of development of deficiency disorders. The shares of rather large deficit of iron in the daily diets of women of reproductive age and of pregnant women were 31,5% and 34,5%. Anemia of various degree was revealed among 8,4% of pregnant and 22,6% of non-pregnant women.

Գրականություն

1. *Աբելյան Ա.Վ.* Երևան քաղաքի ուսանողների փաստացի սննդի համեմատական հիգիենիկ գնահատականը և նրա կառուցվածքի ռացիոնալ կոռեկցիայի ուղիները: Բժշկ. գիտ. թեկն. գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության սեղմագիր, Երևան, 2004, 26 էջ:
2. *Խաչատրյան Ն.Դ.* Բժշկ. գիտ. թեկն. գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության սեղմագիր, Երևան, 2004, 26 էջ:
3. *Մկրտչյան Մ., Կոգան Վ., Խաչատրյան Ն., Մուրադյան Գ.* Տեքստիլ արտադրության աշխատողների փաստացի սննդում որոշ հանքային նյութերի պարունակ-

- կության հիգիենիկ գնահատականը: Сб. научных трудов 1-ой Всесоюзной научно-практической конференции, т.2, Ереван, 2001, с. 109-1012.
4. Մկրտչյան Մ., Կոզան Վ., Խաչատրյան Ն., Մուրադյան Գ. Միջին ծանրության աշխատանքով զբաղվողների շուրջօրյա կերակրաբաժինների սննդային խտությունը և նրա հիգիենիկ գնահատականը: Там же, с.112-116.
 5. Մկրտչյան Մ.Ա., Կոզան Վ.Յու., Մուրադյան Գ.Պ. և ուրիշներ Միջին ծանրության աշխատանք կատարողների փաստացի սննդի ապահովվածությունը հիմնական սննդանյութերով, վիտամիններով, էներգիայով և սննդաբաժինների բաղադրակազմում սննդամթերքի հավաքածուն, նրանց հիգիենիկ գնահատականը: 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. Давиденко Н.В., Смирнова И.П. и др. Вопр. питания, 1995, 2.
 8. Елисеева Ю.Ю.(под ред.) Полный справочник диетолога. М.,2007.
 9. Ложкина В.Н., Пастухов В.В. Питание сельских жителей Западной Сибири: Несбалансированность рационов и хронический алиментарный гиповитаминоз. Вопр. питания, 1997, 5, с.22-25.
 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, 2000г.
 14. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1, 1987.
 15. Хайров Х.С. Распространенность железодефицитной анемии у молодых женщин детородного возраста республики Таджикистан. Вопр. питания 1998, 3, с.22-25.
 16. Mark Pereira et al. Arch. Intern. Med., 2004; 164:370-6.
 17. Wynn M., Wynn A. The case for preconception care of men and women. AB Academic Publishers, 1991.

УДК 612.453.018

Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса

А.Д. Худавердян

*ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра акушерства и гинекологии N 2
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: беременность, стресс, тревожность, кортизол

Установленное в наших предыдущих исследованиях [4] нарушение гемодинамики в системе фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с высоким уровнем личностной тревожности предполагает возможность включения в этот процесс и гормональнозависимых механизмов. Имеющиеся в литературе данные [1,4,5,8] свидетельствуют о том, что стресс беременных сопровождается определенными изменениями в деятельности стрессреализующей системы, что, как полагают, может быть причиной нарушений роста и дифференциации органов и тканей плода, течения беременности и родов, а также различных нарушений в постнатальном периоде развития потомства. Следует, однако, отметить, что результаты этих исследований противоречивы, что может быть связано с неоднородностью исследуемого контингента, отсутствием четких критериев оценки переносимого стресса, определением уровня гормонов в разное время суток, а также методики их определения и т.д.

Целью настоящего исследования, исходя из вышеизложенного, явилось сравнительное изучение уровня основного стрессреализующего гормона – кортизола в крови женщин с нормально протекающей беременностью и переносящих хронический стресс в начале и в конце беременности с максимально возможным идентичным осуществлением у них всех процедур.

Материал и методы

Исследования проведены на 20 женщинах с нормально протекающей беременностью (контрольная группа) и 25 беременных, переносящих хронический стресс (основная группа). По анамнезу, причинами стресса были сложные отношения с партнерами, семейные проблемы, смерть близких родственников и пр. О переносимом стрессе судили путем оценки

уровня личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) с помощью опросника Спилбергера [9]. Показатели тревожности оценивались в баллах (от 20-80). Объектом исследования была кровь, которая бралась из локтевой вены на 9-10-й неделе и в конце беременности (35-37-й неделя). Для получения сыворотки кровь центрифугировали со скоростью 2000 об/мин в течение 10 минут. Сыворотку хранили в морозильной камере при температуре -20°C с последующим размораживанием и определением уровня гормона методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специальных тест-наборов и в соответствии с инструкцией производителя. Обработку данных проводили с помощью пакета программ "Statistica 10" с выведением критерия достоверности по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали различный уровень реактивной и личностной тревожности у исследуемых женщин. Обычно ее делят на уровни (степени) низкой (20-30 баллов), средней (31-45 баллов) и высокой (46-80 баллов) тревожности. В исследованиях мы использовали и сравнивали данные, полученные у контрольной группы женщин, уровень тревожности которых был низкий, и основной, стресс-группы, где уровень тревожности был относительно высоким. Так, у беременных женщин, переносящих стресс, уровень РТ и ЛТ повысился и составил соответственно $42,85 \pm 1,01$ и $55,00 \pm 0,70$ баллов ($p < 0,05$) против $28,30 \pm 0,92$ и $30,30 \pm 0,95$ баллов у беременных контрольной группы.

Как показали исследования, у женщин с нормально протекающей беременностью, а соответственно и с относительно низкой степенью РТ и ЛТ, содержание кортизола в крови увеличивается во все сроки исследования и становится более выраженным в конечные сроки развития беременности. Так, содержание кортизола в сыворотке крови на 9-10-й неделе составило $471,98 \pm 15,51$ нг/мл, а в конце беременности $490 \pm 20,03$ нг/мл. Согласно установленным лабораторным нормам, уровень кортизола в крови женщин в разные периоды полового цикла колеблется в пределах от 70 до 250 нг/мл, а при беременности увеличивается в 2-5 раз [2,7]. Исходя из этого, полученные нами данные в целом находятся в пределах этих колебаний и согласуются с данными, свидетельствующими о перманентном возрастании уровня свободного и общего кортизола в крови беременных женщин, особо выраженного в конце физиологически протекающей беременности [1,5].

Аналогичной направленности, но более выраженное достоверное повышение уровня кортизола обнаружено у беременных женщин, переносящих хронический стресс. Как видно из представленной таблицы, содержание гормона в сыворотке крови беременных женщин, переносящих

стресс, по сравнению с контрольной группой, во все сроки исследования достоверно повысилось и составило на 9-10-й неделе и в конце беременности соответственно $610,06 \pm 12,79$ нг/мл ($p < 0,05$) и $658,7 \pm 21,5$ нг/мл ($p < 0,05$).

