

ISSN 0514 - 7484

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

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԲԺՇԿԱԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ
МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА АРМЕНИИ
MEDICAL SCIENCE OF ARMENIA

ԵՐԵՎԱՆ, ԵՐԵՎԱՆ, YEREVAN

Журнал основан в 1961 году и до 1995 года издавался под названием “Экспериментальная и клиническая медицина”.
Периодичность издания 4 номера в год

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

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

Обзоры

УДК 613.6

Гигиенические особенности условий труда на предприятиях горнорудной промышленности**М. С. Бархударян, Г. Т. Саркисян, Р. Д. Ованесян,
В. Ю. Коган***НИИ гигиены и профзаболеваний им. Н. Б. Акопяна
0040, Ереван, ул. Ачаряна, 2*

Ключевые слова: гигиена труда, токсикология, физиология, горнорудная промышленность

Горнорудная промышленность Армении развита в её различных климато-географических регионах, отличающихся сложностью орфографии (предгорные и надгорные плато, низменные равнины) и характеризующихся разным расположением над уровнем моря – от 400-450 м (Агакский медно-молибденовый комбинат) до 2000-2500 м (Каджаранский медно-молибденовый комбинат) [4, 17, 18, 23].

Считаем необходимым предпринять небольшой литературный экскурс в область гигиены труда в горнорудной промышленности, чтобы подчеркнуть актуальность дальнейших гигиенических, токсикологических, физиологических исследований для изучения состояния здоровья работающего населения и населения в целом, проживающего на территории, прилегающей к предприятиям данной отрасли промышленности Армении с целью дальнейшей разработки оздоровительных и профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья.

Предприятия горнорудной промышленности ответственны за образование больших объёмов выбросов в атмосферу, сточных вод и промышленных отходов, что, безусловно, влияет как на здоровье работающего населения, так и населения в целом. Известно [3, 4, 9, 10, 20], что добычу полезных ископаемых производят открытым (карьерным) и подземным (шахтным) способами. Подземный способ более старый и применяется при глубоких залежах. Открытый способ добычи руды является основным и более экономичным при добыче руд черных и цветных металлов, нерудных полезных ископаемых. Открытые разработки в рудной промышленности называются карьерами, представляющими собой котлован, глу-

бина которого колеблется от 100 до 400-700 м. По данным ряда авторов [3, 9, 11, 19, 21, 22], доля открытого способа добычи полезных ископаемых составляет: железной руды – 80-85%, руд цветных металлов – 80%.

Все оборудование в карьерах размещается под открытым небом на горизонтальных площадках. Производственный процесс как при добыче, так и при вскрыше состоит из следующих операций: 1) буро-взрывные работы; 2) выемка и погрузка породы и полезного ископаемого на транспортные средства; 3) транспортировка руды на обогатительные или дробильно-сортировочные фабрики; 4) работы по строительству и содержанию дорог; 5) ремонтные работы.

В производственном процессе применяются буровые станки, экскаваторы, технологический автотранспорт–автосамосвалы, выделяющие большое количество выхлопных газов, содержащих вредные вещества. Для транспортировки горной массы на карьерах применяется конвеерный воздушно-канатный и канатный транспорт. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что основными профессиями при открытом способе добычи полезных ископаемых являются: бурильщики, экскаваторщики, водители технологического транспорта, а также рабочие обогатительного, флотационного, сушильного цехов комбината.

Совокупность горных выработок и технических сооружений при добывании руды подземным способом носит название рудника. Порядок производства горных работ подземным способом состоит из следующих основных этапов: вскрытие месторождения, подготовка шахтного поля и очистные работы. Основными производственными процессами при выемке руды являются: отбойка, погрузка, вторичное дробление и доставка руды к откаточным выработкам. Отбойку руды производят с помощью буро-взрывных работ. В подземных условиях наибольшее распространение получили аммиачно-селитряные взрывчатые вещества. Отбитую руду экскаваторами или погрузочными машинами грузят в автосамосвалы или самоходные вагонетки и доставляют по рудным штрекам прямо к стволу шахты или рудоспускам, по которым они поступают к откаточному штреку. К рабочим подземных профессий рудников относятся: бурильщики (проходчики), взрывники (запальщики), крепильщики, откатчики.

Технологический процесс и применяемые горные машины в карьерах и шахтах влияют на условия труда.

Основные неблагоприятные производственные факторы

Для предприятий горнодобывающей промышленности характерен комплекс производственных факторов, способных влиять на состояние здоровья как работающего населения, так и на население в целом, проживающего на территории, прилегающей к карьере и к комбинату. К таким факторам относятся: особые микроклиматические условия, пыль, газы, шум, вибрация [3, 4, 8-11, 13]. Микроклиматические условия при открытых горных работах определяются в основном особенностями кли-

мато-географического района расположения карьера и соответствуют метеорологическим условиям на поверхности. Исследованиями [3, 9, 11, 22,] показано, что с углублением карьера на каждые 100 м температура воздуха повышается на 1-1,5° С. Относительная влажность изменяется мало. Движение воздуха зависит от скорости ветра над карьером. Внутри карьера скорость движения ветра уменьшается независимо от времени года. На глубине 100-125 м она составляет 20-40% от движения воздуха на поверхности. Микроклимат в кабинах экскаваторов, буровых машин, автосамосвалов во многом зависит от благоустройства машины. В летний период года $T_{в}^{\circ}\text{C}$ в кабинах соответствует наружной или на 1-3°С выше. В карьерах южных областей температурные перепады большие, а в кабинах экскаваторов и автосамосвалов $T_{в}^{\circ}\text{C}$ почти всегда на 8-12°С превышала наружную.

Микроклимат в подземных выработках также зависит от климато-географических условий района, в котором расположено предприятие горнорудной промышленности. В меньшей степени на метеорологические условия рудников влияют физико-химический состав руд, технология ведения горных работ. На рудничном дворе и прилегающих к нему штреках $T_{в}^{\circ}\text{C}$ значительно колеблется, в концевых забоях характеризуется стабильностью. В очистных и подготовительных выработках $T^{\circ}\text{C}$ и влажность воздуха несколько выше $T^{\circ}\text{C}$ пород и влажности атмосферного воздуха. Скорость движения воздуха в подземных выработках неодинакова на различных участках и колеблется от 5-6 м/с на рудничном дворе до 0,1-0,3 м/с в глубоких забоях. Относительная влажность воздуха весьма высокая и зависит от водообильности выработок и от $T^{\circ}\text{C}$ и влажности поступающего вентиляционного воздуха. В глубоких шахтах (на глубине 1000 м и более) может иметь место высокая $T_{в}^{\circ}\text{C}$ – до 35°С и выше при ограниченной его подвижности, что может привести к перегреванию работающих [9, 20]. Большая разница в $T_{в}^{\circ}\text{C}$ подземных выработок и наружного воздуха, высокая влажность и большая скорость движения воздуха неблагоприятно влияют на теплообмен организма с окружающей средой и могут способствовать возникновению простудных заболеваний.

К неблагоприятным производственным факторам предприятий горнорудной промышленности относится пыль. При открытом способе добычи полезных ископаемых все основные процессы сопровождаются выделением пыли [2, 3, 9, 11, 13, 14]. Мощным источником образования пыли в карьерах являются: взрывные работы, бурение, экскавация и транспортировка горной массы. Запыленность воздуха окружающей среды в большой степени зависит от времени года, снижаясь при выпадении осадков осенью и при таянии снегов весной за счет увеличения влажности горной массы и резко возрастая летом. По данным ряда авторов [3, 9, 22], общая запыленность карьера находится в пределах 0,3 – 2,0 мг/м³. Особенностью пылевого фактора в карьерах является непостоянство уровней. После

прекращения того или иного процесса, вызывающего интенсивное пылевыведение, через 2-5-10 мин концентрация пыли снижается до величины постоянной запыленности всего карьера – 0,3-2,0 мг/м³. В карьерах, расположенных в районах с жарким климатом в летне-осенний период запыленность общей атмосферы при выполнении взрывных и бурильных работ достигает высоких уровней – 6-8 мг/м³ [12], а в кабинах машинистов экскаваторов наиболее часто – 1,2-8,2 мг/м³ [9]. По данным [7, 11], в Армении в теплый период года концентрация пыли в воздухе рабочей зоны в кабинах экскаваторов и самосвалов составляла 5,8-16,7 мг/м³.

Пыль в карьерах является смешанной и разнообразной по своему минералогическому составу. В состав пыли могут входить такие элементы, как Fe, окислы Al, Ca, Mg, соединения Zn и Cu. Содержание пыли на отдельных рабочих местах в карьере зависит от направления и скорости движения воздуха.

Первичным источником пылеобразования при подземной разработке рудных месторождений являются: буро-взрывные работы, доставка руды, погрузочно-разгрузочные работы, механическое дробление. Запыленность воздуха при бурении шпуров и скважин зависит в первую очередь от крепости пород типа буровой коронки, давления сжатого воздуха. Процесс забуривания во многом определяет запыленность воздуха на рабочем месте бурильщика. Интенсивность пылеобразования зависит в основном от влажности доставляемой руды. Дисперсность пыли при всех производственных процессах чрезвычайно высока – пылинки размером до 5 мк превышают 90%. Содержание свободного SiO₂ зависит от минералогического состава и может колебаться в широких пределах – от 1 до 70-92%. Особенно высоко содержание SiO₂ при добыче полиметаллических руд. Многообразие состава сырьевых материалов, добываемых и обогащаемых на предприятиях горнорудной промышленности, определяет разнообразие состава пыли.

Причинами загрязнения карьеров вредными газами могут быть взрывные работы, работа автотранспорта, самовозгорание полезных ископаемых. Исследования на различных карьерах показали, что при массовых взрывах через 5-10 мин во всех точках концентрация окиси углерода и окислов азота была в основном ниже предельно допустимой (зимой и летом). Если массовые взрывы проводятся в период между сменами при скорости движения воздуха на поверхности карьера от 2,0 до 7,0 м/с, т. е. при условиях, благоприятных для вентиляции карьеров, то к началу работы карьер достаточно хорошо проветривается. При неблагоприятных метеорологических условиях (полный штиль, инверсия) загазованность карьеров после взрыва может продолжаться длительное время (до 6-7 час). Автотранспорт загрязняет воздух постоянно, так как является необходимой составной частью технологического процесса. Содержание вредных

газов (окислов углерода и азота) при работе автотранспорта в карьере и на рабочих местах зависит от $T^{\circ}C$ и скорости движения воздуха. Высокие концентрации газов как зимой, так и летом могут обнаруживаться, когда скорость движения воздуха на борту карьера $<0,5$ м/с.

Среди газов, загрязняющих рудничную атмосферу, наибольшее гигиеническое значение имеют окислы азота и углерода, выделяющиеся при взрывных работах и при работе машин с двигателями внутреннего сгорания. При хорошем проветривании подземных выработок концентрации оксида углерода и оксидов азота уже через 30-45 мин после взрыва близки к предельно допустимому уровню.

Большое количество машин и механизмов, применяемых на предприятиях горнорудной промышленности, приводят к высокому уровню вибрации и шума на рабочих местах. Общими в воздействии вибрации на всех горных машинах, применяемых в карьерах, являются:

- передача вибрации к человеку через пол, сиденье, рычаги и педали управления;
- наличие вибрации рабочего места в сочетании с локальной вибрацией;
- непостоянство частотного состава вибрации (средне-низкочастотный диапазон в сочетании с толчками и в комбинации с шумом).

Согласно исследованиям [3], вибрация в основном носит характер аperiodических колебаний с частотой от 2 до 64 Гц. По данным вышеуказанных авторов, локальная вибрация на всех горных машинах в карьерах не превышает ПДУ. Вибрация рабочих мест на автосамосвалах, бульдозерах нормируется как транспортная, на экскаваторах – как транспортно-технологическая, но для буровых станков как – технологическая.

В подземных условиях наиболее высокие уровни шума и вибрации воздействуют на бурильщиков, проходчиков, машинистов погрузочных машин. При бурении возникают шум и вибрация, несколько превышающие ПДУ. При проветривании забоев вентиляторами возникает интенсивный шум. При погрузке и доставке горной массы в горных выработках, при работе пневматических ковшевых машин уровни звука достигают 95-110 дБА. При зарядке шпуров и на рабочих местах машинистов вибрация и шум не превышают допустимых величин.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что для предприятий горнорудной промышленности характерен комплекс неблагоприятных производственных факторов (микроклимат, пыль, газы, вибрация, шум), которые, несомненно, способны влиять на состояние здоровья и работоспособность как работающего населения, так и населения в целом, проживающего на территории, прилегающей к этим производственным объектам. В связи с этим задачей гигиенистов и врачей является оздоровление условий труда на предприятиях горнорудной промышленности и

разработка профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения.

Считаем необходимым отметить, что сотрудниками Армянского НИИ гигиены и профзаболеваний им. Н.Б.Акопяна проводились и проводятся в настоящее время гигиенические, токсикологические, физиологические исследования как в натуральных производственных условиях на предприятиях горнорудной промышленности, так и в условиях эксперимента. Из работы [16] следует, что медь, содержащаяся в количестве 1-5 % извлекается из руд с помощью флотационного обогащения сырья и в качестве флотационных собирателей сульфидных минералов меди используются ксантогенаты, которые получают при взаимодействии спиртов, щелочи и сероуглерода. На основании проведенных токсикологических исследований в условиях эксперимента Ованесян Р. Д., Бабаяном Э. А. было выявлено, что наиболее токсичным из изучаемых ксантогенатов является этиловый ксантогенат калия, наименее токсичным –изоамиловый. Данные исследования позволили обосновать величины предельно допустимых концентраций четырех ксантогенатов калия [5, 16].

Для фармакотерапии и фармакопрофилактики хронических интоксикаций ксантогенатами авторами было предложено применение препаратов ГАМК для работников предприятий горнодобывающей промышленности. Кроме того, разработана методика определения ксантогенатов в воздухе рабочей зоны на предприятиях данной отрасли промышленности Армении. Сотрудниками нашего института расчетным и экспериментальным методами установлены и внедрены в практику здравоохранения предельно допустимые концентрации соединений молибдена (сульфида молибдена, ферромolibдена, силицида молибдена) на уровне $0,35 \text{ мг/м}^3$ (м.р.), молибдена, трехокси молибдена, молибдата аммония и парамolibдата на уровне $0,24 \text{ мг/м}^3$ (м.р.). Все предложенные нормы в 2006 г. утверждены МЗ и Министерством юстиции Армении. Исследования, проведенные на заводе чистого железа г. Еревана, показали, что на производственных участках окислительного обжига молибденового концентрата и получения чистого металлического молибдена воздух рабочей зоны загрязняется аэрозолями и парами вредных газов. В структуре заболеваемости ведущее место занимают заболевания дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы и печени, в этиологии которых определенную роль могут играть аэрозоли молибдена и его соединений, а также окислы серы, азота и аммиака [6].

Сотрудниками нашего института были проведены физиолого-гигиенические исследования на Зодском золотодобывающем комбинате, на Агаракском и Каджаранском медно-молибденовых комбинатах с целью изучения условий труда, функционального и теплового состояния работающих и разработки оздоровительных мероприятий для профилактики перегревания, сохранения и укрепления здоровья работников [4, 8, 17].

Исследования показали, что в теплый период года на рабочих местах Зодского золотодобывающего комбината, находящегося на высоте 2000-2500 м над ур. м., микроклимат характеризуется как охлаждающий влажный. У рабочих имело место понижение $T^{\circ}C$ кожи, особенно её дистальных отделов. Средневзвешенная $T^{\circ}C$ кожи находилась на уровне ниже допустимого, отмечался дефицит тепла в организме. Было выявлено, что у более стажированных рабочих (выше 10 лет) отмечается напряжение аппарата терморегуляции, характерное для нижней границы допустимого теплового состояния. По данным [4], в теплый период года микроклимат на основных рабочих местах Агаракского ММК являлся неблагоприятным, и рабочие в динамике рабочего дня подвергались воздействию нагревающего микроклимата. У рабочих наблюдаются увеличение прироста средней температуры тела, теплосодержания, балла теплоощущений выше верхней границы допустимого теплового состояния. При сочетанном воздействии высокой температуры воздуха и молибденсодержащей пыли в динамике рабочей смены сдвиги физиологических реакций у водителей автосамосвалов оценивались как предельно допустимые, дискомфортные, II степени. Это послужило основанием для разработки профилактических мероприятий от перегрева. На основании проведенных физиолого-гигиенических исследований, мы являемся соавторами Всесоюзных “Санитарных норм микроклимата производственных помещений”, а также Всесоюзных методических рекомендаций “Оценка теплового состояния человека с целью обоснования гигиенических требований к микроклимату рабочих мест и мерам профилактики охлаждения и перегрева”. Считаем, что оздоровление условий труда на предприятиях горнодобывающей промышленности необходимо проводить с учетом гео-климатических особенностей регионов, где расположены данные предприятия.

В последние годы сотрудниками нашего института дана гигиеническая оценка параметров окружающей среды на территории, прилегающей к Алавердскому медеплавильному заводу [7] и Каджаранскому медно-молибденовому комбинату с целью изучения влияния параметров окружающей среды на заболеваемость населения, проживающего на данной территории [1]. Проведенные исследования [7] показали, что атмосферный воздух г. Алаверди загрязнён выбросами медеплавильного завода, содержащими окислы азота, серы, а почва –аэрозолями меди и других металлов. Показатели заболеваемости и смертности превышают средние республиканские показатели. При изучении аспектов формирования заболеваемости терапевтического профиля у работников Зангезурского горно-металлургического комбината [1] было выявлено, что во всех группах, преобладающими являются заболевания центральной нервной системы. Причем установлено, что интенсивный показатель заболеваемости нервными болезнями достоверно нарастает у рабочих.

На основании вышеизложенного считаем, что изучение влияния производственных факторов предприятий горнодобывающей промышленности Армении, являющейся отраслью, ответственной за образование больших объемов выбросов в атмосферу, сточных вод и промышленных отходов, влияющих на состояние здоровья населения, является актуальным и необходимым. В текущем году нам предстоит изучить влияние санитарно-гигиенических показателей среды обитания (Каджаранский медно-молибденовый комбинат) на индикаторные показатели состояния здоровья населения, темп старения и биологический возраст, с целью разработки оздоровительных и профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья, замедление темпа старения молодых и продление активной и профессиональной жизни пожилых и старых работников.

Поступила 09.06.15

**Աշխատանքի պայմանների հիգիենիկ
առանձնահատկությունները լեռնահանքային
արդյունաբերության ձեռնարկություններում**

**Մ.Ս. Բարխուդարյան, Գ.Տ. Սարգսյան, Ռ.Դ. Հովհաննիսյան,
Վ.Յու. Կոզան**

Հոդվածում ներկայացված է գրական ակնարկ Հայաստանի Հանրապետության լեռնահանքային արդյունաբերության ձեռնարկություններում աշխատանքային պայմանների իրավիճակի վերաբերյալ: Լեռնահանքաարդյունաբերությունը շարունակում է մնալ արդյունաբերության այն հիմնական ճյուղերից մեկը, որը պատասխանատու է շրջակա միջավայրի մեծաքանակ վնասակար արտանետումների համար:

Հեղինակները համարում են, որ հիգիենիկ և թունաքանակյա հետազոտությունները Հայաստանի արդյունաբերության տվյալ ճյուղի ձեռնարկություններում արդիական են և անհրաժեշտ՝ լեռնագործների աշխատանքային պայմանների բարելավման համար:

Hygiene peculiarities of working conditions in mining enterprises

M.S. Barkhudaryan, G.T. Sarkissyan, R.D. Hovhannisyan,
V.Yu. Kogan

The article presents literature data concerning working conditions in Armenia's mining industrial factories. The mining industry is considered to be one of the main branches of industry which is responsible for the bulk of emissions into the environment.

The authors conclude that the industrial hygiene and toxicological tests are urgent and necessary for improvement of working conditions in the Armenian industrial factories.

Литература

1. Авагян В.Ж., Коган В.Ю., Галстян Л.С. Характеристика заболеваемости терапевтического профиля у работников Зангезурского горно-металлургического комбината по классу болезней и специальности. Медицинский вестник Эребуни, Ереван, 2012, 4, с 50-55.
2. Авакян М.В., Наргизян Г. А., Мелконян А. М. Изучение некоторых биогенных аминов в крови и органах экспериментальных животных при воздействии пыли, цемента и молибдена. Мат. Итоговой конф. НИИ общей гигиены и профзаболеваний им. Н.Б. Акопяна. Ереван, 1979.
3. Алтынбеков Б.Е., Борисенкова Р.В., Воронцова Е.И., Чеботарев А.Г. Гигиена труда в горнорудной промышленности. Руководство по гигиене труда. М., 1987, т. 2, с 3-37.
4. Арутюнян Л.Г., Бархударян М.С. Тепловое состояние организма рабочих, занятых в горнодобывающей промышленности Армении. Мат. VII Всесоюз. конф. по экологической физиологии. Ашхабад, 1989.
5. Бабаян Э. А., Назаретян Р.А. Влияние меди, молибдена и этилового ксантогената калия на сердечно-сосудистую систему при их хроническом комбинированном действии. Мат. Пленума правлений Всесоюзного и Армянского научного общества токсикологов. Ереван, 1989, с. 44-45.
6. Бабаян Э. А., Ованесян Р. Д., Агемян Ф. Г., Кафян В. Б. Гигиена труда на новых производствах завода чистого железа. Мед. наука Армении НАН РА, 2007, т. XLVII, 3, с. 80-87.
7. Бабаян Э. А., Ованесян Р. Д., Сарьян Л., Кафян В. Б., Давтян Р. М., Мадоян В. С. Загрязнение окружающей среды г. Алаверды выбросами медеплавильного завода и его медико-биологические последствия. Мед. наука Армении НАН РА, 2008, т. XLVIII, 3, с.104-115.
8. Бархударян М. С., Арутюнян Л. Г., Оганян Р. О. Функциональное состояние организма водителей большегрузных самосвалов при сочетанном воздействии высокой температуры и молибденосодержащей пыли. Мат. Всесоюз. науч. конф. "Проблемы мониторинга за здоровьем населения промышленных городов." Ангарск, 1989, часть I.
9. Борисенкова Р. В. Гигиена труда при добыче руд и цветных металлов открытым способом. Автореф. докт. дис., М., 1969.

10. *Борисенкова Р. В.* Гигиенические условия труда и состояние здоровья работающих на объектах „Сибтехспецмонтаж”. Медицина труда и промэкология, М., 1998, 2, с. 32-35.
11. *Борисенкова Р. В., Махотин Г. И.* Труд и здоровье горно-рабочих. М., 2001.
12. *Васин В. И.* Гигиеническая характеристика условий труда. Справочник по гигиене труда. М., 1979, с. 238-245.
13. *Измеров Н. Ф.* Руководство по гигиене труда, М., 1987.
14. *Мелконян А. М., Чолахян О. П., Гаспарян А.А.* Пылевой фактор при добыче и разработке бентонита на Иджеванском комбинате. Мат. Итоговой конф. Армянского НИИ ОГ и ПЗ. Ереван, 1977, вып. I, с. 48-51.
15. *Намазбаева З. М., Дюсембаева Н. К., Мукашева М. А. и др.* Факторы риска в нарушении репродуктивной функции организма в условиях влияния Балхашского горно-металлургического комбината. Гигиена и санитария, М., 2010, 1, с. 51-54.
16. *Ованесян Р. Д.* Токсикологическая характеристика ксантогенатов калия и их гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны. Автореф. канд. дис., М., 1984.
17. *Петросян Л. Г., Арутюнян Л. Г., Бархударян М. С.* Особенности приспособительных реакций при сочетанном воздействии золотосодержащей пыли, охлаждающего микроклимата и пониженного атмосферного давления. Мат. Всесоюзн. пленума правления Всесоюзн. об-ва токсикологов. Ереван, 1989, с. 157-158.
18. *Ревич Б. А.* О необходимости защиты здоровья населения от климатических изменений. Гигиена и санитария, М., 2009, 4, с. 60-64.
19. *Сулейманов Р. А., Аллаярова Г. Р., Валеев Т.К.* Организация системы социально-гигиенического мониторинга на территориях с развитой горнорудной промышленностью Республики Башкортостан. Гигиена и санитария, М., 2008, 1, с. 84-87.
20. *Суворов Г. А., Чеботарев А. Д.* Задачи по оздоровлению условий труда и профилактика профзаболеваний рабочих подземных рудников на современном этапе. Медицина труда и промышленная экология, М., 1998, 2, с. 1-6.
21. *Усенко В. Р.* Гигиена труда при добыче полезных ископаемых открытым способом. Справочник по гигиене труда. Л., 1979, с. 237-250.
22. *Чеботарев А. Г., Прохоров В. А. и др.* Условия труда на предприятиях горно-металлургического комбината. Мат. IX Всерос. конгресса „Профессия и здоровье”. М., 2010, с. 550-552.
23. *Швер Ц. А., Торосян И. С.* Климат Еревана. Л., 1987.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 619:616:615.3+635.322

**Биохимические показатели крови, характеризующие
функциональную активность печени, в условиях
применения фракций гидропонического
*Teucrium polium Lamiaceae***

**А. М. Галстян¹, А. А. Пепанян², С. С. Дагбашян²,
Н. Б. Чичоян¹, К. В. Симонян³, В. А. Чавушян³**

¹ ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра фармакогнозии

² Гематологический центр им. Р. О. Еоляна МЗ РА

³ Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА
0025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гидропонический *Teucrium polium*, аспартатамино-
трансфераза, аланинаминотрансфераза

В системе здравоохранения лекарственные растения играют важную роль и могут служить основным источником новых химических веществ с потенциальными терапевтическими эффектами. Биологически активные соединения растений определены как вторичные растительные метаболиты, вызывающие, в зависимости от дозы, фармакологические или токсикологические эффекты у животных и людей.

Дубровник беловойлочный (*Teucrium polium Lamiaceae*) еще с давних пор применялся в народной медицине восточных, средиземноморских стран, а также в Армении. В Иране *Teucrium polium* применяли при сахарном диабете в виде спиртового экстракта. В Армении народ использует это растение при расстройствах желудочно-кишечного тракта, а также женских заболеваниях (бесплодие, миома и т. д.) [1].

За последние 40 лет из надземной части растения были выделены такие биологически активные соединения, как терпеноиды, иридоиды, флавоноиды [6]. Было установлено, что эти соединения обладают широким спектром фармакологических эффектов, включая антиоксидантные, противораковые, противовоспалительные, гипогликемические, гепатопротекторные, гиполипидемические, антибактериальные, кардиотонические, антихолинэстеразные и противогрибковые [6, 8, 15].

Обзор литературных данных позволяет заключить, что на биосинтез биологически активных соединений влияют различные климатические

условия, местность и состояние окружающей среды, в которых произрастает растение. Свидетельством служит тот факт, что произрастающий в Армении *Teucrium polium* имеет уникальный фитохимический состав [2, 4].

В 1990-е годы Галстян А.М. и соавт. детально изучили химический состав *Teucrium polium*, произрастающего на территории Армении. Было установлено, что растение содержит небольшое количество дитерпеновых фуролактонов (теполин А и В), составляющих 0,9%. Основными соединениями растения являются фенилпропаноидные гликозиды – вербаскозид, полиумозид и теуполиозид (до 6,0 %) [4, 5, 12].

Учитывая значение *Teucrium polium* и существование рассеянных популяций растения в Армении, с 2007 года Галстян А.М. и соавторы изучали возможность и целесообразность выращивания данного растения в открытых гидропонических условиях. В период 2007-2014гг. была разработана биотехнология выращивания *Teucrium polium* в условиях открытой гидропоники [3, 11].

Благодаря исследованиям и скринингу дикорастущих, почвенных и гидропонических вариантов *Teucrium polium*, было показано, что экологически чистый гидропонический *Teucrium polium* отличается высоким содержанием биоактивных веществ и менее токсичен. Исследования токсикологических эффектов *Teucrium polium*, произрастающего в диких и культивируемых условиях, показали, что спиртовые экстракты менее токсичны [13]. Для каждого варианта – дикого, гидропонического и почвенного – LD100 соответственно составила 1000, 2000 и 4000 мг/кг. Бензольные и этилацетатные фракции (клеродановые дитерпеновые фуролактоны) были наиболее токсичными. LD100 для бензольной фракции дикого *Teucrium polium* составила 250 мг/кг; для бензольной фракции гидропонического *Teucrium polium* – 500 мг/кг; для бензольной фракции почвенного *Teucrium polium* – 1000 мг/кг; для этилацетатной фракции дикого *Teucrium polium* – 840 мг/кг; для этилацетатной фракции гидропонического *Teucrium polium* – 1470 мг/кг; для этилацетатной фракции почвенного *Teucrium polium* – 3000 мг/кг [13]. Наименее низкий уровень токсичности проявили полярные водные фракции (флавоноидные и фенилпропаноидные гликозиды). LD100 водной фракции дикого *Teucrium polium* составила 1000 мг/кг; LD100 водной фракции гидропонического *Teucrium polium* – 1500 мг/кг; LD100 водной фракции почвенного *Teucrium polium* – 4000 мг/кг [9].

В последнее время в Иране стали широко применять спиртовые экстракты дубровника беловойлочного при сахарном диабете [7,15]. Однако ученые обнаружили, что большие дозы спиртовых экстрактов дубровника вызывают гепатотоксичный эффект. Итальянские ученые объясняют, что гепатотоксичность может быть выражена в присутствии боль-

ших доз фурулактонов, в частности, если они в спиртовом экстракте составляют около 7 % [10].

Наша работа направлена на исследование гепатотоксичности максимально допустимых доз этанольного экстракта гидропонического *Teucrium polium* и его водной и этилацетатной фракций путем определения активности ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови белых крыс, с целью выявления компонентов, обуславливающих гепатотоксичность растения. Эти же биохимические показатели крови оценивали у женщин-добровольцев, принимавших перорально в течение 20 дней терапевтическую дозу этанольного экстракта гидропонического *Teucrium polium*.

Материал и методы

Исследование проведено на крысах-самках в соответствии с руководящими принципами местного комитета по этике для использования подопытных животных. Крысы содержались в поликарбонатных клетках в стандартном режиме (температура $20 \pm 2^\circ\text{C}$ с 12-часовым циклом свет/темнота) и были обеспечены стандартным кормом и свободным доступом к питьевой воде.

24 крысы-самки альбиносы массой $220 \pm 10\text{г}$ были разделены на четыре группы по 6 в каждой. Животные контрольной группы (К) однократно получали внутримышечно 1мл физиологического раствора. Животные первой опытной группы (ОГ-I) получали внутримышечно максимально допустимую дозу этанольного экстракта (530 мг/кг), растворенного в 1мл физиологического раствора; вторая опытная группа (ОГ-II) получала внутримышечно максимально допустимую дозу водной фракции этанольного экстракта (400 мг/кг), растворенного в 1мл физиологического раствора; третья опытная группа (ОГ-III) получала внутримышечно максимально допустимую дозу этилацетатной фракции этанольного экстракта (385 мг/кг), растворенного в 1мл диметилсульфоксида. По истечении 24 часов под нембуталовым глубоким наркозом (50 мг/кг , в/б) животных забивали и забирали кровь из сердца для определения активности ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

Для экспериментов из гидропонического *Teucrium polium* были получены растворимые экстракты 50% этилового спирта. Высушивание до сухого веса проводили на роторном вакуумном аппарате. Этилацетатные, хлороформ-метанольные (3:1) и водные фракции были отделены по полярности и также высушены до сухого веса. Для определения гепатотоксических эффектов были использованы спиртовые экстракты гидропонического *Teucrium polium*, а также этилацетатные (клеродановые дитерпеноиды) и водные (фенольные гликозиды) фракции его этанольного экстракта.

Образцы крови получены путем декапитации через 24 часа после внутримышечной инъекции максимально допустимых доз исследуемого экстракта и его фракций. Образцам крови давали свернуться в течение 40 мин при комнатной температуре. Сыворотку отделяли центрифугированием при 2500 об./мин при 30°C в течение 15 мин. Активность АСТ и АЛТ в сыворотке определяли спектрофотометрическим методом с использованием комплектов Биокон.

В медицинской диагностике для дифференциации причин повреждения печени или гепатотоксичности полезным является оценка соотношения концентраций АСТ и АЛТ в крови (АСТ/АЛТ) [14]. У здоровых людей уровень АЛТ больше АСТ, и когда АСТ больше АЛТ вероятна патология. В норме АСТ/АЛТ меньше 1, и если $1 < \text{АСТ/АЛТ} < 2$, то вероятен цирроз печени [16].

У 10 женщин-добровольцев в возрасте 45-55 лет определяли АЛТ и АСТ в сыворотке крови до и после перорального применения в течение 20 дней терапевтической дозы (5% от максимально переносимой) этанольного экстракта *Teucrium polium*. Настойка растения в 50% этиловом спирте получена из расчета терапевтической дозы: суточная доза – 40 капель два раза в день.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SigmaPlot 11.00 (one-way ANOVA). Результаты биохимических показателей представлены в виде среднего значения $\pm$ SEM.

Результаты и обсуждение

Результаты биохимических анализов обобщены в табл. 1, 2 и на рисунке. Как показано в табл. 1, существуют значительные изменения между контрольной группой и всеми тестируемыми фракциями *Teucrium polium*. Данные показали, что через 24 часа после экспериментальной процедуры у крыс опытных групп уровень АСТ в крови был значительно выше, чем в группе К (соответственно $17,194 \pm 2,76$; $15,67 \pm 2,65$; $22,05 \pm 3,69$ и $10,017 \pm 0,745$; $p < 0,05$). Как показано в табл. 2, сывороточная АЛТ была значительно увеличена в ОГ-III ($18,00 \pm 1,98$; $p = 0,0058$) и ОГ-I ($17,23 \pm 1,93$; $p = 0,0094$) по сравнению с группой К ($10,417 \pm 0,885$), тогда как в ОГ-II уровень АЛТ составлял $16,520 \pm 1,92$ ($p = 0,0162$).

Оценка соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса) в качестве диагностического маркера показала, что в ОГ-I коэффициент Де Ритиса составляет 0,99 против 0,96 в группе К, а в ОГ-III – 1,23 против 0,96 в группе К, тогда как в ОГ-II соотношение Де Ритиса составляло 0,95, что соответствует группе К и указывает на отсутствие гепатотоксичности в группе водной фракции спиртового экстракта *Teucrium polium*.

Таблица 1

Показатели активности фермента аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови крыс, получавших однократную внутримышечную инъекцию максимально переносимой дозы этанольного экстракта *Teucrium polium* и его водной и этилацетатной фракций ($n=6$, $p < 0.05$)

Группы	АСТ (U/L)						m±SEM
К контрольные животные	10	6,7	10	10	11,7	11,7	10,017±0,745
ОГ-I этанольный экстракт <i>Teucrium polium</i> (530 мг/кг)	10	26	20	13,3	16,67	27,5	17,194±2,76 p=0,0309
ОГ-II водная фракция этанольного экст- ракта <i>Teucrium polium</i> (400 мг/кг)	25	15	16,67	9,2	12,5	16	15,67±2,65 p=0,0671
ОГ-III этилацетатная фрак- ция этанольного экстракта <i>Teucrium</i> <i>polium</i> (385 мг/кг)	23,3	15	14	36	15	29	22,05±3,69 p=0,0095

Таблица 2

Показатели активности фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови крыс, получавших однократную внутримышечную инъекцию максимально переносимой дозы этанольного экстракта *Teucrium polium* и его водной и этилацетатной фракций ($n=6$, $p < 0.05$)

Группы	АЛТ (U/L)						m±SEM
К контрольные животные	8,3	7,5	12,5	10	11,7	12,5	10,417±0,885
ОГ-I этанольный экстракт <i>Teucrium polium</i> (530 мг/кг)	13,3	20	23,3	13,3	21	12,5	17,23±1,93 p=0,0094
ОГ-II водная фракция этанольного экст- ракта <i>Teucrium polium</i> (400 мг/кг)	11,7	12,5	20	15,8	24	15	16,520±1,92 p=0,0162
ОГ-III этилацетатная фракция этанольного экстракта <i>Teucrium</i> <i>polium</i> (385 мг/кг)	15	20	20	10	19	24	18,00±1,98 p=0,0058

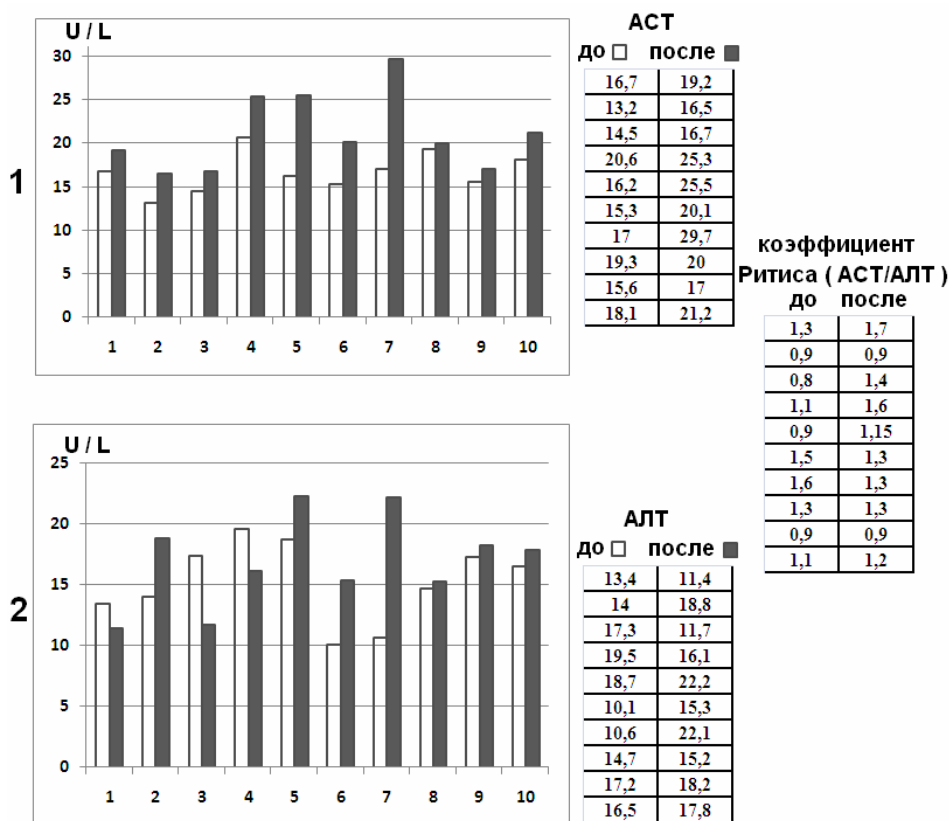


Рисунок. Показатели активности ферментов (U/L) аспартатаминотрансферазы (АСТ) (1), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (2) и коэффициента Ритиса (АСТ/АЛТ) в сыворотке крови 10 женщин, получавших в течение 20 дней терапевтическую дозу этанольного экстракта *Teucrium polium*

Оценка тех же биохимических показателей крови у добровольцев-женщин, принимавших перорально в течение 20 дней терапевтическую дозу этанольного экстракта *Teucrium polium* приведена на рисунке. Показатели активности ферментов АСТ и АЛТ в сыворотке крови отдельных индивидуумов после приема этанольного экстракта *Teucrium polium* претерпевали изменения различной степени, оставаясь в пределах, соответствующих нормальному физиологическому состоянию (рисунок). Анализ этих же показателей позволяет сделать заключение об отсутствии гепатотоксичности у женщин-добровольцев, применявших терапевтическую дозу этанольного экстракта *Teucrium polium*, поскольку показатели активности АСТ и АЛТ, коэффициента Де Ритиса, спустя 20 дней после применения экстракта *Teucrium polium*, остаются в пределах нормы.