Таблица

Показатели личностной, реактивной тревожности и содержания кортизола в сыворотке крови женщин в разные периоды развития беременности и действия стресса

Гормон	Женщины с физиологически протекающей беременностью				Беременные женщины, переносящие стресс			
	тревожность		9-10-я неделя	конец беременности	тревожность		9-10-я неделя	конец беременности
	личностная	реактивная			личностная	реактивная		
Кортизол (нг/мл)	$30,30 \pm 0,95$	$28,30 \pm 0,92$	-	-	$55,00 \pm 0,70$ $p < 0,05$	$42,85 \pm 1,01$ $p < 0,05$	-	-
	-	-	$471,98 \pm 15,51$	$490,3 \pm 20,03$	-	-	$610,06 \pm 12,79$ $p < 0,05$	$658,7 \pm 21,5$ $p < 0,05$

Интересно, что и в основной группе содержание кортизола в конце беременности выше показателей, зарегистрированных на 9-10-й неделе беременности. Следовательно, как физиологически протекающая беременность, так и стресс беременных женщин характеризуются однонаправленным возрастанием уровня кортизола в крови, более выраженным в конечные сроки развития беременности и в условиях действия стресса. Ранее нами в экспериментах на крысах также было обнаружено достоверное возрастание уровня АКТГ и кортизола в крови при беременности и действии хронического психоэмоционального стресса, причем в отличие от данных, полученных у беременных женщин, у беременных крыс уровень кортизола в начальные сроки развития беременности был выше таковых, определяемых в конце беременности [3]. Следует отметить, что подобную динамику изменений уровня кортизола в крови беременных женщин отмечает Akinloye O. et al. [6], хотя большинство исследователей, как было отмечено выше, склоняются к мысли о высоком уровне кортизола не в начале, а в конце III триместра беременности [8].

Полученные нами данные представляют особый интерес в свете существующих предположений о возможной роли повышенных при стрессе концентраций глюкокортикоидов в крови матери в развитии различных нарушений внутриутробного и послеродового развития плода и потомства. Дальнейшие исследования по оценке состояния баланса этих гормонов в системе мать – плод позволят в определенной мере установить правомерность подобного предположения.

Поступила 11.03.15

Ֆիզիոլոգիական հղիության զարգացման տարբեր շրջաններում եւ քրոնիկական սթրեսի ազդեցության պայմաններում գտնվող կանանց արյան կորտիզոլի պարունակությունը

Ա.Դ. Խուդավերդյան

Ֆիզիոլոգիական հղիության զարգացման դինամիկայում եւ քրոնիկական սթրեսի ենթարկված կանանց մոտ հետազոտվել է արյան կորտիզոլի քանակի փոփոխության կախվածությունը տեղադրական եւ անձնական տազնապի աստիճանից:

Հետազոտվող կանանց արյան շիժուկում հայտնաբերվել է կորտիզոլի պարունակության հավաստի ավելացում, որն առավել արտահայտված է եղել հղիության զարգացման եւ սթրեսի ազդեցության ավելի ուշ ժամկետներում՝ ուղեկցվելով տեղադրական եւ անձնական տազնապի բարձր աստիճանով:

Եզրակացրել ենք, որ արյան կորտիզոլի բարձր մակարդակը հնարավոր է ազդի սթրեսի ենթարկված հղի կանանց պտուղների եւ ժառանգորդների վրա:

Cortisol levels in blood of pregnant women in different stages of pregnancy and chronic stress influence

A.D. Khudaverdyan

Dependence of changes in blood serum cortisol levels on the degree of state and trait anxiety was studied in pregnant women in different stages of pregnancy and under chronic stress influence.

It was defined that increased blood serum cortisol content was more pronounced in the last periods of pregnancy and stress was accompanied by high state and trait anxiety degree.

It was concluded that high cortisol levels in stressed pregnant women blood serum may cause disturbance in fetus development.

Литература

1. *Гузов И.И.* Глюкокортикоиды при беременности: история вопроса и современные тенденции. Тр. Центра иммунологии и репродукции. М., 2001.
2. *Назаренко Г.Н., Кишкун А.А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М., 2006.
3. *Сароян М.Ю., Худавердян А.Д.* Содержание АКТГ и кортизола в крови крыс в динамике развития беременности и действия психоэмоционального стресса. Науч. тр. IV съезда физиологов СНГ, Дагомыс, 2014.

4. Тембай Т.В. Влияние хронического стресса на репродуктивную систему потомства матерей, страдавших гиперкортицизмом. Физиологические проблемы адаптации, Ставрополь, 2003, с.164-165.
5. Худавердян А.Д. Состояние плодового кровотока у беременных женщин, переносящих психоэмоциональный стресс с высокой степенью личностной тревожности. Акушерство и женские болезни, 2013, т.LXII, 4, с.66-70.
6. Akinloye O., Obikoya O.M., Jegede A.I., Oparinde D.P. and Arowojolu A.O. Cortisol plays central role in biochemical changes during pregnancy. Int. J. Med. Biomed Res., 2013; 2(1), p.3-123.
7. Chernecky C.C. Laboratory tests and diagnostic procedures./ed.: C.C.Chernecky, B.J. Berger/ 5-th ed., Saunder Elsevier, 2008.
8. O'Donnell K., Bugge J., Freeman L. Maternal prenatal anxiety and down-regulation of placental 11 β -HSD2. Psychoneuroendocrinology, 2012, vol. 37, p.818-826.
9. Spielberger C.D., Gorsuch R.I., Lushene R.E. STAI manual for the state trait anxiety inventory. Palo. Alto CA: Consulting Psychologists Press, 1970.

УДК 615.1

Стандартизация травы душицы обыкновенной (*Herba Origani vulgaris*) по экстрагируемым веществам

А. В. Могровян

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

Ключевые слова: душица обыкновенная, экстрагируемые вещества, технологические факторы

Несмотря на увеличение числа лекарственных препаратов, получаемых синтетическим путем, в последние годы в медицинской практике большое значение начали приобретать лекарства растительного происхождения. Однако применение лекарственных препаратов синтетического происхождения может сопровождаться проявлением нежелательных побочных эффектов. Частота и тяжесть осложнений от использования синтетических препаратов год от года возрастают. Лекарства растительного происхождения более безопасны. Созрела необходимость применения многовекового опыта народной медицины и пересмотра многих принципиальных вопросов [4]. С целью обсуждения методологических вопросов безопасности и охраны качества сырья растительного происхождения и препаратов на их основе, разработаны методы по сбору и обработке лекарственных растений (GACP), которые обеспечивают стандартизацию технологических процессов для получения сырья и лекарств, принятую во всем мире [9].

Единственный верный путь для правильной оценки качества, продуктивности, целостности лекарственного растительного сырья – это его стандартизация, что является одной из актуальных задач современной фармакогнозии [5].

Научные исследования в медико-фармацевтической области имеют фундаментальный и прикладной характер, причем руководствуются двумя направлениями: «Разработка и получение новых методов оценки качества и стандартизации ЛС» и «Разработка научных технологий, стандартизация, организация производства, фармэкономика лекарственных препаратов» [10].

Богатые природно-климатические условия Армении способствуют обильному произрастанию лекарственных растений. Расширение масштабов заготовления отечественного сырья с целью производства лекарствен-

ных препаратов является актуальной задачей фармакогнозии. В настоящее время большое применение имеют эфирномасличные лекарственные растения, распространенные в разных регионах Армении, в частности душица обыкновенная. Сырьем является трава, которую заготавливают в период цветения. Многие ученые занимались исследованием этого вида растения: изучались показатели качества его жидкого экстракта, минеральный состав травы, микроскопический анализ листьев, изучение полифенольных соединений, были разработаны методы получения его жидких экстрактов [6-8, 11].

Целью этой работы является выявление влияния некоторых технологических факторов на совокупность биологически активных веществ, содержащихся в сырье душицы обыкновенной.

Материал и методы

Объектом исследования была выбрана трава дикорастущей душицы обыкновенной (*Herba Origani vulgaris*, используется как в официальной, так и в народной медицине), собранная и заготовленная в 2013 году (июнь-июль) в регионе Лори. Заготовка была организована согласно соответствующим инструкциям GACP [9].

Экстрагирование биологически активных веществ из сырья осуществлялось соответственно ГФ XI [1,2].

Для определения влияния измельченности на выход экстрагируемых веществ брались аналитические образцы, которые проходили через сито с отверстиями диаметром соответственно 0,5; 1; 2; 3; 4 мм. Экстрагентом служил этанол (5:100) [3].

При определенной измельченности сырья (1 мм) исследовалось влияние разных концентраций экстрагентов на выход экстрагируемых веществ. В качестве экстрагента брали воду и этанол соответствующих концентраций – 25; 50; 70; 96%.

Брались следующие соотношения сырья и экстрагента: 0,5:50; 1:50; 1,5:50; 2:50.

Для исследования влияния времени экстракции на выход экстрагируемых веществ были выбраны следующие варианты: 15; 30; 45; 60 мин. Брали сырье измельченностью в 1 мм, этанол 50% , сырье-экстрагент 1:50 (рис.1-3).

Для изучения влияния времени экстракции на выход экстрагируемых веществ было выбрано неблагоприятное влияние этого фактора на процесс экстракции, в частности, на выход экстрагируемых веществ. Для исследования выхода суммы экстрагируемых веществ во время экстракции было выбрано 60 мин.

Необходимо было исследовать влияние температурного режима на выход экстрагируемых веществ. Экстракция проводилась на водяной бане

при 100°C и при комнатной температуре (время экстракции 30 мин, этанол 50%, сырье-экстрагент 1:50, измельченность сырья 1 мм (рис. 1-4).

Результаты и обсуждение

Стандартизируя траву душицы обыкновенной по экстрагируемым веществам, пытались выяснить влияние некоторых технологических факторов (измельченность, экстрагент, соотношение экстрагента и сырья, температура, температурный режим) на оптимальный выход экстрагируемых веществ из сырья душицы обыкновенной.

Как показали исследования, наибольший выход экстрагируемых веществ из сырья душицы обыкновенной получается при прохождении частиц через сито с отверстиями диаметром в 1 мм (рис.1).

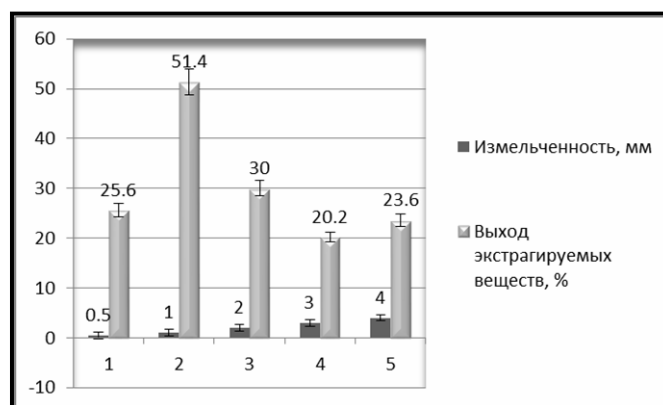


Рис.1. Влияние измельченности сырья на оптимальный выход экстрагируемых веществ

Результаты показали, что наибольший выход наблюдается при экстракции с 50% этанолом (рис.2).

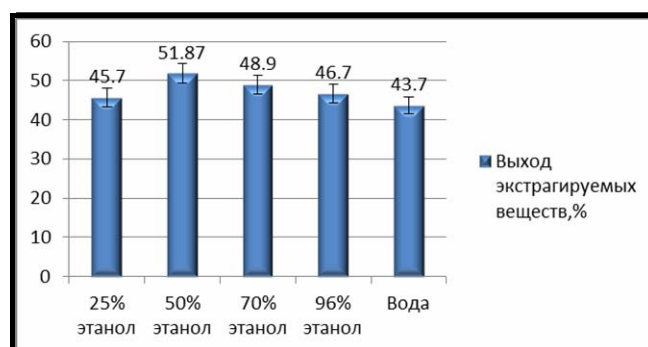


Рис. 2. Влияние экстрагента на оптимальный выход экстрагируемых веществ

Оптимальный выход экстрагируемых веществ наблюдался при соотношении сырье-экстрагент 1:50 (рис.3), во время которого аналитический образец был измельченностью в 1 мм и экстрагировался 50% этанолом (рис. 1,2).

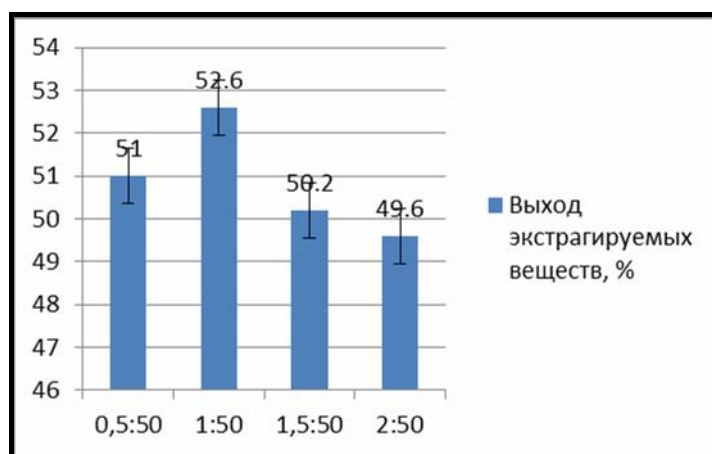


Рис.3. Влияние соотношения сырье-экстрагент на выход экстрагируемых веществ

Оптимальный выход экстрагируемых веществ наблюдался при 30 мин экстракции (рис.4).

Исследование показало, что выбор 60 мин экстракции с технологической точки зрения не целесообразен, поскольку это приведет к деструктивным явлениям биологически активных веществ лекарственного сырья.