Таким образом, этанольный экстракт *Teucrium polium* и его этила-

цетатная фракция, содержащая фуролактоновые кислоты, в максимально допустимых дозах вызывают повышение соотношения АСТ/АЛТ у крыс, что свидетельствует о гепатотоксичности. Водная фракция спиртового экстракта, не содержащая фуролактоновые кислоты, не является гепатотоксичной, это дает основание для следующего заключения: гепатотоксичность обусловлена фуролактоновыми кислотами. Активность АЛТ, АСТ и коэффициент Де Ритиса в сыворотке крови женщин, принимавших перорально в течение 20 дней терапевтическую дозу этанольного экстракта *Teucrium polium*, оставались в пределах нормы, что указывает на отсутствие гепатотоксичности.

Поступила 24.02.15

Հիդրոպոնիկ *Teucrium polium Lamiaceae*-ի ֆրակցիաների կիրառման պայմաններում լյարդի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը բնութագրող արյան կենսաքիմիական ցուցանիշները

**Հ. Մ. Գալստյան, Ա. Ա. Պեպանյան, Ս. Ս. Դադբաշյան, Ն. Բ. Չիչոյան,
Կ. Վ. Սիմոնյան, Վ. Ա. Չավուշյան**

Կենդանիների և մարդկանց մոտ դեղաբույսերի կենսաբանական ակտիվ միացությունները կախված դեղաչափից դրսևորում են դեղաբանական կամ թունաբանական ազդեցություններ: Մանրամասն ուսումնասիրվել է Հայաստանում աճող *Teucrium polium*-ի քիմիական բաղադրությունը: Հաշվի առնելով *Teucrium polium*-ի դեղաբանական արժեքը և Հայաստանում նրա ցրված պոպուլյացիաների առկայությունը բաց հիդրոպոնիկ պայմաններում մշակվել է նրա աճեցման կենսատեխնոլոգիան: Տվյալ աշխատանքի նպատակն է հանդիսացել՝ 1) ուսումնասիրել ալբինո տեսակի առնետների արյան կենսաքիմիական ցուցանիշները, որոնք բնութագրում են լյարդի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը՝ հիդրոպոնիկ *Teucrium polium*-ի էթանոլային էքստրակտի և նրա առանձին բաղադրիչների առավելագույն տանելի դեղաչափերի համակարգային կիրառման պայմաններում, որպեսզի բացահայտվեն այն բաղադրիչները, որոնցով պայմանավորված է բույսի հեպատոտոքսիկությունը, 2) որոշել տվյալ կենսաքիմիական ցուցանիշները կին կամավորների մոտ, որոնք բերանային ճանապարհով 20 օր տևողությամբ ընդունել են հիդրոպոնիկ *Teucrium polium*-ի էթանոլային էքստրակտի թերապևտիկ դեղաչափը:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ կենդանիների մոտ էթանոլային էքստրակտը, ինչպես նաև էթիլացետատային ֆրակցիան, առավելագույն տանելի դեղաչափ կիրառելիս

ցուցաբերում է հեպատոտոքսիկություն: Էթանոլային էքստրակտի ջրային ֆրակցիայի առավելագույն տանելի դեղաչափը, որը չի պարունակում ֆուրոլակտոնային թթուներ, չի ցուցաբերում հեպատոտոքսիկ հատկություններ: Սա հիմք է հանդիսանում եզրակացնելու, որ *Teucrium polium*-ի հեպատոտոքսիկությունը պայմանավորված է ֆուրոլակտոնային թթուներով:

20 օրվա ընթացքում էթանոլային էքստրակտի թերապևտիկ դեղաչափի կիրառումից հետո կանանց մոտ ալանին ամինատրանսֆերազ և ասպարտատ ամինատրանսֆերազ ֆերմենտների ցուցանիշները և Դե Ռիտիսի գործակիցը գտնվում էին նորմալի սահմաններում:

The effect of administration of fractions of hydroponic *Teucrium polium* Lamiaceae on the blood biochemical parameters characterizing the functional activity of the liver

**H. M. Galstyan, A. A. Pepanyan, S. S. Dagbashyan, N. B. Chichoyan,
K. V. Simonyan, V. A. Chavushyan**

Bioactive plant compounds exhibit dose-dependent pharmacological or toxicological effects in animals and humans. The chemical composition of *Teucrium polium* (Feltly germander) growing in Armenia was studied in detail. Considering the pharmacological value and scattered populations of Armenian *Teucrium polium*, a biotechnology was developed for its cultivation in open-air hydroponic conditions.

The purpose of our present investigation was: 1) to study blood biochemical parameters in albino rats characterizing the functional activity of liver, a systemic administration of the maximum tolerated dose of ethanol extract of hydroponic *Teucrium polium* and its fractions to detect hepatotoxicity caused by components of plant; 2) to determine the same blood biochemical parameters in female volunteers taking orally for 20 days a therapeutic dose of ethanol extract of *Teucrium polium*.

The results obtained suggest that the ethanol extract as well as the ethyl acetate fraction show hepatotoxicity at the maximum tolerated dose. The maximum tolerated dose of aqueous fraction of ethanol extract without furo lactone acids showed no hepatotoxicity, which is the basis to conclude that hepatotoxicity of *Teucrium polium* is conditioned by furo lactone acids. ALT, AST levels and De Ritis ratio were within the normal range in women after 20- days treatment with therapeutic dose of ethanol extract.

Литература

1. Варданян С. А. Амирдовлат Амасиаци. Ненужное для неучей. М., 1990.

2. Галстян А. М. Исследование химического состава *Teucrium polium* L., *T. orientale* и *Ziziphora clinopodioides* Lam. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 1992.
3. Галстян А. М. Культивирование дубровника беловойлочного в почве и открытой гидропонике. Изв. Аграрного университета Армении, 2010, 1, с. 141-145.
4. Галстян А. М., Оганесян Г. Б., Мнацаканян В. А. и соавт. Строение двух новых дитерпеноидов *Teucrium polium* L. Химия природных соединений, 1992, 5, с. 503-508.
5. Оганесян Г. Б., Галстян А. М., Мнацаканян В. А. и соавт. Фенилпропаноидные гликозиды *Teucrium polium* L. Химия природных соединений, 1991, 5, с. 630-634.
6. Чачоян А. А., Алексанян Р. А., Галстян А. М. и соавт. Исследование биологической активности дубровника беловойлочного (*Teucrium polium* L., Lamiaceae). Растительные ресурсы, 1992, 3, с. 81-85.
7. Bahramikia S., Yazdanparast R. Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). Phytother. Res., 2012;26(11): p.1581-1593.
8. Capasso F., Cerri R., Morrica P., Senatore F. Chemical composition and anti-inflammatory activity of an alcoholic extract of *Teucrium polium* L. Boll. Soc. Ital. Biol., 1983; 59 (11): 1639-1643.
9. Chavushyan V., Simonyan K., Galstyan H. Toxicity studies of *Teucrium polium* Lamiaceae growing in nature and in culture. The Second International Symposium "Biopharma 2010: from science to industry". May 17-20, Armenia, Yerevan, 2010, p.45.
10. Fiorentino A., D'Ambrosio B., Pacifico S., Scognamiglio M., D'Angelo G. et al. Structure elucidation and hepatotoxicity evaluation against Hep G2 human cells of neo-clerodane diterpenes from *Teucrium polium* L. Phytochemistry, 2011,72: p. 2037- 2044.
11. Galstyan H. M. Soilness cultivation and application perspectives of Germander in medicine. Vestnik KazNMU, 2012, p. 303-306.
12. Galstyan H. M. Standardization of *Teucrium polium* L. by natural phytoestrogens-phenylpropanoid glycosids and flavonoids. NAMJ, 2014, 8(2), p. 53-58.
13. Galstyan H. M., Chavushyan V. A., Simonyan K. V. Phytochemical and pharmacological properties of wild and cultural Germander (*Teucrium polium* L.) and prospects of application in conditions of ovariectomy. Материалы Международной конференции Горисского Университета, Горис, июнь 2011, с. 200-204.
14. Gopal D.V., Rosen H. R. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Postgrad. Med. (February 2000), 107 (2): 100-2, 105-9, 113-114.
15. Nosrati N., Aghazadeh S., Yazdanparast R. Effects of *Teucrium polium* on Insulin Resistance in Nonalcoholic Steatohepatitis. J.Acupunct. Meridian Stud., 2010 Jun;3(2):104-110.
16. Siddiqi A.I., Siddiqeh M., Mehmood A., Siddiqui A.M. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio reversal and prolonged prothrombin time: a specific indicator of hepatic cirrhosis. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad., 2007, 19 (3).

УДК 577.1+616.379-008.64+615.27

LVV-hemorphin-3 affects secretion and plasma concentrations of insulin and glucagon in streptozotocin-induced diabetic rats

F.P. Sarukhanyan, O.V. Hunanyan, N.H. Barkhudaryan

*H. Buniatian Institute of Biochemistry NAS RA
5/1 P. Sevag str., 0014, Yerevan, Armenia*

Keywords: hemorphin, diabetes, insulin, glucagon

The prevalence of diabetes mellitus is increasing dramatically throughout the world. Numerous efforts are continually being made to study diabetes and diabetes-related complications, to test new drugs and to develop new strategies in preventing and treating diabetes.

In our previous studies we have shown that intraperitoneal (ip) injection of LVV-hemorphin-3 (LVV-H3) into streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats causes a statistically significant decrease in plasma glucose concentration in dose-dependent manner [4]. LVV-H3, also known as myelopeptide-2, is a member of hemorphins family, the endogenous non-classical opioid peptides derived from hemoglobin (for review see Ref.20). Parallel to plasma glucose-lowering effect, LVV-H3 induces an increase in plasma β -endorphin-like immunoreactivity [4]. It is necessary to emphasize that metformin, which was successfully used in clinical treatment of type 2 diabetes, also decreased the plasma glucose of STZ-induced diabetic rats with a parallel increase of plasma β -endorphin-like immunoreactivity [5].

Furthermore, we have established that Ca^{2+} /CaM-dependent serine/threonine protein phosphatase calcineurin signaling pathway and μ -opioid receptors (MOR) are involved in the molecular mechanisms of anti-diabetic effect of LVV-H3 [4]. We have also shown that LVV-H3 is able to recover increased calcineurin activity and neuro-immune-endocrine changes in STZ-induced diabetic rats [21]. Calcineurin controls gene expression of several cytokines, including IL-2 and tumor necrosis factor α (TNF α), and other regulatory proteins via dephosphorylation and nuclear translocation of NFATc (nuclear factor of activated T cell) family members [11]. The involvement of cytokines, such as IL-2 and TNF α , in insulin signaling was also reported [7].

It should be emphasized that calcineurin/NFAT signaling pathway was shown to be involved in regulation of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) genes expression [3, 16], and modulation of insulin receptor (IR)

function. In addition, insulin receptor substrate-1 (IRS-1) is considered as direct substrate for calcineurin in vivo [11]. Very recently it has been reported that specific glucose-induced increase in IRS-2 expression in primary islet β -cells is also mediated by activation of calcineurin/NFAT pathway [8]. Thus, calcineurin interacts with all components of insulin system (insulin, IR, IGF-1, IRS-1, IRS-2) both at transcriptional level and posttranslational modification.

Another key hormone in the regulation of glucose homeostasis – glucagon acts as a counter-regulatory hormone to insulin by promoting hepatic glucose output. In diabetes, while insulin secretion or action is insufficient, the production and secretion of glucagon are excessive, contributing to the development of diabetic hyperglycemia [24]. On the basis of the concept that glucose metabolism and homeostasis are dually controlled by the pancreatic insulin and glucagon, rather than insulin alone, the pharmaceutical industry has attempted to develop potent and selective glucagon receptor antagonists. The glucagon receptor antagonists THG [14] and des-His1-[Glu9] glucagon amide [23] were reported to inhibit glucagon-induced hyperglycemia or lowered blood glucose in STZ-induced diabetic rats. A unique class of new anti-diabetic drugs, DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV) inhibitors, was shown to exhibit both insulin-promoting and glucagon suppressing effects [1, 17]. It should be noted that hemorphins are inhibitors of DPP-IV as well [6].

Though the plasma glucose-lowering effect of LVV-H3 was reported [4], however, till now it is not clear if hemorphins may affect insulin and glucagon secretion and plasma concentrations of these hormones in diabetes. Therefore, in the frame of this study we have determined the changes in secretion of insulin and glucagon in pancreatic islets and revealed the changes in plasma concentrations of these hormones in STZ-induced diabetic rats, received ip administration of hemorphin.

Materials and Methods

In the experiments male rats (Wistar line) were used, weighing 180-200g. Rats provided by UNESCO Chair-Life Science International Postgraduate Educational Center (LSIPEC, Yerevan, Armenia), were caged in groups of 5 with food and water given ad libitum. Animals were kept at 22°C on a 12 h light-dark cycle. Diabetes was induced by single ip injection of 60 mg/kg body weight streptozotocin (STZ) (Sigma-Aldrich Inc., USA) made in fresh 0.1 M citrate buffer, pH 4.5. The rats in control group (n=5) received ip injection of an equivalent volume (0.5 ml) of 0.9% w/v saline. Glucose concentration in the blood, obtained from the tail vein of fasted rats under the light halothane anaesthesia, was measured using the GlucoPlus glucometer (GlucoPlus Inc., Canada). Animals were considered diabetic if they had blood glucose concentrations >20 mmol/l in addition to polyuria and other diabetic features. Two weeks after treatment with STZ, rats were randomly divided into 3 groups:

1/ diabetic untreated group received ip saline injection (n=5); 2/ LVV-H3-treated diabetic group, which received a single ip injection of 1mg/kg synthetic LVV-H3 (ApexBio Inc., USA) dissolved in saline (n=7); 3/ LVV-H3-treated diabetic group, which received daily a single ip injection of 1mg/kg LVV-H3 during 5 days (n=7).

Rats in the 2-nd group were decapitated under the deep halothane anaesthesia 1h after hemorphin injection, since in previous studies we have demonstrated that LVV-H3 at the doses 1 mg/kg exhibit maximal blood glucose-lowering effect 1h after administration [1]. Rats in the third group were decapitated 5 days after hemorphin treatment. The trunk blood was collected immediately into sodium citrate (3.2%)-coated vacutainer tubes. Blood samples were centrifugated at 1500 rpm for 10 min, plasma was separated into aliquots and stored at -70°C for further investigations by the ELISA.

Isolation of pancreatic islets. Pancreatic islets were isolated by the method of Lacy and Kostianovsky [15] with slight modifications. After decapitation of the rats, pancreases were removed rapidly by collagenase digestion. Collagenase (CLS IV, Biochrom GmbH, Germany) was dissolved ($1,000 \text{ U ml}^{-1}$) in $1\times$ HBSS (Hank's balanced salt solution, 8 ml for each rat). After an incision was made around the upper abdomen to expose the liver and intestines, 4 ml of collagenase solution was slowly injected into the common bile duct to distend the pancreas. The pancreas was removed and placed in a 50 ml tube containing 4 ml of collagenase solution and incubated in a water bath at 37.5 °C for 15 min. After incubation, the tube was shaken by hand to disrupt the pancreas until the suspension turned homogeneous, and the digestion was terminated by putting the tube on ice and adding 25 ml of $1\times$ HBSS, containing 1 mM CaCl_2 . The supernatant was discarded after centrifugation at 290g for 30 sec. at 4 °C. This step was repeated once more, after which the resulting pellet was resuspended with 15 ml of Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) containing 10 mM HEPES, 0.1% BSA and 1 mM glucose. After 30 min preincubation in this medium at 37°C, glucose-induced insulin and glucagon static secretion procedures were followed.

Insulin and glucagon secretion from pancreatic islets. In vitro studies were performed to compare the hormone-secretory response of pancreatic islets isolated from non-diabetic, diabetic and hemorphin-treated diabetic rats. The isolated islets were counted under light microscope and 10 islets were placed in 1 ml Krebs-Ringer bicarbonate buffer (pH 7.4) containing 10 mM HEPES, 0.1% BSA and low (7 mM) or high (20 mM) glucose solutions, respectively. 1 h after incubation at 37°C, the islets were sedimented and the conditioned medium was collected and frozen at -70°C for insulin and glucagon measurements by ELISA.

Determinations of insulin and glucagon. The released insulin and glucagon amounts in the pancreatic islets, as well as, the concentrations of insulin and glucagon in the plasma were determined by ELISA method, using

High sensitive rat Insulin ELISA kit (Biorbyt Ltd., UK) and Glucagon EIA kit (Biorbyt Ltd., UK). Measurements were made according to the manufacturer's instructions. The optical density was measured at the wavelength of 450 nm using LABLine-022 microplate reader (LABLINE Diagnostics, Austria).

Statistical analysis. Data were analyzed statistically by one-way ANOVA using GraphPad Prism 4 software. Statistical significance – $p < 0.05$. All data were expressed as means $\pm$ SEM.

Results and Discussion

It is well known that under normal conditions, insulin and glucagon operate in concert to maintain the glucose level within a narrow physiological range. In diabetes, however, while insulin secretion or action is insufficient, the production and secretion of glucagon are excessive, contributing to the development of diabetic hyperglycemia [2, 13, 24]. Similarly, the results obtained in our studies have demonstrated that STZ-induced diabetes in rats results in a significant decrease of plasma insulin (1.76 fold) and significant increase of plasma glucagon (1.9 fold) compared with plasma hormone concentrations of saline-treated healthy control rats (Fig. 1).

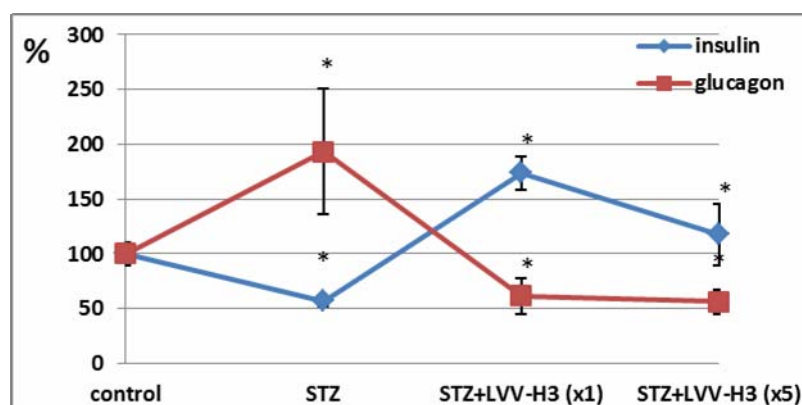


Fig. 1. Plasma insulin and glucagon levels in control, diabetic (STZ) and hemorphin treated diabetic rats. Insulin and glucagon levels were measured 1h after a single hemorphin ip injection and after ip injections during 5 consecutive days. Values represent means $\pm$ SEM. * - means differ statistically ($p < 0.05$) between control and diabetic rats and treated and non-treated diabetic rats.

Plasma insulin was found to be increased by 3 times in diabetic rats 1h after a single LVV-hemorphin-3 (1 mg/kg) ip injection, whereas plasma glucagon was decreased by 3.1 times in these rats, compared with non-treated diabetic rats (Fig. 1). So far as we had demonstrated that LVV-H3 at the doses 1 mg/kg exhibit maximal blood glucose-lowering effect 1h after injection [4], the plasma hormones concentrations were measured also 1h after hemorphin

administration. Similarly, in this study 1h after hemorphin injection blood glucose in diabetic rats was significantly decreased from 29.3 ± 1.5 mmol/l to 19.4 ± 0.9 mmol/l. We observed the same picture also in case of LVV-H3 (1 mg/kg) ip injections during 5 consecutive days: plasma insulin was significantly increased by 2.7 times and plasma glucagon was significantly decreased by 3.4 times (Fig.1). The blood glucose was also decreased (20.03 ± 1.3 mmol/l) compared with non-treated diabetic rats (29.28 ± 1.09 mmol/l).

The glucose-induced insulin and glucagon static secretion procedures were performed to investigate the hormones secretion in pancreatic islets of diabetic rats under hemorphin treatment. Exposure of pancreatic islets isolated from control and diabetic rats to low (7 mM) and high (20 mM) glucose conditions induced concentration-dependent changes in insulin secretion compared to basal secretion measured in the presence of 1 mM glucose (Fig. 2). These results indicate that pancreatic islets isolated from both groups of animals were metabolically active and effectively responded to stimulation by glucose. Although basal insulin output, measured at 1 mM glucose, did not differ significantly, insulin secretion induced by 7 mM glucose diminished by 2.3 times in islets of diabetic rats compared to control islets (Fig. 2). Similarly, the insulin-secretory response to 20 mM glucose was significantly impaired in islets of diabetic animals, since these islets released by 4.7 times less insulin than those of the control rats (Fig. 2). It was expected, since in vitro studies demonstrated that glucose-induced insulin secretion is diminished especially at higher concentrations of the sugar [18-19]. Contrary to that, a significant increase in glucagon secretion was observed in islets of diabetic rats, induced by 7 mM and 20 mM glucose (1.25 fold and 4 fold, respectively), in comparison with control rats (Fig. 3b).

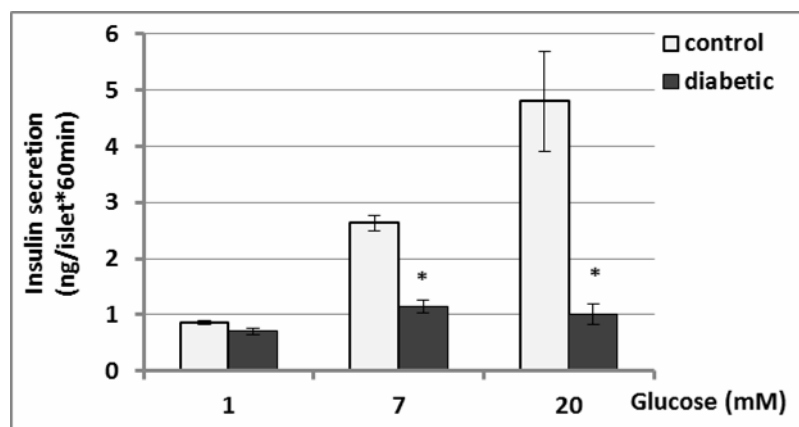


Fig. 2. Insulin secretion from pancreatic islets of control (white bars) and diabetic (black bars) rats induced 1h after incubation in 1 mM, 7 mM and 20 mM glucose conditions. Values represent means $\pm$ SEM. * - means differ statistically ($p < 0.05$) between control and diabetic rats.

It was demonstrated that after a single hemorphin injection to diabetic rats the islet insulin secretion induced by 7 mM glucose was significantly increased by 71.5% compared with non-treated diabetic rats (Fig. 3a), whereas elevated glucagon secretion in diabetic islets was completely abolished (Fig. 3b). Similarly, in these islets insulin secretion induced by 20 mM glucose was significantly increased by 45.6% (Fig. 3a) compared with non-treated diabetic rats, and glucagon secretion was significantly decreased by 25.5% (Fig. 3b). We found that long-term hemorphin treatment (5 consecutive days) caused moderate, but statistically significant changes in islet insulin and glucagon secretions. In these islets insulin secretion induced by 7 mM glucose was increased by 14% (Fig. 3a) and glucagon secretion was decreased by 16.2% (Fig. 3b) compared to non-treated diabetic rats. In 20 mM glucose condition insulin secretion was enhanced by 20.5% (Fig. 3a) and glucagon secretion was reduced by 42.7% (Fig. 3b) compared to non-treated diabetic animals.

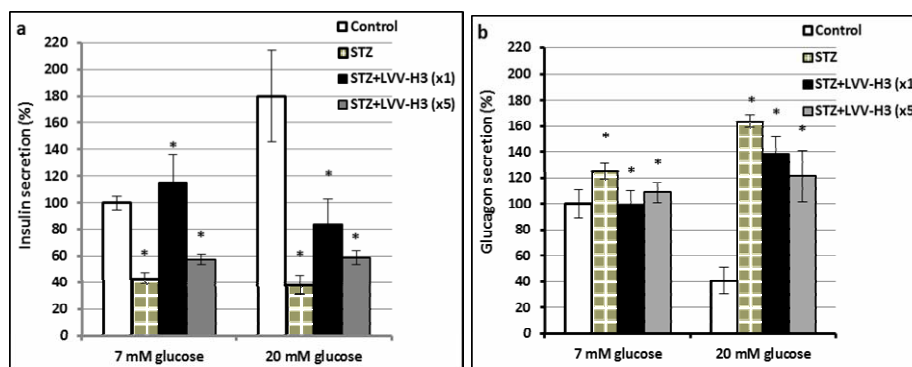


Fig. 3. a. Insulin secretion induced by glucose from pancreatic islets of control, diabetic and hemorphin-treated diabetic rats (single, ip injection – black bars and ip injections during 5 consecutive days – grey bars). **b.** Glucagon secretion induced by glucose from pancreatic islets of control, diabetic and hemorphin-treated diabetic rats (single ip injection – black bars and ip injections during 5 consecutive days – grey bars). Values represent means $\pm$ SEM. * – means differ statistically ($p < 0.05$) between control and diabetic rats and treated and non-treated diabetic rats.

Thus, as one can see, STZ-induced diabetes in rats significantly reduced plasma insulin concentration and its release from pancreatic islets due to β -cell destruction. Contrary to insulin, plasma glucagon concentration and its secretion from pancreatic islets is increased significantly in STZ-induced diabetic rats. These results correlate with other publications [13, 24].

We have found out that hemorphin regulates insulin and glucagon release in pancreatic islets as well as these hormones levels in plasma. The effect of LVV-H3 in all cases has been more pronounced 1h after injection, than after 5 consecutive days administration. Perhaps, this is a fast reaction of the organism to the hemorphin administration, and after 5 consecutive injections the effect of hemorphin reaches the plateau.

In our previous studies we have shown that LVV-H3 induces an increase in plasma β -endorphin-like immunoreactivity and recovers increased calcineurin activity in STZ-induced diabetic rats [4]. It should be noted that β -endorphin regulates the release of insulin and glucagon from pancreatic islets [9]. It has also been reported that β -endorphin increases insulin secretion by activation of opioid receptors located on β -cells of the pancreas [10]. Moreover, exogenous β -endorphin induced significant increase in circulating insulin in healthy individuals as well as in diabetic patients [10]. Calcineurin was shown to be a regulator of β -cells proliferation, mass and survival in part through the regulation of IRS-2 [8,12]. The functional link between glucagon and calcineurin in induction of gluconeogenic program was reported [25]. Taking into account all above mentioned, it seems very likely that LVV-H3 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets and modulates these hormones concentrations in plasma of diabetic rats by release of β -endorphin into circulation and by regulation of calcineurin activity.

The current study is the first to determine hemorphin-induced changes in insulin and glucagon secretion in isolated islets from diabetic animals. Interestingly, β -casomorphin-7, a member of the other endogenous non-classical opioid peptides family derived from β -casein, was reported to reduce blood glucose and glucagon levels, and increase insulin level in STZ-induced diabetic rats as well [26].

The data obtained in this study provide new evidence about antidiabetic nature of hemorphin and expand our knowledge concerning the role of hemorphins as members of endogenous protective system of the organism that recover the homeostatic disturbance in pathophysiology of diabetes.

Acknowledgment: This work was made possible by a research grant (Biochem-3568) from the Armenian National Science and Education Fund (ANSEF) based in New York, USA.

Поступила 07.09.15

LVV-հեմորֆին-3-ը ազդում է ինսուլինի և գլյուկագոնի սեկրեցիայի և պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի վրա ստրեպտոզոտոցինով խթանված դիաբետիկ առնետների մոտ

Ֆ.Պ. Սարուխանյան, Օ.Վ. Հունանյան, Ն.Հ. Բարխուդարյան

Ավելի վաղ մենք հայտնաբերել ենք LVV-հեմորֆին-3-ի (LVV-H3) գլյուկոզ նվազեցնող ազդեցությունը ստրեպտոզոտոցինով (STZ) խթանված դիաբետիկ առնետների պլազմայում, սակայն, պարզ չէ, թե արդյոք LVV-H3-ը կարող է ազդել պլազմայում ինսուլինի և գլյուկագոնի մակարդակների վրա: Այս աշխատանքում ELISA մեթոդով

ուսումնասիրվել են հեմորֆինի (1 մգ/կգ) ներորովայնային ներարկումներ ստացած STZ-ով խթանված դիաբետիկ առնետների ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներից ինսուլինի և գլյուկագոնի սեկրեցիայի և պլազմայում դրանց կոնցենտրացիաների փոփոխությունները: Արդյունքները ցույց են տվել, որ առողջ առնետների համեմատ ինսուլինի կոնցենտրացիան STZ-ով խթանված դիաբետիկ առնետների պլազմայում զգալիորեն նվազում է (1.76 անգամ), իսկ գլյուկագոնի կոնցենտրացիան՝ աճում (1.9 անգամ): Նմանապես խանգարվում է նաև դիաբետիկ առնետների ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներից այդ հորմոնների սեկրեցիան: LVV-H3-ի մեկանգամյա ներարկումից հետո դիաբետիկ առնետների պլազմայում ինսուլինի մակարդակը աճում է 3 անգամ, իսկ գլյուկագոնի մակարդակը՝ նվազում 3.1 անգամ: Հեմորֆինը կարգավորում է նաև այս հորմոնների սեկրեցիան ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներից:

Ուսումնասիրվել է նաև LVV-H3-ի ազդեցությունը նույն ցուցանիշների վրա 5-օրյա ներարկումների արդյունքում: Այս դեպքում ևս հեմորֆինը կարգավորում է դիաբետիկ առնետների պլազմայում ինսուլինի և գլյուկագոնի մակարդակները, ինչպես նաև դրանց սեկրեցիան: Այսպիսով, մենք պարզել ենք, որ LVV-H3-ը, ազդելով ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներից ինսուլինի և գլյուկագոնի սեկրեցիայի վրա, կարգավորում է դրանց մակարդակները պլազմայում՝ այդպիսով դրսևորելով գլյուկոզ նվազեցնող ազդեցություն դիաբետիկ առնետների մոտ:

Աշխատանքում ստացված տվյալները LVV-H3-ի հակաշաքարախիտային հատկության նոր ապացույցներ են ներկայացնում և ընդլայնում են մեր գիտելիքները հեմորֆինների դերի մասին, որպես օրգանիզմի էնդոգեն պաշտպանական համակարգի անդամների, որոնք վերականգնում են շաքարախտի պաթոֆիզիոլոգիայում խաթարված հոմեոստազը:

LVV-геморфин-3 влияет на секрецию и концентрацию инсулина и глюкагона в плазме у стрептозотоксин-индуцированных диабетических крыс

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

Ранее нами был выявлен глюкозопонижающий эффект LVV-геморфина-3 (LVV-H3) в плазме у стрептозотоксин (STZ)-индуцированных диабетических крыс, однако, не было ясно, может ли LVV-H3 повлиять на уровни инсулина и глюкагона в плазме. В данной работе ELISA методом

были изучены изменения секреции инсулина и глюкагона в панкреатических островках и их концентрации в плазме у STZ-индуцированных диабетических крыс, получивших внутривбрюшинные инъекции геморфина (1 мг/кг). Полученные результаты показали, что концентрация инсулина в плазме STZ-индуцированных диабетических крыс значительно снижается (в 1,76 раза), а концентрация глюкагона увеличивается (в 1,9 раза) по сравнению со здоровыми крысами. Подобным образом нарушается также секреция этих гормонов из панкреатических островков диабетических крыс. После однократной инъекции LVV-H3 уровень инсулина в плазме диабетических крыс увеличивается в 3 раза, а уровень глюкагона снижается в 3,1 раза. Геморфин также регулирует секрецию этих гормонов в панкреатических островках диабетических крыс. Было изучено воздействие LVV-H3 на те же показатели в результате однократных инъекций в течение 5 дней. В этом случае геморфин также регулирует уровни инсулина и глюкагона в плазме и модулирует их секрецию в панкреатических островках диабетических крыс. Таким образом, мы выяснили, что LVV-H3 проявляет глюкозопонижающий эффект, модулируя секрецию инсулина и глюкагона в панкреатических островках и тем самым регулируя уровни инсулина и глюкагона в плазме диабетических крыс.

Данные, полученные в этом исследовании, выявляют новые доказательства антидиабетического свойства LVV-H3 и расширяют наши знания о роли геморфинов как членов эндогенной защитной системы организма, который восстанавливает нарушенный гомеостаз при патофизиологии диабета.

References

1. Ahren B., Landin-Olsson M., Jansson P.A. et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J. Clin., Endocrinol., Metab.*, 2004, v. 89, p. 2078–84.
2. Akbarzadeh A., Norouzzian D., Mehrabi M.R. et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2007, 22 (2), p. 60-64.
3. Alfieri C.M., Evans-Anderson H.J., Yutzev K.E. Developmental regulation of the mouse IGF-I exon 1 promoter region by calcineurin activation of NFAT in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007, v. 292, p. C1887-C1894.
4. Barkhudaryan N., Sarukhanyan F., Kellermann J., Lottspeich F. Calcineurin and μ -opioid receptors are involved in the molecular mechanisms of anti-diabetic effect of LVVYPW. *Medical Science of Armenia*, 2011, т. LI, 3, p. 33-42.
5. Cheng J-T., Huang C.-C., Liu IM., Tzeng T.F., Chang C.J. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 2006, v. 55, p. 819-825.
6. Cohen M., Fruitier-Arnaudin I., Piot J.M. Hemorphins: substrates and/or inhibitors of dipeptidyl peptidase IV: Hemorphins N-terminus sequence influence on the interaction between hemorphins and DPPIV. *Biochimie*, 2004, v. 86, p. 31–37.
7. Csehi S-B., Mathieu S., Seifert U. et al. Tumor necrosis factor (TNF) interferes with insulin signaling through the p55 TNF receptor death domain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, v. 329, p. 397-405.