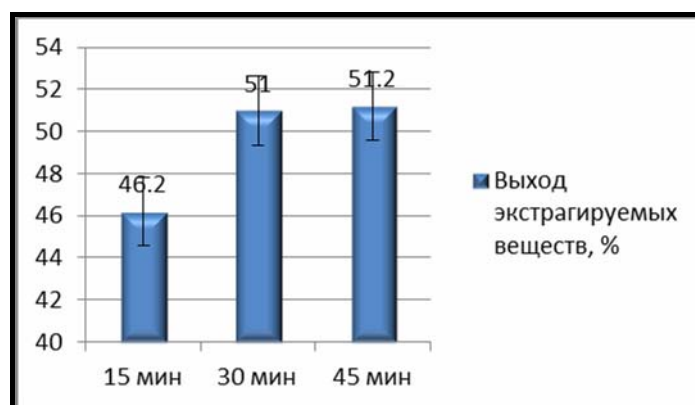


Рис.4. Влияние времени экстракции на выход экстрагируемых веществ

В результате экстракции выход экстрагируемых веществ наблюдался при температурном режиме 100°C (рис. 5).

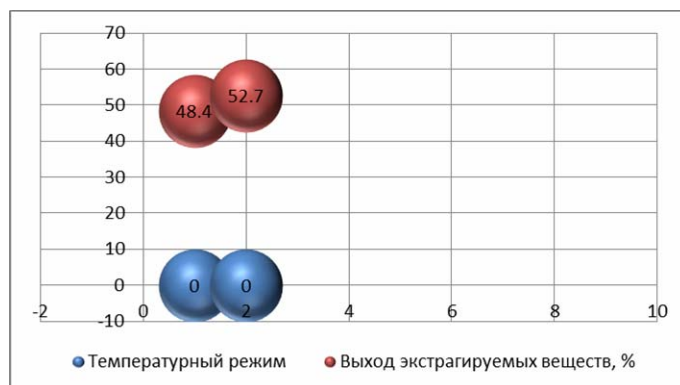


Рис.5. Влияние температурного режима на оптимальный выход экстрагируемых веществ

Таблица
Максимальные количества экстрагируемых веществ из травы душицы обыкновенной, $n=6$

Технологические факторы	Содержание экстрагируемых веществ, %			
	$M \pm m$	P	F	η^2
Измельченность, 1 мм	51.4 ± 0.56	0.053	4.611	31.57
Экстрагент, 50% этанол	51.87 ± 0.26	0.047	5.522	35.58
Сырье-экстрагент, 1:50	52.6 ± 0.17	0.019	8.150	44.92
Время экстрагирования, 30 мин	51.2 ± 0.46	0.015	8.507	45.98
Водяная баня (100°C)	52.7 ± 0.23	0.015	8.507	45.98

Результаты анализов показали, что оптимальный выход экстрагируемых веществ из сырья душицы обыкновенной обуславливается вышеперечисленными показателями технологических факторов (таблица).

Поступила 22.01.15

Խնկածաղիկ սովորականի խոտի (*Herba Origani vulgaris*) ստանդարտավորումն ըստ էքստրահվող նյութերի

Ա. Վ. Մողրովյան

Կիրառելով էքստրահվող նյութերի ստացման ֆարմակոպեական մեթոդը՝ մշակվել է մեխանիզմ՝ պարզելու որոշ տեխնոլոգիական գոր-

ծոնների ազդեցությունը՝ օպտիմալ ելքով կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր ստանալու համար:

Ստանդարտավորելով խնկածաղիկ սովորականի խոտն ըստ էքստրահվող նյութերի, փորձել ենք պարզել որոշ տեխնոլոգիական գործոնների (մանրեցվածություն, էքստրագենտ, էքստրագենտի ու հումքի հարաբերություն, ջերմաստիճան, ջերմաստիճանային ռեժիմ) ազդեցությունը խնկածաղիկ սովորականի հումքից էքստրահվող նյութերի օպտիմալ ելքի վրա:

Պարզվել է, որ խնկածաղիկ սովորականի հումքի էքստրահման գործընթացում էքստրահվող նյութերի օպտիմալ ելքի նախապայմաններն են՝ հումքի 1 մմ մանրեցվածությունը, 50% էքստրագենտը (էթանոլ), հումք-էքստրագենտը՝ 1:50, 30 ր էքստրահման ժամանակամիջոցը և ջրային բաղնիքի ջերմաստիճանային ռեժիմը, որոնց համար էքստրահվող նյութերի ելքի թվային ցուցանիշները համապատասխանաբար կազմում են՝ 51.4, 52, 52.6, 54, 52.7%:

The standardization of wildy growing Oregano herb (*Herba Origanum vulgare*) by extractive substances

A. V. Moghrovyan

It was worked out a mechanism of Oregano herb's standardization according to extractive substances. The influence of some technologic factors on extraction process (grinding, extractant, ratio of extractant and raw material, temperature, temperature regime) was studied in order to set optimal conditions for maximal output of biologically active substances.

It was found out that the maximum extraction of extractive substances from Oregano herb can be achieved by grinding the raw material to 1 mm particles, extraction with 50% ethanol, when the ratio of raw material and extractant is 1:50 and by boiling 30 min on 100° C water bath. The quantitative indices of extractive substances are 51.4; 52; 52.6; 54; 52.7%.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР. Вып.1. МЗ СССР. 11 изд. М., 1987.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып.2. МЗ СССР. 11 изд. М., 1990.
3. Ильясова С. М., Попов Д. М. Выявление флавоноидов в листьях калины. Фармация, 2005, 5, с. 12-15.
4. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. Фармакотерапия с основами фитотерапии. М., 2003.

5. *Мащенко З.Е.* Фитохимическое исследование стандартизации тимолсодержащих растений семейства Яснотковых. Пермь, 2004.
6. *Мирович В.М., Федосеева Г.М., Головных Н.Н., Петрова И.Г.* Разработка показателей качества жидкого экстракта душицы. Сибирский мед. журнал, 2007, т. 73, 6, с. 85-87.
7. *Мирович В.М., Федосеева Г.М., Головных Н.Н.* Разработка способа получения и стандартизация душицы обыкновенной травы экстракта жидкого. Пятигорск, 2008, вып. 63, с.304-305.
8. *Могровян А.В.* Качественный и количественный анализ флавоноидов и дубильных веществ травы душицы обыкновенной, заготовленной из разных регионов Армении. Биол. журнал Армении, 2013, т. LXV, 3, с. 28-33.
9. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора /GACP/ лекарственных растений. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2003.
10. *Самылина И.А., Рудакова И.П.* Методология исследований по разработке проектов общих фармакопейных статей для государственной фармакопеи России. Фармация, 2012, 5, с. 3-5.
11. *Chichoyan N.B., Dumanyan K.H., Moghrovyan A.B.* Detection of the mineral composition of *Origanum vulgare* L. harvested from different regions of Armenia. The New Armenian Medical Journal, 2012, vol.6, 4, p. 47-51.