8. *Demozay D., Tsunekawa S., Briaud I., Shah R., Rhodes C.J.* Specific Glucose-Induced Control of Insulin Receptor Substrate-2 Expression Is Mediated via Ca^{2+} -Dependent Calcineurin/NFAT Signaling in Primary Pancreatic Islet β -Cells. *Diabetes*, 2011, v. 60, p. 2892–2902.
9. *Eigler N., Sacca L., Sherwin R.S.* Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog. A model of stress-induced hyperglycemia. *J. Clin. Invest.*, 1979, v. 63, p. 114–123.
10. *Giugliano D.D., Cozzolino D., Salvatore T., Ceriello A., Torella R.* Dual effect of beta-endorphin on insulin secretion in man. *Horm. Metab. Res.*, 1987, v. 19, p. 502–503.
11. *Hallak H., Ramadan B., Rubin R.* Tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) by oxidant stress in cerebellar granule neurons: modulation by N-methyl-D-aspartate through calcineurin activity. *Journal of Neurochemistry*, 2001, v. 77, p. 63–70.
12. *Heit J.J., Apelqvist A.A., Gu X., Winslow M.M., Nelson J.R., Kim S.K.* Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic β -cell growth and function. *Nature Letters*, 2006, v. 443, p. 345–349.
13. *Huang Y.C., Rupnik M. S., Karimian N. et al.* In Situ Electrophysiological Examination of Pancreatic α Cells in the Streptozotocin-Induced Diabetes Model, Revealing the Cellular Basis of Glucagon Hypersecretion. *Diabetes*, 2013, 62(2), p. 519–530.
14. *Johnson D.G., Goebel C.U., Hruby V.J., Bregman M.D., Trivedi D.* Hyperglycemia of diabetic rats decreased by a glucagon receptor antagonist. *Science*, 1982, v. 215, p. 1115–1116.
15. *Lacy P. E and Kostianovsky M.* Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes*, 1967, v. 16, p. 335–339.
16. *Lawrence M.C., Bhat H.S., Watterson J.M., Easom R.A.* Regulation of insulin gene transcription by a Ca^{2+} -responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. *Mol. Endocrinol.*, 2001, v. 15, p. 1758–1767.
17. *Mari A., Sallaz W.M., He Y.L. et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed β -cell function in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, v. 90, p. 4888–4894.
18. *Masiello P.* Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic β -cell mass. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2006, 38, p. 873–893.
19. *Novelli M., Fabregat M.E., Fernandez-Alvarez J., Gomis R., Masiello P.* Metabolic and functional studies on isolated islets in a new rat model of type 2 diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, 175, p. 57–66.
20. *Nyberg F., Sanderson K., Glamsta E.L.* The hemorphins: a new class of opioid peptides derived from the blood protein haemoglobin. *Biopolymers*, 1997, v. 43, p. 147–156.
21. *Sarukhanyan F.P., Barkhudaryan N.H.* The regulatory influence of LVVYPW on immune-neuro-endocrine changes in streptozotocin-induced diabetes. *Medical Science of Armenia*, 2011, v. LI, 2, p. 63–71.
22. *Serfling E., Berberich-Siebelt F., Chuvpilo S. et al.* The role of NF-AT transcription factors in T cell activation and differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, v. 1498, p. 1–18.
23. *Unson C.G., Gurzenda E.M., Merrifield R.B.* Biological activities of des-His1[Glu9]glucagon amide, a glucagon antagonist. *Peptides*, 1989, v. 10, p. 1171–1177.
24. *Wang Q., Liang X., Wang S.* Intra-islet glucagon secretion and action in the regulation of glucose homeostasis. *Front. Physio.*, 2013, 3:485.doi: 10.3389/fphys.2012.00485.
25. *Wang Y., Li G., Goode J., Paz J.C. et al.* InsP3 Receptor Regulates Hepatic Gluconeogenesis in Fasting and Diabetes. *Nature*, 2012, v. 485(7396), p. 128–132.
26. *Yin H., Miao J., Zhang Y.* Protective effect of β -casomorphin-7 on type 1 diabetes rats induced with streptozotocin. *Peptides*, 2010, 31, p. 1725–1729.

УДК 577.112.384 + 616.37-008.64

**Влияние ГАМК-генерирующих факторов на
содержание нейроактивных аминокислот
в органах крыс при экспериментальном
стрептозотоциновом диабете**

**Р. Г. Камалян, А.А. Арутюнян, Н.Х. Хачатрян,
А. Г. Варданян, С.Г. Тароян**

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

Ключевые слова: ГАМК, глутамин, стрептозотоциновый диабет, этаноламин-О-сульфат

Аминокислоты семейства глутамина играют центральную роль в обеспечении пластических, энергетических и медиаторных функций мозга. Компартиментализация обмена этих аминокислот в нервной системе позволяет динамично синхронизировать их метаболические и транмиттерные функции и обеспечивать участие почти во всех пластических, энергетических, информационных и когнитивных функциях мозга как в норме, так и патологических состояниях [8, 20, 24, 27]. Вышеуказанные свойства позволили использовать нейроактивные аминокислоты, а также их агонисты и антагонисты в коррекции морфофункциональных нарушений деятельности центральной нервной системы [11, 33]. Известно, что основным источником глутамата и ГАМК в мозге является глутамин, который, в отличие от глутамата, не эксцитотоксичен и в этом плане его предпочтительнее использовать в качестве источника ГАМК, который, по нашим данным, может образоваться и в обход глутамата [21, 22]. Хорошо известно, что углеродная метка глутамина гораздо более эффективно включается в молекулу ГАМК, чем таковая глутамата [9, 10]. В связи с этим целесообразно использовать его вместе с нетоксичными или малотоксичными ингибиторами ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) для генерации ГАМК. ГАМК и ферментные системы ее генерации и утилизации функционируют не только в мозге, но и в периферических органах, особенно в иммунных клетках, энтероцитах и клетках поджелудочной железы, где она сосредоточена, в основном, в β -клетках [5, 18, 19, 30]. Особый интерес среди аутоантигенов поджелудочной железы, индуцирующих иммунную атаку, приводящую к гибели β -клеток, вызывает локализованная в β -клетках глутаматдекарбоксилаза [7]. Определение антител к ферменту используется в качестве

раннего скринингового теста риска развития диабета I типа [7, 23]. Хорошо известно о том, что предшественник ГАМК – глутамин является необходимым фактором пролиферации и энергетического гомеостаза клеток иммунной системы [28, 29], что в определенной степени может опосредоваться и через ГАМК. Причастность ГАМК к ингибированию аутоиммунитета [37, 40] и способность стимулировать синтез и секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса [13, 36] предполагают потенциальную эффективность этого ингибиторного трансммиттера и факторов его генерации при диабете.

Вышесказанное подвигло нас изучить содержание аминокислот семейства глутамина в органах крыс, в частности поджелудочной железе, а также глюкозы крови в норме и при экспериментальном стрептозототиновом диабете в условиях генерации ГАМК. В опытах *in vitro* на культуре β -клеток была исследована также интенсивность флюоресценции инсулина под действием аминокислот, этаноламина и этаноламин-О-сульфата (ЭОС).

Материал и методы

Исследования были проведены на белых крысах массой 180-200г, содержащихся на обычном рационе в условиях вивария Института биохимии НАН РА. Животные были разделены на 4 группы по 5 в каждой: I группа (контрольная) получала внутривбрюшинно 0.5мл физиологического раствора, II – 40мг/кг глутамина, III – 500мг/кг ЭОС, IV – оба препарата вместе. Через 3 дня животных забивали под легким эфирным наркозом, удаляли мозг и печень, в которых определяли аминокислоты семейства глутамина. Экстракцию аминокислот осуществляли 6% HClO_4 . Разделение аминокислот в перхлоратных экстрактах осуществляли методом высоковольтного электрофореза в пиридин-ацетатном буфере, pH 3.9, аминокислоты определяли нингидриновым методом по калибровочным графикам, построенным с использованием стандартных аминокислот фирмы Sigma Chemical Company (USA) [2]. Глутамин определяли в электрофоретической фракции нейтральных аминокислот по амидному азоту с использованием микродиффузионного метода [4]. Глюкозу крови определяли с помощью глюкометра Accu-Chek (Германия).

В отдельной серии опытов исследовали влияние предварительного внутривбрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот в органах крыс (мозг, печень, панкреас), подвергнутых токсическому влиянию химического диабетогена стрептозототина (60мг/кг массы). Крысы были разделены на 2 группы, первой – 3 дня вводили физраствор, второй – смесь ЭОС с глутамином. На 4-й день всем животным вводили внутривбрюшинно стрептозототин и через 5 дней забивали. В мозге, печени и поджелудочной железе определяли аминокислоты. В отдельных

опытах исследовали содержание аминокислот в поджелудочной железе овец.

Первичная культура панкреатических β -клеток. Для изоляции первичных β -клеток взрослые мыши были умерщвлены путем декапитации. Мышам через желчный проток вводили коллагеназу (1 мг/мл, Sigma-Aldrich), растворенную в солевом буферном растворе Хенкса, содержащем 10мМ Hepes, 10 Е/мл пенициллина и 0.05 мг/мл стрептомицина. Панкреас был удален и переваривался в течение 10 - 15 мин при 37°C. Затем для завершения переваривания в раствор добавляли 10 мл HBSS. Островки получали 3-кратным центрифугированием при 500 об/мин, каждый раз промывая осадок 5-10 мл HBSS. Отсортированные вручную изолированные островки обрабатывали трипсином (0.1% трипсин, 10 мин) в отдельной камере и культивировали в течение 72ч в среде RPMI 1640 (Sigma-Aldrich), обогащенной 10% фетальной бычьей сывороткой, 2мМ L-глутамином (Sigma-Aldrich), 100 IU/мл пенициллином G и 0.1мг/мл стрептомицином (Sigma-Aldrich) в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха при 37°C [34].

Иммунофлюоресцентный анализ. Анализ функциональной активности (иммунофлюоресценция инсулина) был использован для определения доли инсулинпродуцирующих клеток. β -клетки фиксировали на предметном стекле этанолом (96%), затем инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре с первичными антителами против инсулина крыс-антитела, полученные от морских свинок (Dako). Далее препарат обрабатывали вторичными ФИТЦ-мечеными козьими антителами против IgG морских свинок. В качестве контроля служили препараты, окрашенные только вторичными антителами. Микроскопия проводилась с применением флуоресцентного микроскопа BM-800 (Воесо, Германия) и цифровой камеры Canon PC1200.

Статистика. Результаты подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программ Graph Pad Prism software. В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В предварительных экспериментах нами было определено содержание нейроактивных аминокислот в поджелудочной железе крыс и овец. Как видно из табл.1, содержание аминокислот в тканях поджелудочной железы крысы и овцы примерно одинаково, и этот орган отличается заметными количествами таких нейроактивных аминокислот, как аспартат, глутамат, ГАМК, а также их предшественник глутамин. Овцы несколько превосходят крыс по содержанию дикарбоновых аминокислот, однако достоверные различия регистрируются лишь для ГАМК и аспартата. Концентрации аминокислот в панкреасе сравнимы с таковыми в мозге. Уро-

вень ГАМК в этом органе, где он причастен к синтезу и секреции инсулина островковыми β -клетками, если учесть, что ГАМК представлен в основном в β -клетках островков Лангерганса, которые составляют всего лишь один процент железы, то для последних, несомненно, характерны более высокие концентрации ГАМК, чем для мозга. Показано, что глюкоза подавляет секрецию ГАМК β -клетками путем усиления ГАМК-шунта в них [39].

В панкреасе обнаруживаются также заметные количества этаноламина, который, как и ГАМК, способствует транспорту глюкозы через биологические мембраны [3].

Таблица 1

Содержание аминокислот в поджелудочной железе крыс и овец

Аминокислоты, мкмоль/г	Крысы	Овцы
ГК	4.1 ± 0.03	$4.7 \pm 0.05^*$
ГАМК	0.98 ± 0.06	$1.05 \pm 0.05\#$
ГН	4.6 ± 0.2	$4.95 \pm 0.2\#$
АК	1.3 ± 0.15	$2.55 \pm 0.15^*$
ЭА	0.68 ± 0.08	$0.88 \pm 0.08\#$

Примечание. Здесь и далее: результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=5$;

$\# p > 0.05$, $* p < 0.05$;

ГК – глутамат, ГН – глутамин, АК – аспартат, ЭА – этаноламин

Аналогичное действие оказывает олеил-этанолмин на стрептозотоциновой модели крыс [12]. Этанолмин не только стабилизирует мембраны, но и проявляет антиоксидантные и противоаллергические свойства [35]. Кроме того, еще давно были показаны возможность ацилирования [6], а также ацетилирования [1] этаноламина и противовоспалительные и противоаллергические свойства ацилпроизводных этаноламина [14, 35]. Следует также отметить, что ЭОС, ингибитор представленной в панкреасе ГАМК-Т [16], возможно, может синтезироваться в печени, где в микросомальной фракции довольно активны ферменты сульфирования моноаминов.

В табл. 2 представлены данные по определению аминокислот в мозге и печени крыс после 3-дневного внутрибрюшинного введения ЭОС, глутамина и их смеси. Как видно из таблицы, содержание аминокислот в мозге крысы возрастает в большей степени при введении ЭОС, предотвращающего утилизацию ГАМК (7.8 против 4.5 мкмоль/г), чем под действием предшественника ГАМК глутамина (6.2 против 4.5 мкмоль/г), что согласуется с большей скоростью утилизации, чем образования ГАМК.

Примечательно, что при совместном введении ЭОС и глутамина эффект препаратов кумулируется, что говорит о целесообразности совместного применения нетоксичных ингибиторов ГАМК-Т и предшественника ГАМК при патологических состояниях, связанных с расстройствами ГАМК-ергических механизмов. Характерно, что при этом уровень нейротоксичных дикарбоновых аминокислот в мозге не изменяется, тогда как концентрация глутамина при введении крысам последнего как в отдельности, так и совместно с ЭОС возрастает. В печени, в сравнении с мозгом, отмечается незначительное, хотя и статистически значимое повышение уровня ГАМК, более выраженное при совместном введении препаратов. Одновременно наблюдается уменьшение концентрации аспартата и этаноламина.

Таблица 2

Влияние внутрибрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот и этаноламина в мозге и печени крыс

Аминокислоты, мкмоль/г	Контроль		ЭОС		Глутамин		ЭОС + глутамин	
	мозг	печень	мозг	печень	мозг	печень	мозг	печень
ГК	8.5 ± 0.9	2.0 ± 0.3	10.2 ± 0.7#	1.8 ± 0.2#	9.3 ± 0.7#	1.7 ± 0.3#	7.9 ± 0.4#	1.7 ± 0.2#
ГАМК	4.5 ± 0.4	0.13 ± 0.02	7.8 ± 0.6*	0.16 ± 0.01*	6.2 ± 0.3*	0.14 ± 0.01#	11 ± 0.5*	0.19 ± 0.02*
ГН	4.5 ± 0.4	3.2 ± 0.26	3.9 ± 0.2#	3.0 ± 0.38#	6.2 ± 0.3*	3.6 ± 0.5#	6.3 ± 0.5*	3.1 ± 0.3#
АК	3.9 ± 0.4	2.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4#	2.3 ± 0.25*	4.2 ± 0.3#	1.4 ± 0.2*	3.6 ± 0.5#	1.5 ± 0.1*
ЭА	-	2.2 ± 0.3	-	2.1 ± 0.17#	-	2.1 ± 0.18#	-	1.3 ± 0.3*

$p > 0.05$, * $p < 0.05$

В отдельной серии экспериментов исследовали сдвиги в содержании аминокислот в мозге, печени и панкреасе крыс после совместного трехдневного внутрибрюшинного введения им ингибитора ГАМК-Т ЭОС и предшественника глутамата и ГАМК глутамина, после чего на четвертый день вводили стрептозотозин. Отдельная группа получала стрептозотозин на фоне трехдневного введения физраствора. Спустя 5 дней после введения стрептозотозина животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли содержание аминокислот в указанных органах.

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что введение стрептозотоцина приводит к достоверному снижению содержания аминокислот в органах крыс. Особенно выражено снижение концентрации ГАМК и дикарбоновых аминокислот в мозге. Достоверно снижается концентрация этих аминокислот также в панкреасе. В печени же наряду со снижением уровня дикарбоновых аминокислот наблюдается увеличение содержания ГАМК. Полученные результаты показывают, что предварительное введение глутамина и ЭОС крысам способствует сохранению концентрации аминокислот, в частности ГАМК, в мозге и панкреасе крыс. Последнее свидетельствует о сохранности большего количества β -клеток в островках, где ГАМК способствует синтезу и секреции инсулина [13, 36]. Правда, имеются данные и по подавлению ГАМК и баклофеном выработки и секреции инсулина β -клетками перфузируемого панкреаса с сохраненной микроциркуляцией [17], что авторы связывают с активацией ГАМК_B рецепторов. Вместе с тем они указывают на зависимость эффектов как от концентраций аминокислоты, так и глюкозы в перфузируемой жидкости.

Таблица 3

Влияние внутрибрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот и этаноламина в органах крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Группа	Аминокислоты	АК	ГК	ГН	ГАМК	ЭА
Контроль	Мозг	3.9 ± 0.4	8.5 ± 0.9	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	2.3 ± 0.4
	Печень	2.9 ± 0.4	2.0 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.13 ± 0.02	2.2 ± 0.3
	Панкреас	1.3 ± 0.1	4.1 ± 0.03	4.6 ± 0.2	0.98 ± 0.06	0.68 ± 0.08
СТ	Мозг	2.2 ± 0.07*	6.5 ± 0.7*	4.0 ± 1.0#	1.7 ± 0.1*	1.45 ± 0.25*
	Печень	2.0 ± 0.18*	1.4 ± 0.3*	2.4 ± 0.36*	0.4 ± 0.07*	1.05 ± 0.06*
	Панкреас	1.2 ± 0.1#	2.1 ± 0.2*	3.1 ± 0.4*	0.7 ± 0.1*	0.63 ± 0.1#
СТ+ЭОС	Мозг	2.6 ± 0.3#	8.0 ± 0.6**	6.5 ± 0.4#	3.2 ± 0.5**	2.3 ± 0.3**
	Печень	2.9 ± 0.2**	1.6 ± 0.25#	3.9 ± 0.3**	0.65 ± 0.1**	1.2 ± 0.2#
	Панкреас	1.4 ± 0.2#	4.6 ± 0.7**	7.1 ± 0.9**	1.2 ± 0.2**	1.1 ± 0.2**

$p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.05$ – различия результатов, оцениваемых при СТ+ЭОС, по сравнению с результатами, полученными при СТ;
СТ – стрептозотцин, СТ+ЭОС (этанолмин-О-сульфат)

Повышение уровня ГАМК в мозге и периферических органах при различных способах введения ЭОС животным показано многими авторами еще в 70-80-х годах [15,16,26]. В мозге нами обнаружен альтернативный путь синтеза ГАМК из глутамина через ГАМК-амид, который активируется при нейроинтоксикации [21,22]. Не исключено наличие этого процесса и в β -клетках поджелудочной железы. Некоторые ингибиторы ГАМК-Т внедрены в клиническую практику лечения нарушений деятельности мозга, связанных с ГАМК-ергическими механизмами [11, 33]. Показано также влияние ЭОС на концентрацию нейроактивных аминокислот в печени и почках [32], но не в поджелудочной железе, где ГАМК влияет как на эндокринную [13, 36], так и экзокринную функцию железы [13, 31].

Хорошо известно участие ГАМК-ергических механизмов в регуляции гомеостаза глюкозы крови. Подавление центральных ГАМК_A рецепторов приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови [25]. Следовательно, в патогенезе диабета важны не только нарушения в ГАМК-ергических механизмах панкреатических островков, но и мозга.

Введение глутамина и ЭОС обеспечивает также более высокий уровень аминокислот в таких органах, как мозг и печень. При этом концентрация глюкозы в крови в сравнении со стрептозотоциновой группой оказывается в 1.65 раза меньше (15.4 ± 1.3 против 25.5 ± 2.2 мМ), хотя и значительно выше, чем у интактных крыс (7.1 ± 0.5 мМ). Возможно, препараты действуют не только на синтез и секрецию инсулина, но и на утилизацию глюкозы. Известно, что и при диабете гомеостаз глюкозы контролируется мозгом [41]. Диабет вызывает структурные и функциональные изменения в мозге, обнаруживаемые при компьютерной томографии и магнитно-резонансных исследованиях [38, 40], затрагивающие как серотонинергические, так и ГАМК-ергические механизмы, которые, скорее всего, и контролируют иммунные ответы при диабете и других аутоиммунных заболеваниях.

В опытах на культуре β -клеток мышей с добавлением отдельных аминокислот в культуральную среду (10мкг/мл) была исследована презентация инсулина на мембране клеток в отсутствие и после добавления стрептозотоцина (10мкг/мл) на фоне добавленных аминокислот.

Как видно из рис. 1, в контрольной пробе отмечается некоторая флюоресценция, обусловленная инсулином. Добавление стрептозотоцина полностью снимает базовую флюоресценцию гормона. Добавление в культуральную среду ГАМК, ЭОС приводит к усилению флюоресценции. В меньшей степени последняя выражена в случае добавления глутамина и слабо выражена при добавлении глутамата, аргинина и этаноламина. Интересно, что степень флюоресценции при добавлении стрептозотоцина на фоне ГАМК и ЭОС почти не меняется, а в случае глутамина даже

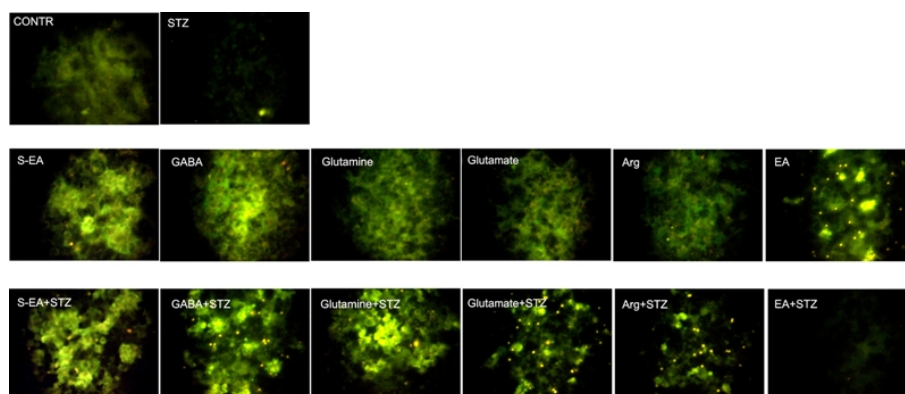


Рис. 1. Флюоресценция инсулина в культуре β -клеток при добавлении стрептозотоцина и аминокислот

повышается. Аргинин и этаноламин не предохраняют β -клетки от токсического действия стрептозотоцина.

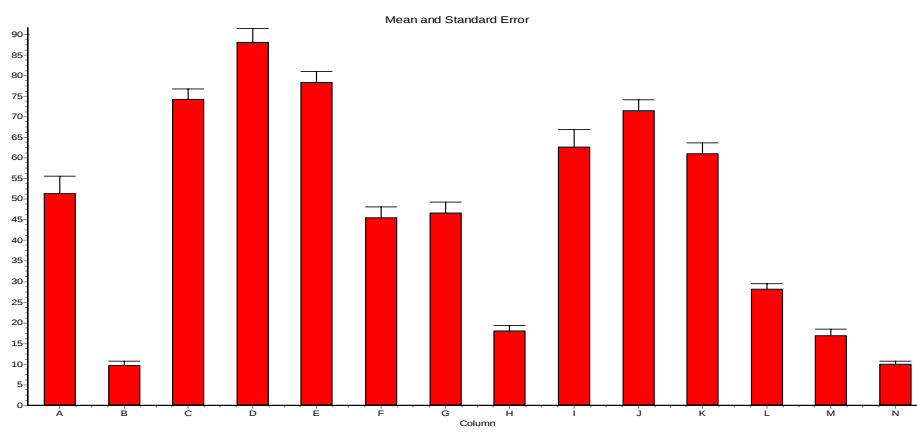


Рис. 2. Влияние стрептозотоцина и аминокислот на степень флюоресценции инсулина в культуре β -клеток: А – контроль, В – стрептозотоцин, С – ГАМК, D – ЭОС, Е – глутамин, F – глутамат, G – аргинин, H – этаноламин, I-N – стрептозотоцин на фоне перечисленных аминокислот в указанной последовательности

На рис. 2 представлено цифровое выражение эффектов аминокислот и стрептозотоцина на флюоресценцию инсулина. Полученные данные *in vitro* и *in vivo* созвучны и свидетельствуют об антидиабетогенной активности ГАМК и ЭОС. Более выраженный эффект ЭОС, чем ГАМК, на содержание инсулина в клеточной культуре мышей, возможно, связан с подавлением им глутаматергической активности.

Таким образом, проведенные нами исследования с очевидностью свидетельствуют об эффективности ГАМК-генерирующих факторов в

защите β -клеток от повреждающего действия диабетогена стрептозотцина.

Поступила 12.08.15

ԳԱԿԹ գեներացնող գործոնների ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակության վրա առնետների ստրեպտոզոտոցինով առաջացված դիաբետի դեպքում

**Ռ.Գ. Քամալյան, Հ.Ա. Հարությունյան, Ն.Խ. Խաչատրյան,
Ա.Գ. Վարդանյան, Ս.Բ. Թառոյան**

Ուսումնասիրվել է ԳԱԿԹ-տրանսամինազի արգելակիչ էթանոլամին-Օ-սուլֆատի (ԷՕՍ) և գլուտամատի ու ԳԱԿԹ-ի նախորդ գլուտամինի անջատ և միասնական ազդեցությունը գլուտամինի ընտանիքի ամինաթթուների խտության վրա առնետի ուղեղում և լյարդում: Հաստատվել է միասնական ազդեցության ավելի բարձր արդյունավետությունը ԳԱԿԹ-ի մակարդակի վրա ուղեղում և լյարդում:

Բացահայտվել է նյութերի միասնական տրման պաշտպանողական ազդեցությունը առնետի օրգաններում ամինաթթուների խտության վրա, մասնավորապես՝ ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում փորձարարական առաջին տիպի ստրեպտոզոտոցինային դիաբետի ժամանակ: Ցույց է տրվել, որ առնետների և ոչխարների ենթաստամոքսային գեղձի նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակությունը համեմատելի է ուղեղի հետ:

ԳԱԿԹ-ի, ԷՕՍ-ի և գլուտամինի ավելացումը ենթաստամոքսային կղզակային β -բջջերի կուլտուրային խափանում է ստրեպտոզոտոցինի արգելակիչ ազդեցությունը ինսուլինի արտադրման վրա:

Հետևաբար ԷՕՍ-ի և գլուտամինի՝ որպես ԳԱԿԹ գեներացնող միացությունների համատեղ օգտագործումը էական դեր կարող է խաղալ ինսուլինի սինթեզի և սեկրեցիայի կարգավորման մեջ դիաբետի ժամանակ:

Effect of GABA-generating factors on the level of neuroactive amino acids in streptozotocin-induced diabetic rats

**R.G. Kamalyan, A.A. Harutyunyan, N.Kh. Khachatryan, A.G. Vardanyan,
S.G. Taroyan**

There have been studied the separate and combined effects of GABA-T inhibitor, ethanolamine-O-sulphate and glutamine, the precursor of glutamate

and GABA, on the content of glutamine family amino acids in the rat brain and liver. Combined administration of compounds has had a more effective action than the separate ones on the GABA levels in both brain and liver. We have revealed protective effect of glutamine and EOS combination on the amino acids level in the rat organs, particularly in brain and pancreas in experimental streptozotocin-induced first type diabetes. A comparative study of the neuroactive amino acids content has been performed in the brain and pancreas of rat and sheep. Administration of GABA, EOS and glutamine into culture of pancreatic islet β -cells prevents streptozotocin-induced inhibition of insulin production. Thus, the combined use of glutamine and EOS as GABA-generating factors may play a significant role in regulation of insulin synthesis in diabetes.

Литература

1. Камалян Р.Г. Роль этаноламина и его производных в процессах обмена веществ в норме и патологии. Автореф. докт. дис. Ереван, 1984, с.8-9.
2. Камалян Р.Г., Бунятян Г.Х., Мовсесян С.Г. Участие некоторых нуклеотидов и пиридоксальфосфата в превращениях глутамата в митохондриальной фракции мозга. *Вопр. биохимии мозга*, Ереван, 1968, т. 21, 5, с.16-26.
3. Мовсесян С.Г. Действие ГАМК на поглощение глюкозы различными тканями. *Вопросы биохимии*. Ереван, 1961, 2, с.87-91.
4. Силакова А.И., Труш Г.П., Являкова А. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых ТХУ экстрактах. *Вопр. мед. химии*, 1962, 5, с.538-542.
5. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Sharp D.W. et al. 64000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1990, v. 335, p. 1357-1360.
6. Bachur N. R. and Udenfriend S. Microsomal synthesis of fatty acid amides. *J. Biol. Chem.*, 1966, v. 241, p.1308-1313.
7. Baekkeskov S., Anastoot H. J., Christgaa S. et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, v. 347, p. 151-156.
8. Balazs R., Bridges R.J., Cotman C.W. Glutamate and glutamate receptors in neurological diseases. In: *Excitatory amino acid transmission in health and disease*. N-Y: Oxford Univ. Press, 2006, p.269-307.
9. Battaglioli G. and Martin D.L. Stimulation of synaptosomal γ -aminobutyric acid synthesis by glutamate and glutamine. *J. Neurochem.*, 1990, v. 54, p. 1179-1187.
10. Battaglioli G. and Martin D.L. GABA synthesis in brain slices is dependent on glutamine produced in astrocytes. *Neurochem. Res.*, 1991, v. 16, 2, p. 151-156.
11. Bhat R., Axtell R., Mitra A. et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, v.107, 6, p. 2580-2585.
12. Capasso R., Izzo A.A. Gastrointestinal regulation of food intake: general aspects and focus on anandamide and oleoylethanolamide. *J. Neuroendocrinol.*, 2008, v.20, Suppl. 1, p.39-46.
13. Dong H., Kumar M., Zhang Y., Gyulkhandanyan A. et al. Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concern with changes in glucose concentration. *Diabetologia*, 2006, v.49, p. 697-705..
14. Epps D.E., Schmid P.C., Natarayan V. et al. N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 90, 2, p.628-633.
15. Fletcher A., Fowler L.J. GABA metabolism in rat brain following chronic oral administration of ethanolamine-O-sulphate. *Biochem. Pharmacol.*, 1980, v.29, p.1451-1454..
16. Fowler L.J. Analysis of the major amino acids of rat brain after in vivo inhibition of GABA-T by ethanolamine-O-sulphate. *J. Neurochem.*, 1973, 2, p. 437-442.
17. Franklin I., Wollheim C. GABA in the endocrine pancreas: its putative role as an islet cell paracrine-signalling molecule. *J. General Physiology*, 2004, v. 123, 3, p. 185-190.

18. Garry D.J., Coulter H.D., Mc Intee T.J., Wu J.Y., Sorenson R.L. Immunoreactive GABA-T within the pancreatic islets localized in mitochondria in the β -cell. *J. Histochem.Cytochem.*, 1987, v.35, p. 831-836.
19. Garry D.J., Sorenson R.L., Elde R.P. et al. Immunohistochemical co-localization of GABA and insulin in beta cells of rat islet. *Diabetes*, 1986, v.35, p. 1090-1095.
20. Ikegaya Y., Matsuura S., Ueno S. β -Amyloid Enhances Glial Glutamate Uptake Activity and Attenuates Synaptic Efficacy. *J. Biol. Chem.*, 2002, v. 277, p. 32180–32186.
21. Kamalyan R.G. The possible new way of GABA formation in brain. *Electronic Journal of Natural Sciences (Biochem.)*, National Acad. RA., 2007, v. 9, 2, p. 14-18.
22. Kamalyan R.G., Vardanyan A.G. GABA and GABA-amide metabolism in the brain. *Neurochem. J.*, 2012, v. 6, 2, p. 100-103.
23. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M. et al. Glutamate Decarboxylase Autoimmunity in Insulin-dependent Diabetes Mellitus *J. Clin. Invest.*, 1992, v.89,1, p. 283–292.
24. Kew J. N., Kemp J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2005, v. 179, p. 4-29.
25. Lang C. Inhibition of central GABA A receptors enhances hepatic glucose production and peripheral glucose uptake. *Brain Res. Bul.*, 1995, v.37, p. 611-616.
26. Loscher W. Effect of inhibitors of GABA aminotransferase on the metabolism of GABA in brain tissue and sinaptosomal fractions. *J. Neurochem.*, 1981, v. 36, 4, p. 1521-1527.
27. Mohler H. GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res.*, 2006, v.326, p. 505-16.
28. Newsholme P. Why is l-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection. *J.Nutrition*, 2001, v.131, p.2515S-2522S
29. Newsholme P., Curi R., Pithon-Curi T.C., Murthy C.J. et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages and neutrophils, its importance in health and disease. *J. Nutr. Biochem.*, 1999, v. 10, p.316-324.
30. Okada Y., Taniguchi H., Shimada C. High concentration of GABA and high glutamate decarboxylase activity in the rat pancreatic islets and human insulinoma. *Science*, 1976, v. 194, p. 620-622.
31. Park Y-D., Cui Z-Y., Wu G., Park H-S., Park H-J. γ -aminobutyric acid secreted from islet β -cells modulates exocrine secretion in rat pancreas. *World J. Gastroenterol.*, 2006, v.12, 19, p.3026-3030.
32. Quame M., Fowler L.J. Effect of chronic oral treatment with GABA-T inhibitors on the GABA system in brain, liver, kidney and plasma of the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 1996, v. 52, 9, p.1355-1363.
33. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects. *Prog. Brain Res.*, 2007, v. 160, p. 9–19.
34. Skelin M., Rupnik M., Cencič A. Pancreatic Beta Cell Lines and their Applications in Diabetes Mellitus Research. *ALTEX*, 2010; v. 27, 2, p.1-7.
35. Smith W.G. The effect of ethanolamine on changes in lung lipids induced by anaphylaxis. *Biochem. Pharmacol.*, 1962, v.11, p.183-191.
36. Sorenson R.L., Garry D.G., Brelje T. C. Structural and functional considerations of GABA in islets of Langerhans. *Diabetes*, 1991, v.40, p. 1365-1374.
37. Tian J., Lu Y., Zhang H. et al. GABA inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model. *J. Immunol.*, 2004, v.173, p. 5298–5304.
38. Van Harten B., De Leuw E.E., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2006, v. 29, p. 2539-2548.
39. Wang C., Kerckhofs K., Van de Castele M. et al. Glucose inhibits GABA release by pancreatic β -cells through an increase in GABA shunt activity. *American Journal of Physiology, Endocrinol. Metab.*, 2006, v. 290, p. E494-E499.
40. Wong F.S., Janeway A.C. The Role of CD4 vs. CD8T Cells in IDDM. *Journal of Autoimmunity*, 2000, v.13, p. 290-295.
41. Zsombok A., Smith B.N. Placticity of central autonomic neural circuits in diabetes, *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, v. 1792, p. 423-431.

УДК 577. 17

Эффекты сверхмалых доз галармина при микседеме у крыс

Г. А. Геворкян, Т. С. Хачатрян

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

Ключевые слова: микседема, галармин, референсные диапазоны концентрации, иммуноферментный анализ, тироксин, трийодтиронин

Установление роли биологически активных веществ (БАВ), к которым относятся также нейропептиды гипоталамуса при патологии щитовидной железы (ЩЖ) микседеме (МИКС) [1] породило надежды на искоренение этого заболевания. Различные схемы терапии сверхмалыми дозами (СМД) БАВ значительно ускорили процессы восстановления при данной патологии ЩЖ. Известно, что при МИКС происходит избыточное накопление кислых мукополисахаридов, приводящее к дистрофии и слизистому отёку различных органов и тканей [2, 3]. Относительно расщепления кислых мукополисахаридов при МИКС, по данным [4] предполагается протекторная роль БАВ, относящихся к эфирам и амидам холина [6]. Исходя из особенностей системы нейроэндокринной регуляции клетки [5] и нейроанатомических свойств гипоталамуса, как одного из основных отделов вегетативной нервной системы, в данном исследовании проведено изучение роли СМД 10^{-17} – 10^{-20} М гипоталамического нейропептида галармина (ГАЛ) в отношении процессов изменения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза и тиреоидных гормонов (ТГ): свободного трийодтиронина (св.Т₃) и свободного тироксина (св.Т₄) в сыворотке крови у крыс при патологии ЩЖ типа МИКС.

Материал и методы

Исследования проведены на 120 крысах-самцах (массой 200 – 230 г), разделённых на 6 подопытных групп: 1 – интактные крысы (n=10); 2 – крысы с МИКС (n=30); 3 – крысы с МИКС, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-17} М (n=20); 4 – крысы с МИКС, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-18} М (n=20); 5 – крысы с МИКС, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-19} М (n=20); 6 – крысы с МИКС, получавшие внутримышечные инъекции ГАЛ в СМД 10^{-20} М (n=20).

МИКС вызывалась путём проведения тиреоидэктомии (ТЭК), под-

робно описанной по алгоритму, применённому в статьях [5, 7]. В сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) определялась концентрация ТТГ, св.Т₃ и св.Т₄ посредством иммуноферментного анализатора RISER 8793. Более подробно с методикой проведения экспериментов можно ознакомиться в работе [8]. Данные представлены в относительных единицах (%). Значения группы контроля приняты за 100%. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

ТЭК у крыс 2-й подопытной группы вызывала резкие сдвиги в содержании ТТГ и гормонов ЩЖ, что характерно для МИКС. Если у интактных крыс содержание ТТГ составляло 1,0 мМЕ/мл; св.Т₃ – 2,1 нг/мл; св.Т₄ – 4,3 мкг/мл; то при МИКС у них наблюдались следующие показатели: содержание ТТГ составило 5,3 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,0 нг/мл; св.Т₄ – 3,2 мкг/мл. После введения ГАЛ в СМД 10^{-17} М у крыс с МИКС были отмечены следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,4 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,5 нг/мл; св.Т₄ – 3,8 мкг/мл. В следующей серии экспериментов после введения ГАЛ в СМД 10^{-18} М у крыс с МИКС были зарегистрированы следующие показатели: содержание ТТГ составило 1,2 мМЕ/мл; св.Т₃ – 1,9 нг/мл; св.Т₄ – 3,9 мкг/мл. При воздействии ГАЛ в СМД 10^{-19} М у крыс с МИКС наблюдалось: ТТГ – 1,3 мМЕ/мл; св.Т₃ – 2,3 нг/мл; св.Т₄ – 4,6 мкг/мл. В заключительных этапах экспериментов – после введения ГАЛ в СМД 10^{-20} М у крыс с МИКС зарегистрировано: содержание ТТГ – 1,1 мМЕ/мл; св.Т₃ – 2,1 нг/мл; св.Т₄ – 4,2 мкг/мл.

Анализируя результаты данного исследования и данных литературы [7 – 9], можно сделать вывод о том, что проявляется протекторный эффект от воздействия СМД БАВ в отношении показателей концентрации ТТГ и ТГ в сыворотке крови у крыс с тиреоидными и спинальными патологиями, наиболее ярко выраженный при использовании СМД в диапазоне ниже 10^{-17} М. Это свидетельствует о том, что в последующих исследованиях целесообразно, вероятно, использование СМД БАВ, полученных методом гомеопатических разведений, в сверхнизких диапазонах концентрации (децимальные, сотенные и т. д.). В данных сериях исследований при патологии ЩЖ типа МИКС превалирующая роль принадлежит СМД ГАЛ 10^{-20} М. Итак, полученные результаты и данные литературы [10, 11] свидетельствуют о протекторном действии БАВ и гипоталамического нейропептида ГАЛ, относящегося к пролином богатым пептидам, при МИКС у крыс.

Поступила 20.11.14

Գալարմինի գերցածր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների մոտ միքսեդեմայի պայմաններում

Գ. Ա. Գևորգյան, Տ. Ս. Խաչատրյան

Ուսումնասիրության նպատակն էր՝ հետազոտել հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի և վահանագեղձի հորմոնների կոնցենտրացիայի աստիճանը առնետների արյան մեջ միքսեդեմայի պայմաններում՝ գալարմինի գերցածր չափաբաժինների կիրառումից առաջ և հետո: Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առնետների մոտ միքսեդեմայի պայմաններում նկատվել է արյան մեջ հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ աճ և վահանակազեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ նվազում: Գալարմինի ազդեցության տակ կենդանիների արյան մեջ տեղի է ունենում հիպոֆիզի թիրոիդ հորմոնի բաղադրության կտրուկ նվազում և վահանագեղձի հորմոնների բաղադրության կտրուկ աճ, որը բնորոշ է նորմալ կենդանիներին:

The effects of ultra-low doses of galarmin in conditions of myxedema in rats

G. A. Kevorkian, T. S. Khachatryan

The aim of this study was to investigate the features of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones concentrations in the blood of rats with myxedema before and after injection of ultra-low doses of galarmin. The studies have shown that in rats with myxedema a sharp increase of thyroid-stimulating hormone level and a sharp drop in the level of thyroid hormones in the blood are revealed. Under the action of galarmin in the blood of rats there take place a decrease in the concentration of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone level's rise, reaching the values of intact animals.

Литература

1. *Кандрор В. И., Крюкова И. О., Крайнова С. И.* Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания. Проблемы эндокринологии, 1997, т. 43, 3, с. 28 – 30.
2. *Касаткина Э. П.* Йоддефицитные заболевания у детей и подростков. Проблемы эндокринологии, 1997, т. 43, 3, с. 3 – 7.
3. *Петунина Н. А.* Клинические аспекты йодной недостаточности: пути коррекции. Форматека, 2006, 17, с. 64 – 68.

4. Туракулов Я. Х., Таиходжаева Т. П. Внутритиреоидное дейодирование тироксина: влияние ТТГ и денервации щитовидной железы. Проблемы эндокринологии, 1986, т. 32, 5, с. 72 – 76.
5. Ткачук В. А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. Соросовский образовательный журнал, 1998, 6, с. 5 – 10.
6. Хачатрян Т. С. Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двухмесячных крыс при субклиническом гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-бензоил-О-метил- α , β -дегидротирозина. Исследования в области естественных наук. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/10/1983>.
7. Хачатрян Т. С. Особенности изменения концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у двенадцатимесячных крыс при экспериментальном гипотиреозе до и после действия холинового эфира N-(4-бромбензоил) - α , β -дегидрофенилаланина. Современные научные исследования и инновации. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2012/10/17937>.
8. Хачатрян Т. С. Изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови у шестимесячных крыс при гипотиреозе. Биол. журн. Армении, 2013, т. 65, 1, с. 89 – 92.
9. Хачатрян Т. С. Роль галармина в изменении концентрации тиреотропного и тиреоидных гормонов в крови у крыс при гемисекции спинного мозга. Биол. журн. Армении, 2015, т. 67, 3, с. 21 – 26.
10. Abdullatif H. D., Ashraf A. P. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. J. Endocr. Pract., 2006, 12, v. 5, p. 572.
11. Belyakova E. I., Mendzheritskii A. M. Adrenocortical and thyroid systems of rats during the initial period of nociceptive influences. J. Neurosci. Behav. Physiol., 2006, 36, v. 5, p. 561 – 564.

УДК 611.36.013:591.4

Особенности развития печени в эмбриогенезе свиней

М.Р. Татоян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
Институт молекулярной биологии НАН РА,
лаборатория клеточной биологии и вирусологии*

Ключевые слова: эмбриональное развитие, печень, трансплантология

Печень – самая крупная железа человека, ее масса составляет около 1,5 кг. Она выполняет многообразные функции и является жизненно важным органом. Чрезвычайно важными для поддержания жизнеспособности организма являются метаболические функции печени, в связи с чем ее называют биохимической лабораторией организма [4]. Печень млекопитающих уникальна тем, что в пренатальном периоде онтогенеза в ней параллельно происходят два гистогенетических процесса. С одной стороны, в ходе эмбриогенеза формируется собственно печеночная ткань, с другой – на протяжении значительной части пренатального периода основной функцией органа является кроветворение [2]. Знание эмбриологии и анатомии печени и желчных путей позволяет понять физиологию и патофизиологию этого органа, а также врожденные поражения желчных протоков, вызванные нарушениями органогенеза [6].

Материал и методы

В опыте использовалось 8 свиноматок в возрасте 11 месяцев. Свиноматки покрывались по достижении ими массы в 130-140 кг в возрасте 11-12 месяцев. После чего начались забор супоросных свиноматок для изучения роста и развития зародышей и плодов. Первый забой был произведен через 120 часов после покрытия, затем забор следовали на 25, 45, 55, 65 и 90-й день супоросности. Каждый раз исследовалось не меньше 8 эмбрионов. Эвфтаназия свиней проводилась согласно протоколу Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, AVMA Guidelines (Institutional Review Board/Independent Ethics Committee of the Institute of Molecular Biology of NAS, IRB00004079).

В качестве фиксаторов исследуемых образцов эмбрионов для гистологических исследований использовались жидкости Ценкера, Флемминга и Буэна. Пробы заливались в парафин с последующим изготовлением серийных гистологических срезов толщиной в 5-8 микрон. Препараты окрашивали гематоксилином по Вейгерту и по Карачи с докраской эозином, азаном по Гейденгайну, а также азаном по Маллори. Все полу-

ченные экспериментальные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки “Excel” с использованием раздела программы “Анализ данных”, подраздела “Описательная статистика”. В каждой группе для всех признаков вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение и среднюю ошибку среднего арифметического. Достоверность различий между средними значениями определяли по статистическому критерию t-Student.

Результаты и обсуждение

Печень развивается из выпячивания вентральной стенки двенадцатиперстной кишки, врастающего в вентральную брыжейку. Это выпячивание, имеющее вид плотного тяжа, разделяется на многочисленные веточки, которые, анастомозируя между собой и усиленно разрастаясь, образуют железистую паренхиму печени, приобретающую в дальнейшем трубчатое строение. Железистая паренхима представлена плотными анастомозирующими клеточными тяжами и напоминает своим строением губку [5]. У 45-55-дневного плода печень не обнаруживает подразделение на доли. Между эпителиальными тяжами, плотно прилегая к ним своими стенками и заполняя все свободные промежутки, располагается сеть широких венозных капилляров. У 45-дневных плодов они шире и занимают больше места в общей площади среза (рис.1). На препаратах заметны очаги эритропоза, занимающие значительную часть паренхимы органа. Кроветворение в печени происходит экстраваскулярно – по ходу капилляров, врастающих вместе с мезенхимой внутрь печеночных долек [3].

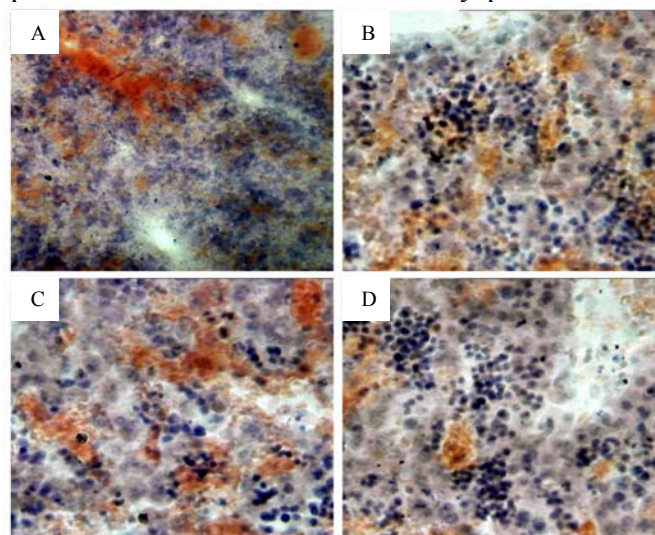


Рис. 1. Печень 45-дневного плода свиньи. Окраска гематоксилин-эозином, с докраской суданом III. А – окуляр 12.5, объектив 4; В, С, D – окуляр 12.5, объектив 25

У 65-дневных плодов можно видеть увеличение общей массы капилляров, большее чем у ранних плодов (рис. 2 А, В). Тот же процесс наблюдается и в печени 90-дневных плодов. Однако у последних можно отметить начало образования долек путем врастания соединительной ткани по ходу кровеносных сосудов, так что печень 90-дневных плодов уже не кажется столь однородной, как у более ранних плодов.

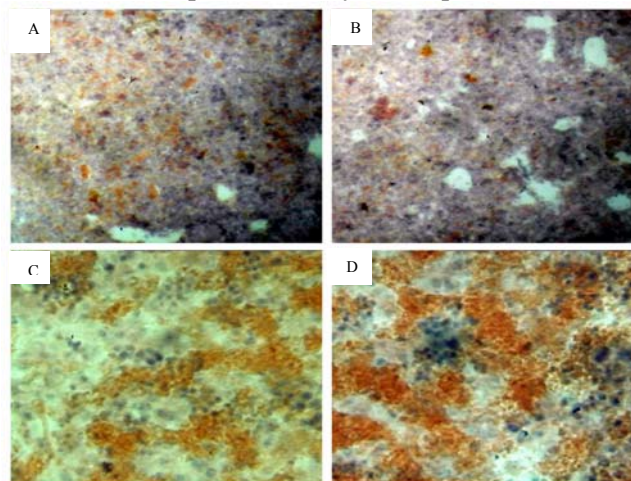


Рис. 2. Печень 65-дневного плода свиньи. Окраска гематоксилин-эозином, с докраской суданом III. А,В – окуляр 12.5, объектив 4; С, D – окуляр 12.5, объектив 25

Типичное же дольчатое строение печени, характерное для печени свиней, мы можем видеть только у месячных поросят. Здесь ясно видны соединительнотканые междольковые прослойки, центральные вены, внутريدольковые венозные капилляры и печеночные балки.

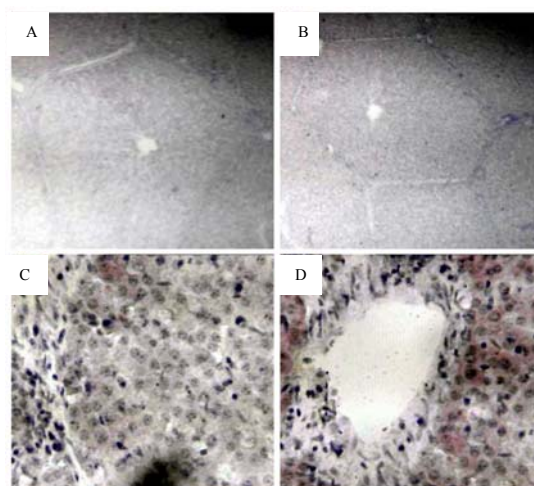


Рис. 3. Печень месячного поросенка. Окраска гематоксилин-эозином, с докраской суданом III. А,В – окуляр 12.5, объектив 4; С, D – окуляр 12.5, объектив 25

Данные взвешивания печени плодов различных возрастов и вычисление относительной массы и интенсивности роста говорят о снижении интенсивности роста и относительной массы ее в течение плодного развития (рис. 4). Это снижение свойственно не только печени, но и вообще всем тем внутренним органам, которые очень рано, еще в зародышевом периоде, достигают максимальной интенсивности своего роста и развития, как, например, головной мозг, сердце [1].

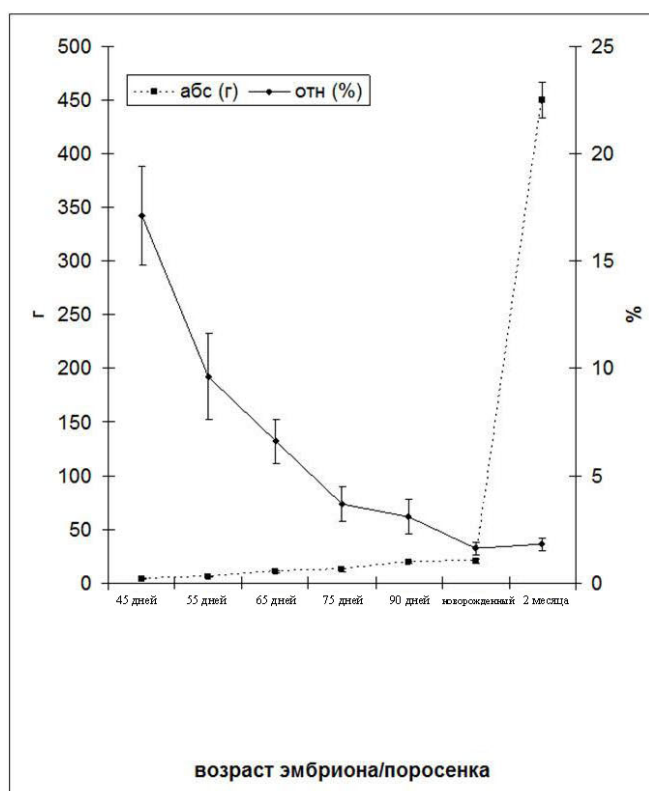


Рис. 4. Динамика абсолютной и относительной массы печени свиньи в эмбриональном и неонатальном периоде

Таким образом, такой своеобразный рост печени в течение утробной жизни и изменение гистоструктуры ее в последний месяц плодного развития можно объяснить перестройкой, происходящей в печени за это время. Бурный рост печени в первую половину эмбриональной жизни объясняется развитием ее кроветворной деятельности. В последние же месяцы утробной жизни и после рождения главными функциями печени становятся пищеварительная, трофическая и защитная, в связи с чем происходит описанный выше процесс изменения гистоструктуры печени. Интересно в связи с этим отметить, что в первый месяц после рождения

печень, по нашим данным, снова повышает интенсивность своего роста, благодаря чему увеличивается и ее относительная масса.

Поступила 09.07.15

Լյարդի զարգացման առանձնահատկությունները խոզերի էմբրիոգենեզում

Մ.Ռ. Թաթոյան

Լյարդի գերաճը պտղի էմբրիոնալ կյանքի վաղ շրջանում բացատրվում է նրա արյունաստեղծման գործունեությամբ: Իսկ ներարգանդային կյանքի վերջին ամիսներին եւ ծնվելուց հետո լյարդի հիմնական գործառնություններն են՝ մարսողական, տրոֆիկ և պաշտպանական, ինչով էլ պայմանավորված է լյարդի հյուսվածքաբանական կառուցվածքի փոփոխությունն այդ ժամանակահատվածում:

Features of the liver development in embryogenesis of pigs

M.R. Tatoyan

Overgrowth of the liver during the first half of embrional life depends on its hematopoietic activity. The main functions of the liver in the last months of the embrional life and after the birth are digestive, protective and trophic, due to it the liver changes its histological structure in this period.

Литература

1. Волкова Н.А., Шихов И.Я., Зиновьева Н.А., Волкова Л.А., Эрнст Л.К., Томгорова Е., Брем Г. Фенотипические особенности свиней в период эмбриогенеза при интеграции гена рилизинг-фактора гормона роста человека. Сельскохозяйственная биология, 2007, 2, с. 37-41.
2. Паюшина О.В., Домарацкая Е.И., Старостин В.И. Клеточный состав и регуляторные функции стромы зародышевой печени. Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, М., Цитология, 2013, т. 54, 5, с. 369-380.
3. Петренко Ю.А., Грицай Д.В., Говоруха Т.П. Морфологическое исследование клеточного состава фетальной печени человека. Вестник проблем биологии и медицины, 2010, 2, с. 177-183.
4. Печень. Развитие печени. Строение печени. <http://meduniver.com/Medical/gistologia/99.html>, MedUniver
5. Хохлов А.М., Герасимов В.И., Каряка В.В. Харьковская государственная зооветеринарная академия. Особенности пищеварительной системы у домашних и диких свиней. http://www.rusnauka.com/31_NG_2014/Veterenaria/2_179198.doc.htm
6. Эмбриональное развитие структуры и функции печени. <http://lekmed.ru/info/arhivny-bolezni-organov-pischevareniya-u-detey-53.html>

УДК 616.36-002-022-036:618.2

**Վիրուսային հեպատիտ Բ-ի վարակակրության
տարածվածության դինամիկան հղիների շրջանում
2010-2015թթ. ընթացքում**

Մ.Մ. Տեր-Ստեփանյան

*ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. վիրուսային հեպատիտ Բ, մակերեսային անտիգեն, հղիներ, ախտորոշում, ուղղահայաց փոխանցում, պատվաստում

Վիրուսային հեպատիտները հղիության ընթացքում որոշակի սպառնալիք են և մոր, և երեխայի համար: Պետք է նշել, որ մորից պտղին վերտիկալ մեխանիզմով փոխանցման առումով առավել վտանգավոր է հեպատիտ Բ-ն (ՎՀԲ), որը կարող է առաջացնել ինչպես սուր, այնպես էլ քրոնիկ հեպատիտ [4]: Հեպատիտ Բ-ի վիրուսի դրական մակերեսային (HBsAg) և թաղանթային հակաձին (HBeAg) ունեցող հղիների շրջանում պտղի պերինատալ վարակման հավանականությունը հասնում է 70-90%-ի, իսկ վարակված նորածինների 85-90%-ի մոտ զարգանում է քրոնիկ հեպատիտ՝ իր անբարեհաջող ելքերով [1]: Տարբեր հետազոտությունների համաձայն, այս երեխաների ավելի քան 25%-ը վաղաժամ մահանում է չարորակ հեպատոմայից կամ լյարդի ցիռոզից [6]: ԱՄՆ-ում դրական ՎՀԲ-ի մակերեսային հակաձին ունեցող մայրերից ամեն տարի ծնվում է 16,5 հազար երեխա (որոնցից 4300-ը ունեն դրական ավստրալական հակաձին) և նման երեխաներից մոտ 3500-ը դառնում են քրոնիկ վիրուսակիր [3]:

Ելնելով վերը նշվածից, ավելի քան 2 տասնամյակ *Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնը (CDC)* առաջարկում է բոլոր հղի կանանց անցնել հետազոտություն՝ հեպատիտ Բ-ի մարկերների, մասնավորապես՝ մակերեսային հակաձնի (HBsAg) հայտնաբերման նպատակով: *ԱՄՆ բժշկության ինստիտուտի (IOM)* զեկույցի համաձայն՝ մանկաբարձական օգնություն իրականացնող բուժ.հաստատությունները անպայման պետք է իրականացնեն հղի կանանց սկրինինգ հեպատիտ Բ-ի ախտորոշման ուղղությամբ, սակայն նույն ինստիտուտի կողմից հրապարակված հաշվետվության համաձայն, մանկաբարձական օգնության պրովայդերների միայն կեսը

կամ երկու երրորդն են իրականացնում այս սկրինինգը, տրամադրելով հղիին բավարար տեղեկատվություն երեխայի և ընտանիքի մյուս անդամների մոտ վարակի կանխարգելման, հետագա խնդիրների վաղ հայտնաբերման, բարդությունների կանխման վերաբերյալ [2]: Ինչ վերաբերում է HBsAg դրական մայրերից ծնված երեխաներին, ապա նրանց շրջանում վարակի կանխարգելման նպատակով անհրաժեշտ է իրականացնել ՎՀԲ-ի դեմ պատվաստում և իմունոգլոբուլինի ներարկում միաժամանակ, ցանկալի է ծնվելուց անմիջապես հետո [3]:

Նախաձննդյան շրջանում բոլոր հղի կանանց հետազոտությունը հեպատիտի վիրուսի մակերեսային հակաձնի հայտնաբերման նպատակով հնարավորություն է ընձեռում բացահայտել վարակվածությունը, ինչը խիստ կարևոր է նորածինների շրջանում վարակի կանխարգելման տեսակետից, քանի որ իմունոգլոբուլինի և պատվաստանյութի ժամանակին ներարկումը 85-95% դեպքերում թույլ է տալիս կանխել քրոնիկ վիրուսակրությունը և դրա հետագա բարդությունները: Վերջերս Միացյալ Նահանգներում անցկացված ուսումնասիրությունները՝ մայրերի զանգվածային հետազոտության տնտեսական ծախսատարության վերաբերյալ, ցույց են տվել, որ այս ծախսերը անհամեմատելի են այն ծախսերի հետ, որոնք անհրաժեշտ են հիվանդ երեխաների բուժման համար: Եթե ընդունենք, որ մեկ հղիի հետազոտության միջին արժեքը կկազմի 12-20 դոլար, գումարած 150 դոլար HBIG-ի (հեպատիտ Բ իմունոգլոբուլին) և պատվաստանյութի համար, որոնք անհրաժեշտ են նորածնի քրոնիկ վիրուսակրության կանխարգելման համար, ապա սա անհամեմատ ավելի մատչելի է, քան ՎՀԲ-ի և դրա բարդությունների բուժման համար անհրաժեշտ գումարը, որը մեկ դեպքի համար, ամենահամեմատ հաշվարկների համաձայն, կազմում է 12700 մինչև 20700 դոլար: Հղիության ընթացքում HBsAg-ի հայտնաբերման թեստային մեթոդը լայնորեն տարածված և ընդունելի տարբերակ է և այն անհրաժեշտ է ավելացնել պարտադիր թեստերի ցուցակին, բացառելով հղիի լրացուցիչ այցելելու անհրաժեշտությունը [5]:

Այսպիսով, մեր կողմից իրականացված աշխատանքի նպատակն էր՝ պարզել ՎՀԲ մակերեսային անտիգենակրության տարածվածությունը հղիների շրջանում վերջին վեց տարիների ընթացքում, գնահատելով նրանց շրջանում իրականացված հակահամաճարակային միջոցառումները:

Նյութը և մեթոդները

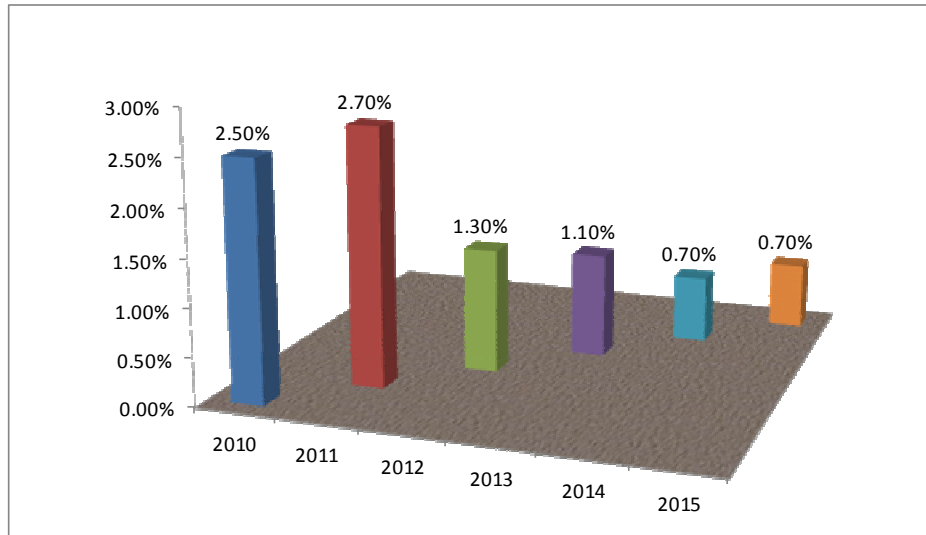
Հետազոտություններն իրականացվել են Երևանի *Մոր և մանկան առողջության պահպանման ԳՀԿ-ում* 2010թ. հուլիսից մինչև 2015թ. հուլիս ընկած ժամանակահատվածում: Ընդհանուր առմամբ հետազոտվել է 7742 կին HBsAg-ակրության հայտնաբերման նպատակով: Նախնական ախտորոշումն իրականացվել է արագ թեստի մեթոդով, որի դրական կամ կասկածելի պատասխանի դեպքում՝ ախտորոշումը հաստատելու նպատակով իրականացվել է իմունաֆերմենտային անալիզ՝ ԻՖԱ, իսկ այնուհետև նաև պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա՝ ՊՇՌ:

Երևանում հղիների շրջանում HBsAg-ակրության սկրինինգը սկսվել է 2010թ-ի հուլիսին և հետազոտության ամբողջ ծախսերը, ներառյալ արագ թեստերի ու իմունոգլոբուլինի տրամադրումը հոգում էր *Ռաստրոպովիչ-Վիշնևսկայա ֆոնդը*: Թեստերի դրական պատասխանի դեպքում հղիի արյան շիճուկը ուղարկվում էր ռեֆերենս լաբորատորիա՝ ախտորոշման հաստատման նպատակով: Հետազոտության այս փուլում՝ 2010-12 թթ. մեզ տրամադրված ուղեցույցի համաձայն, հղիի արյունը վերցվում էր 22 շաբաթական և ավելի ուշ ժամկետում: Այնուհետև, վերոհիշյալ ֆոնդի կողմից ֆինանսավորումը դադարեցվելուց հետո, թեստերի ձեռքբերումն իրականացվում է մեր կենտրոնի միջոցներով, իսկ հետազոտությունները (արագ թեստ, ԻՖԱ, ՊՇՌ) իրականացվում են ՄՄԱՊ ԳՀԿ-ում հղիի հաշվառման օրը, անկախ հղիության ժամկետից:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության անցկացման վեց տարիների ընթացքում (2010-15թթ.) ընդհանուր առմամբ մեր կենտրոնում հետազոտված 7742 կնոջից 96-ը (1,3%) եղել են HBsAg-ակիր:

Անդրադառնալով ըստ տարիների վիրուսային հեպատիտի հայտնաբերման ցուցանիշներին, պետք է նշել, որ 2010 թ. հետազոտվել է 407 հղի, որոնցից 10-ը եղել են վիրուսակիր (2,5%), 2011թ. 977 հետազոտվածից ՎՀԲ ախտորոշվել է 26-ի մոտ (2,7%), 2012թ.-ին ընդհանուր առմամբ հետազոտվել է 1579 հղի, որոնց շրջանում HBsAg-ակիր եղել է 20-ը (1,3%), 2013-ին հետազոտվել են 1676-ը, որոնցից 19 դեպքում հայտնաբերվել է վիրուսակրություն (1,1%), 2014 թ.-ին կենտրոնում հաշվառված և հետազոտված 1816 հղիներից 14-ն են եղել վիրուսակիր (0,7%) և 2015թ. սկզբից մինչև հուլիս հաշվառվել է 987 կին, որոնցից միայն 7-ի մոտ է հայտնաբերվել HBsAg (0,7%) (նկար):



Նկար. Հղիների շրջանում հեպատիտ F-ի տարածվածությունը տարիների դինամիկայում

Հետևելով ստացված տվյալներին, կարելի է նշել, որ վեց տարվա ընթացքում նկատվում է վիրուսակրության կայուն անկում, այսպես, եթե 2010թ. հետազոտված հղիների շրջանում վիրուսակրությունը կազմել է 2,5%, ապա այս տարվա հետազոտությունների համաձայն, նույն ցուցանիշը կազմել է 0,7%, այսինքն ուսումնասիրության վեց տարիների ընթացքում վարակակրությունը նվազել է 3,6 անգամ: Սա, իհարկե, կարելի է որակել որպես խիստ դրական միտում, ինչի ստույգ պատճառները անհայտ են: Կարելի է միայն ենթադրել, որ, միգրացե, կանխարգելիչ միջոցառումները տարվում են ավելի պատշաճ մակարդակով, բարձրացել է բնակչության իրազեկվածությունը հեմոկոնտակտային ուղով փոխանցվող վարակների և դրանց կանխարգելման վերաբերյալ:

Միևնույն ժամանակ պետք է նշել, որ, չնայած հղիների շրջանում վիրուսակրության ցուցանիշների անկմանը, այնուամենայնիվ, խնդիրը շարունակում է մնալ հրատապ և վիրուսակիր մայրերից ծնված երեխաների մոտ վարակի կանխարգելման միջոցառումների ճիշտ իրագործումը միայն կնպաստի հիվանդացության ցուցանիշների հետագա անկմանը: Մինչդեռ, սկսած 2014թ-ի հոկտեմբերից մեր հանրապետությունում դադարեցվել է ՎՀԲ իմունոգլոբուլինի ներկրումը և վիրուսակիր մայրերից ծնված երեխաների շրջանում ՎՀԲ-ի կանխարգելումն իրականացվում է միայն պատվաստանյութի միջոցով, ինչը

բավարար չէ լիարժեք կանխարգելման համար: Պետք է նշել, որ այս ժամանակահատվածում HBsAg- դրական մայրերից մեր կենտրոնում ծնվել է ինը երեխա, ովքեր ստացել են միայն վաղ պատվաստում (ծնվելուց հետո 12 ժամվա ընթացքում), իմունոգլոբուլինի բացակայության հետևանքով: Մեր կողմից աշխատանքներ են տարվում իմունոգլոբուլինի ձեռքբերման ուղղությամբ, քանի որ մայրերը իրենք նույնպես շահագրգռված են և երբեմն իրենք են պահանջում իրենց երեխայի ակտիվ-պասիվ միաժամանակյա իմունիզացիան:

Ինչ վերաբերում է HBsAg-դրական հղիների վարմանը, ապա մեր կողմից յուրաքանչյուր կնոջ հետ տարվում է բացատրական աշխատանք, ուղղված ինչպես նրա մոտ վարակման հնարավոր ուղու բացահայտմանը, այնպես էլ՝ իր կողմից ՎՀԲ-ի հետագա տարածման կանխարգելմանը: Խորհուրդ է տրվում ստուգել ամուսնու և ընտանիքի մյուս անդամների մոտ վիրուսակրության առկայությունը, բացասական պատասխանի դեպքում կարևորում ենք նրանց պատվաստումը: Անպայման նշվում է կենցաղային վարակման հավանականությունը, ինչը կանխելու համար խորհուրդ ենք տալիս առանձնացնել բոլոր պարագաները, որոնք վարակի փոխանցման հավանական գործոն կարող են հանդիսանալ (սափրվելու պարագաներ, ատամի խոզանակ, սրբիչ և այլն): Մեր կենտրոնում այս կանայք անցնում են թերապևտի խորհրդատվություն, ստուգվում է նրանց մոտ լյարդի ֆերմենտների և բիլիռուբինի մակարդակը, անհրաժեշտության դեպքում ուղարկում ենք վարակաբանի խորհրդատվության և հսկողության:

Ամփոփելով ասվածը, պետք է նշել, որ վիրուսային հեպատիտ Բ-ի խնդիրը շարունակում է մնալ հրատապ, առավել ևս հղի կանանց շրջանում, երբ առկա է նորածին երեխայի վարակման և նրա մոտ ծանր հետևանքների առաջացման հարցը: Խիստ ցանկալի է, որ հղիների սկրինինգը վիրուսակրության նկատմամբ իրականացվի ամբողջ հանրապետությունում, այլ ոչ թե Երևանի առանձին կլինիկաներում, և ռիսկի խմբի նորածինների պասիվ իմունիզացման խնդիրը լուծվի պետական մակարդակով:

Поступила 09.07.15

Динамика распространенности носительства вирусного гепатита Б среди беременных в период 2010-2015 гг.

М.М. Тер-Степанян

Была исследована динамика вирусоносительства гепатита Б среди беременных в одном из родильных домов г. Еревана. В общей сложности было обследовано 7742 женщины, среди которых носительство HBsAg в

среднем составило 1,3%. В результате исследования было выявлено, что в течение шести лет – с 2010 по 2015 гг. – количество носителей сократилось в 3,6 раза, если в 2010 г. носители поверхностного антигена вируса гепатита Б составили 2,5% обследованных, то в 2015 г. их количество составило 0,7% от всех обследованных женщин.

Dynamics in prevalence of viral hepatitis B carriage among pregnant women in the period 2010-2015

M.M. Ter-Stepanyan

It was studied the dynamics of carriage of viral hepatitis B among pregnant women in one of the maternity homes of Yerevan. In total, we examined 7742 women, among whom the prevalence of HBsAg on average amounted to 1.3%. The study revealed, that for six years – from 2010 to 2015, the number of carriers has reduced by 3.6 times, if in 2010 the carriers of the surface antigen of hepatitis B virus were 2.5% of the surveyed, in the 2015 their number has amounted to 0.7% of all the surveyed women.

Գրականություն

1. *Buchanan C., Tran T.T.* Management of chronic hepatitis B in pregnancy. Clin. Liver Dis., 2010; 14 (3), p. 495-504.
2. Institute of Medicine. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
3. *Mast E.E., Margolis H.S., Fiore A.E. et al.* A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm. Rep., 2006; 54(RR-16), p. 1-31.
4. *McHugh J.A., Cullison S., Apuzzio J. et al.* Chronic hepatitis B infection: a workshop consensus statement and algorithm. J. Fam. Pract., 2011; 60(9), E1-E8.
5. *Shi Y., Wu Y.H., Shu Z.Y., Zhang W.J., Yang J., Chen Z.* Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B antigen-negative hepatitis B treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatobiliary Pancreat Dis. Int., 2010; 9(5), p. 462-472.
6. *Wiseman E., Fraser M.A., Holden S. et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med. J. Aust., 2009; 190(9), p. 489-492.

Новые подходы к ведению больных с кардиоренальным синдромом

А. М. Минасян

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

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая сердечная недостаточность, эритропоэтин, статины

Гетерогенная патофизиология кардиоренального синдрома (КРС) делает его лечение сложной задачей. До настоящего времени нет единой, гарантирующей успех терапии КРС, ввиду того, что каждый больной имеет уникальный анамнез, факторы риска развития и сочетанные заболевания. Немаловажное значение имеет отсутствие исследований у больных с сочетанной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушенной функцией почек, поскольку большинство работ проводилось в популяции с относительно сохранной функцией почек. И, наконец, серьезной проблемой в лечении КРС является развитие резистентности к диуретикам, инотропным средствам, что диктует необходимость нового терапевтического подхода, который включает раннюю диагностику КРС, раннее и продолжительное лечение больных с ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), что приведет к сохранению функции почек [16].

Уже на ранней стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается анемия. В консервативной стадии ХПН анемия обнаруживается в 60-80%, а в терминальной стадии – почти в 100% случаев [26]. В норме обмен веществ в миокарде происходит во много раз интенсивнее, чем в других органах. Основным источником энергии для работы миокарда является процесс окисления углеводов. Следовательно, в сердечной мышце, чувствительной к гипоксии, развивающейся при анемии [24], происходят гистологические изменения, приводящие к миокардиодистрофии, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), с прогрессированием в систолическую и диастолическую дисфункцию [12].

Считается, что у больных с ХБП в додиализном периоде с низким уровнем гемоглобина в 70-80% случаев отмечается ГЛЖ [7]. Благоприятное влияние коррекции анемии рекомбинантным эритропоэтином (ЭПО) на функциональное состояние сердца является веским аргументом в пользу целесообразности применения этого препарата на ранних стадиях ХПН [7].

У 80% больных нефрологического отделения Tel-Aviv Medical Center с ХПН и анемией отмечается также ХСН, т.е. синдром кардиоренальной анемии (СКРА) [24]. Каждый из этих трех состояний повышает риск смертности или вероятность развития терминальной стадии болезни почек (ТСБП) на 50-100%, а три вместе увеличивают этот показатель до 300% [9]. Причинами анемии при ТСБП являются недостаточная продукция ЭПО пораженными почками, подавление эритропоэза уремическими токсинами, кровопотеря [18]. Ранняя диагностика и лечение анемии ЭПО у больных с ХБП до диализа при соответствующем контроле артериального давления (АД) может ограничить или уменьшить ГЛЖ [11] и замедлить дальнейшее прогрессирование функциональных расстройств сердца. Однако только 35% больных лечатся ЭПО в додиализном периоде, что зачастую обусловлено дороговизной этой терапии [23].

В литературе в основном дискутируется вопрос о применении ЭПО у диализных больных [15, 21, 24, 25], где речь идет о доведении гемоглобина как до высоких, так и более низких уровней, что в конечном итоге приводит к редукции объемов левого желудочка (ЛЖ) и уменьшению его гипертрофии. Более того, Abd El-Aziz et al. [1] отмечают увеличение массы и объемов ЛЖ у больных с ТСБП без коррекции анемии, что подтверждает необходимость ЭПО терапии с целью исправления геометрии ЛЖ, уменьшения его дилатации, объемов и гипертрофии, а также улучшения систолической и диастолической функции ЛЖ.

A. Palazzuoli et al. [21] выявили при применении препаратов ЭПО у больных с ХСН, ХБП, анемией, 2-м типом КРС улучшение функции сердца и уменьшение размеров ЛЖ. ЭПО терапия у больных с ХСН улучшает функциональный класс (ФК) недостаточности кровообращения (НК), по New York Heart Association (NYHA), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, толерантность к физической нагрузке, потребление кислорода и качество жизни [13], а у больных с ХСН, находящихся на гемодиализе (ГД), лечение ЭПО приводит к редукции массы ЛЖ и улучшению ФВ ЛЖ [10].

Помимо положительного влияния ЭПО на эритропоэз, он ингибирует апоптоз миокардиальных клеток вслед за ишемией/реперфузией и повреждением миокарда, оказывает благоприятный эффект на его ремоделирование, исправляет функцию ЛЖ [27]. Возможным механизмом благоприятного влияния терапии ЭПО на систолическую функцию миокарда, помимо антианемического эффекта, является мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга, что способствует активации сосудистой и миокардиальной регенерации [12].