УДК 616-097:616.15-053.2-074

Результаты клинико-лабораторных исследований крови при микотоксикозе у детей

Т.П. Алиханян, Н.А. Барсегян, М.В. Зильфян

ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической лабораторной диагностики
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: циклополипептид, аманитин, фаллоидин, фаллопин, микотоксины, гепатотоксический микотоксикоз, ас-партатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, мегалобластная анемия

На территории Армении встречаются более 600 видов высших шляпочных грибов, из них около 150 видов съедобных и 22 вида ядовитых. К семейству аманитовых (*Amanitaceae*) относится бледная поганка – *Amanita phalloides*. Высокая токсичность бледной поганки зависит от места произрастания (типа почв, освещенности, влажности), от загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, пестицидами, радионуклеидами, которые накапливаются в грибах. На территории Армении бледная поганка встречается во всех флористических районах, где есть дубово-грабовые леса: Иджеванском, Сюникском, Лорийском районах, в Дилижанском национальном парке. Отравления бледной поганкой наблюдаются чаще с июля по октябрь [4]. В последние годы именно в летне-осенний период зарегистрировано несколько тяжелых отравлений детей, в некоторых случаях со смертельным исходом. Токсичность бледной поганки обусловлена циклополипептидами: аманином, фаллоидином, фаллопином. В 100г этих грибов содержится 10мг фаллоидина, 8мг альфа-аманина, 5мг бета-аманина [2]. Опасностью при отравлении бледной поганкой является позднее появление признаков отравления – через 10–12, а иногда и 30–48 часов после употребления грибов в пищу, что значительно затрудняет своевременную диагностику, соответственно, оказание неотложной помощи (гемодиализ и т.д.) и является причиной смертельного исхода [1, 3, 5].

Материал и методы

Были проведены гематологические и биохимические исследования крови у 15 больных детей в возрасте от 5 до 11 лет, проживающих в

городе Абовяне и поступивших в больничный комплекс “Мурацан” с отравлением бледной поганкой. Диагноз при поступлении – гепатотоксический микотоксикоз.

Микотоксины, попав в организм, в течение длительного времени не вызывают заметных клинических и метаболических сдвигов, поэтому дети поступали в больницу в различные сроки после отравления: пять детей были госпитализированы через 10–12 часов, семь – на вторые и третьи сутки.

Все лабораторные биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus, а гематологические исследования – на автоматическом анализаторе Sysmex XS 1000i. Электролиты определялись анализатором Cobas B221. Определяли ряд биохимических показателей: уровень общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина и его фракций, электролитов – натрия, калия, кальция, активность ферментов – аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) в плазме крови и диастазу в моче. Исходя из клинических показателей в отдельных случаях определялась также активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альфа-амилазы (Ам) в плазме крови, но за недостаточностью количества этих исследований данные не приведены в табличном материале.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе приводятся данные комплексного исследования клинико-лабораторных показателей отравившихся детей с различной степенью интоксикации. Клинически состояние всех детей крайне тяжелое. У всех детей выявлен острый токсический гепатит.

В табл. 1, 2 представлены значения биохимических исследований, которые в течение суток повторялись неоднократно, следовательно, значения в течение дня варьировали в узких и широких диапазонах. При анализе ферментативной активности отмечено значительное повышение активности АлАТ и АсАТ у всех детей (табл. 1, 2). По мере ухудшения состояния больных активность ферментов резко увеличивалась, доходя до 1222,9 МЕ и 972,6 МЕ соответственно, что в 50 и более раз превышало нормальные показатели. Острый токсический гепатит клинически проявлялся увеличением печени, желтушностью кожных покровов и слизистых оболочек. Вследствие нарушения детоксикационной функции печени и нарастания желтухи повышался уровень общего билирубина и его фракций. Результаты наших исследований показали повышение уровня общего билирубина (от 7,2 до 195,2 мкмоль/л) в основном за счет непрямого билирубина вследствие гемолитического действия микотоксинов. Повышение прямого билирубина объясняется поражением гепатоцитов и, как следствие, нарушением выделения билирубина в желчные

капилляры. Так, если при поступлении уровень прямого билирубина был равен 1,3 мкмоль/л, то на 6-й день по мере развития интоксикации уровень его значительно повышался – до 156,9 мкмоль/л. Нарушение углеводного обмена сопровождалось явлениями как гипо-, так и гипергликемии (табл. 1). Острые некрозы печени сопровождались гипогликемией, однако по мере увеличения степени интоксикации и выделения токсических продуктов обмена отмечалось увеличение глюкозы (табл. 2). Диастаза мочи из-за нарушения почечной деятельности снижена – 27,4 (МЕ) в 1-й день, на 6-й день нарушается также и функция печени, уровень диастазы повышается до 564,1 (МЕ) (табл.1).

Вследствие нарушения синтетической функции гепатоцитов снижается содержание общего белка: если при поступлении его уровень в крови был равен 80,0 г/л, то на второй и третий день уровень снизился до 37,2 г/л (табл.1), концентрация альбумина также снижалась от 56 до 25 г/л. Снижение содержания общего белка и альбумина приводило к снижению уровня общего кальция в крови за счет белковосвязанной фракции – от 2,2 до 1,5 ммоль/л, а ионизированный кальций снижался – от 1,05 до 0,84 ммоль/л. Наблюдалось снижение протромбинового индекса от 60 до 40% (норма 95 – 100%).

Функциональная недостаточность печени обусловлена гибелью значительной части ее паренхимы, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и поступлению токсических веществ в общий кровоток и в головной мозг с развитием печеночной энцефалопатии, так как нарушается детоксикационная функция печени.

Таблица 1

Изменения биохимических показателей у больных при отравлении бледной поганкой

Показатели	Дни						Нормы биохимических показателей (контроль)
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	
Общий билирубин (мкмоль/л)	7,2 +/- 0,2	16,8 +/- 0,81	95,0 +/- 1,21	135,1 +/- 1,35	169,8 +/- 1,34	195,2 +/- 2,10	2,0-20,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	1,3 +/- 0,08	6,4 +/- 0,09	69,0 +/- 1,14	90,3 +/- 2,35	121,9 +/- 2,24	156,9 +/- 2,84	0-5,1
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	5,9 +/- 0,1	10,4 +/- 3	2,6 +/- 1,05	44,8 +/- 2,40	47,9 +/- 2,16	38,3 +/- 1,89	2,0-15,5
Глюкоза (ммоль/л)	5,9 +/- 0,10	2,5 +/- 0,34	3,8 +/- 0,28	2,2 +/- 0,14	14,5 +/- 0,72	5,8 +/- 0,68	4,2-6,4
Общий белок (г/л)	80,6 +/- 2,25	37,2 +/- 2,4	41,6 +/- 3,2	46,0 +/- 3,0	41,6 +/- 2,5	37,2 +/- 2,88	65-85 г/л
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1,05 +/- 0,2	0,95 +/- 0,04	0,90 +/- 0,02	0,83 +/- 0,03	0,86 +/- 0,03	0,84 +/- 0,04	1,12-1,23
K ⁺ (ммоль/л)	2,8 +/- 0,1	2,5 +/- 0,1	2,3 +/- 0,12	2,5 +/- 0,09	2,8 +/- 0,11	2,2 +/- 0,15	3,5-5,2
Na ⁺ (ммоль/л)	144,6 +/- 3,54	143,9 +/- 3,42	154,1 +/- 2,82	149,9 +/- 2,79	161,2 +/- 1,9	185,0 +/- 2,5	135-155
АсАТ (МЕ)	25,1 +/- 1,5	18,0 +/- 2,5	22,6 +/- 1,8	2000,0 +/- 34,5	790,0 +/- 28,0	1222,9 +/- 24,5	< 31-38
АлАТ (МЕ)	18,8 +/- 1,6	33,1 +/- 4,85	38,6 +/- 3,88	3500,0 +/- 28,5	2850,0 +/- 25,4	1350 +/- 20,88	< 32-40
Диастаза (МЕ)	27,4 +/- 2,32	65,8 +/- 3,48	120,5 +/- 4,83	326,1 +/- 8,4	453,7 +/- 10,1	564,1 +/- 9,89	< 320