Одним из наиболее эффективных подходов к увеличению продолжительности жизни представителей общей популяции является устранение нарушений обмена липопротеидов. Терапевтическое воздействие на дислиппротеидемию приобретает еще большее значение у пациентов с КРС [2, 19]. Именно у этой категории больных назначение гиполипидеми-

ческих препаратов может не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений [14], но и замедлить формирование нефросклероза и ХПН [5].

Статины благоприятно влияют на почечную гемодинамику, регулируют эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию мезангиальных клеток, оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, повышают почечную перфузию и уменьшают повышенную проницаемость в отношении плазменных белков [6]. Ряд исследований установили, что липидснижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшению протеинурии и торможению прогрессирования почечного поражения [20].

Следовательно, использование статинов, особенно в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [2], является эффективной мерой профилактики КРС у пациентов с высоким риском его развития, улучшает качество жизни и выживаемость [22], а у гемодиализных больных с ХБП может служить вторичной профилактикой кардиоваскулярной смертности [5, 8, 20, 22]. SHARP-группа [3] также указала на положительный эффект статинов как у гемодиализных больных с ХБП, так и у находящихся на ГД, отметив уменьшение количества сердечно-сосудистых катастроф на 17%, что свидетельствует о безопасности и толерантности использования высоких доз статинов у больных с ХБП [14].

Анализ проведенных исследований по применению ЭПО и статинов в терапии как сердечной, так и почечной недостаточности послужил основанием для проведения собственных исследований по изучению влияния терапии ЭПО на структурно-функциональную перестройку миокарда у больных с КРС и ренопротективных свойств лечения статинами у того же контингента больных, что определит тактику врача при лечении пациентов с КРС в гемодиализном и гемодиализном периодах, как с рекомендациями относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность, так и эффективности липидснижающей терапии в сохранении функции почек и замедлении формирования нефросклероза.

Материал и методы

Изучение влияния терапии бета-эпоэтином на систолическую функцию ЛЖ и гемодинамические показатели проводилось у 86 гемодиализных и у 112 гемодиализных больных с КРС 2, 4 и 5-го типов, которые находились на стационарном лечении в отделении нефрологии и гемодиализа МЦ "Сурб Григор Лусаворич". Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая сердечные гликозиды, мочегонные и β -адреноблокаторы. Критерием дополнительного лечения ЭПО явилось наличие анемии (гемоглобин ≤ 80 г/л). Исходя из этого, гемодиализные больные

были подразделены на 2 группы. Первую группу составили 23 больных, получавших эпозтин-бета (рекормон) 2000 ЕД п/к три раза в неделю в течение 6 месяцев, вторую группу – 63 больных, находящихся на стандартном лечении. Исходные клинико-инструментальные и лабораторные данные статистически достоверно не отличались в двух обследуемых группах. Из гемодиализных больных 85 пациентов получали рекормон в той же дозе, частоте и продолжительности, а остальные 27 находились на стандартном лечении.

Влияние статинов на функцию почек изучалось у 122 больных с КРС 1, 2, 4-го типов, 43 из которых получали липидснижающую терапию статинами (аторвастатин в дозе 40 мг/с) в течение 12 месяцев (группа 1), контрольную группу составили 79 больных (группа 2), находящихся на стандартной терапии. Уровень холестерина в первой группе больных составлял 6,43 ммоль/л, во второй группе – 5,13 ммоль/л. У больных определялись уровень креатинина в плазме крови и СКФ.

Оценка систолической функции ЛЖ проводилась по модифицированному методу площадь-длина с разделением полости ЛЖ на поперечные диски [17]. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона согласно рекомендациям Американского Общества Эхокардиографии [17]. Функцию почек определяли исходя из уровня креатинина и СКФ по формуле Кокрофта-Голта [4]:

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

Статистическая обработка полученных данных производилась по программе SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., NJ, USA) с определением стандартного отклонения. Достоверность различий оценивалась при помощи парного критерия Вилкинсона. Показатели между двумя группами при дополнительной фармакотерапии оценивались с помощью t-теста Стьюдента. Статистически значимым считался показатель $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В группе додиализных больных, получавших дополнительную терапию ЭПО (23 больных) в течение 6 месяцев, было выявлено значительное повышение ФВ ЛЖ по сравнению с больными, находящимися на стандартном лечении (63 больных) в течение того же промежутка времени (группа 1 – от $42,9 \pm 1,4$ до $48,7 \pm 1,6\%$, группа 2 (контрольная) – от $50,6 \pm 1,7$ до $51,6 \pm 1,8\%$, $p < 0,01$) (рис. 1).

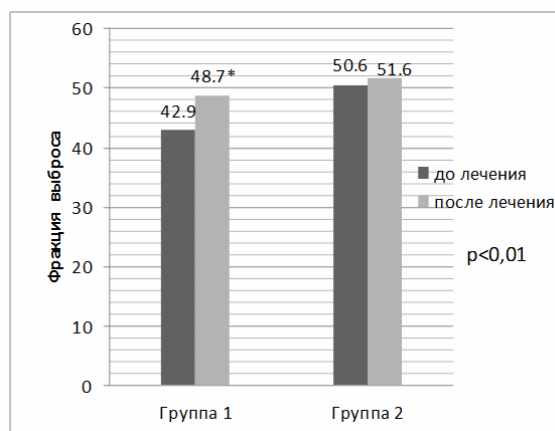


Рис. 1. Влияние терапии эритропоезином на ФВ ЛЖ у додиализных больных с КРС

У ГД больных, получавших дополнительную терапию ЭПО (группа 1 – 85 больных), было отмечено повышение ФВ ЛЖ через 6 месяцев на 3,9% ($47,3 \pm 0,9\%$ до лечения, $51,2 \pm 0,7\%$ после лечения, $p < 0,01$), что в контрольной группе ГД больных (27), находящихся на стандартной терапии, составляло 0,8 % (рис. 2). Как у додиализных, так и гемодиализных больных, получавших дополнительную терапию ЭПО, наблюдалось улучшение ФК НК по NYHA.

У ГД больных терапия ЭПО в течение 6 месяцев сопровождалась повышением среднего уровня гемоглобина на 20,7 г/л ($75,15 - 95,85$ г/л), что в контрольной группе составляло 8,7 г/л ($101,281 - 109,969$ г/л).

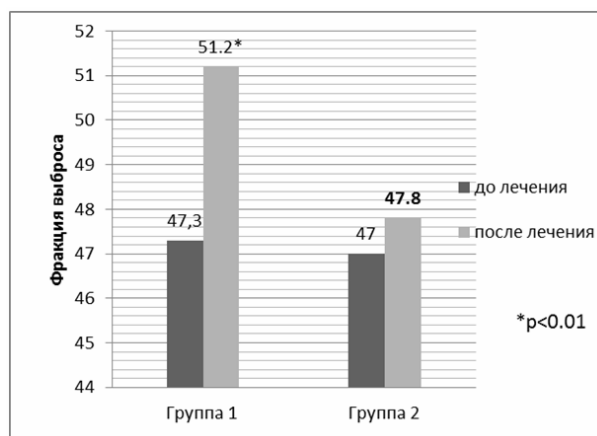


Рис. 2. Влияние терапии эритропоезином на ФВ ЛЖ у гемодиализных больных с КРС 2, 4, 5-го типов

Вышесказанное, по всей видимости, объясняется увеличением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и эндотелиальных клеток-

предшественников в сердечной мышце, что способствует неоваскуляризации миокарда [29]. При ХСН гипертрофия без сопутствующего увеличения капиллярной сети приводит к нарушению соотношения потребности и доставки кислорода и питательных веществ, что может быть скорректировано применением препаратов ЭПО в низких дозах, не влияющих на уровень гемоглобина и/или гематокрита с положительным влиянием на функцию сердца [15].

Анемия, являясь одним из основных осложнений как ХБП, так и ХСН, значительно усугубляет клиническое течение и прогноз больных с КРС. Активация неоангиогенеза в ишемизированной миокардиальной ткани способствует как предотвращению прогрессирования ремоделирования миокарда, так и коррекции показателей систолической функции ЛЖ при НК. Более того, ранняя коррекция анемии препаратами ЭПО у ГД и додиализных больных с КРС приводит к регрессии ГЛЖ и исправлению сократительной функции ЛЖ и, как следствие, улучшению симптомов НК, качества жизни и толерантности к физической нагрузке.

Результаты нашего и других исследований, возможно, определяют тактику врача при ведении больных с синдромом кардиоренальной анемии, с предложением протоколов лечения анемии у ГД и додиализных больных с КРС, с рекомендациями относительно целевого уровня гемоглобина, его влияния на сократительную способность миокарда и качество жизни, возможные осложнения и смертность.

Изучение влияния *статинотерапии* на функцию почек у больных с КРС 1, 2, 4-го типов выявило в группе больных, получавших дополнительную терапию статинами (группа 1), статистически достоверное снижение уровня креатинина ($191,7 \pm 21,2 - 152,8 \pm 16,8$ мкмоль/л, $p < 0,01$) (рис. 3) и повышение СКФ почек за период наблюдения и лечения ($37,1 \pm 3,4 - 49,9 \pm 4,8$ мл/мин/1,73м², $p < 0,01$) (рис. 4), что, по-видимому, является следствием улучшения клубочковой функции почек.

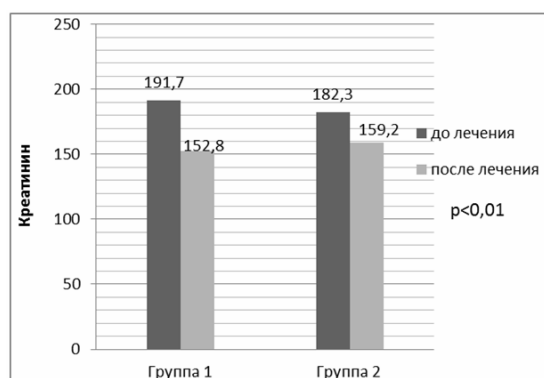


Рис. 3. Влияние статинотерапии на уровень креатинина (мкмоль/л) у больных с КРС 1, 2, 4-го типов

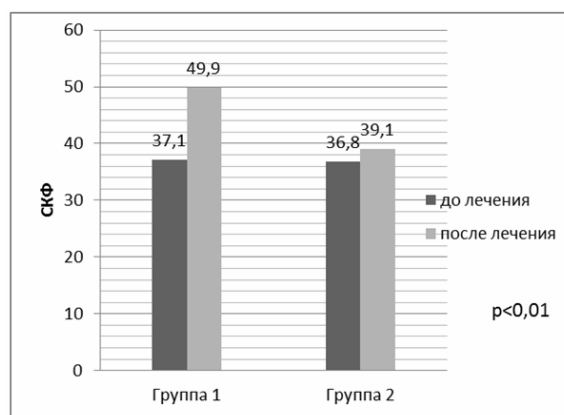


Рис. 4. Влияние статинотерапии на скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) у больных с КРС 1, 2, 4-го типов

Полученные нами данные показывают, что, несмотря на разноречивость ряда исследований по изучению влияния статинов на функцию почек, в частности, усиление протеинурии в популяции больных с ХБП [28], длительное назначение статинов при КРС, когда имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология, представляется обоснованным. По нашему мнению, высокий риск сердечно-сосудистой смертности у этой категории больных диктует назначение статинов у больных с КРС и сопутствующей коронарной болезнью и болезнями периферических артерий, при наличии дислипидемии, у диализных больных с коронарной патологией, у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от стадии ХБП. Однако требует дальнейшего уточнения вопрос влияния статинов на СКФ и уровень креатинина в плазме крови при различных клинко-патогенетических вариантах КРС, что будет способствовать обоснованию их применения у этого контингента больных.

Поступила 12.08.15

Կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների բուժման նոր մոտեցումներ

Ա. Մ.Մինասյան

Էրիթրոպոէտինով բուժման ազդեցությունը հետազոտվել է կարդիոռենալ համախտանիշի (ԿՌՀ) 2, 4, 5 տիպի 86 նախադիալիզային և 112 հեմոդիալիզային հիվանդների մոտ: Էրիթրոպոէտինով լրացուցիչ բուժում ստացած ԿՌՀ հեմոդիալիզային (85) և նախադիալիզային (23) հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է ձախ փորոքի արտամղման ֆրակ-

ցիայի բարձրացում և սրտային անբավարարության ֆունկցիոնալ դասի բարելավում: Վերը նշվածը, ամենայն հավանականությամբ, բացատրվում է սրտամկանում անոթային էնդոթելիալ աճի գործոնի և էնդոթելիալ նախորդող բջիջների մակարդակի բարձրացումով, ինչը նպաստում է սրտամկանի նորաանոթավորմանը: Հետևաբար, սակավարյունության երիթրոպոետինով վաղ կարգավորումը ԿՌՀ նախադիալիզային և հեմոդիալիզային հիվանդների մոտ նպաստում է ձախ փորոքի կծկողական ֆունկցիայի բարելավման և արյան շրջանառության անբավարարության նշանների, կյանքի որակի, ֆիզիկական տոլեռանտության լավացման:

Երիկամների ֆունկցիայի վրա ստատինաթերապիայի ազդեցությունը ուսումնասիրվել է 112 ԿՌՀ 1, 2, 4 տիպի հիվանդների մոտ, որոնցից 43-ը ստացել են լիպիդ նվազեցնող թերապիա, ինչը նպաստել է կրեատինինի մակարդակի նվազման և կծիկային ֆիլտրացիայի արագության բարձրացման, արդյունք հանդիսանալով երիկամների ֆունկցիայի լավացման: Ստացված տվյալները հիմնավորում են ստատինների երկարատև նշանակումը ԿՌՀ դիալիզիզումիայի և կորոնար պաթոլոգիայի հետ համակցված դեպքերում, ինչը ունի նեֆրոպրոտեկտորային ազդեցություն և նպաստում է սիրտ-անոթային բարդությունների ռիսկի նվազման: Սակայն, ստատինների ազդեցությունը կծիկային ֆիլտրացիայի արագության և պլազմայում կրեատինինի մակարդակի վրա ԿՌՀ տարբեր տիպերի դեպքում հետազոտման կարիք ունի, ինչը կնպաստի այդ դեղամիջոցների նպատակաուղղված կիրառման:

New approach to the management of cardiorenal syndrome patients

A. M. Minasyan

Erythropoietin therapy influence was examined in 86 predialysis and 112 hemodialysis patients with cardiorenal syndrome (CRS) of 2, 4, 5 types. In predialytic (23) and dialytic (85) patients with CRS, who received additional erythropoietin treatment, left ventricular ejection fraction increase and improvement of heart failure functional class were revealed. The above mentioned, apparently, is explained by the increased endothelial growth factor and endothelial progenitor cells in myocardium, promoting to the heart muscle revascularization. Thus, early correction of anemia with erythropoietin in hemodialysis and dialysis patients with CRS will improve left ventricle

contractile function, heart failure symptoms, quality of life and physical activity tolerance.

In 122 patients with CRS of 1, 2, 4 types statin therapy action was examined and in 43 of them, who had lipid lowering treatment, an increase in glomerular filtration rate and decrease in creatinine level in blood due to improvement of kidney function were revealed.

According to the results of our investigations statin treatment is considered efficient in CRS with dyslipidemia and coronary pathology, it possesses a nephroprotective action and decreases the cardiovascular risk. Further research is needed for determining statins' influence in different types of CRS, which will allow their usage in treatment of such patients.

Литература

1. *Abd El-Aziz A. El-Kakand, EmanWagdy* Effect of Erythropoietin Therapy on Cardiac Structural and Functional Changes in End Stage Renal Disease: A Comparative Study of Full versus Partial Anemia Correction. *Journal of the Medical Research Institute JMRI*, 2008, v. 29, 2: (170- 6).
2. *Athyros V. G., Katsiki Niki, Konstantinos Tziomalos et al.* Preventing Cardio-renal Syndrome Rather than Treating it: Could Statins Play a Role? *Open Cardiovasc. Med. J.*, 2011; 5: 226–230; Published online 2011 December 2:
3. *Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.* SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:2181–92.
4. *Cirillo M.* Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J. Nephrol.*, 2010, Mar-Apr;23(2):125-32.
5. *Deshmukh A., Mehta J.L.* Statins and renal disease: friend or foe? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2011;13(1):57-63.
6. *Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L.* Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.*, 2006; 145: 117–24.
7. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N., Eckardt K.U., Macdougall I.C., Tsakiris D., Burger H.U., Scherhag A.* (CREATE Investigators): Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355: 2071–2084.
8. *Epstein M., Vaziri N.D.* Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2012 Feb 21;8(4):214-23.
9. *Gilbertson D., Li S., Murray A.M., Herzog C.A., Collins A.J.* Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65p with chronic kidney disease CHF and anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: SA848 (Abstract)
10. *Hampl H., Hennig L., Rosenberger C. et al.* Effects of optimised heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 2005;25:211–229.
11. *Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al.* Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 2000; 35: 250-256.
12. *Jie Kim E., Karien van der Putten, Marloes W., Bergevoet T.* Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome. *Heart.*, 2011 January; 97(1): 60–65.
13. *Jin B., Luo X., Lin H. et al.* A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2010;12:249–253.

14. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. The role of statins in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, 2011;34:195–202.
15. Kleijn L., de Boer R.A., Voors A.A. Should erythropoietin treatment in chronic heart failure be haemoglobin targeted? *Eur. J. Heart Fail.*, 2010 Mar;12(3):215-6.
16. Koniari K., Marinos Nikolaou, Ioannis Paraskevaidis, and John Parissis Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. *International Journal of Nephrology*, 2011.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A. et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, Dec;18(12):1440-63.
18. Massry S.G., Glassock R.J. Hemopoietic system in uremia. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001; 1318-24.
19. McCullough P.A., Verrill T.A. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad. Med.*, 2010 Mar;122(2):25-34.
20. Navaneethan S.D., Pansini F., Perkovic V. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009;(2):CD007784.
21. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am. Heart J.*, 2007; 154: 645-9
22. Ponte B., Bourquin V., Stoermann-Chopard C. Statins: what is their place in the treatment of chronic kidney insufficiency? *Rev. Med. Suisse*, 2009;5(192):463-6.
23. Rutkowski B., Szamotulska K., Dyras P. et al. Pharmacoeconomical aspects of anemia treatment with different epoetin forms. *Nefrol. Dial. Pol.*, 2002; 6: 165-169.
24. Sarnak M.J., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002; 40:27-33.
25. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; 18: 141–146.
26. Valderrabano F., Horl W.H., Macdougall I.C. Pre-dialysis survey on anemia management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003; Vol.18: 89-100.
27. Van Der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in an experimental model of ischemia-reperfusion injury. *Eur. J. Heart Fail.*, 2004, 6:853–859.
28. Verhulst A., D'Haese P.C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004 Sep;15(9):2249-57.
29. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer P. et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization. *Eur. Heart J.*, 2007;28:2018–2027.

УДК 612.821

**Նարդոսի եթերայուղի շտկող ազդեցության
ուսումնասիրությունը ֆիզիկական
ծանրաբեռնվածության պայմաններում**

**Է.Ս. Գևորգյան, Ս.Ս. Մինասյան, Ն.Ն. Քսաջիկյան,
Ծ.Ի. Ադամյան**

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

Բանալի բառեր. գործառական վիճակ, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածություն, նարդոսի յուղ, հոտաբուժություն

ԲՈՒՀ-ում ուսուցման ժամանակահատվածը բարդ երկարատև գործընթաց է, որն ուսանողների օրգանիզմին բարձր պահանջներ է ներկայացնում: Մշտական մտավոր ու հոգեբանական լարվածությունը, աշխատանքի և հանգստի ռեժիմի խախտումը, ժամանակի անընդհատ աճող պակասը, նորագույն տեղեկատվական տեխնոլոգիաների կիրառումը և ուսումնական գերծանրաբեռնումը հանգեցնում են թերշարժուն կենսակերպի և սակավաշարժունության, որն էլ ապահարմարման և օրգանիզմում տարբեր ախտաբանական գործընթացների առաջացման պատճառներից մեկն է հանդիսանում: Ժամանակակից պայմաններում ֆիզիկական կուլտուրան և սպորտը համարվում են հիպոդինամիայի վերացման առավել ակտիվ գործող այլընտրանքային միջոց [3,4]: Ճիշտ ընտրված ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը նպաստում է մտավոր աշխատունակության բարձրացմանը, բարենպաստ ազդեցություն է թողնում հենաշարժական, սիրտ-անոթային համակարգերի գործառական վիճակի վրա, բարձրացնում օրգանիզմի տոնուսը: Աշխատունակության բարձրացման դրական արդյունք է դիտվում միայն յուրաքանչյուր անհատի օրգանիզմի գործառական վիճակին համապատասխանող ֆիզիկական կուլտուրայի և սպորտի մեթոդների կիրառման դեպքում: Սակայն, նախքան սկզբնական-բուժական միջոցառումների կազմակերպումը, անհրաժեշտ է նաև հաշվի առնել, օրգանիզմում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված, բացասական տեղաշարժերի առաջացման հնարա-

վորությունը [6]: Վերջին տարիներին, մարդկանց գործառական վիճակի լավացման և աշխատունակության ապահովման համար կիրառվում են այնպիսի միջոցներ, որոնք ունեն ազդեցության լայն տիրույթ, անվտանգ են, հեշտ և հարմար: Մի շարք հետազոտողների կարծիքով, օրգանիզմի ֆունկցիոնալ վիճակի շտկման ոչ դեղորայքային մեթոդներից մեկն է հանդիսանում հոտաբուծությունը, որն ունի բարձր արդյունավետություն և ռիսկի փոքրաթիվ գործոններ [4,8,11]: H.Takeda-ն և համահեղինակները ցույց են տվել, որ հոգնածության ժամանակ հոտաբուծության կիրառումը ավելի արդյունավետ է, քան մերսումը [12]: Ժողովրդական բժշկության մեջ վաղուց հայտնի թուլացնող-հանգստացնող միջոցներից մեկն է հանդիսանում նարդոսի եթերայուղը: Բացահայտված է, որ այն, ի տարբերություն ավանդական բժշկական տեխնոլոգիաների, արդյունավետ կերպով վերացնում է սթրեսով պայմանավորված հոգնածությունը և բարձրացնում օրգանիզմի դիմադրողականությունը տարբեր տիպի ծանրաբեռնվածությունների հանդեպ: Նարդոսով հոտաբուծության կիրառումը դրական է ազդում էլեկտրասրտագրի ցուցանիշների վրա: Մտահուզական լարվածության և քրոնիկական հոգնածության համախտանիշի պայմաններում վերականգնվում է մտավոր աշխատունակությունը, հավասարակշռվում հոգեհուզական վիճակը [8]: Գրականության մեջ առկա են տվյալներ մարզիկների օրգանիզմի գործառական վիճակի կարգավորման և բարելավման համար նարդոսի եթերայուղի օգտագործման նպատակահարմարության վերաբերյալ [5,10]: Ցույց է տրված նաև, որ օրգանիզմի գործառական վիճակի վրա անբարենպաստ գործոնների ազդեցության կանխարգելման նպատակով առավել արդյունավետ է մի քանի մեթոդների համալիր օգտագործումը: Արտաքին միջավայրի բազմաթիվ գործոնների, այդ թվում նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ հարմարվողականության գործընթացները բնութագրվում են արյան շրջանառության համակարգի ցուցանիշներով, որոնք կարող են դիտվել որպես ամբողջական օրգանիզմի հարմարողական ռեակցիաների չափանիշ: Մկանային ծանրաբեռնվածության հանդեպ հարմարվողականության ապահովումը հանդիսանում է առողջության մակարդակի պահպանման և մասնագիտական գործունեության որակական բարձրացման նախապայմաններից մեկը [10]:

Դրա հետ կապված տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել ուսումնասիրել ուսանողների արյան շրջանառության, հեմոդինամիկայի և սիրտ-անոթային համակարգերի որոշ գործառական բնութագրերի փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության գործընթացում՝ նարդոսի եթերայուղի կիրառման պայմաններում:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությանը մասնակցել են ԵՊՀ-ի քիմիայի ֆակուլտետի 19-22 տարեկան 22 ուսանողներ (փորձնական խումբ), որոնք չեն ունեցել ոչ մի քրոնիկական հիվանդություն և հետազոտությունների ժամանակ եղել են բացարձակ առողջ: Փորձարկվող ուսանողների ուսումնական ծանրաբեռնվածությունում բացակայել են ֆիզիկուլտուրայի դասերը. նրանք որևէ սպորտաձևով չեն զբաղվել: Հետազոտության ընթացքում օգտագործվել է նարդոսի մաքուր, հոտավետ յուղը (արտադրող՝ ООО <<Բնական յուղեր>>, քաղաք Սոլնեչնոգորսկ, ТУ 9158-004-08628011-00): Համաձայն նախապես անցկացրած թեստավորման, կիրառվող հոտը դրական էր ընկալվում բոլոր փորձարկվողների կողմից: Փորձարկումներն անցկացվել են երեք անգամ. 1. նախքան ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունը (ֆիզիոլոգիական նորմա); 2. "Proteus Pec 3320" մակնիշի հեծանվամարզասարքի 3-րդ դիրքում 15 րոպեանոց մարզումից անմիջապես հետո, որն ուղեկցվել է հոտաշտկմամբ; 3. հետծանրաբեռնվածության շրջանի 15-րդ րոպեին: Վերականգնողական շրջանի տևողությունն ունի մեծ կանխորոշիչ նշանակություն, քանի որ արտացոլում է կատարվող ծանրաբեռնվածության *ֆիզիոլոգիական արժեքը* [3]: Հոտաշտկումը իրականացվել է սառը ինգալյացիայի եղանակով: Նարդոսի եթերայուղի ընտրությունը պայմանավորված է եղել նրա բազմակողմանի արդյունավետությամբ: Գրականության տվյալների համաձայն, եթերայուղերի ներգործության լավագույն արդյունքը դիտվում է ազդեցության 5-15 րոպեների միջակայքում: Որպես ստուգիչ օգտագործվել են մեր կողմից նախկինում ուսումնասիրված, նույն տարիքի 30 ուսանողուհիների ցուցանիշները, որոնք ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ չեն ենթարկվել հոտավետ նյութերի ազդեցությանը:

Գնահատվել և հաշվարկվել են կարդիոհեմոդինամիկայի հետևյալ ցուցանիշները. սրտի կծկումների հաճախականությունը (ՄԿՀ); սիստոլային զարկերակային ճնշումը (ՍԶՃ); դիաստոլային զարկերակային ճնշումը (ԴԶՃ); անոթազարկային ճնշումը (ԱՃ); միջին դինամիկական ճնշումը (ՄԴՃ); միջին զարկերակային ճնշումը; արյան սիստոլային ծավալը, արյան րոպեական ծավալը: ՄԿՀ-ի և զարկերակային ճնշման հիմնական ցուցանիշների (ՍԶՃ և ԴԶՃ) չափումները կատարվել են BALANSE KH 8097 տեսակի ավտոմատիկ ճնշաչափով: Ուսանողների գործառական հնարավորությունների և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության համապատասխանության մակարդակը գնահատելու նպատակով հաշվարկային եղանակով որոշվել են նաև հետևյալ գործակիցները՝ ԴՑ – դիմացկունության ցուցիչը; ՀՑ – արյան

շրջանառության հարմարողականության ցուցիչը; ԱՇԻՏ – արյան շրջանառության ինքնակարգավորման տիպը; ԳՎՑ – գործառական վիճակի ցուցիչը; ԾԱԸԴ – ծայրամասային անոթների ընդհանուր դիմադրությունը; ՄԱԱՑ – միոկարդի արտաքին աշխատանքի ցուցիչը; ՄԼՑ – միոկարդի լարվածության ցուցիչը; ՄԱՑ – միոկարդի արդյունավետության ցուցիչը; ԱՇԱԳ – արյան շրջանառության արդյունավետության գործակիցը: Բոլոր փորձարկվողների համար հաշվարկվել է նաև քաշա-հասակային ցուցիչը՝ ՔՀՑ: Ուսումնասիրված ցուցանիշների միջին մեծությունների և դրանց իրավիճակային փոփոխությունների հավաստիության գնահատումը կատարվել է դիսպերսիոն վերլուծության եղանակով, ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվել է, որ փորձարկվողների ստուգիչ խմբի մեծամասնության մոտ, ընդհանուր առմամբ, դիտվում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ կենտրոնների ակտիվության շարժուն հավասարակշռություն, այսինքն կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշները գտնվում են տարիքային չափանիշների սահմաններում: Հեծանվամարզասարքի 15 րոպե տևողությամբ ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո դիտվել է ՄԿՀ-ի և զարկերակային ճնշման ցուցիչների արտահայտված բարձրացում: ՄԿՀ, ՍԶՃ, ԴԶՃ, ԱՃ, ՄԴՃ, ՄԾ, ԱԲԾ-ի տեղաշարժերը կազմել են համապատասխանաբար 87,2%, $p<0,001$; 18,57%, $p<0,001$; 8,17%, $p<0,001$; 38,66%, $p<0,001$; 13,77%, $p<0,01$; 65,93%, $p<0,001$: Դիտված տեղաշարժերը, ամենայն հավանականությամբ, պայմանավորված են վեգետատիվ հավասարակշռության տեղաշարժով դեպի գործառույթների կարգավորման սիմպաթիկ կենտրոնի ակտիվացման գերակշռման կողմը, որն ուղղված է օրգանիզմում օքսիդա-վերականգնման ռեակցիաների ակտիվացման հետևանքով խախտված թթվածնային հավասարակշռության վերականգնման ապահովմանը: Վերջինս հիմք է տալիս պնդելու, որ հեծանվաէներգաչափի ծանրաբեռնվածության հաղթահարումը, թերշարժուն կենսակերպ վարող փորձարկվող-ուսանողներին տրվում է բարձր *ֆիզիոլոգիական գնով*: Դրա օգտին է վկայում նաև ՀՑ-ի տեղաշարժը դեպի գործառության լարվածության դաշտ ($\text{ՀՑ}=2,9\pm 0,11$, $p<0,001$), ԳՎՑ-ի ցուցանիշի իջեցումը 69,5%, $p<0,001$ և ԴՑ-ի որոշակի լարվածությունը (աղ.1):

Վերջինիս ապացույցն է հանդիսանում նաև ԱՇԻՏ-ի ցուցանիշի արտահայտված տեղաշարժը դեպի արյան շրջանառության կարգավորման սրտային տիպի գերիշխումը: Դիտվող տեղաշարժերը կարող

Աղյուսակ 1

Ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների
փոփոխությունները ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ

Ցուցանիշներ	Նորմա	Ֆիզ.ծանրա- բեռնված. անմիջապես հետո	Ֆիզ.ծանրա- բեռնված. 15 րոպե հետո
ՄԿՀ (գարկ/րոպե)	63,29±2,74	118,50±5,38***	97,14±3,13***
ՍԶՃ(մմ.ս.ս)	110,40±2,04	130,91±4,96***	110,40±2,38***
ԴԶՃ(մմ.ս.ս)	72,64±2,01	78,57±2,37*	73,14±2,08*
ԱՃ(մմ.ս.ս)	37,71±2,63	52,29±3,92**	37,21±2,65***
ՄԴՃ(մմ.ս.ս)	88,86±1,88	101,10±3,16***	89,12±1,78**
ԱՍԾ(մլ)	59,25±2,13	63,92±2,23	58,71±2,20*
ԱՐԾ(լ)	4,96±0,28	8,23±0,47***	5,72±0,31***
ԳՎՑ (պ.մ.)	0,59±0,02	0,18±0,04***	0,46±0,03***
ՀՑ (պ.մ.)	2,10±0,04	2,93±0,11***	2,34±0,11***
ԱՇԻՏ(պ.մ.)	88,86±4,59	62,32±2,76***	76,44±3,57***
ԴՑ (պ.մ.)	23,32±1,68	26,76±2,75	28,13±2,41
ԱՇԱԳ (պ.մ.)	2386,70±38,14	6219,26±46,32***	3614,58±34,64***

Ստացված տվյալների հավաստիությունը՝ *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001:

Էն պայմանավորված լինել փորձարկվող ուսանողների ինչպես թեր-
շարժուն կենսակերպով, այնպես էլ՝ ՔՀՑ-ի մակարդակի բարձրաց-
մամբ: Վարժության ընթացքից հետո, 15-րդ րոպեին, դիտվել է հետա-
զոտվող ցուցանիշների մեծամասնության տեղաշարժ՝ նրանց բնակա-
նոն մակարդակի վերականգնման կողմը, սակայն դրանցից մի քանի-
սը, այնուամենայնիվ մնացել են լարվածության դաշտում: Հեծանվա-
կենդանության ծանրաբեռնվածության պայմաններում ուսանողների
օրգանիզմի գործառական վիճակի և փորձարկվողների ԳՎ-ի վերա-
կանգնման գործընթացի վրա նարդոսի եթերայուղի հոտաշտկիչ ազդե-
ցության բացահայտման նպատակով, միննույն վեգետատիվ ցուցա-
նիշների փոփոխություններն ուսումնասիրվել են նաև փորձնական
խմբում: Բացահայտվել է, որ հանգստի վիճակում փորձնական խմբի
հետազոտվողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշները փոքր-
ինչ տարբերվել են ստուգիչ խմբի միննույն ցուցանիշներից, սակայն
գտնվել են ֆիզիոլոգիական նորմայի սահմաններում: Փորձնական
խմբի հետազոտվողների տվյալների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ
ուսանողների գործառական վիճակի շտկման նպատակով նարդոսի
եթերայուղի օգտագործումը հեծանվակենդանության ծանրա-
բեռնվածության պայմաններում հանգեցրել է ստուգիչ ցուցանիշների

համեմատ հետազոտվողների փորձնական խմբի արդյունքների էական տարբերության (աղ. 2): Փորձնական խմբի հետազոտվողների մոտ 15 րոպեանոց ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից անմիջապես հետո, դիտվել է ՍԿՀ-ի բարձրացում 22 զարկ/ր-ով (25,2%, $p<0,001$), ՍԶԸ-ի մակարդակն էական փոփոխությունների չի ենթարկվել, միևնույն ժամանակ, ԴԶԸ-ն՝ նորմայի համեմատ մեծացել է (7,9%-ով): Այդ ժամանակ դիտվել է նաև ՄԾ-ի նվազում 9,6%-ով ($p<0,01$), ինչն իր հերթին հոտաշտկման պայմաններում կարող է դիտվել, որպես հարաբերականորեն թույլ արտահայտված ԱԲԾ-ի (12,5%, $p<0,05$)-ով աճի պատճառ: Օրգանիզմի գործառական վիճակի գնահատման ժամանակ մեծ դեր է հատկացվում ՍԿՀ-ի, ՍԶԸ-ի և ԴԶԸ-ի ցուցանիշների զուգահեռ փոփոխություններին: ՍԶԸ-ի և ԴԶԸ-ի տարաուղղված տեղաշարժերը պայմանավորում են նաև ԱՃ-ի նշանակալի իջեցումը (17,4%, $p<0,05$):

Աղյուսակ 2

Ուսանողների կարդիոհեմոդինամիկական ցուցանիշների փոփոխությունը ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության և նարդոսի էթերայուղի ազդեցության ժամանակ

Ցուցանիշներ	Նորմա	Ֆիզ.ծանր-ից անմիջապես հետո	Ֆիզ.ծանր.և հոտաբուծությունից 15 րոպե հետո
ՍՀԿ(զարկ/րոպե)	84,82±2,41	106,23±3,94***	87,33±2,99***
ՍԶԸ(մմ.ս.ս)	101,45±3,2	100,17±4,68***	90.83±5,08***
ԴԶԸ(մմ.ս.ս)	63,31±0,6	68,33±1,79	63,17±3,17
ՄԾ(մլ)	64,67±1,57	58,45±2,14**	58,99±2,24**
ԱԲԾ(լ)	5,45±0,14	6,13±0.18**	5,14±0.18**
ԱՃ(մմ.սնդ.սյուն)	38,54±2,84	31,83±4,08*	27,67±5,09*
ՄԴՃ(մմ.ս.ս)	79,60±1,67	82,02±2,41**	75,06±4,91**
ՀՑ(պ.մ.)	1,91±0,03	2,17±0.056***	1,79±0,14***
ԴՑ(պ.մ.)	24,9±3,21	41,84±3,64***	38,41±7,54***
ԱՇԱԳ(պ.մ.)	3268,96±28,64	3381,31±36,14	2416,24±38,42
ՔՀՑ (պ.մ.)	0,34±0,04	0,34±0,04	0.34±0,007
ԱՇԻՏ(պ.մ.)	75,07±2,73	65,63±2,98***	72,57±3,52***
ԶՃմիջ.(մմ.ս.ս.)	82,35±1,84	84,25±2,67*	77±3,52*
ԳՎՑ(պ.մ.)	0,61±0,016	0,39±0,031***	0,63±0,05***
ԾԱԸԴ (դին*վ*սմ ⁻⁵ /մ ²)	1168±14,14	1075,6±17,64	1165±29,27
ՍԱԱՑ(պ.մ.)	5,33±0,34	4,98±0,49	4,57±0,42
ՍԼՑ(պ.մ.)	8,51±0,29	10,49±0,61**	7,93±0,71**
ՄԱՑ(պ.մ.)	0,63±0,04	0,47±0,04***	0,58±0,04***

Ստացված տվյալների հավաստիությունը. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$:

Այդ պայմաններում դիտվում է նաև ՀՑ-ի անցումը թույլ արտահայտված լարվածության դաշտ ($Z=2,17 \pm 0,06$, $p < 0,001$), ինչն էլ հանգեցնում է ԳՎՑ-ի աննշան իջեցմանը (36,1%-ով $p < 0,001$), որը ստուգիչ խմբում կազմել է 69,5%, ($p < 0,001$): Նարդոսի եթերայուղի հոտաշտկիչ ազդեցությամբ է պայմանավորված նաև փորձնական խմբի հետագոտվողների մոտ դիտվող ԴՑ-ի բարձրացումը 42,3%-ով ($p < 0,001$): Հեծանվաէներգաչափական ծանրաբեռնվածության պայմաններում, նարդոսի եթերայուղի հանգստացնող ազդեցությունը դրսևորվել է նաև ՄԱԸԴ-ի ցուցանիշի բարձրացմամբ (8,1%-ով), որով էլ պայմանավորված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից հետո դիտվող արյան շրջանառության արդյունավետության գործակցի (ԱՇԱԳ) աննշան իջեցումը (3,4%, $p < 0,001$): Հեմոդինամիկական ցուցանիշների դիտվող տեղաշարժերը վկայում են այն մասին, որ արյան շրջանառության կարգավորման գործընթացին ներգրավվել են սրտային մեխանիզմները, ինչի ապացույցն է հանդիսանում ԱՇԻՏ-ի տեղաշարժը դեպի կարգավորման սրտային տիպի գերիշխումը: Միաժամանակ դիտվել է ՄԱԱՑ-ի և ՄԱՑ –ի որոշակի նվազում ($p < 0,001$), ինչն իր հերթին պայմանավորել է ՄԼՑ-ի հավաստի բարձրացումը (23,2%, $p < 0,001$): Մեր կողմից դիտարկված տեղաշարժերը փաստում են հոտաբուժության հանգստացնող ազդեցությունը ՎՆՀ-ի վրա, որն առավել ցայտուն է րտահայտված հեմոդինամիկական համակարգի ցուցանիշներում, որոնց բնորոշ է բարձր զգայունություն նարդոսի եթերայուղի բույրի նկատմամբ: Հետծանրաբեռնվածության 15-րդ րոպեին փորձնական խմբում դիտվում է բոլոր հետագոտված հեմոդինամիկական և ԳՎ-ի հաշվարկային ցուցանիշների մակարդակների վերականգնման միտում՝ ֆիզիոլոգիական նորմայի սահմաններում (աղ. 2): Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությունից և հոտաբուժությունից անմիջապես հետո դիտվող տեղաշարժերը վկայում են ուսանողների օրգանիզմի գործառական վիճակի բարելավման և գործառությանին հնարավորությունների մեծացման մասին: Ամենայն հավանականությամբ, նարդոսի եթերայուղի հոտի ազդեցությունը էականորեն փոփոխում է ՎՆՀ-ի վիճակը՝ սիմպաթիկ էֆեկտների նվազման և վեգետատիվ կարգավորման պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության մեծացման կողմը, ինչի հավաստումն են հանդիսանում մեր կողմից դիտարկված հեմոդինամիկական ցուցանիշների տեղաշարժերը: Խ. Դուանի և համահեղինակների (Duan et al.) կողմից սրտային ռիթմի վերլուծությունը ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ նարդոսի եթերայուղն առաջացնում է պարասիմպաթիկ ակտիվության բարձրացում: Պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրության արդյունքում նկատվել է նաև ուղեղիկում, կեղևի դիմաճակատային և ուղեղաբնի շրջաններում տեղային ակտիվացման

առաջացում, ինչը հիմք է տալիս ենթադրել նարդոսի եթերայուղի ոչ միայն հանգստացնող, այլև՝ ակտիվացնող ազդեցության մասին [12]: Ապացուցված է, որ, ի տարբերություն ավանդական բժշկական միջոցառումներին, դիետո-, ֆիտո-, ֆիզիոթերապիայով ու մերսմամբ համակցված նարդոսի եթերայուղի շոգեգոլորշային ընդունումը (1ամիս տևողությամբ, շաբաթը 3 անգամ, 20-30 րոպե, 2-3 կաթիլ) առավել արդյունավետ է խթանում ապոենիկ և ընկրճախտային երևույթների բուժումը, բարձրացնում օրգանիզմի դիմադրողականությունը սթրեսային ներգործությունների հանդեպ [7]: Մի շարք հեղինակների կողմից սրտային ռիթմի սիմպաթիկ կամ պարասիմպաթիկ տիպի վեգետատիվ խախտումների ժամանակ խորհուրդ է տրվում նարդոսի, սոճու, նվենու եթերայուղերով հոտաընթացակարգի երկարեցումը՝ հոգեհուզական հավասարակշռման և սրտի քրոնոտրոպ ֆունկցիայի կարգավորման նպատակով [1]: Չնայած նարդոսի եթերայուղի օրգանիզմի տարբեր ֆունկցիաների վրա ունեցած ազդեցության բազմաթիվ տվյալների առկայության, նրա հոտաբուժական ազդեցության մեխանիզմում դեռևս կան շատ անհասկանալի հարցեր: Կասկած չի հարուցում, որ հոտառական գրգռիչների վրա ազդեցության յուրահատուկ մեխանիզմում ներգրավված են ԿՆՀ-ի առանձնահատուկ ընկալչական շրջանները, ինչպես նաև ուղեղի լիմբիկական, զգայական և ոչ սպեցիֆիկ կառույցները: Մեր կողմից ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ հեծանվաէներգաչափական ծանրաբեռնվածությունը հանգեցնում է վեգետատիվ ֆունկցիաների կարգավորման սիմպաթիկ կենտրոնի ակտիվության արտահայտված բարձրացման՝ ապահովելով օրգանիզմի գործառական հնարավորությունների օրինաչափ իջեցումը: Միևնույն ժամանակ հեծանվամարզասարքի ծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված նարդոսի հոտավետ եթերայուղի օգտագործումը նպաստում է ուսանողների գործառության ցուցիչների մակարդակների շտկմանը՝ բարձրացնելով նրանց օրգանիզմի հարմարվողական հնարավորությունները և ապահովելով *ֆիզիոլոգիական արժեքի* իջեցումն, ի հաշիվ գործառական համակարգերի աշխատանքը տնտեսող գործընթացների ակտիվացման:

Այսպիսով, ժամանակակից բժշկության ու ֆիզիոլոգիայի բնագավառում առկա են հոտաբուժության օգտակարության և օրգանիզմում սթրեսով պայմանավորված խախտումների կանխարգելումն ապացուցող բազմաթիվ տվյալներ: Դրա հետ կապված, հոտաբուժական ծրագրերի մշակումն ու կիրառումը պոլիկլինիկաներում, առողջապահական և ուսումնական հաստատություններում կնպաստի ազգաբնակչության կյանքի որակի ու առողջության բարելավմանը:

Поступила 26.03.15

Корректирующее влияние эфирного масла лаванды при физической нагрузке

Э.С. Геворкян, С.М. Минасян, Н.Н. Ксаджикян, Ц.И. Адамян

Исследованы сдвиги некоторых показателей функционального состояния и кардиогемодинамики студентов при 15-минутной велоэргометрической нагрузке в условиях холодной ингаляции ароматическим маслом лаванды и на 15-й минуте постнагрузочного восстановительного периода. Показано, что применение ароматического масла лаванды способствует нивелированию сдвигов в уровне функциональных показателей студентов, обусловленных фиксированной нагрузкой на велотренажере, повышая адаптационные возможности организма. Эфирное масло лаванды обуславливает понижение “физиологической стоимости” выполнения студентами физической нагрузки за счет усиления процессов экономизации работы функциональных систем. Купируя инициируемое физической нагрузкой повышение симпатических влияний на организм, масло лаванды способствует быстрому восстановлению функционального состояния организма в ближайший постнагрузочный период. В качестве контроля использованы показатели функционального состояния и кардиогемодинамики студентов, которые при велоэргометрической нагрузке не подвергались корректирующему влиянию аромата лаванды.

Corrective influence of lavender essential oil at physical activity

E.S. Gevorkyan, S.M. Minasyan, N.N. Ksadjikyan, Ts.I. Adamyan

There were investigated changes of the functional condition and cardiohemodynamics of students at 15-minute bicycle exercise load in conditions of cold inhalation of aromatic lavender oil and 15-minute post-exercise recovery period. It has been shown that the use of aromatic oil of lavender promotes normalization of the level of functional performance of students after load cycling, increasing the adaptive capacity of the organism. Lavender essential oil causes reduction of *physiological cost* in students performance of physical activity by accelerating the processes of economization of the functional systems. Lavender oil contributes to the rapid recovery of the functional state of the body in the early post-exercise period.

Գրականություն

1. *Быков А.Т., Маляренко Т.Н.* Ароматерапия в управлении вегетативной регуляцией ритма сердца. *Вопр. курортологии, физиотерапии и леч. физ. культуры*, 2003, 6, с. 6-9.
2. *Геворкян Э.С., Минасян С.М., Абраамян Э.Т.* Изучение степени толерантности сердечно-сосудистой системы студентов к велоэргометрической нагрузке. *Валеология*, 2013, 3, с. 61–68.
3. *Калакутский Л.И., Лебедев П.А., Комарова М.В., Поваляева Р.Я.* Мониторинг сердечного ритма в объективной оценке физиологических проб для исследования функционального резерва человека. *Мат. III Всерос. науч.-практ. конф. «Функциональное состояние и здоровье человека»*, 2010, с. 283–285.
4. *Маляренко Ю.Е., Быков А.Т., Маляренко Т.Н.* Современные представления о двигательной активности как функции обеспечения здоровья. *Мат. III Всерос. науч.-практ. конф. «Функциональное состояние и здоровье человека»*. Ростов н/Д, 2010, с. 77-79.
5. *Мялук С.М.* Обоснование необходимости исследований сочетанного применения арома- и музыкотерапии для восстановления работоспособности спортсменов. *Физическое воспитание студентов творческих специальностей. Сб. науч. статей*. Харьков, 2005, вып. 3, с. 45-51.
6. *Наркевич Е.Н.* Эфирные масла в практике стресс индуцированных патологий (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2008; 5: www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text.
7. *Низамова Э.И., Гильмутдинов А.Р., Кунафин А.Ф.* Влияние данс- и ароматерапии на динамику ряда психологических параметров у больных язвенной болезнью, перенесших факторы болевого стресса. *Вест. восст. мед.*, 2007, 2(20), с. 70-72.
8. *Попов В.М., Сентябрьев Н.Н., Мандриков В.Б.* Динамика функционального состояния организма и характеристик анаэробной работоспособности бегунов-спринтеров при воздействии эфирных масел. *Научно-теоретический журнал „Ученые записки”*, 2011, т. 75, 5, с. 96-100.
9. *Сентябрьев Н.Н., Караулов В.В., Кайдалин В.С., Камчатников А.Г.* Эфирные масла в спортивной практике. Волгоград, 2009.
10. *Шутова С.В.* Немедикаментозная оптимизация функций мозга у студентов при адаптации к условиям обучения в вузе. Тамбов, 2012.
11. *Duan X., Tashiro M., Wu D. et al.* Autonomic nervous function and localization of cerebral activity during lavender aromatic immersion. *Technol. Health Care*, 2007, v. 15 (2), p. 69-78.
12. *Takeda H., Tsujita J., Kaya M., Takemura M., Oku Y.* Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment. *J. Altern. Complement. Med.*, 2008. v. 4 (6), p. 655-661.

УДК 616.381-072.1-089

**Ամբողջովին արտաորովայնամզային էնդոսկոպիկ
վիրահատությունները երկկողմանի աճուկային
ճողվածքների բուժման մեջ**

**Ս.Ա. Ստեփանյան^{1,2}, Կ.Ն. Գուստ³, Հանի Ալ Աբեդ Ալ
Մուստաֆա², Հ.Հ. Եղիազարյան², Հ.Ս. Հովհաննիսյան¹,
Կ.Տ. Փափազյան², Ա.Յու. Ալեքսանյան²**

¹ԵՊԲՀ վիրաբուժության թիվ 1 ամբիոն

²«Արմենիա» ՀԲԿ վիրաբուժության կլինիկա

³ Մեմֆիս գենի հիվանդանոց, վիրաբուժության կլինիկա

(ք. Մեմֆիս գեն, Գերմանիա)

0025, Երևան, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. աճուկային ճողվածք, լապարասկոպիկ հերնիապլաստիկա, ամբողջովին արտաորովայնային հերնիապլաստիկա, TEP մեթոդ, Swing-Contact հերնիապրոթեզ

Աճուկային ճողվածքների բուժման նպատակով առաջարկվել են մոտ 300 մեթոդներ [1]: Ընդ որում առաջարկվել են վիրահատական մուտքեր ինչպես մաշկից դեպի աճուկային խողովակ, այնպես էլ որովայնի խոռոչի կողմից՝ որովայնամզից դեպի աճուկային խողովակ ուղղություններով: Տեսական ժամանակ աճուկային ճողվածքի ռադիկալ վիրահատության ժամանակ կիրառվել են աճուկային տարածությունում որովայնի պատի ամրացման մեթոդներ սեփական հյուսվածքներով: Վերջին տասնամյակներում աուտոպլաստիկայի մեթոդներին փոխարինելու են եկել վիրահատական միջամտությունները սինթետիկ ցանցերով, քանի որ աուտոպլաստիկան մեծամասամբ ենթադրում էր հյուսվածքների ձգում, ինչն էլ ճողվածքի կրկնության պատճառ է հանդիսանում: Ճողվածքների վիրաբուժությունում ընդհանրապես և աճուկային ճողվածքների բուժման մեջ մասնավորապես նոր էտապ բացվեց սինթետիկ հերնիապրոթեզների կիրառումով, որոնք թույլ են տալիս կատարել պլաստիկա առանց ձգման, ինչը կարևոր նախապայման է ճողվածքի կրկնությունը կանխելու համար [1, 3, 7]: Առաջին անգամ սինթետիկ ցանց մարլեքսի կիրառման մասին հերնիապլաս-

տիկայի ժամանակ հաղորդել է վիրաբույժ Usher-ը 1958 թ.-ին [11]: Այդ ժամանակներից սկսած բժշկական արդյունաբերությունը արտադրել է բազմապիսի հերնիապրոթեզներ՝ ինչպես ցանցերի, այնպես էլ սինթետիկ նյութի ամբողջական շերտերի ձևով [1, 3]: Սակայն հերնիալոգիայի մեջ դեռևս մնում են չլուծված խնդիրներ, որոնք պահանջում են բազմակողմանի մոտեցում: Այդպիսի խնդիրներից մեկը վիրահատությունից հետո աճուկային շրջանի քրոնիկ ցավն է, որն այդ հատվածով անցնող նյարդերի և նրանց ճյուղերի վնասման արդյունք է: Վնասումը տեղի է ունենում ինչպես հյուսվածքների մոբիլիզացիայի, այնպես էլ սինթետիկ հերնիապրոթեզը հյուսվածքներին կարելու փուլում: Այս խնդրի լուծումը մասնակիորեն կապվում է աճուկային ճողվածքների տեսանկյունակով (լապարասկոպիկ) բուժման հետ [9]:

Լապարասկոպիկ մեթոդի կիրառումը աճուկային ճողվածքների վիրահատական բուժման մեջ ունի մոտ 3 տասնամյակների պատմություն: Արդեն պատմության գիրկն են անցել IPOM (intraperitoneal onlay mesh) մեթոդի մոդիֆիկացիաները, երբ որովայնի խոռոչի կողմից աճուկային շրջաններում որովայնամզի վրա ֆիքսված սինթետիկ ցանցերն առաջացնում էին արտահայտված կպումային պրոցես, աղիների պատի վնասում և խուլակներ: Լայն տարածում ստացած TAPP (transabdominal preperitoneal) մեթոդը ևս գուրկ չէ որոշ թերություններից (ներորովայնային մուտք, որովայնամզի վնասում, սինթետիկ ցանցի ֆիքսման սահմանափակ հնարավորություններ): Այս առումով շահեկան դիրքերում է TEP (total extraperitoneal) մեթոդը, որի դեպքում խուսափում ենք ներորովայնային մուտքից և դրա հետ կապված հնարավոր բարդություններից [2,4]:

Լապարասկոպիան ապահովում է հյուսվածքների փոքր վնասում, սակայն առաջարկվող հերնիապրոթեզների մեծ մասի դեպքում պահանջվում է լապարասկոպիկ հերնիաստեպլերների միջոցով այդ պրոթեզների ֆիքսում հյուսվածքներին, որը զգալի խնդիրներ է առաջացնում: Նախ՝ հերնիաստեպլերը անհամեմատ թանկ արժե, քան հերնիապրոթեզը, ինչը բարձրացնում է վիրահատության արժեքը, և հերնիաստեպլերի կիրառումը ստեղծում է աճուկային շրջանի հյուսվածքների վնասման վտանգներ, որոնցից խնդրահարույց է վերը նշված նյարդերի վնասումը, ինչը բերում է քրոնիկ ցավի հետվիրահատական շրջանում և իջեցնում վիրահատվածի կյանքի որակը [5,6,10]: Այս հարցի լուծումը տեսանելի է դարձել ի շնորհիվ լապարասկոպիկ մեթոդի և ինքնաֆիքսվող ցանցերի համակցված կիրառման, երբ և հյուսվածքների վնասումն է նվազագույնի հասցվել, և հերնիապրոթեզի ֆիքսում չի կատարվում, այն իր մակերեսի անհարթությունների շնորհիվ ինքն

է ֆիքսվում հյուսվածքներին, ինչպես *Swing-Contact* ցանցերի դեպքում [8,10]:

Աճուկային ճողվածքների վիրաբուժության մեջ խնդիր է հանդիսանում նաև երկկողմանի ճողվածքների դեպքում վիրահատության տակտիկայի հարցը: Ընդունելի են ինչպես ճողվածքների ռադիկալ վիրահատությունները մի միջամտության ընթացքում, այնպես էլ երկու փուլով միջամտությունները՝ մի քանի օր կամ մի քանի շաբաթ ընդմիջումով: Կիրառվում է նաև երկկողմանի աճուկային ճողվածքների դեպքում որովայնի առաջային պատի պրոթեզավորումը Ստոպպայի մեթոդով: Նշված մոտեցումները կապված են վիրահատական զգալի տրավմայի հետ և այստեղ ևս տեսաէնդոսկոպիկ միջամտությունը թույլ է տալիս նվազ վնասմամբ հասնել հիվանդի ապաքինման [11]:

Երկկողմանի աճուկային ճողվածքների բուժման այս հարցերը դեռևս քննարկումների առարկա են հանդիսանում հերնիոլոգիայում:

Նյութը և մեթոդները

«Արմենիա» Հանրապետական բժշկական կենտրոնի վիրաբուժության կլինիկայում 2014թ. մարտ – 2015թ. հունիս ժամանակահատվածում 26 հիվանդների մոտ կատարվել են տեսաէնդոսկոպիկ վիրահատություններ ամբողջովին արտաորովայնամզային մուտքով *Swing-Contact* ինքնաֆիքսվող ցանցերով: Հիվանդներից 6-ի մոտ հայտնաբերվել են երկկողմանի ճողվածքներ: Նրանցից 3-ի մոտ ախտորոշվել է ուղիղ, 3-ի մոտ՝ թեք ճողվածք: Բոլոր հիվանդները տղամարդիկ էին, միջին տարիքը 48տ. էր (32-ից 65տ. միջակայքում): Բոլոր ճողվածքների դեպքում ճողվածքապարկը ֆիզիկական լարման ժամանակ որոշվում էր աճուկային խողովակի սահմաններում, հեշտ ներուղղվող էր: Հիվանդները նշում էին ճողվածքների առաջացման մինչև 5 տարվա անամնեզ, ոչ մի դեպքում չէր կիրառվել ամրակապ (բանդաժ):

Բոլոր հիվանդներն անցել են ստանդարտ հետազոտություններ, ինչպես արյան և մեզի ընդհանուր վերլուծություն, կոագուլոգրամի որոշում, արյան բիոքիմիական վերլուծություն, էլեկտրասրտագրություն, արյան խմբի, ռեզուս ֆակտորի որոշում, որովայնի և հետորովայնամզային տարածության սոնոգրաֆիա, կրծքավանդակի ռենտգենաբանական հետազոտություն: Բոլոր հիվանդները ստացել են վիրահատությունից մեկ ժամ առաջ լայն սպեկտրի հակաբիոտիկ:

Հիվանդները վիրահատվել են ընդհանուր էնդոտրախեալ անզգայացման տակ:

Կատարվել է մոտ 2սմ երկարությամբ կտրվածք պորտի շրջանում, հատվել և բացվել է որևէ կողմից ուղիղ մկանի բունտցի առաջային թերթիկը և մատով տարածություն է ստեղծվել մկանի տակ: Նշված տարածության մեջ տեղադրվել է դիստալ հատվածում խողովակի շուրջը բալոնով տրոակար (blunt-tip trocar): Տրոակարի միջով որովայնի պատի մեջ մղվում է ածխաթթու գազ մինչև 12-14մմ սնդ. սյուն ճնշմամբ: Տրոակարով որովայնի պատի մեջ է անցկացվել 0⁰ 10մմ տրամագծով դիտակը (լապարասկոպ – *Karl Storz, Tuttlingen, Germany*), որի հսկողության տակ տեղադրվում են 2 հատ 5մմ տրոակարներ միջին գծով պորտի և սիմֆիզի միջև: Այդ տրոակարներով վիրահատական դաշտ են անցկացնում սեղմակ և բիպոլյար պինցետը, որոնցով կատարում են հյուսվածքների մոբիլիզացիա: Մոբիլիզացիայի վերջնական նպատակը աճուկային շրջանի թույլ հատվածները ազատելն է, ճողվածքապարկի մոբիլիզացիան և ներուղղումը որովայնի խոռոչ:

Աճուկային շրջանի մոբիլիզացիայից հետո *Swing-Contact (The bio-science, France)* սինթետիկ ցանցը ոլորվում է փաթեթի ձևով և պորտի շրջանի տրոակարի միջով անցկացվում որովայնի պատի մեջ, որտեղ սեղմակների օգնությամբ այն բացվում է և տեղադրվում աճուկային շրջանում՝ փակելով աճուկային արտաքին, ներքին օղերի շրջանները, ազդրային օղը: Պարտադիր պայման է, որ ճողվածքապարկը գտնվի հերնիապրոթեզից հետ և ներուղղված դեպի որովայնի խոռոչ: Միակողմանի ճողվածքների դեպքում այս փուլն ավարտում է ռադիկալ վիրահատությունը, տեղադրվում են դրենաժներ, կատարվում է դեսուֆյացիա: Երկկողմանի ճողվածքների դեպքում պորտի շրջանի վերքի մեջ կատարվում է հակառակ կողմի ուղիղ մկանի պատյանի առաջային պատի կտրվածք, ստեղծվում է թունել այդ կողմի մկանի տակ և տրոակարը տեղափոխվում է այդտեղ: Անցկացվում է դիտակը և նրա հսկողության տակ միջին գծով տեղադրված 5մմ տրոակարները տեղաշարժվում են այդ կողմ, նրանց միջով անցկացված գործիքներով կատարվում է հյուսվածքների մոբիլիզացիա վերը նշված ձևով և ընթացքով: Դիտակի տրոակարի միջով անցկացվում է *Swing-Contact* ցանցը և վերը նշված ձևով տեղադրվում աճուկային շրջանում: Հաշվի առնելով, որ միջին գծով, սիմֆիզի շրջանում երկու ցանցերը հպվում են իրար և հնարավոր է նրանց սահում, անցում հակառակ կողմի աճուկային շրջաններ, դրանք մեկական գամի միջոցով (*AbsorbaTack, Coviden, Norwalk, CT*) ֆիքսվում են ցայլունքին: Ցանցերից հետ գտնվող տարածություններում տեղադրվում են մեկական դրենաժներ, որոնք անցկացվում են 5մմ տրոակարների վերքերով: Կատարվում է դեսուֆյացիա, հեռացվում է պորտի շրջանի

տրոակարը, ուղիղ մկանների պատյանների առաջային պատերի վերքերը կարվում են:

Հետվիրահատական շրջանում հիվանդները ստացել են ոչ ստերոիդային հակաբորբոքիչ միջոցներ 2-3 օրերի ընթացքում: Նրանք դուրս են գրվում ստացիոնարից հետվիրահատական 3-4-րդ օրերի ընթացքում:

Մեթոդի յուրացման շրջանն ընթացել է Գերմանիայի Դաշնության Բավարիայի Մեմինգեն քաղաքի հիվանդանոցում (կլինիկայի ղեկավար՝ ԵՊԲՀ պատվավոր դոկտոր, պրոֆ. Կարստեն Գուտտ):

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Տոտալ արտաորովայնամզային մեթոդով վիրահատության նպատակով ընտրվել են հիվանդներ ճողվածքի զարգացման վաղ շջանում: Երկկողմանի ճողվածքներով տառապող 6 հիվանդներից 3-ի մոտ դիտվել է թեք ճողվածք խողովակային և սերմնալարային փուլում, երբ ճողվածքապարկը դեռևս չի իջել փոշտի սահմաններ և չկան արտահայտված կպումներ շրջակա հյուսվածքների հետ, ուղիղ ճողվածքով տառապող 3 հիվանդների մոտ առկա էր ճողվածքապարկերի փոքր՝ մինչև 4-5սմ չափեր: Մի շարք հեղինակներ հատուկ ընդգծել են TEP մեթոդի համար այն հիվանդների ընտրությունը, որոնց ճողվածքապարկը չի հասել մեծ չափերի [4]: Մենք անհրաժեշտ ենք համարում այն հիվանդների նկատմամբ զգույշ վերաբերմունքը, որոնք երկար ժամանակ կրել են ամրակապ: Այդ հիվանդները պետք է հանվեն TEP խմբից կամ նրանց վիրահատությունների ժամանակ պետք է նկատի ունենալ կոնվերսիայի ցածր շեմի հնարավորությունը:

Երկկողմանի աճուկային ճողվածքների վիրահատությունների ժամանակ տրոակարների առավել օպտիմալ դասավորությունն է նրանց տեղադրումը միջին գծով (պորտի շրջանում և պորտից ցայլք տարածության վրա միջին գծով): Առաջարկված են տարբերակներ, երբ 5սմ տրոակարներից մեկը TEP մեթոդի ժամանակ տեղադրվում է աճուկային շրջանի լատերալ մասում: Այս դասավորության դեպքում կարիք է լինում փոխել տրոակարների դիրքը, որը տեխնիկական դժվարություններ է ստեղծում:

Երկկողմանի աճուկային ճողվածքների ժամանակ վիրահատության միջին տևողությունը կազմում է 90 րոպե (80-150 րոպեի սահմաններում): Վիրահատության տևողությունն ավելի կարճ է եղել աճուկային ուղիղ ճողվածքների դեպքում, թեք ճողվածքների միջամտությունները երկար են տևել ի հաշիվ ճողվածքապարկի մոբիլիզացիայի, սերմնալարի էլեմենտներից անջատելու համար պահանջ-

վող երկար ժամանակի: Ներկա աշխատանքում չեն դիտվել ներվիրաահատական ծանր բարդություններ, ինչպես աղիների, միզապարկի, զստային անոթների, ստորին էպիզաստրալ անոթների վնասումները: Հետվիրահատական բարդություններից դիտվել է մեկ դեպքում ամորձու այտուց: Հիվանդների մոտ չեն դիտվել ցավ աճուկային շրջաններում, պարէսթեզիաներ, հիպերէսթեզիաներ: Բոլոր հիվանդները առողջացել են լիովին: Հետվիրահատական ստացիոնար բուժման տևողությունը կազմել է միջինը 2-4 օր, դուրս գրումից հետո վիրահատվածները վերադարձել են աշխատանքի և ակտիվ կյանքի 15 օրերի ընթացքում: Հետվիրահատական հսկողություն իրականացվել է միջինը 10 ամիսների ընթացքում (1-14 ամիսների սահմաններում): Ճողվածքի կրկնություն չի դիտվել:

Երկկողմանի աճուկային ճողվածքների վիրաբուժական բուժման մեջ լապարասկոպիկ մեթոդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն թույլ է տալիս միաժամանակ, մեկ վիրահատության ընթացքում, կատարել ռադիկալ վիրահատություն երկու կողմերից: Այս հնարավորությունը ստեղծում են ինչպես TAPP, այնպես էլ TEP մեթոդները: Երկրորդի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այս դեպքում հնարավոր է խուսափել մուտքից որովայնի խոռոչ և որովայնի օրգանների հնարավոր վնասումից [1-4]: Պետք է նշել նաև, որ տրոակարների դասավորության մեր կողմից կիրառված տարբերակի դեպքում կարելի է չփոխել 5մմ տրոակարների դիրքը և, թեքելով մի կողմից մյուսը, կատարել միջամտություն մյուս կողմից:

Ինչպես այլ մեթոդների դեպքում, TEP-ի ժամանակ ևս զգալի դժվարություններ էին առաջանում ցանցի ֆիքսման հարցում: Նոր տեխնոլոգիայի սինթետիկ ցանցերի զուգակցումը TEP մեթոդի հետ թույլ է տալիս լուծում առաջարկել վերը նշված խնդիրներին: *Swing-Contact* ցանցն ունի երկու կողմից անհարթ մակերես, ելուստներ, որոնք թույլ են տալիս այն առանց ֆիքսող ապարատի ամրացնել հյուսվածքներին: *Swing-Contact* ցանցերի կիրառմամբ TEP մեթոդով երկկողմանի ճողվածքների ռադիկալ վիրահատության ժամանակ երկու ցանցերի հպման տեղում կատարվում է նրանց ֆիքսում մեկական գամով՝ ցանցերի սահում միմյանց նկատմամբ թույլ չտալու համար: Ցանցերի ֆիքսում նրանց եզրագծով, որը սովորաբար կատարվում է պոլիպրոպիլենային կամ այլ հիմքով հերնիապրոթեզների ժամանակ, այս դեպքում չի կատարվում: Ցանցերի ֆիքսումը եզրագծով հղի է վտանգներով, հնարավոր է հյուսվածքների վնասում «ցավի եռանկյան» կամ «մահվան եռանկյան» շրջանակներում:

Չնայած հետազոտության խմբի փոքրաթիվ լինելուն, կատարված աշխատանքի արդյունքները թույլ են տալիս *Swing-Contact* ինքնա-

ֆիքսվող ցանցերի կիրառմամբ ТЕР մեթոդը համարել արդյունավետ միջամտություն երկկողմանի աճուկային ճողվածքների ռադիկալ վիրահատության համար: Տվյալ մեթոդը թույլ է տալիս խուսափել երկու կողմից աճուկային շրջանների կտրվածքներից, հյուսվածքների հատումից, ցանցերի ֆիքսումից և, որպես այս ամենի արդյունք՝ հետվիրահատական խրոնիկ ցավի առաջացումից, որն ուղեկցում է այս պարոլոգիայի կապակցությամբ բաց վիրահատություն տարած հիվանդների մի մասին:

Поступила 28.10.15

Тотальные экстраперитонеальные эндоскопические вмешательства в лечении двусторонних паховых грыж

**С.А.Степанян, К.Н. Гутт, Гани Ал Абед Ал Мустафа, Г.Г.Егизарян,
Г.С. Оганисян, К.Т. Папазян, А.Ю. Алексанян**

Предложены различные методы оперативного лечения паховых грыж, однако имеются нерешенные проблемы, важнейшими из которых являются послеоперационная хроническая боль и выбор наиболее оптимального лапароскопического метода. Сложной проблемой является лапароскопическое лечение двусторонних паховых грыж.

В клинике хирургии РМЦ “Армения” за период с марта 2014 по июнь 2015гг. лапароскопическую герниопластику перенесли 6 мужчин с двусторонними паховыми грыжами. У 3 больных выявлены прямые, у 3 – косые паховые грыжи, средний возраст – 48 лет (в пределах 32-65 лет). Все больные перенесли тотальную экстраперитонеальную (ТЕР) герниопластику с применением герниопротеза Swing-Contact.

При лапароскопических операциях по поводу двусторонних паховых грыж наиболее оптимальным является расположение троакаров по срединной линии (в области пупка и на срединной линии от пупка до лобка). Средняя продолжительность операции при двусторонних паховых грыжах составила 90 минут (в пределах 80-150 минут). Не наблюдались интра- и послеоперационные осложнения, хронические боли паховой области, парестезий, гиперестезий.

Радикальная операция паховых грыж методом ТЕР с применением герниопротезов Swing-Contact – эффективный метод лечения двусторонних грыж.

Total extraperitoneal hernioplasty in treatment of bilateral inguinal hernias

**S.A. Stepanyan, C.N. Gutt, Hani Al Abed Al Mustafa, H.H. Eghiazaryan,
H.S. Hovhannisyan, K.T. Papazyan, A.Yu. Aleqsanyan**

Various methods of inguinal hernia repair have been offered. In this field there are many problems, such as postoperative chronic pain of groin, choice of the most optimal method for laparoscopic hernia repair. One of the difficult problems is laparoscopic treatment of bilateral inguinal hernia.

Six patients with bilateral inguinal hernia underwent laparoscopic procedures in Clinic of Surgery of RMC “Armenia” in the period from March 2014 to June 2015. Direct hernias had 3, indirect hernias – 3 patients. All patients were males, the mean age was 48 years, ranging from 32 to 65. All of them underwent total extraperitoneal hernioplasty by *Swing-Contact* meshes.

The most optimal location of trocars was the position on midline (in umbilicus and on the line between umbilicus and symphysis). The average duration of procedure in bilateral inguinal hernias was 90min (from 90 to 150 min). No intra- or postoperative complications (chronic pain of groin, paresthesy, hyperesthesia) were observed.

TEP method of inguinal hernioplasty with self-fixating *Swing-Contact* meshes is an effective procedure for treatment of bilateral inguinal hernias.

Գրականություն

1. Аноян В.Т., Меликян А.Р., Аноян В.В. Паховая герниопластика. Ереван, 2002.
2. Ороховский В.И. Основные грыжесечения. МУНЦЕХ, КИТИС. Ганновер-Донецк-Коттбус, 2000.
3. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи брюшной стенки. М., 1990.
4. Brunicaudi F.Ch., Andersen D.K., Billiar T.R. et al. (Eds), Schwartzs principles of surgery. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2005.
5. Erbella J., Erbella A. Laparoscopic extraperitoneal inguinal hernia repair using a novel mesh with self-fixating properties. Surgical science, 2013 (4), pg. 289-291.
6. Hollinsky C., Kolbe T., Walter I. et al. Comparison of a New Self- Gripping Mesh with Other Fixation Methods for Laparoscopic Hernia Repair in a Rat Model. Journal of the American College of Surgeons, 2009, Vol. 208, 6, p. 1107-1114.
7. Jenkins J.T. Inguinal hernias. BMJ, 2008;336:269–72.
8. Kapischke M., H. Schulze, A. Caliebe, Self-Fixating Mesh for the Lichtenstein Procedure— A Prestudy, Langenbeck’s Archives of Surgery, 2010, Vol. 395, 4, p. 317-322.
9. Masukawa K., Wilson S.E. Is postoperative chronic pain syndrome higher with mesh repair of inguinal hernia? The American Surgeon, 2010, Vol. 76. p. 1115-1118.
10. Messaris E., Nicastrì G., Dudrick S.J. Total extraperitoneal laparoscopic inguinal hernia repair without mesh fixation. Arch. Surg., Apr. 2010, Vol. 145(4), p. 334-338.
11. Sushil Damor, Hiten Patel, Rujuta Shah, Dilip Choksi, Jalpa Balat, Swati Patel Superiority of laparoscopic TEP over Stoppa’s and Lichtenstein technique for the management of bilateral inguinal hernia: a comparative prospective study. Int. J. Res. Med., 2013, 2(1), p. 61-64.