Поражение центров головного мозга клинически проявляется галлюциногенными нарушениями, упорными головными болями. Дистрофия и некроз гепатоцитов, а также переход острой формы патологии печени в хроническую зависят от степени и распространенности поражения в начальной стадии, от реактивности организма, способности печени к регенерации, от дозы и продолжительности поступления гепатотропного яда в организм. В бледной поганке обнаружен также циклический полипептид антаманид, способный снижать токсичное действие фаллоидина. Однако содержание антаманида в грибах незначительно и при повышенных дозах употребления не изменяет интегрального токсического эффекта. У 53% детей, перенесших тяжелый криз, при относительно небольшой дозе гепатотоксического микотоксина реанимация была эффективной (рисунок).

Цитотоксическое действие микотоксинов способствует повышению проницаемости кровеносных сосудов, вследствие чего у больных выявлялись гематомы различной степени выраженности, развивались необратимые изменения функций жизненно важных органов: печени, почек, сердца, надпочечников. Вследствие раздражения слизистой желудка и кишечника, усиления их перистальтики и моторики у всех детей отмечались неукротимая рвота, кишечные колики, вздутие, атония кишечника, холеро-подобный понос с кровью, что приводило к обезвоживанию организма, сгущению крови и мучительной жажде. Под действием микотоксинов обратимо блокируются K^+ каналы возбудимых мембран, уменьшается калиевый ток в мышечных волокнах, что проявляется мышечными судорогами, в части случаев – мышечной атонией и вялыми параличами.

Таблица 2

Динамические исследования изменений биохимических показателей у больного мальчика пяти лет

Показатели	Дни							Нормы биохимических показателей (контроль)
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,8	27,2; 36,2	63,0; 81,8; 90,5	105,7; 90,0; 109,5	157,2	227,8	282,8	2,0-20,5
Прямой билирубин (мкмоль/л)	3,3	15,2; 23,1	44,0; 42,5; 40,8	44,6; 33,9; 43,6	77,4	73,0; 87,5	32,1	0-5,1
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	1,4	12,0; 13,1	19,0; 39,3	61,1; 56,1; 65,8	79,8	95,3		2,0-15,5
Глюкоза (ммоль/л)	3,0	3,8	4,7; 25,5	13,8; 18,7	14,3	5,8	-	4,2-6,4
Общий белок (г/л)	-	-	56,8; 52,5	50,3	43,8	48,1	52,5; 32,8	65-85
Ca^{2+} (ммоль/л)	-	0,92	1,0; 0,92	0,90; 1,09	1,00	0,93	0,95	1,12-1,23
K^+ (ммоль/л)	3,3	3,0	2,9	2,5	-	2,2	-	3,5-5,2
Na^+ (ммоль/л)	145,3	184,7	140,6	146,4	-	136,6	-	135-155
АсАТ (МЕ)	25,9	267,2	5864	9815	-	7800	-	< 31-38
АлАТ (МЕ)	36,2	166,7	5744	3500	-	4200	-	< 32-40
Креатинин	38	49	57	83	110	125	-	по возрасту
Мочевина	7,4	9,8	12,1	12,9	13,1	13,8	14,1	1,7 -8,0

При анализе электролитного состава крови у 53% отравленных детей выявлено повышение уровня натрия в крови (обезвоживание организма) до 185 ммоль/л, что клинически проявлялось повышением температуры, учащением сердечного ритма. Выявлено незначительное снижение калия в крови: у 20% детей гипокалиемия в первый день была на уровне 3,3 ммоль/л, а на шестой день – 2,2 ммоль/л. Клинически проявлялось нарушение функции сердечно-сосудистой системы: пульс нитевидный, слабого наполнения, артериальное давление снижено, часто наблюдалась потеря сознания и развивалась острая сердечная недостаточность, что, возможно, связано с угнетением синтеза АТФ. В результате некроза печени и острой сердечно-сосудистой недостаточности в 47% случаев наступил летальный исход.

Влияние микотоксина на почки клинически проявлялось олигурией, анурией, уремией, азотемией. Уровень мочевины в крови в течение первых суток составлял 7,4 ммоль/л, а на пятые сутки наблюдалось повышение до 14,1 ммоль/л, содержание креатинина в первые сутки – 38,0 мкмоль/л, а на шестые сутки наблюдалось значительное повышение – до 125 мкмоль/л (табл.2).

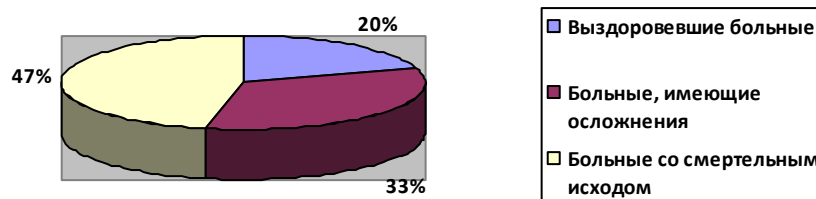


Рисунок. Процентное соотношение выздоровевших больных с осложнениями и смертельным исходом

При нарастании азотемии угнетается центральная нервная система и развивается энцефалопатия. У больных детей в 100% случаев наблюдались гематологические нарушения: снижение уровня гемоглобина и гематокрита, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы вправо, наблюдалось снижение палочкоядерных и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, что характерно для заболеваний печени и почек с развитием мегалобластной анемии. Увеличение СОЭ указывает на воспалительные процессы в организме. При исследовании общего анализа мочи у больных наблюдалась умеренная протеинурия с лейкоцитурией, повышенное содержание эпителия, эритроцитов, что связано, по-видимому, с нарушением функции почек. В результате проведения детоксикационной интенсивной терапии, а также разнопрофильных клиничко-лабораторных

исследований удалось установить, что у 20% больных детей выявлено полное выздоровление, тогда как у 33% обнаружены постмикотоксические осложнения, связанные с нарушением функции печени и почек, и, следовательно, они еще нуждались в реабилитации. Следует отметить, что 47% больных детей не удалось спасти.

Выводы:

1. Микотоксины бледной поганки при попадании в организм человека нарушают функции жизненно важных органов, вызывают глубокие метаболические сдвиги, дистрофические и некротические процессы, в ряде случаев со смертельным исходом.
2. Яд бледной поганки обладает гепатотоксическим и гемолитическим действием, что подтверждается увеличением активности печеночных ферментов, увеличением уровня общего билирубина и его фракций в крови.
3. Микотоксины, влияя на функцию гепатоцитов, нарушают протеосинтетическую функцию печени, что подтверждается уменьшением в крови уровня общего белка, альбумина и связанного с ним уровня кальция, мочевины.
4. При микотоксикозе поражается функция почек и, как следствие, развивается почечная недостаточность, что подтверждается повышением содержания в крови мочевины, креатинина, нарушением электролитного обмена.
5. Развитие дистрофических и некротических процессов в жизненно важных органах зависит от степени и распространенности поражения, от реактивности организма, возраста больного, от дозы и продолжительности поступления яда в организм.