УДК 616-002-02:616.97

Ուլտրաձայնային հետազոտության դերը որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքներով հիվանդների մոտ

Ս.Լ. Օրդույան¹, Դ.Ս. Մացակյան², Գ.Ս. Մացակյան³,
Վ. Հ. Հովհաննիսյան⁴

¹Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ տեղագրական անատոմիայի և
օպերատիվ վիրաբուժության ամբիոն

²ՀՀ ք. Երևան □ □ Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ ԲԿ
ընդհանուր վիրաբուժության բաժանմունք

³Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ թերապիայի թիվ 1 ամբիոն

⁴Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ վիրաբուժության թիվ 4 ամբիոն
0025 Երևան, Կոռյունի փ. 2

Բանալի բառեր. որովայն, կոնք, համակցված վնասվածք, լապարասկոպիա, բուժում, ախտորոշում

Վերջին երկու տասնամյակում մահացության մակարդակը վնասվածքների արդյունքում մնում է բարձր և կազմում է 15-59%: Տարբեր հեղինակների տվյալներով, ամեն տարի աշխարհում վնասվածքներից մահանում են մինչև 5մլն մարդ: Այդ թվում մահացածների 70%-ի մոտ կա հանակցված վնասվածք (ՀՎ): ՀՎ-ը իրենից ներկայացնում է պաթոլոգիայի առանձին ձև, որը տարբերվում է կլինիկական արտահայտվածության յուրահատուկ ծանրությամբ, ուղեկցվում է օրգանիզմի կյանքի կարևոր ֆունկցիաների բավական խանգարումներով, ախտորոշման դժվարություններով, բուժման բարդությամբ և, անշուշտ, կրում է անմիջական վտանգ տուժածի կյանքին: Որովայնի խոռոչի օրգանների և հետորովայնամզային տարածության փակ վնասվածքների ախտորոշումը հանդիսանում է կարևոր մաս արդամինալ վիրաբուժության մեջ [1,3,7]:

Բուժհաստատություններ ընդունվելիս համակցված վնասվածքներով հիվանդների մեծ մասը գտնվում են շոկի վիճակում, կամ առանց գիտակցության, ինչն, անշուշտ, դժվարեցնում է հետազոտությունը: Այդ պայմաններում մեծանում է ախտորոշման ճառագայթային մեթոդների դերը, որը մեծ մաս դեպքերում ապահովում է արժեքավոր

օբյեկտիվ տեղեկատվության ձեռք բերումը: Անհրաժեշտ ախտորոշիչ կոնցեպցիայի ընտրության և ճիշտ բուժման համար տուժածի վիճակի գնահատումը պետք է կատարվի արագ և հստակ, որի ընթացքում անհրաժեշտ է լինում օգտագործել կլինիկական, լաբորատոր, ճառագայթային և գործիքային հետազոտությունների մեթոդների ամբողջ կոմպլեքս[6, 10, 13]:

Որովայնի վնասվածքների ժամանակ ներորովայնային արյունահոսության և պարենխիմատոզ օրգանների պատվածքի երկրորդային նշանների վիզուալիզացիայի համար օգտագործում են ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՌԻՉՉ):

Որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտության առավելություններից է ոչ ինվազիվությունը, անվնասությունը, ինքնարժեքի ցածր լինելը (համակրգչային տոմոգրաֆիայից 5 անգամ մատչելի է), բարձր զգայունությամբ համատեղելիությունը, օրգաններով ու համակարգերով տարբեր ուղղություններով որոնումների հնարավորությունը և սպեցիֆիկությունը[2,8]:

Ուլտրաձայնային հետազոտությունը ներկայումս որովայնի խոռոչի օրգանների և հետորովայնամզային տարածության տարբեր ախտահարումների ժամանակ սկրինինգ-ախտորոշման առավել ռացիոնալ մեթոդներից մեկն է: Մեծ մաս դեպքերում այն կրճատում է ախտորոշմանը հատկացված ժամանակը: Ուլտրաձայնային հետազոտության ամենամեծ արժեքը կայանում է հիվանդի անսահմանափակ դինամիկ հսկողության հնարավորության մեջ [5,11]:

Փայծաղի պատման ուղղակի նշաններ հազվադեպ է հաջողվում հայտնաբերել, հաճախ տոմոգրաֆիայի ժամանակ հայտնաբերում են հեղուկ փայծաղի շուրջ, որովայնի խոռոչի կողմնային կանալում և դուզլայան տարածությունում:

Լյարդի տրավմատիկ վնասման ուլտրաձայնային գնահատումը ունի շատ ընդհանուր գծեր որովայնի խոռոչի ցանկացած պարենխիմատոզ օրգանների տրավմատիկ փոփոխությունների նկարագրության հետ: Լյարդի, երիկամների և փայծաղի վնասվածքի դեպքում գլխավոր ռադիոախտորոշիչ նշաններից մեկը հանդիսանում է օրգանի կապսուլայի ամբողջականությունը: Լյարդի պատվածքները՝ կապսուլայի վնասումով, առաջացնում են օրգանի ուրվագծի անընդհատության խախտումներ, ուղեկցվում են հեմոպերիտոնեումով, որն առանձնացնում է լյարդը որովայնի պատից[4,9,11]:

Ենթաստամոքսային գեղձի վնասման ժամանակ բարենպաստ պայմաններում ուլտրաձայնային հետազոտության անցկացնումը կարող է հայտնաբերել ենթաստամոքսային գեղձի մեծացում այտուցի

հաշվին, կամ էլ պարզապես ծավալային գոյացություն ենթաստամոքսային գեղձի, կամ տասներկուամատնյա աղու հատվածում:

Երիկամների վնասվածքների ախտորոշման մեջ գլխավոր դերը պատկանում է վիզուալիզացնող եղանակներին (ռենտգենաբանական և ուլտրաձայնային): Սակայն, չնայած նրանց տարածվածությանը, չի հետևում միակ կարծիք այդ մեթոդների տեղեկատվական և արժեքավորության մասին վնասվածքի տեսակն ու տարածվածությանը որոշելիս: Բազմաթիվ հեղինակների կողմից ընդգծվում է ուլտրաձայնային հետազոտության ախտորոշիչ բարձր պոտենցիալը երիկամների անատոմիական կառուցվածքը գնահատելիս: Երիկամների սալջարդը բնորոշվում է պարենխիմայում լոկալ և դիֆուզ այտուցային ֆիլտրատիվ հյուսվածքային փոփոխությունների էխոգրաֆիկ նշաններով: Հյուսվածքային այտուցի արտահայտվելը նկատվել է 63.5%-ում, երիկամի կոնտուրի ոչ կայուն դեֆորմացիայի դեպքեր արտափրկվածության տեսքով և օրգանի չափերի մեծացմամբ՝ 42%, պարենխիմայի լոկալ հաստացմամբ՝ 62.7%, ավազանի պատի հաստացմամբ՝ 57.9% դեպքերում[1,5,12]:

Ուլտրաձայնային հետազոտության օգնությամբ կարելի է հայտնաբերել հեղուկի պարավեզիկուլյար կուտակումը, որն ուղեկցում է միզապարկի պատռվածքին, բայց բուն պատռվածքը հայտնաբերելը հնարավոր չէ: Ուլտրաձայնային հետազոտությունը նմանապես թույլ չի տալիս որոշել հեղուկի բնույթը:

Մեթոդն ունի մեծ տեղեկատվություն, մանավանդ պարենխիմատո օրգանների վնասվածքների, առանց կապսուլայի ամբողջականության վնասման, տարբերակիչ ախտորոշման ժամանակ և թեթև վնասվածքների ժամանակ հեմիպերիտոնեումի դինամիկայի գնահատման դեպքում: Այս մեթոդն ունի բազմաթիվ առավելություններ՝ այն ոչ ինվազիվ է, հիվանդին չի պատճառում անհարմարություն, հեշտ կիրառելի է և հեշտ է տարվում ցանկացած հիվանդի կողմից, չի պահանջում հիվանդի հատուկ պատրաստվածություն, չի ենթարկում հետազոտողին և հետազոտվողին ճառագայթման վտանգին: Ներկայումս էխոգրաֆիան հաջողությամբ մրցակցում է գործիքային հետազոտությունների մյուս մեթոդների հետ և թույլ է տալիս դնել ախտորոշում 72-90% հիվանդների մոտ[1,4,9]:

Նյութը և մեթոդները

Կատարված է որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքներով հիվանդների բուժման արդյունքների ռետրոսպեկտիվ հետազոտություն: Հատուկ ուշադրություն է դարձվել որովայնի վնասվածքների

բուժման տակտիկային, ներորոպայնային աղետի ախտորոշման մեթոդներին, ինչպես նաև կոնքի ոսկրերի կոտրվածքների բուժմանը:

Ներկա հետազոտության առարկան են 2009-2013թթ. Երևանի «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ ընդունված հիվանդներից 120-ը, որոնց մոտ առկա են եղել որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքներ: Հետազոտվող խմբում 67 հիվանդ արական սեռի են, 53-ը՝ իգական: Հիվանդների տարիքը՝ 14-ից 93 տարեկան: Համակցված վնասվածքի ծանրության աստիճանը գնահատվել է ISS-ով և տատանվում է 11-66 միավոր: Մահացել է 51 հիվանդ: 27 հիվանդ մահացել են 24 ժամվա ընթացքում: 118 հիվանդի մոտ վնասվածքի պատճառը ՃՏՊ կամ կատառավման էր: Վնասվածքի առաջացումից մինչև ստացիոնար ընդունման նվազագույն ժամանակահատվածը եղել է 20 րոպե, առավելագույնը՝ 160 րոպե:

ՈւձՀ կատարվել է հերթապահ մասնագետի կողմից: Արդյունքը դրական է համարվել, եթե հայտնաբերվել է հեղուկ որովայնի խոռոչում, կամ պարենխիմատոզ օրգանների կառուցվածքային փոփոխություններ, կամ եզրագծերի հստակության խանգարում: Արդյունքը համարվել է բացասական, եթե վերը թվարկված նշանները բացակայել են: ՈւձՀ կատարվել է 120 հիվանդի:

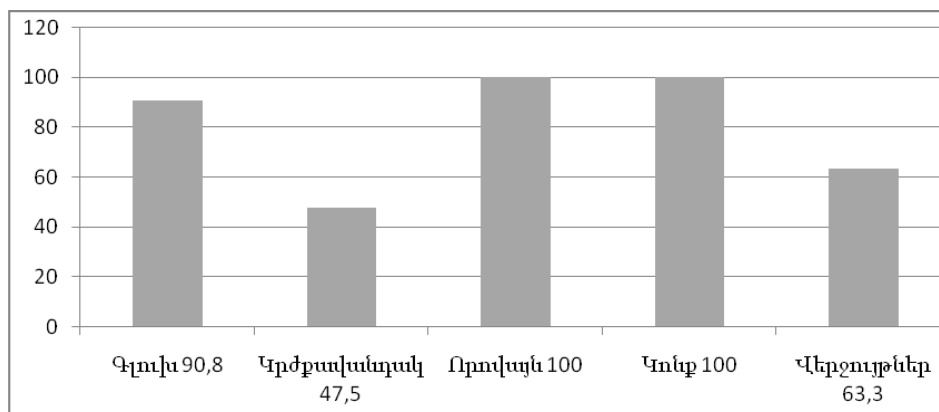
Հետազոտության ընթացքում ստացված բոլոր տվյալները վիճակագրորեն մշակվել են՝ կիրառելով SPSS 16.0 for Windows վիճակագրական փաթեթը և Microsoft Excel 2007 ծրագիրը: Վիճակագրական հետազոտության նպատակն է եղել որովայնային վնասվածքների և կոնքի վնասվածքների դեպքում մահացության մակարդակի կախվածությունը ընտրված ախտորոշիչ և բուժական տակտիկայից հիպոթեզի օբյեկտիվ հաստատումը:

Բոլոր քանակական անամնեստիկ, կլինիկական, գործիքային և սանդղակային տվյալները մշակվել են վարիացիոն վիճակագրության մեթոդներով: Յուրաքանչյուր քանակական չափանիշի համար որոշվել է նրա միջին թվաբանականը (M), միջին քառակուսային շեղումը (σ), միջին թվաբանականի միջին սխալը (m), շարքի մեդիանան (Me), 95% վստահելիության սահմանները, կվարտիլային բաշխումը, որակական չափանիշների համար որոշվել է հանդիպման հաճախականությունը (%): Հետազոտության ընթացքում անցկացվել է քանակական (t Ստյուդենտի չափանիշ) և որակական տվյալների (U Մանի-Ուիթնիի չափանիշ, Կոլմոգորով-Սմիրնովի ոչ պարամետրիկ ցուցանիշ) համեմատական անալիզ, ինչպես նաև կոռելյացիոն (Φ Քիստոնի և Սպիրմենի չափանիշներ) և նաև ռեգրեսիոն անալիզ (գծային կամ բինար լոգիստիկ ռեգրեսիայի եղանակներով), կազմվել են զուգորդման աղյուսակներ [6]:

Ըստ վերը նշված չափանիշների որոշվել է տարբերությունների հավաստիության աստիճանը: Հավաստի տարբերություն է համարվել, եթե $p < 0,05$ (95% վստահելիության աստիճան) և $p < 0,01$ (99% վստահելիության աստիճան): Կոռելյացիոն կապը համարվել է ուժեղ, երբ $\rho > 0,7$, միջին՝ $0,7 - \rho < 0,3$ և թույլ, երբ $\rho < 0,3$: Գրաֆիկների, դիագրամների և հիստոգրամների կառուցման համար օգտագործվել են SPSS 16.0 for Windows և Microsoft Excel 2007 ծրագրերը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

2009 թվականի դեկտեմբերից մինչև 2013 թվականի դեկտեմբերը «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» ԲԿ-ում բուժվել են որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքով 120 հիվանդներ: Նրանց շարքում 55.8% (67) հիվանդներ եղել են արական, 44.2%-ը (53)՝ իգական սեռի: Միջին տարիքը հավասար է եղել $40,9 \pm 17,5$ տարի: Համակցված վնասվածքի միջին ծանրությունը՝ գնահատված ISS-ով, հավասար է $28,7 \pm 11$ միավորի: Մահացությունը կազմում էր 42,5% (51): Մեկօրյա ժամկետում մահացությունը՝ 22.5% (27): 98,6% հիվանդների մոտ վնասվածքի պատճառը եղել են ճանապարհատրանսպորտային պատահարները կամ կատատրավման: Միջին ժամանակը վնասվածքի պահից մինչև հիվանդանոց ընդունվելը՝ 94 ± 24 րոպե: Հետազոտման մեջ ընդգրկված յուրաքանչյուր հիվանդ բացի կոնքի (100%) և որովայնի (100%) վնասվածքից, ունեցել է նաև առնվազն մեկ այլ անատոմիաֆունկցիոնալ շրջանի վնասվածք: Այդ վնասվածքային համադրությունը 90.8%(109) դիտարկումներում ուղեկցվել է ԳՈԻՎ-ով, 47,5% (57)՝ կրծքավանդակի վնասվածքով, 63,3% (76)՝ վերջույթների վնասվածքով (նկար):



Այդ թվում, ծանր ԳՈԻՎ հաստատվել է հետազոտվածների 42,3%-ի (46) մոտ, ԳՈԻՎ-ի ոչ ծանր աստիճանը՝ 57,7%-ի (63) մոտ: 76% (43)

հետազոտություններում կրծքավանդակի վնասվածքը դիտվել է որպես ծանր, 24%-ում (14)՝ ոչ ծանր: 33,5% (40) որովայնի վնասվածքով հիվանդների բուժել են վիրահատական միջոցով՝ կապված այն բանի հետ, որ դա գնահատել են որպես կյանքին վտանգ սպառնացող, 66,5% (80) որովայնի վնասվածքները դիտվել են ոչ էական և բուժվել են կոնսերվատիվ: 49,7 % (59) հետազոտություններում կոնքի վնասվածքներն եղել են ծանր, այդ ժամանակ որպես ոչ ծանր կոնքի վնասվածքներ հայտնաբերվել են 50,3 % (61) հիվանդների մոտ: Վերջույթների ծանր վնասվածքները նշվել են 59% (45) հետազոտություններում, վերջույթների ոչ այդքան ծանր վնասվածքները հաստատվել են 41% (31) հիվանդների մոտ:

Ուլտրաձայնային հետազոտության ենթարկվել են 120 հիվանդներ, որը կազմում է 100%: Ուլտրաձայնային հետազոտության ենթարկված 120 հիվանդներից դրական արդյունք գրանցվել է 33, բացասական արդյունք՝ 87 հիվանդների մոտ: Ընդ որում, իրական դրական արդյունք գրանցվել է 31 հետազոտություններում, կեղծ դրական՝ 2-ում: Իրական բացասական արդյունք հայտնաբերվել է 114 դեպքում, կեղծ բացասական՝ 12-ում:

Ախտորոշիչ արժեքի ուսումնասիրությունը հայտնաբերել է, որ որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքներով հիվանդների մոտ ուլտրաձայնային հետազոտության զգայունությունը հավասար է 81,3%, սպեցիֆիկությունը՝ 97%, ճշգրտությունը՝ 91%, դրական կանխատեսման հնարավորությունը՝ 95%, բացասական կանխատեսման հնարավորությունը՝ 89%: Ախտորոշիչ լապարատոմիայի տոկոսը ուլտրաձայնային հետազոտության կիրառման դեպքում եղել է հավասար 3,8:

Այս հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքները հանդիպում են բավականին հաճախ և կազմում են կլինիկա ընդունված համակցված վնասվածքներով բոլոր հիվանդների մոտավորապես 1/4 մասը (24.6 %):

Հիվանդների միջին տարիքը կազմում է 40,9 տարեկան: Դա վկայում է այն մասին, որ հետազոտության մեջ ընդգրկված են կազմավորված, բավականին երիտասարդ անձինք օրգանիզմի յուրահատուկ կոմպենսատոր ռեակցիաներով, մինիմալ քանակությամբ խրոնիկական հիվանդություններով և նորմալ իմունիտետով: Վնասվածքի պահից մինչև հոսպիտալացում ընկած ժամանակահատվածի միջին տևողությունը 94 րոպե է, որը վկայում է «Շտապ օգնություն» քաղաքային ծառայության օպերատիվ աշխատանքի մասին և թույլ է տալիս ենթադրել, որ շատ ծանր վնասվածքով տուժածներ կարող են տեղափոխվել հիվանդանոց կենդանի վիճակում:

Պարզվել է, որ կոնքի և որովայնի ՀՎ առավել հաճախ ուղեկցվում է ԳՈԻՎ-ով, որը հետազոտված 10 հիվանդներից 9-ի մոտ տեղ ունի, հասնելով 90.8 %-ի: Հետազոտվողների 2/3-ի մոտ (63.3 %) առկա է վերջույթների վնասվածք: Վնասվածքով հիվանդների գրեթե կեսի մոտ (47.5 %) ախտորոշվել է կրծքավանդակի վնասվածք:

Որովայնի վնասվածքը, որը կարիք ունի անհապաղ վիրահատության, հայտնաբերվել է բոլոր հետազոտվող հիվանդների 33.5%-ի մոտ, միաժամանակ հետազոտվող խմբի 66.5% հիվանդների մոտ որովայնի խոռոչի վնասվածքները ոչ այնքան նշանակալի էին և կարիք չկար շտապ վիրահատության:

Ներորովայնային աղետի ճիշտ և ժամանակին ախտորոշումը հանդիսանում է ՀՎ-ով հիվանդների արդյունավետ բուժման գրավականը: Աշխարհի բոլոր երկրներում, ներորովայնային վնասվածքի ախտորոշման նպատակով կիրառում են ախտորոշիչ լապարացենտեզ (ԱԼՑ), ՌԻՁՀ և ախտորոշիչ լապարասկոպիա (ԱԼՍ): Մենք փորձեցինք առանձնացնել այս մեթոդների դերը կոնքի և որովայնի ՀՎ-ով հիվանդների ախտորոշման մեջ: Դրա համար, բոլոր հետազոտվող հիվանդները բաժանվեցին ախտորոշիչ խմբերի համաձայն ներքին օրգանների վնասվածքի ախտորոշման նպատակով կիրառված մեթոդի ընտրության:

Այս մեթոդների տարածվածության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ բոլոր հիվանդների մոտ կիրառվել է ՌԻՁՀ (100%), ԱԼՑ կիրառվել է համեմատաբար ավելի քիչ հաճախականությամբ՝ 53.6% և ԱԼՍ օգտագործվել է նշանակալի քիչ՝ միայն 11.7 % հիվանդների մոտ:

Ախտորոշիչ խմբերի ուսումնասիրությունը հայտնաբերեց, որ հիվանդների խմբում, որոնց մոտ որովայնային վնասվածքների ախտորոշման նպատակով կիրառվել են նշված մեթոդները, եղել են համեմատելի ըստ տարիքի (ԱԼՑ – 38.9 տարեկան; ՌԻՁՀ – 42 տարեկան, ԱԼՍ – 43.2 տարեկան) և ըստ անցած ժամանակի, վնասվածքի պահից մինչև հոսպիտալացում (ԱԼՑ – 76 րոպե; ՌԻՁՀ – 104 րոպե; ԱԼՍ – 79 րոպե):

ՀՎ-ի ծանրությունը հիվանդների խմբում, որոնց մոտ կատարվել է ԱԼՑ, եղել է ամենաբարձրը և հասել է 32.4 աստիճանի: ՀՎ-ի ծանրությունը հիվանդների խմբում, որոնց մոտ կատարվել է ՌԻՁՀ, հավասարվել է 29.2 աստիճանի: Հիվանդների խմբում, որոնց մոտ կատարվել է ԱԼՍ, ՀՎ-ի ծանրությունը եղել է ամենացածրը և կազմել է 25.2 աստիճան:

Ստացված արդյունքները նշանակում են, որ որովայնի խոռոչում վնասվածք հայտնաբերելու ունակությունը ամենաբարձրն է ստացվում ԱԼՑ-ի մոտ, քիչ պակաս՝ ԱԼՍ-ի մոտ: Այդ հարցում ՌԻՁՀ-ը

նրանց զգալի զիջում է: Մոտ 20% վնասվածքներ, հայտնաբերված ԱԼՑ-ի և ԱԼՍ-ի օգնությամբ, ՌԻՉՀ ժամանակ կարող են չնկատվել:

Ներկայացված տվյալները թույլ են տալիս անել եզրակացություն այն մասին, որ ՌԻՉՀ-ի ունակությունը հայտնաբերել կյանքին վտանգ սպառնացող վնասվածքներ, որոնք կարիք ունեն անհապաղ վիրահատության, բարձր է ԱԼՑ-ից 13 %-ով, ԱԼՍ-ից՝ 23%-ով: Այսինքն, այն վնասվածքները, որոնք ախտորոշվում են ԱԼՑ և ԱԼՍ օգնությամբ և չեն կարող ախտորոշվել ՌԻՉՀ միջոցով, ավելի շուտ վերաբերում են այն շարք վնասվածքներին, որոնք կարիք ունեն դինամիկ հսկողության, այլ ոչ թե շտապ վիրահատության:

Բոլոր ճիշտ պատասխանների հարաբերությունը (իրական դրական և իրական բացասական) բնութագրում է մեթոդի ճշգրտությունը:

Ստացված արդյունքների վերլուծությունը վկայում է այն մասին, որ որովայնի և կոնքի ՀՎ-ով հիվանդների մոտ ներորոշայնային աղետների ախտորոշման ամենաճշգրիտ մեթոդը հանդիսանում է ՌԻՉՀ:

Поступила 20.08.15

Роль ультразвукового исследования у больных с сочетанными травмами живота и таза

С.Л. Ордуян, Д.С. Мацакян, Г. С. Мацакян, В.Г. Оганесян

За последние два десятилетия уровень смертности от травм остается высоким и составляет 15-59%. По данным различных авторов, ежегодно во всем мире от травм погибают до 5 млн людей. Диагностика закрытых травм органов брюшной полости и забрюшинного пространства является важной составляющей абдоминальной хирургии. Для визуализации внутрибрюшных кровотечений и вторичных признаков повреждений паренхиматозных органов при травмах используют УЗИ.

Анализ распространенности этих методов показывает: больным было произведено УЗИ – 100%, диагностический лапароцентез (ДЛЦ) использовался сравнительно редко – 53,6% исследуемых больных и диагностическая лапароскопия (ДЛС) использовалась значительно реже – у 11,7% больных. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что способность УЗИ выявлять жизнеугрожающие травмы, которые нуждаются в неотложной хирургии, выше ДЛЦ на 13%, ДЛС на 23%. То есть, те травмы, которые диагностируются при помощи ДЛЦ и ДЛС и не могут быть диагностированы при помощи УЗИ, скорее всего, относятся к группе операций, которые нуждаются в динамическом наблюдении, нежели неотложной хирургии.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных с СТ живота и таза наилучшим методом диагностики внутрибрюшных катастроф является УЗИ.

The role of ultrasonography in patients with combined injuries of abdomen and pelvis

S.L. Orduyan, D.S. Matsakyan, G.S. Matsakyan, V.H. Hovhannisyan

The lethal outcomes of injuries have been 15-59% over these past two decades, so it remains high. Some authors state that every year about 5 million people of the world die from injuries. Diagnosis of blunt abdominal and retroperitoneal space injuries is the vital part of abdominal surgery. Ultrasound study is used for visualization of abdominal bleeding and parenchymatous organs secondary injury signs. Approximately 20% of the injuries are found by DLTS and DLS. The presented data suggest that the life-threatening injuries that require immediate surgery can be diagnosed by ultrasound, while the injuries diagnosed by the DLS and DLTS, and cannot be diagnosed through ultrasound, refer to those groups which require dynamic control rather than emergency surgery. The results of the analyses demonstrate that ultrasound is the most accurate method for diagnosing intraperitoneal injuries in combined injuries of abdomen and pelvis.

Գրականություն

1. *Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И.* Диагностика и лечение повреждений живота. Хирургия, 2001, 6, с. 24-28.
2. *Агаджанян В. В.* Современные представления и перспективы интенсивной медицинской помощи при политравме. Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения. Мат. Всерос. конф., Ленинск-Кузнецкий, 2001, с. 4 - 5.
3. *Картавенко В.И., Погодина А.Н., Шабанов А.К.* Принципы диагностики и лечения тяжёлой сочетанной травмы. Актуальные проблемы современной тяжелой травмы. СПб., 2001, с.54-55.
4. *Цыбуляк Г.Н., Шеянов С.Д.* Ранения и травмы живота: современная диагностика и новые подходы в лечении. Вестник хирургии, 2001, т. 160, с. 81 - 88.
5. *Amoroso T.A.* Evaluation of the patient with blunt abdominal trauma: ail evidence based approach. Emergency Medicine Clinics of North America, 1999; 1:63-75.
6. *Bode P.J., Niezen A., VanVugt A.B.* Abdominal ultrasound as a reliable indicator for conclusive laparotomy in blunt abdominal trauma. J. Trauma, 1993; 34:27.
7. *Boulanger B., McLellan B., Brenneman F.* Emergent Abdominal Sonography as a Screening Test in New Diagnostic Algorithm for Blunt Trauma. J. Trauma, 40(6) June 1996, p. 867-874.
8. *Brannney S. W. Moore E. E., Cantrill S. V.* Ultrasound based key clinical pathway reduces the use of hospital resources for the evaluation of blunt abdominal trauma. J.Trauma, 1997, vol. 42 (6); p. 1086-1090.

-
9. *Forster R., Pillasch J., Zielke A. et al.* Ultrasonography in blunt abdominal trauma; influence of investigator's experience. *J. Trauma*, 1992; 34:264.
 10. *Hotker L.L., Rommens P.M.* Blunt abdominal trauma and severe pelvic rupture. *Acta Chir. Belg.*, 1997 Apr; 97(2):65-68.
 11. *Kimura I.L., Olsuka J.S. et al.* Emergency center ultrasonography in the evaluation of hemoperitoneum: a prospective study. *J. Trauma.*, 1991; 320-332.
 12. *Nunes L.W., Simmons S., Hallowell M.J.* Diagnostic performance of trauma US in identifying abdominal or pelvic free fluid and serious abdominal or pelvic injury. *Acad. Radiol.*, 2001 Feb; 8 (2): 128-136.
 13. *Parks R.W., Chrysos E., Diamond T.* Management of liver trauma. *The British Journal of Surg.*, 1999; 86(9): 1121-1135.

УДК 616.61+616.056

Взаимосвязь протеинурии и степени нарушения структуры нефронов у детей с амилоидной нефропатией при ПБ

Е.Б. Киракосян, А.А.Саркисян

*Университетская клиника «Мурацан»
МК «Арабкир», кафедры педиатрии N1,N2
0046, Ереван, ул.Мурацана, 114*

Ключевые слова: амилоидоз, функции почек, протеинурия, морфология

Общепризнано, что наиболее тяжелым осложнением периодической болезни (ПБ) является амилоидоз с преимущественным поражением почек, который практически всегда приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, тем самым определяя прогноз заболевания.

Несмотря на достижения в современной нефрологии, многие вопросы, касающиеся патогенеза, а также диагностики важнейших почечных заболеваний и отдельных их синдромов, остаются еще не выясненными. В частности, недостаточно изучен механизм развития одного из кардинальных и постоянных признаков поражения почек – протеинурии, не полностью выяснена достоверная связь между величиной протеинурии и морфологическим изменением при амилоидозе почек.

На наш взгляд, изучение связи протеинурии с гистоморфологической картиной поражения почечной ткани, а также с функциональным состоянием гломерулярного и тубулярного аппарата имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

Ни у кого не вызывает сомнения, что прижизненное изучение гистоморфологической картины почек методом пункционной биопсии весьма ценно не только для установления диагноза, но и для решения вопроса о назначении наиболее рациональной терапии, а также для суждения о прогнозе заболевания. Кроме того, с помощью сопоставления данных световой и электронной микроскопии с результатами анализа мочи можно изучить отдельные аспекты происхождения протеинурии и мочевого осадка [12].

Имеются лишь единичные работы подобной направленности, проведенные при различных гломерулопатиях, еще реже с включением пациентов с амилоидозом почек [7,8,12]. Практически отсутствуют данные о характере патоморфологических изменений у детей с ПБ в докли-

нической стадии нефропатии – при наличии транзиторной протеинурии. Между тем именно в этой стадии некоторые исследователи описывают в нефробиоптате неспецифические мембранозные, мембрано-пролиферативные изменения гломерул [1, 5, 6, 9, 10, 13].

Уровень протеинурии определяется не только отложением амилоида в клубочках, но и гистоморфологическими изменениями их структур, степенью атрофии канальцев и тяжестью интерстициального фиброза [12].

Одной из причин поражения канальцев и интерстиция могут быть отложения амилоида [1]. Имеются данные о том, что на самых ранних стадиях амилоид пропитывает область пирамид вокруг собирательных трубочек с развитием отека межуточной ткани и быстрого ее склерозирования [4].

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств того, что состояние тубуло-интерстициальной системы при амилоидозе почек может в значительной степени влиять на сохранность функции почек, поэтому ее оценка имеет большое прогностическое значение [2, 3, 11]. Отложение амилоида в мозговом слое может привести к канальцевой недостаточности (полиурия, потеря солей, канальцевый ацидоз и др.). Эти аспекты мало изучены в педиатрической практике.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 85 биопсированных детей с различными клиническими формами ПБ, в возрасте от 5-18 лет. Мальчиков было 54, девочек – 31. В зависимости от стадии нефропатии пациенты были разделены на 4 группы.

- 1 – стадия транзиторной протеинурии (n=17),
- 2 – стадия персистирующей протеинурии (n=18),
- 3 – нефротическая стадия (n=42),
- 4 – уремическая стадия (n=8).

Помимо общеклинического осмотра, проводились исследования мочи на суточную экскрецию белка и форменных элементов по Каковскому-Аддису, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общ.белок, белковые фракции, холестерин, билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, глюкоза, ЦРБ, электролиты), УЗИ внутренних органов, при необходимости экскреторная урография. У обследованных нами больных биопсия почек была проведена полуоткрытым методом, у части больных с помощью чрескожной пункции. Гистологические исследования почечной ткани позволили судить о морфологических изменениях, степени отложения амилоида (Конго красный).

Состояние клубочковой фильтрации оценивали по клиренсу эндогенного креатинина (норма ≤ 80 мл/мин/1.73м²), функцию почек по осмотическому концентрированию – по максимальной осмолярности мочи (в

норме ≤ 900 мосм/л), достигаемой при 36-часовой дегидратации, функцию почек по ацидоаминогенезу – по экскреции с мочой водородных ионов (в норме ≤ 125 мэкв/24ч), аммония (в норме ≤ 95 мэкв/л) и расчёту аммонийного коэффициента (в норме $\leq \text{NH}_4/\text{H} = 65\%$) в аммонийной пробе в условиях искусственного ацидоза (SB-16-18 мэкв/л).

Результаты и обсуждение

У детей преобладала абдоминальная форма ПБ – 58 (68,2%), реже отмечались смешанная – 25 (29,4%) и торакальная формы – 2 (2,3%). Сочетание абдоминального синдрома с суставным отмечено у 33 детей (38,8%) (табл. 1). Возраст детей колебался от 5 до 18 лет, в среднем составляя у пациентов с транзиторной протеинурией $9,6 \pm 0,36$ лет, в протеинурической стадии – $11,2 \pm 0,47$ лет, в нефротической – $14,0 \pm 0,33$ лет и в уремической – $15,3 \pm 1,13$ лет.

Таблица 1

Клинические формы ПБ у детей с амилоидной нефропатией

Стадия нефропатии	Число больных	Абдоминальная форма		Смешанная форма		Торакальная форма	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	10	58,8	5	29,4	2	11,7
2–протеинурическая	18	12	66,6	6	33,3	-	-
3–нефротическая	42	30	71,4	12	28,5	-	-
4–уремическая	8	6	75	2	25,0	-	-
Всего	85	58	68,2	25	29,4	2	2,3

Первые пароксизмы отмечены у больных с транзиторной протеинурией в $3,41 \pm 0,23$ лет, с персистирующей протеинурией – $3,11 \pm 0,27$ лет, с нефротическим синдромом – $3,46 \pm 0,29$ лет, с уремией – $2,9 \pm 0,33$ лет. Первые признаки нефропатии выявлены у детей с транзиторной протеинурией – в $6,8 \pm 0,36$ лет, с персистирующей протеинурией – в $7,5 \pm 0,51$ лет, с нефротическим синдромом – в $7,12 \pm 0,39$ лет, с уремией – $8,2 \pm 0,78$ лет. Возраст детей во время исследования составлял в среднем $12,7 \pm 2,5$ лет (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных в зависимости от возраста,
дебюта ПБ и нефропатии

Стадия нефропатии	Число больных	Возраст, лет		
		при исследо- вании	первые пароксизмы	первые признаки нефропатии
1–транзиторная протеинурия	17	9,6±0,36	3,41±0,23	6,8±0,36
2–протеинури- ческая	18	11,2±0,47	3,11±0,27	7,5±0,5
3–нефротичес- кая	42	11,6±0,3	3,46±0,29	7,12±0,39
4–уремическая	8	15,3±1,13	2,9±0,33	8,2±0,78

У биопсированных детей с *транзиторной протеинурией* (17) обнаружены следующие морфологические изменения в структуре клубочков и канальцев: слабая очагово-сегментарная мезангиальная пролиферация (10), умеренно выраженная пролиферация мезангиальных и эндотелиальных клеток (9), расщепление базальной мембраны (3), тубулярная дистрофия с некробиозом и некрозом части канальцевых клеток (5). У 10 больных обнаружены склероз интерстиция коркового и мозгового слоев различной степени выраженности – от незначительных изменений до диффузной лимфоидно-клеточной инфильтрации. Только у одного больного выявлены отложения амилоида.

Протеинурия в этой группе составила в среднем $0,11 \pm 0,03$ г/сут. Другими проявлениями мочевого синдрома были: лейкоцитурия – 5 (29,4%), гематурия – 3 (17,6%) (табл.4). Функциональными нарушениями были: снижение клубочковой фильтрации – 4 (23,5%), функции по осмотическому концентрированию – 8 (47 %) и ацидоаммониогенезу – 5 (50%). Исходя из этого можно полагать, что поражение гломерул и тубулярного эпителия является причиной небольшой протеинурии (табл. 3,4). При минимальных изменениях, когда нарушение структур и гломерулярного фильтра и эпителия канальцев не столь значительны, количество выделяемой с мочой белка существенно меньше. Это согласуется с мнением М.Я. Ратнер и соавт. [7,8] и других авторов, которые показали, что наиболее часто встречающиеся и наиболее тяжелые морфологические изменения не только в клубочках, но и в канальцах нефрона обнаруживаются при проли-

феративно-фибропластических и в меньшей степени при гломерулопатиях. От выраженности изменений зависит также степень протеинурии.

Таблица 3

Функциональное состояние почек у детей с амилоидной нефропатией

Стадия амилоидной нефропатии	Число больных	Клубочковая фильтрация		Концентрационная способность		Компенсации метаболического ацидоза	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	4	23,5	8	47,0	5	50,0
2–протеинурическая	18	6	33,5	13	72,2*	8	44,4
3–нефротическая	42	17	40,4	32	76,1*	6	60,0*
4–уремическая	8	8	100	8	100*	8	100*
Всего	85	35	41,1	60	70,5	27	31,7

* – знак достоверности

Таблица 4

Мочевой синдром у детей с амилоидной нефропатией

Стадия нефропатии	Число больных	Суточная протеинурия	Лейкоцитурия		Эритроцитурия	
			абс.	%	абс.	%
1–транзиторная протеинурия	17	0,11±0,03	5	29,4	3	17,6
2–протеинурическая	18	0,89±0,8	4	22,2	3	16,6
3–нефротическая	42	3,71±0,23	19	45,2*	11	26,1
4–уремическая	8	3,29±0,4	6	75,0*	6	75,0
Всего	85	2,06±0,36	36	42,3	27	31,7

* – знак достоверности

У всех биопсированных детей ($n=18$) в *протеинурической стадии* нефропатии при морфологическом исследовании были обнаружены амилоидные массы в $\frac{1}{2}$ -клубочков, которые были расположены вдоль мембран капилляров и в стенках мелких артерий. Вне участков отложения амилоида в клубочках имелись мезангиопролиферативные изменения (от слабых до умеренных), а также тубулярная дистрофия эпителия канальцев, умеренный склероз интерстиция коркового и мозгового слоя. У отдельных больных отмечались также некроз и некробиоз канальцевого эпителия. Под мембраной канальцев в мозговом слое почек отмечены отложения амилоида. В интерстиции встречались лимфогистоцитарные инфильтраты с наличием плазматических клеток. Вышеизложенные структурные и функциональные изменения выражены резче, чем у детей с транзиторной протеинурией.

В этой группе снижение клубочковой фильтрации, функции по осмотическому концентрированию и ацидоаммониогенезу выявлены у 6 (33,5%), 13 (72,2%) и 8(44,4%) соответственно (табл. 3,4).

Мочевой синдром проявлялся в виде протеинурии, составляя в среднем $0,89 \pm 0,8$ г/сут. Лейкоцитурия отмечена у 4 (22,2%), гематурия – у 3 (16,6%) (табл. 3,4).

В *нефротической стадии* у биопсированных больных ($n=42$) амилоидные отложения были диффузными (8), выраженными (9), распространенными по базальным мембранам канальцев, по стенкам артерий. У остальных детей (16) отмечалось сегментарное отложение амилоида и очаговые (9) по мезангиальным площадкам и базальным мембранам. У 7 больных выявлены утолщение и расщепление базальных мембран. Вне отложения амилоида имелась слабая и умеренная пролиферация мезангиальных клеток. У всех больных выявлена различной степени выраженности дистрофия эпителия канальцев (зернистая, вакуольная, гиалиновая). У части из них некробиоз и некроз (13 и 9 соответственно), нерезкий склероз интерстиция коры и мозгового слоя (16), фиброз (3), очаговая инфильтрация лимфоидно-гистиоцитарными, иногда плазматическими клетками (23). У 15 детей отмечен периваскулярный склероз.