Поступила 04.02.15

Երեխաների մոտ միկոտոքսիկոզի ժամանակ արյան կլինիկալաբորատոր հետազոտությունների արդյունքները

Տ. Պ. Ալիխանյան, Ն. Ա. Բարսեղյան, Մ. Ֆ. Զիլֆյան

Միկոտոքսինները՝ մարդու օրգանիզմ թափանցելու դեպքում, խախտում են կենսական կարևոր նշանակություն ունեցող օրգանների ֆունկցիաները, առաջ են բերում խորը մետաբոլիկ շարժեր, դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ պրոցեսներ՝ որոշ դեպքերում ունենալով մահացու էլք: *Amanita phalloides* -ն ունի հեպատոտոքսիկ ու հեմոլիտիկ ազդեցություն, ինչն ապացուցվում է լյարդի ֆերմենտների ակտիվության

մեծացմամբ, բիլիռուբինի ընդհանուր ծավալի և արյան մեջ դրա ֆրակցիաների ավելացմամբ: Միկոտոքսիկոզի դեպքում ախտահարվում է երիկամների ֆունկցիան և, որպես հետևանք, զարգանում է երիկամային անբավարարություն, ինչը հաստատվում է արյան մեջ միզանյութի, կրեատինինի պարունակության բարձրացմամբ, էլեկտրոլիտային փոխանակության խանգարմամբ: Կենսականորեն կարևոր օրգաններում դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ գործընթացների զարգացումը կախված է ախտահարման աստիճանից և տարածվածությունից, օրգանիզմի հակազդելու հատկությունից, հիվանդի տարիքից, օրգանիզմի մեջ թույնի ստացման չափաբաժնից և տևականությունից:

Results of blood clinical-laboratory investigation in children with mycotoxicosis

T. P. Alikhanyan, N. A. Barseghyan, M. V. Zilfyan

Amanita phalloides (death cap mushroom), penetrating into the human body violates vital organs functions, causing profound metabolic changes, degenerative and necrotic processes, which in some cases are fatal. Death cap mushroom toxin has hepatotoxic and hemolytic action, confirmed by an increase in liver enzymes activity as well as in the level of total bilirubin and its fractions in blood. *Amanita phalloides*, by affecting the function of hepatocytes, violates the proteosynthetic function of liver, which is confirmed by a decrease in blood levels of total protein, albumin and the associated level of calcium urea. *Amanita phalloides* affects kidney function and as a result renal failure, that is confirmed by an increase in blood urea, creatinine, and impaired electrolyte metabolism. Development of degenerative and necrotic processes in vital organs depends on the level and extent of the lesion, on the reactivity of organism, patient's age, dosage and duration of toxin impact on the body.

Литература

1. Гольдфарб Ю.С., Казачков В.И., Мусселиус С.Г. и др. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов. Справочник. Под ред. Е.А. Лужникова. М., 2001.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М., 2000.
3. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филовой. М., 2002.
4. Ревазова Л. В., Марченко З.И. Ядовитые растения и грибы на территории Армении и Арцаха. Ереван, 2005.
5. Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. М., 1993.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

Աղամյան Ս.Հ., Թորգոմյան Ա.Լ., Հարությունյան Բ.Ռ., Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս.

Պարաթիրոիդ հորմոն. նրա նշանակությունը սիրտանոթային համակարգի համար 3

Շահվերդյան Ն.Բ.

Արգանդի միոմա և հղիություն. պատճառագիտության, ախտաճանաչման, բարդությունների, վիրաբուժական տակտիկայի ժամանակակից հայեցակետերը 13

Փորձաքննական և կանխարգելիչ բժշկություն

Թորգոմյան Ա.Լ., Ղամբարյան Հ.Կ., Հարթենյան Ն.Ս., Ազնաուրյան Ա.Վ., Խուրավերդյան Դ.Ն.

Հետվնասվածքային օսթեոարթրիտի ժամանակ զարգացող փոփոխությունները հոդի ոսկրային և աճառային հյուսվածքներում գենետիկորեն մոդիֆիկացված մկների մոտ 24

Ավագյան Հ.Խ., Մովսեսյան Հ.Ա., Ալյուջյան Ն.Խ., Մովսեսյան Ն.Հ., Մելքոնյան Լ.Հ., Ավանեսյան Լ.Գ., Գևորգյան Գ.Ա.

Escherichia coli-ի ոչ պաթոգեն շտամի հակաուռուցքային և հակաօքսիդանտային ազդեցությունը Էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի ժամանակ 36

Հարությունյան Ն. Ս., Լալայան Ա. Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մելիք-Անդրեասյան Գ. Գ., Հարությունյան Գ. Վ., Թոչունյան Ա.Ա.

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների և պրոբիոտիկ կաթնաթթվային բակտերիաների ադիեզիվության համեմատական գնահատականը 48

Կարապետյան Հ.Դ., Համբարձումյան Ա.Ձ., Տեր-Ստեփանյան Մ.Ս., Էնրիկե Էչեվարիա Օրելլա, Բնիտա Ֆերնանդեզ Աթուշա

Մետիցիլին կայուն ոսկեզույն ստաֆիլոկոկի զգայունությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ 53

Բաղդասարյան Ն. Ա.

Մեքսիդոլի և հեմիսուկցինատ 2-մեթիլ-6-էթիլ-3-հիդրօքսիպիրիդինի ազդեցության ուսումնասիրումը առնետների վարքագծային ռեակցիաների և հիշողության վրա գլխուղեղի լոկալ պերմանենտ իշեմիայի պայմաններում... 60

Քարամյան Ս.Տ.

Տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա..... 70

Չավուշյան Վ. Ա., Ավետիսյան Լ. Գ., Սիմոնյան Գ. Վ.

Մետաբոլիկ խանգարումների պայմաններում առնետների վնասված նստանյարդի ֆունկցիոնալ վերականգնման ցուցանիշները 78

Կլինիկական բժշկություն

Մինասյան Ս.Ս., Գևորգյան Է.Ս., Քասախյան Ն.Ն., Գոլիսքարդի Ռ.

Դպրոցականների հարմարման ֆիզիոլոգիական մեխանիզմները ուսումնական ծանրաբեռնվածությանը վարժարանային ուսուցման պայմաններում 88

Գալստյան Հ. Գ., Մինասյան Ս. Ս.

Շարժողական ակտիվության տարբեր մակարդակով ուսանողների կար-

դիոհեմոդինամիկայի առանձնահատկությունները հանգիստ վիճակում և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ	97
<i>Նազարեթյան Է.Ե., Աթոյան Ս.Ա.</i>	
Պարբերական հիվանդության կլինիկական դրսևորումները <i>MEFV</i> գենի հետերոզիգոտ մուտացիաների կրողների շրջանում	107
<i>Մկրտչյան Ս.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 II. Սննդային օրաբաժինների ապահովվածությունը հանքային տարրերով	114
<i>Խուրավերդյան Ա.Դ.</i>	
Ֆիզիոլոգիական հղիության զարգացման տարբեր շրջաններում եւ քրոնիկական սթրեսի ազդեցության պայմաններում գտնվող կանանց արյան կորտիզոլի պարունակությունը	123
<i>Մոդրովյան Ա. Վ.</i>	
Խնկածաղիկ սովորականի խոտի (<i>Herba Origani vulgaris</i>) ստանդարտավորումն ըստ էքստրահվող նյութերի	128
<i>Ալիխանյան Տ. Պ., Բարսեղյան Ն. Ա., Զիլֆյան Ս. Ֆ.</i>	
Երեխաների մոտ միկոտոքսիկոզի ժամանակ արյան կլինիկալաբորատոր հետազոտությունների արդյունքները	135

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

<i>Адамян С.Г., Торгомян А.Л., Арутюнян К.Р., Тер-Маркосян А.С.</i>	
Паратиреоидный гормон: его значение для сердечно-сосудистой системы	3
<i>Шахвердян Н.Б.</i>	
Миома матки во время беременности: современные аспекты этиологии, патогенеза, осложнений, хирургической тактики	13

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Торгомян А.Л., Гамбарян А.К., Артемян Н.С., Азнаурян А.В., Худавердян Д.Н.</i>	
Изменения костной и хрящевой ткани при развитии посттравматического остеоартрита у генетически модифицированных мышей	24
<i>Авагян О.Х., Мовсесян О.А., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Мелконян Л.Г., Аванесян Л.Г., Геворкян Г.А.</i>	
Антиканцерогенная и антиоксидантная активность непатогенного штамма кишечной палочки при асцитной карциноме Эрлиха	36
<i>Арутюнян Н.М., Лалаян А.А., Алексанян Ю.Т., Мелик-Андреасян Г.Г., Арутюнян К.В., Трчунян А.А.</i>	
Сравнительная оценка адгезивности у условнопатогенных энтеробактерий и пробиотических молочнокислых бактерий	48
<i>Карапетян А.Д., Амбарцумян А.Дз., Тер-Степанян М.М., Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуча</i>	
Устойчивость метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам	53

<i>Багдасарян Н.А.</i> Изучение влияния мексидола и гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидрокси-пиридина на изменения поведенческих реакций и памяти крыс в условиях локальной перманентной ишемии головного мозга	60
<i>Карамян С.Т.</i> Влияние трифлюзола на мозговое кровообращение	70
<i>Чавушян В.А., Аветисян Л.Г., Симонян К.В.</i> Показатели функционального восстановления при повреждении седалищного нерва крыс в условиях метаболических нарушений	78
Клиническая медицина	
<i>Минасян С.М., Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н., Голискарди Р.</i> Адаптационные физиологические механизмы учащих лиц в условиях учебной нагрузки	88
<i>Галстян А. Г., Минасян С. М.</i> Особенности кардиогемодинамики студентов с различным уровнем двигательной активности в покое и при физической нагрузке	97
<i>Назаретян Э.Е., Атоян С.А.</i> Клинические проявления периодической болезни среди носителей гетерозиготных мутаций <i>MEFV</i> гена	107
<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 разных профессиональных групп населения Сообщение II Обеспеченность минеральными веществами суточных рационов питания	114
<i>Худавердян А.Д.</i> Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса	123
<i>Могровян А. В.</i> Стандартизация травы душицы обыкновенной (<i>Herba Origani vulgaris</i>) по экстрагируемыми веществам	128
<i>Алиханян Т.П., Барсегян Н.А., Зильфян М.В.</i> Результаты клинико-лабораторных исследований крови при микотоксикозе у детей	135

CONTENTS

Reviews

<i>Adamyan S.H., Torgomyan A.L., Harutunyan K.R., Ter-Markosyan A.S.</i> Parathyroid hormone: its significance for cardiovascular system	3
<i>Shahverdyan N.B.</i> Uterine fibroid during pregnancy: modern aspects of etiology, pathogenesis, complications, surgical tactics	13

Experimental and Preventive Medicine

<i>Torgomyan A.L., Ghambaryan H.K., Hartenyan N.S., Aznauryan A.V., Khuda-verdyan D.N.</i> Changes in bone and cartilage in the development of post-traumatic osteoarthritis in genetically modified mice	24
--	----

<i>Avagyan H.Kh., Movsesyan H.A., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Melkonyan L.H., Avanesyan L.G., Kevorkian G.A.</i> Anticarcinogenic and antioxidant effects of nonpathogenic <i>Escherichia coli</i> strain in Ehrlich ascites carcinoma	36
<i>Harutyunyan N.M., Lalayan A.A., Aleksanyan Yu.T., Meliq-Andreasyan G.G., Harutyunyan K.V., Trchunyan A.A.</i> Comparative estimation of adhesiveness of conditional pathogenic enterobacteria and probiotic lactic acid bacteria	48
<i>Karapetyan H.D., Hambardzumyan A.Dz., Ter-Stepanian M.M., Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha</i> Sensitivity of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> to antibiotics	53
<i>Baghdasaryan N.A.</i> The study of influence of mexidol and hemisuccinate 2-methyl-6-ethyl-3-hydroxypyridine on rats' behavioral responses and memory in cerebral local permanent ischemia conditions	60
<i>Karamyan S.T.</i> Influence of triflusal on cerebral blood flow	70
<i>Chavushyan V.A., Avetisyan L.G., Simonyan K.V.</i> Indices of functional recovery of rat's damaged sciatic nerve in metabolic disorder condition	78
Clinical Medicine	
<i>Minasyan S.M., Gevorgyan E.S., Ksadjikyan N.N., Goliskardi R.</i> Physiological mechanisms of adaptation of schoolchildren to the teaching load during studying at the lyceum	88
<i>Galstyan H. G., Minasyan S. M.</i> Peculiarities of cardiohemodynamics in students with different locomotor activity at rest and under physical load conditions	97
<i>Nazaretyan E.Ye., Atoyan S.A.</i> Clinical manifestations of FMF among heterozygous carriers of <i>MEFV</i> gene mutations	107
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V. Yu., Hovhannesian R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Aslanyan H.Ts.</i> Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the actual diets of women among various professional groups of the population Report II. Provision of minerals through daily diets	114
<i>Khudaverdyan A.D.</i> Cortisol levels in blood of pregnant women in different stages of pregnancy and chronic stress influence	123
<i>Moghrovyan A. V.</i> The standardization of wildy growing Oregano herb (<i>Herba Origani vulgaris</i>) by extractive substances	128
<i>Alikhanyan T. P., Barseghyan N. A., Zilfyan M. V.</i> Results of blood clinical-laboratory investigation in children with mycotoxicosis ...	135

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 index, initials and surnames of the authors, the name of the institution where the work has been conducted and key words must be given. In the end of the article

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

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

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

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

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

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

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

Изд. заказ N 593
Сдано в производство 28.11. 2014г.
Формат 70x100¹/₁₆. Печ. лист 9.5.
Тираж 150
Цена договорная
0019, Ереван, пр. Маршала Баграмяна, 24г. Тел.: 560831, www.flib.sci.am
Типография Издательства “Гитутюн” НАН РА