В зависимости от степени выраженности протеинурии нами выделены:

- небольшая протеинурия – $1,37 \pm 0,75$ г/сут. (0,5-1,65) у 11 (12,7%);
- умеренная – $2,18 \pm 1,05$ г/сут. (1,65-2,5) у 15 (17,4%);
- выраженная – $4,39 \pm 1,3$ г/сут. (≤ 2.5) у 16 (38,0 %).

Лейкоцитурия выявлена у 19 (45,2%), при этом у 15 (35,7%) небольшая, у 2 (2,3 %) умеренная и у 2 (2,3%) выраженная. Гематурия отмечена у 11 детей, небольшая у 10 (26,1%), умеренная у одного больного (табл. 3,4).

У детей с нефротическим синдромом определялись более выраженные нарушения парциальных функций почек. Так, снижение клубочковой фильтрации отмечено у 17 детей (40,4%), нарушение функции почек по

осмотическому концентрированию – у 32 (76,1%), по ацидоаммониогенезу – у 6 (60,0%), что, естественно, сопоставимо с гистоморфологическим изменением (табл. 3).

В *уремической стадии* у биопсированных больных (n=8) выявлены диффузное, глобальное отложение амилоида во всех структурах почек. В 75-80% клубочков отмечалась также атрофия канальцев и склероз интерстиция.

Мочевой синдром проявлялся протеинурией различной степени выраженности, в том числе и нефротического уровня у больше чем половины больных (6). В среднем суточная протеинурия составила $3,29 \pm 0,4$ г/сут. (3.3-8.4г/сут.). Лейкоцитурия выявлена у 6 (75 %) детей, составляя от 3,5 до 307 млн/сут. Гематурия отмечена у 6 больных (75,0 %) (табл. 4).

У всех детей отмечена тотальная хроническая почечная недостаточность (ХПН), характерен умеренно выраженный ацидоз, практически у всех больных ($SB = 13,6 \pm 0,85$ ммоль/л), нарушены функции почек по концентрированию (уд. вес 1000–1007) и реабсорбции (96,7%). У всех детей отмечена тотальная ХПН, при этом у 2 (25%) выраженность СКФ=60-80 ммоль/мин, у 2 (25%) – от 30 до 60 мл/мин; у 4 (50,0%) клубочковая фильтрация равнялась 15 – 30 мл/мин.

Таким образом, проследив динамику развития амилоидоза от преамилоидной (доклинической) стадии нефропатии до ХПН мы отметили отчетливую стадийность морфологических и функциональных изменений почек: расщепление и утолщение базальных мембран, пролиферация мезангиальных клеток клубочков сменялись развитием амилоидоза, зернистой, вакуольной и гиалиновой дистрофией с некробиозом и некрозом эпителия канальцев, с последующим развитием склероза.

Параллельно отмечены количественные и качественные изменения мочевого синдрома, нарастание экскреции белка в зависимости от структурных изменений нефрона, а также мочевого осадка. Наличие лейкоцитурии и эритроцитурии больше всего отмечено у детей с нефротической и уремической стадией амилоидоза.

Одновременно со структурными изменениями наблюдались также и нарушения парциальных функций почек (фильтрационной, концентрационной и по ацидоаммониогенезу), которые усугублялись последовательно от протеинурической до нефротической и уремической стадии амилоидоза. По нашему мнению и согласно исследованиям других авторов [12], основным патогенетическим фактором, ведущим к протеинурии, является нарушение структур и функций гломерулярного и тубулярного аппарата почек, что выражается прежде всего повышением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы крови и снижением реабсорбционной способности эпителия проксимального отдела канальцев.

По нашим данным, протеинурия выражена там, где имеются более значительные нарушения целостности клубочков и тубулярного аппарата

и снижение уровня фильтрации и других парциальных канальцевых функций. Это дает основание полагать, что в генезе протеинурии существенное значение имеют структурные изменения почечных канальцев, что ведет к нарушению способности реабсорбировать белок. На основании сопоставления данных клинико-морфологических и функциональных исследований удалось описать варианты почечных дисфункций, свойственные определенным клиническим формам и стадиям амилоидной нефропатии, начиная с транзиторной протеинурии и, далее, до протеинурической, нефротической и уремической стадий.

Необходимо подчеркнуть роль поражения канальцевого аппарата в прогрессировании почечного процесса. Так, атрофия и дистрофия эпителия дистальных канальцев и склероз стромы могут проявляться канальцевыми дисфункциями или значительным нарушением отдельных почечных процессов.

Поступила 29.09.15

Ամիլոիդային նեֆրոպաթիայի ժամանակ սպիտամիզության և նեֆրոնի կառուցվածքի խանգարման փոխհարաբերությունը

Հ.Բ. Կիրակոսյան, Ա.Ա. Մարգարյան

Ամիլոիդային նեֆրոպաթիայով տառապող 85 հիվանդ երեխաների մոտ հիվանդության տարբեր փուլերում՝ պարբերաբար կրկնվող, սպիտամիզությամբ (17), կայուն սպիտամիզությամբ (18), նեֆրոտիկ և ուրեմիկ փուլերում (42, 8) գտնվող երեխաների մոտ դինամիկ կերպով հետազոտվել են երիկամների հյուսվածքների հյուսվածքաբանական, ինչպես նաև ֆունկցիոնալ փոփոխությունները:

Հետևելով ամիլոիդոզի զարգացման դինամիկային՝ պարբերաբար կրկնվող սպիտամիզությունից մինչև երիկամային քրոնիկ անբավարարության շրջանը, նկատվել են երիկամի հյուսվածքի հյուսվածքաբանական, ինչպես նաև ֆունկցիոնալ փոփոխություններ, այդ փոփոխություններին զուգահեռ նկատվել է սպիտամիզության քանակական փոփոխություն: Այն դեպքում, երբ առկա է ավելի արտահայտված կծիկային և խողովակային ապարատների ամբողջականության խախտում, նկատվում է այդ համակարգերի ֆունկցիոնալ ընկճում և, հետևաբար, սպիտամիզության քանակական աճ:

The relationship between proteinuria and degree of disturbance of the structure of nephrons in children with amyloid nephropathy in periodic disease

E.B.Kirakosyan, A.A.Sargsyan

The aim of the authors of this study was to define the relationship between the structural changes and renal function in children with amyloid nephropathy aged from 5 to 18 years. There have been studied 85 children in various stages of nephropathy – transient proteinuric (17), proteinuric (18), nephrotic (42) and uremic (8) stages of amyloid nephropathy.

A correlation has been revealed between the nature of renal dysfunction and peculiar changes in renal histological and morphological structures in various stages of amyloid nephropathy in amyloidosis. The importance of determining the nature of renal dysfunction is underlined for the diagnosis, prognosis and assessment of the disease severity.

Литература

1. *Киракосян Б.Е.* Клинико-иммуноморфологические проявления поражений почек и состояние гемостаза у детей с периодической болезнью. Дис. ...докт. мед. наук. М., 1992.
2. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Тубуло-интерстициальный компонент у детей с амилоидной нефропатией в стадии транзиторной протеинурии при ПБ. Сб. мат. VII национального научно-медицинского конгресса (с международным участием) «Здоровье человека». Ереван, 2010, с.324-327.
3. *Киракосян Е.Б., Киракосян Б.Е., Погосян К.П. и др.* Состояние канальцевых функций при амилоидозе почек у детей. 3-й международный конгресс Армении «Вместе во имя здоровья». Ереван, 2011, с. 357-358.
4. *Мухин Н.А.* Клинические проблемы амилоидоза почек. Клиническая мед., 1983, 10, с.12-17.
5. *Кочубей Л.Н.* Периодическая болезнь: особенности течения, некоторые вопросы патогенеза и современные подходы к лечению. Дис...докт.мед.наук. М., 1989.
6. *Папаян М.М.* Клинико-генетические параллели при амилоидозе почек у детей с ПБ. Дис. ... канд.мед.наук. Ереван, 2003.
7. *Ратнер М.Я., Серов В.В.* Морфологическое обоснование классификации клинических форм хронического гломерулонефрита. Клиническая мед., 1971, 8, с.16-22.
8. *Ратнер М.Я., Серов В.В.* Клиническое значение функциональной диагностики почечных поражений. В кн.: Мат. 1-го Всесоюзного съезда нефрологов, Минск, 1974, с.110-111.
9. *Тевосян Т.Г.* Клинико-морфологические особенности нефропатии при периодической болезни. Дис...канд. мед. наук. Ереван, 1986.
10. *Тер-Каспарова М.Р.* В кн.: Органопатология периодической болезни. Ереван, 2002.
11. *Шулутко Б.И.* В кн.: Болезни печени и почек. СПб., 1995.
12. *Чиж А.С.* В кн.: Протеинурия, клиническое значение и патогенез. Минск, 1983.
13. *Eliakim M. Rachmilewitz Rosenmann E. et al.* Renal manifestations in recurrent polyserositis. Isr. J.Med.Sci., 1970, 6, p. 228-245.

УДК 616.12-008.46 : 616.72-002.77

Echocardiographic characteristics of patients with rheumatoid arthritis

H.S. Hovhannisyan

*Yerevan State Medical University, Department of Therapy No.1
Koryun str. 2, Yerevan, Armenia*

Keywords: rheumatoid arthritis, disease activity score (DAS), heart failure, echocardiography

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease of unknown origin which is characterized by chronic inflammation and mainly leads to the synovial membrane destruction of small and large joints. The prevalence of RA in general population is 0.5-1% and 2 to 3 times is more frequent among women [4]. RA is an invalidating disease which is associated with the life quality changes and decrease of the average duration of life [1].

Cardiovascular (CV) system involvement is an extra-articular complication of RA and a major cause of morbidity and mortality. All heart structures may be affected by various pathogenetic mechanisms and respectively different clinical manifestations may be seen: valvular disease, pulmonary hypertension, rhythm and conduction disturbances, myocarditis/pericarditis, myocardial fibrosis, coronary artery disease (CAD) up to myocardial infarction, heart failure (HF), etc. [5].

HF is a multifactorial clinical syndrome which represents universal end-stage of almost all heart diseases and has a poor prognosis.

In particular, patients with RA have 2-fold higher risk of HF development than those without RA and this high risk is not fully explained by traditional CV risk factors [3].

Materials and Methods

The purpose of our study was the evaluation of echocardiographic parameters in 43 patients with RA and the activity of the disease. Standard transthoracic echocardiography with conventional Doppler and tissue Doppler (TD) imaging was performed to evaluate left ventricular (LV) diastolic function according to EAE/ASE 2009 recommendations [2].

Table 1

Baseline characteristics of the patients

<i>Parameter</i>	<i>n (%)</i>
Male	9 (20.9)
Female	34 (79.1)
Positive RF	43 (100)

Patients' baseline characteristics are given in Table 1. Patients were from 26 to 78 years old. Mean age was 53.0 ± 9.3 years. In particular, the following echocardiographic parameters were assessed: LV ejection fraction (LVEF), LV hypertrophy (LVH), left atrial (LA) volume, right ventricular (RV) size and contractility, valvular regurgitation and stenosis, LV septal and lateral systolic and diastolic velocities by TD imaging. LA dilation was assessed when LA volume ≥ 29 ml/m². LV diastolic dysfunction was assessed both by conventional Doppler and TD. RV systolic function was assessed by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (reference range 1.5-2.0 cm).

Rheumatoid factor (RF) was positive for all patients. The activity of RA is evaluated by Disease Activity Score (DAS)-28 [6], calculated by the following formula:

$$\text{DAS-28} = 0.56 * \sqrt{(\text{tender joints})} + 0.28 * \sqrt{(\text{swollen joints})} + 0.70 * \ln(\text{ESR}) + 0.014 * \text{VAS}$$

VAS (Visual Analogue Scale) is a measurement instrument that tries to measure a characteristics or attitude that is believed to range across a continuum of values and cannot easily be directly measured (e.g., the amount of pain that a patient feels ranges across a continuum from none to an extreme amount of pain). VAS is usually a horizontal line, 100 mm in length, anchored by word descriptors at each end. The patient marks on the line the point that he/she feels represents his/her perception of the current state. The VAS score is determined by measuring in millimeters from the left hand end of the line to the point that the patient marks.

28 is the count of 28 joints which are mostly involved (tender and swollen) in RA: shoulders, elbows, wrists, metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints and the knees.

As the above-mentioned formula is not simple, we used special Webcalculator for DAS-28 calculation [7].

The DAS-28 provides a number on a scale from 0 to 10 indicating the current activity of RA. A DAS-28 score >5.1 means high disease activity, whereas a DAS-28 <3.2 indicates low disease activity. Remission is achieved by a DAS-28 <2.6 .

Statistical analysis was performed by using SPSS version 16. There was performed independent-samples t-test. Two-sided p values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results and Discussion

The echocardiographic study revealed following patterns (Table 2): LVEF mostly was preserved, LV dilation was observed rarely, more than half of the patients had LV hypertrophy. LV diastolic dysfunction (LVDD) was found in 15 patients (34.8%). LA volume increase ($\geq 29 \text{ ml/m}^2$) was revealed in 14 patients (32.5%). RV was not dilated and RV contractility was preserved in all patients. The most common valvular regurgitation was on mitral valve (20.9%). In 2 patients transaortic flow velocity was increased. No valvular stenosis was observed.

The average DAS-28 score was 5.29 ± 0.27 (min=2.94; max=7.04), indicating high disease activity.

Table 2

Echocardiographic findings in RA patients

Parameter	Number of patients (%)
Preserved LVEF ($>50\%$)	39 (90.6)
LVH	23 (53.4)
LA dilation ($\geq 29 \text{ ml/m}^2$)	14 (32.5)
LV diastolic dysfunction	15 (34.8)
LV dilation	2 (4.6)
TAPSE $>2.0 \text{ cm}$	43 (100)
MR (moderate/severe)	9 (20.9)
Valvular stenosis	0

Table 3

Relationship between DAS and LVDD

	LVDD	N	Mean	SD
DAS	yes	15	5.581	0.9338
	no	28	4.904	0.9419

When comparing mean DAS-score between patients with and without LVDD, in the group with LVDD mean DAS-score was significantly higher ($p < 0.05$ ($p = 0.03$)).

Table 4

Relationship between patients' age and LVDD

	LVDD	N	Mean	SD
Age	yes	15	60.60	8.895
	no	28	54.04	9.155

There was also revealed a significant difference between patients' mean age and LVDD: in the group of patients with LVDD, the mean age was higher compared to the group without LVDD ($p < 0.05$ ($p = 0.029$)).

Conclusions

1. For RA patients the development of LV concentric hypertrophy with LA dilation is the most common type of remodeling.
2. HF with preserved EF (HFpEF) (diastolic dysfunction) is typical of RA patients.
3. Moderate/severe mitral regurgitation in RA may indicate valvular degeneration in this disease.
4. RA patients with LVDD have higher DAS-score and are older compared to RA patients without LVDD.

Поступила 17.11.15

Ռևմատոիդ արթրիտով հիվանդների արձագանքասրտագրական բնութագիրը

Հ.Ս. Հովհաննիսյան

Միտ-անոթային համակարգի ախտահարումը ռևմատոիդ արթրիտի (ՌԱ) արտահոդային բարդություններից է և հանդիսանում է այս հիվանդների հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառներից մեկը: Մրտի բոլոր կառուցվածքները կարող են ախտահարվել զանազան ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմներով և, համապատասխանաբար, կարող են դիտվել տարբեր կլինիկական դրսևորումներ: Մասնավորապես, սրտային անբավարարության ռիսկը ՌԱ-ով հի-

վանդների մոտ մոտավորապես 2 անգամ ավելի բարձր է, քան ընդհանուր պոպուլյացիայում, ընդ որում այդ ռիսկը լիովին չի բացատրվում սիրտ-անոթային ռիսկի ավանդական գործոններով: Հետազոտվել են ՌԱ-ով 43 հիվանդների արձագանքասրտագրական ցուցանիշները և հիվանդության ակտիվության աստիճանը:

Эхокардиографическая характеристика больных с ревматоидным артритом

А.С. Оганисян

Из внесуставных осложнений ревматоидного артрита (РА) поражение сердечно-сосудистой системы является одной из основных причин заболеваемости и смертности этих больных. Все структуры сердца могут быть поражены разными патофизиологическими механизмами и соответственно могут наблюдаться разные клинические проявления. В частности, риск сердечной недостаточности у больных с РА почти 2 раза выше, чем в общей популяции, и этот риск не вполне объясняется традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Были изучены эхокардиографические показатели и степень активности заболевания у 43 больных с РА.

References

1. Avina-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. *et al.* Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 2008; 59(12):1690-7.
2. EAE/ASE Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur. J. Echocardiography*, 2009; 10:165-193. doi:10.1093/ejecho-card/jep007
3. Nicola P.J., Maradit-Kremers H., Roger V.L. *et al.* The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52(2):412-20.
4. Spector T.D. Rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1990;16(3):513-37.
5. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006; 45:iv4-iv7.
6. <http://www.das-score.nl/das28/en/introduction-menu.html>
7. <http://www.das28.nl/das28/DAScalculators/dascalculators.html>

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

Բարխուդարյան Մ.Ս., Սարգսյան Գ.Տ., Հովհաննիսյան Ռ.Դ., Կոզան Վ.Յու.

Աշխատանքի պայմանների հիգիենիկ առանձնահատկությունները լեռնահանքային արդյունաբերության ձեռնարկություններում 3

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Գալստյան Հ. Մ., Պեպանյան Ա. Ա., Դադբաշյան Ս. Ս., Չիչոյան Ն. Բ., Սիմոնյան Կ. Վ., Չավուշյան Վ. Ա.

Հիդրոպոնիկ *Teucrium polium Lamiaceae*-ի ֆրակցիաների կիրառման պայմաններում լյարդի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը բնութագրող արյան կենսաքիմիական ցուցանիշները 13

Սարուխանյան Ֆ. Պ., Հունանյան Օ. Վ., Բարխուդարյան Ն. Հ.

LVV-հեմոքֆին-3-ը ազդում է ինսուլինի և գլյուկագոնի սեկրեցիայի և պլազմայում դրանց կոնցենտրացիայի վրա ստրեպտոզոտոցինով խթանված դիաբետիկ առնետների մոտ 22

Քամալյան Ռ. Գ., Հարությունյան Հ. Ա., Խաչատրյան Ն. Խ., Վարդանյան Ա. Գ., Թառոյան Ս. Բ.

ԳԱԿԹ գեներացնող գործոնների ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակության վրա առնետների ստրեպտոզոտոցինով առաջացված դիաբետի դեպքում 32

Գևորգյան Գ. Ա., Խաչատրյան Տ. Ս.

Գալարմինի գերցածր չափաբաժինների ազդեցությունը առնետների մոտ միքսեդեմայի պայմաններում 43

Թաթոյան Ս. Ռ.

Լյարդի զարգացման առանձնահատկությունները խոզերի էմբրիոգենեզում 47

Տեր-Ստեփանյան Մ. Մ.

Վիրուսային հեպատիտ Բ-ի վարակակրության տարածվածության դինամիկան հղիների շրջանում 2010-2015թթ. ընթացքում 52

Կլինիկական բժշկություն

Մինասյան Ա. Մ.

Կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների բուժման նոր մոտեցումներ 58

Գևորգյան Է. Ս., Մինասյան Ս. Մ., Քսաջիկյան Ն. Ն., Ադամյան Օ. Բ.

Նարդոսի եթերայուղի շտկող ազդեցության ուսումնասիրությունը ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության պայմաններում 68

Ստեփանյան Ս. Ա., Գուտտ Կ. Ն., Հանի Ալ Աբեդ Ալ Մուստաֆա, Եղիազարյան Հ. Հ., Հովհաննիսյան Հ. Ս., Փափազյան Կ. Տ., Ալեքսանյան Ա. Յու.

Ամբողջովին արտաորովայնամզային էնդոսկոպիկ վիրահատությունները երկկողմանի աճուկային ճողվածքների բուժման մեջ 78

Օրդույան Ս. Լ., Մաջակյան Դ. Ս., Մաջակյան Գ. Ս., Հովհաննիսյան Վ. Հ.

Ուլտրաձայնային հետազոտության դերը որովայնի և կոնքի համակցված վնասվածքներով հիվանդների մոտ 86

Կիրակոսյան Հ. Բ., Սարգսյան Ա. Ա.

Ամիլոիդոզային նեփրոպաթիայի ժամանակ սպիտամիզության և նեփրոնի կառուցվածքի խանգարման փոխհարաբերություններ 96

Հովհաննիսյան Հ.Ս. Բնատնիկ արթրիտով հիվանդների արձագանքաարտադրական բնութագիրը	105
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Бархударян М. С., Саркисян Г. Т., Ованесян Р. Д., Коган В. Ю. Гигиенические особенности условий труда на предприятиях горнорудной промышленности	3
---	---

Экспериментальная и профилактическая медицина

Галстян А. М., Пепанян А. А., Дагбашян С. С., Чичоян Н. Б., Симонян К. В., Чавушян В. А. Биохимические показатели крови, характеризующие функциональную активность печени, в условиях применения фракций гидропонического <i>Teucrium polium Lamiaceae</i>	13
Саруханян Ф.П., Унанян О.В., Бархударян Н.А. LVV-геморфин-3 влияет на секрецию и концентрацию инсулина и глюкагона в плазме у стрептозотоцин-индуцированных диабетических крыс	22
Камалян Р. Г., Арутюнян А.А., Хачатрян Н.Х., Варданян А. Г., Тароян С.Г. Влияние ГАМК-генерирующих факторов на содержание нейроактивных аминокислот в органах крыс при экспериментальном стрептозотоциновом диабете ..	32
Геворкян Г. А., Хачатрян Т. С. Эффекты сверхмалых доз галармина при миксегеме у крыс	43
Татоян М.Р. Особенности развития печени в эмбриогенезе свиней	47
Тер-Степанян М.М. Динамика распространенности носительства вирусного гепатита В среди беременных в период 2010-2015 гг.	52

Клиническая медицина

Минасян А. М. Новые подходы к ведению больных с кардиоренальным синдромом	58
Геворкян Э.С., Минасян С.М., Ксаджикян Н.Н., Адамян Ц.И. Корригирующее влияние эфирного масла лаванды при физической нагрузке ..	68
Степанян С.А., Гутт К.Н., Гани Ал Абед Ал Мустафа, Егиазарян Г.Г., Оганисян Г.С., Папазян К.Т., Алексанян А.Ю. Тотальные экстраперитонеальные эндоскопические вмешательства в лечении двусторонних паховых грыж	78
Ордуян С.Л., Мацакян Д.С., Мацакян Г. С., Оганесян В.Г. Роль ультразвукового исследования у больных с сочетанными травмами живота и таза	86
Киракосян Е.Б., Саркисян А.А. Взаимосвязь протеинурии и степени нарушения структуры нефронов у детей с амилоидной нефропатией при ПБ	96
Оганисян А.С. Эхокардиографическая характеристика больных с ревматоидным артритом ...	105

CONTENTS

Reviews

- Barkhudaryan M.S., Sarkissyan G.T., Hovhannisyan R.D., Kogan V.Yu.*
Hygiene peculiarities of working conditions in mining enterprises 3

Experimental and Preventive Medicine

- Galstyan H. M., Pepanyan A. A., Dagbashyan S. S., Chichoyan N. B., Simonyan K. V., Chavushyan V. A.*
The effect of administration of fractions of hydroponic *Teucrium polium* Lamiaceae on the blood biochemical parameters characterizing the functional activity of the liver 13
- Sarukhanyan F.P., Hunanyan O.V., Barkhudaryan N.H.*
LVV-hemorphin-3 affects secretion and plasma concentrations of insulin and glucagon in streptozotocin-induced diabetic rats 22
- Kamalyan R.G., Harutyunyan A.A., Khachatryan N.Kh., Vardanyan A.G., Taroyan S.G.*
Effect of GABA-generating factors on the level of neuroactive amino acids in streptozotocin-induced diabetic rats 32
- Kevorkian G. A., Khachatryan T. S.*
The effects of ultra-low doses of galarmin in conditions of myxedema in rats ... 43
- Tatoyan M.R.*
Features of the liver development in embryogenesis of pigs 47
- Ter-Stepanyan M.M.*
Dynamics in prevalence of viral hepatitis B carriage among pregnant women in the period 2010-2015 52

Clinical Medicine

- Minasyan A. M.*
New approach to the management of cardiorenal syndrome patients 58
- Gevorkyan E.S., Minasyan S.M., Ksadjikyan N.N., Adamyan Ts.I.*
Corrective influence of lavender essential oil at physical activity 68
- Stepanyan S.A., Gutt C.N., Hani Al Abed Al Mustafa, Eghiazaryan H.H., Hovhannisyan H.S., Papazyan K.T., Aleqsanyan A.Yu.*
Total extraperitoneal hernioplasty in treatment of bilateral inguinal hernias 78
- Orduyan S.L., Matsakyan D.S., Matsakyan G.S., Hovhannisyan V.H.*
The role of ultrasonography in patients with combined injuries of abdomen and pelvis 86
- Kirakosyan E.B., Sargsyan A.A.*
The relationship between proteinuria and degree of disturbance of the structure of nephrons in children with amyloid nephropathy in periodic disease 96
- Hovhannisyan H.S.*
Echocardiographic characteristics of patients with rheumatoid arthritis 105

Указатель статей, опубликованных в № 1– 4 за 2015 г.

Обзоры

<i>Адамян С.Г., Торгомян А.Л., Арутюнян К.Р., Тер-Маркосян А.С.</i> Паратиреоидный гормон: его значение для сердечно-сосудистой системы	2-3
<i>Бархударян М. С., Саркисян Г. Т., Ованесян Р. Д., Коган В. Ю.</i> Гигиенические особенности условий труда на предприятиях горнорудной промышленности	4-3
<i>Карапетян М.А., Адамян Н.Ю.</i> Гипокапниемия как патогенный фактор	1-15
<i>Минасян А. М., Сисакян А. С.</i> Ремоделирование сосудов при заболеваниях почек как один из факторов развития кардиоренального синдрома	3-3
<i>Нерсисян Н.Р.</i> Женские сексуальные проявления при депрессивном настроении	3-13
<i>Хачикян Х.М., Карапетян Ш.В., Касян А.Г., Авагян Э.А., Геворкян А.А.</i> Специфические дерматозы беременности Часть II	1-3
<i>Шахвердян Н.Б.</i> Миома матки во время беременности: современные аспекты этиологии, патогенеза, осложнений, хирургической тактики	2-13
Экспериментальная и профилактическая медицина	
<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	2-36
<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	2-48
<i>Бабаян Ж.Р., Алексанян Ю.Т., Овакимян С.А., Бабаханян А.В.</i> Получение новых композиций и изучение их бактерицидной активности ...	3-32
<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	2-60
<i>Варданян А.В.</i> Соотношение возбудительных и депрессорных синаптических процессов в нейронах гиппокампа, амигдалы и ядра Мейнерта в динамике развития болезни Альцгеймера на модели, индуцированной Аβ 25-35	3-22
<i>Галстян А. М., Пепанян А. А., Дагбабян С. С., Чичоян Н. Б., Симонян К. В., Чавушян В. А.</i> Биохимические показатели крови, характеризующие функциональную активность печени, в условиях применения фракций гидропонического <i>Teucrium polium Lamiaceae</i>	4-13
<i>Геворкян А.Г., Барсегян В.О., Айрапетян Р.Л., Алчуджян Н.Х., Мовсесян Н.О., Геворкян Г.А.</i> Развитие инфаркта миокарда при остром панкреатите на фоне синдрома длительного раздавливания	1-36

<i>Геворкян Г. А., Хачатрян Т. С.</i> Эффекты сверхмалых доз галармина при микседеме у крыс	4-43
<i>Даниелян М.А., Саркисян Дж.С., Чавушян Е.А., Саваян А.А., Назарян О.А., Мелконян Н.Н.</i> Электрофизиологическое исследование воздействия острого стресса и протекторного влияния таурина на активность нейронов миндалины после острого иммобилизационного стресса	1-54
<i>Камалян Р. Г., Арутюнян А.А., Хачатрян Н.Х., Варданян А. Г., Тароян С.Г.</i> Влияние ГАМК-генерирующих факторов на содержание нейроактивных аминокислот в органах крыс при экспериментальном стрептозотоциновом диабете ..	4-32
<i>Карамян С.Т.</i> Влияние трифлюзала на мозговое кровообращение	2-70
<i>Карапетян А.Д., Амбарцумян А.Дз., Тер-Степанян М.М., Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуча</i> Устойчивость вне- и внутрибольничных метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам	3-40
<i>Карапетян А.Д., Амбарцумян А.Дз., Тер-Степанян М.М., Энрике Эчевариа Орелла, Инхоа Фернандез Атуча</i> Устойчивость метициллинрезистентных золотистых стафилококков к антибиотикам	2-53
<i>Меликсетян В. С.</i> Влияние 5-гидроксидамантан-2-она на поведенческие изменения крыс в условиях локальной ишемии мозга	3-61
<i>Саруханян Ф.П., Унанян О.В., Бархударян Н.А.</i> LVV-геморфин-3 влияет на секрецию и концентрацию инсулина и глюкагона в плазме у стрептозотоцин-индуцированных диабетических крыс	4-22
<i>Симонян Р.М., Чавушян В.А., Исоян А.С., Симонян Г.М., Симонян К.В., Аветисян Л.Г., Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Симонян М.А.</i> Мембраностабилизирующие эффекты <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni при фруктозо-индуцированном диабете второго типа у крыс	3-51
<i>Татоян М.Р.</i> Особенности развития печени в эмбриогенезе свиней	4-47
<i>Тер-Степанян М.М.</i> Динамика распространенности носительства вирусного гепатита В среди беременных в период 2010-2015 гг.	4-52
<i>Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Маргарян А.С., Симонян А.А., Чалян С.Г.</i> Участие препарата SkQ1 в активности некоторых ферментов углеводно-фосфорного обмена тканей крыс в норме и при экспериментальной эпилепсии .	1-46
<i>Торгомян А.Л.</i> Выявление активности цитокинов посредством ПЦР при посттравматическом остеоартрите, а также при воздействии интерлейкина-1 β у генетически модифицированных мышей	1-66
<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	2-24
<i>Хачатрян Т. С., Геворкян Г. А.</i> Роль галармина при манифестном гипотиреозе у крыс	3-47

<i>Хачатрян Т.С., Топузян В.О., Геворкян Г. А.</i> Эффекты галармина и эфиров холина в изменении концентрации тирео- тропного и тиреоидных гормонов в крови при гемисекции спинного мозга и разрушении супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс	1-25
<i>Чавушян В.А., Аветисян Л.Г., Симонян К.В.</i> Показатели функционального восстановления при повреждении седалищного нерва крыс в условиях метаболических нарушений	2-78
Клиническая медицина	
<i>Абрамян А.С., Оганнисян А.О.</i> Математическая модель сердца для количественного анализа ультразвуковой доплер-эхокардиографии	1-108
<i>Авакян Р.В., Дагбабян С.С.</i> Роль ультразвукового исследования в верификации первичного диагноза при лимфомах	1-95
<i>Алиханян Т.П., Барсегян Н.А., Зильфян М.В.</i> Результаты клинко-лабораторных исследований крови при микотоксикозе у детей	2-135
<i>Галстян А. Г., Минасян С. М.</i> Особенности кардиогемодинамики студентов с различным уровнем двига- тельной активности в покое и при физической нагрузке	2-97
<i>Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н., Минасян С.М.</i> Изучение функциональных возможностей организма студентов при воздейст- вии эфирного масла лаванды в условиях физической нагрузки	3-90
<i>Геворкян Э.С., Минасян С.М., Ксаджикян Н.Н., Адамян Ц.И.</i> Корректирующее влияние эфирного масла лаванды при физической нагрузке ..	4-68
<i>Данагулян Г.Г., Сбоева С.Г.</i> Использование телекоммуникационных каналов при имплементации фарма- цевтической политики	1-119
<i>Киракосян Е.Б.</i> Взаимосвязь между экскрецией β_2 микроглобулина и функциональным состоянием проксимального отдела нефрона у детей с амилоидной нефропатией и без нее	3-81
<i>Киракосян Е.Б., Саркисян А.А.</i> Взаимосвязь протеинурии и степени нарушения структуры нефронов у детей с амилоидной нефропатией при ПБ	4-96
<i>Минасян А. М.</i> Новые подходы к ведению больных с кардиоренальным синдромом	4-58
<i>Минасян А.М.</i> Ремоделирование левого и правого желудочков и взаимосвязь с почечной дисфункцией у больных с кардиоренальным синдромом	1-77
<i>Минасян С.М., Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н., Голискарди Р.</i> Адаптационные физиологические механизмы учащих лиц в условиях учебной нагрузки	2-88
<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 факти- ческом питании женщин различных профессиональных групп населения Сооб- щение I. Витаминная обеспеченность суточных рационов питания	1-85

<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	2-114
<i>Могровян А. В.</i>	
Стандартизация травы душицы обыкновенной (<i>Herba Origanum vulgare</i>) по экстрагируемым веществам	2-128
<i>Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Майтесян О.В., Чабушян В.А., Симонян К.В., Овсепян Г.Ю., Арутюнян Р.А.</i>	
Применение стевии, культивируемой в Армении, при лечении больных сахарным диабетом (сообщение 2)	3-75
<i>Назаретян Э.Е., Атоян С.А.</i>	
Клинические проявления периодической болезни среди носителей гетерозиготных мутаций <i>MEFV</i> гена	2-107
<i>Оганисян А.С.</i>	
Эхокардиографическая характеристика больных с ревматоидным артритом ...	4-105
<i>Ордуян С.Л., Мацакян Д.С., Мацакян Г. С., Оганесян В.Г.</i>	
Роль ультразвукового исследования у больных с сочетанными травмами живота и таза	4-86
<i>Симонян Л.Г., Дагбабян С.С., Симонян Л.Г., Мартиросян Н.Г., Хачатрян Л.Х.</i>	
Оценка эффективности плазмафереза у больных с хроническими обструктивными болезнями легких по клиническим показателям	3-69
<i>Степанян С.А., Гутт К.Н., Гани Ал Абед Ал Мустафа, Егиазарян Г.Г., Оганисян Г.С., Папазян К.Т., Алексанян А.Ю.</i>	
Тотальные экстраперитонеальные эндоскопические вмешательства в лечении двусторонних паховых грыж	4-78
<i>Хачатрян С.Г., Петросян А.В., Нагапетян А.Х., Бабаханян М.А., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А.</i>	
Лечение воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта настоем стевии	1-114
<i>Худавердян А.Д.</i>	
Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса	2-123
<i>Худавердян А.Ю., Енгибарян А.А., Варданян Ш.А., Каралян З.А., Матевосян Р.Ш.</i>	
Хирургия в древней Армении (по палеоантропологическим материалам эпохи поздней бронзы и железного века)	3-101
<i>Чичоян Н. Б.</i>	
Микроскопический анализ арабиновых и басориновых камедей	1-103

Index of articles published in issues № 1-4, 2015

Reviews

<i>Adamyany S.H., Torgomyan A.L., Harutunyan K.R., Ter-Markosyan A.S.</i> Parathyroid hormone: its significance for cardiovascular system	2-3
<i>Barkhudaryan M.S., Sarkissyan G.T., Hovhannisyan R.D., Kogan V.Yu.</i> Hygiene peculiarities of working conditions in mining enterprises	4-3
<i>Karapetyan M.A., Adamyany N.Y.</i> Hypocapnia as a pathologic factor	1-15
<i>Khachikyan Kh.M., Karapetyan Sh.V., Kasyan A.G., Avagyan E.A., Gevorgyan A.A.</i> Specific dermatoses of pregnancy Part II	1-3
<i>Minasyan A. M., Sisakyan H. S.</i> Vascular remodeling in kidney diseases as one of the factors of cardiorenal syndrome development	3-3
<i>Nersisyan N. R.</i> Female sexual manifestations in depressive mood	3-13
<i>Shahverdyan N.B.</i> Uterine fibroid during pregnancy: modern aspects of etiology, pathogenesis, complications, surgical tactics	2-13

Experimental and Preventive Medicine

<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	2-36
<i>Babayan Zh.R., Aleksanyan Yu. T., Hovakimyan S.A., Babakhanyan A.V.</i> Obtaining of new compositions and the study of their bactericidal activity	3-32
<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	2-60
<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	2-78
<i>Galstyan H. M., Pepanyan A. A., Dagbashyan S. S., Chichoyan N. B., Simonyan K. V., Chavushyan V. A.</i> The effect of administration of fractions of hydroponic <i>Teucrium polium</i> Lamiaceae on the blood biochemical parameters characterizing the functional activity of the liver	4-13
<i>Gevorkyan A.G., Barsegyan V.H., Hayrapetyan H.L., Alchujyan N.Kh., Movsesyan N.H., Kevorkian G.A.</i> Myocardial infarction in acute pancreatitis following crush syndrome	1-36
<i>Danelyan M.A., Sarkissian J.S., Chavushyan E.A., Savayan A.A., Nazaryan O.A., Melkonyan N.N.</i> Electrophysiological study of acute stress action and taurine protective influence	

on the amygdale neurons activity after acute immobilization stress	1-54
<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	2-48
<i>Kamalyan R.G., Harutyunyan A.A., Khachatryan N.Kh., Vardanyan A.G., Taroyan S.G.</i>	
Effect of GABA-generating factors on the level of neuroactive amino acids in streptozotocin-induced diabetic rats	4-32
<i>Karamyan S.T.</i>	
Influence of triflusal on cerebral blood flow	2-70
<i>Karapetyan H.D., Hambartzumyan A.Dz., Ter-Stepanyan M.M., Enrique Echevarria Orella, Inhoa Fernandez Atucha</i>	
Extra- and intrahospital methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> sensitivity to antibiotics	3-40
<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	2-53
<i>Kevorkian G. A., Khachatryan T. S.</i>	
The effects of ultra-low doses of galarmin in conditions of myxedema in rats ...	4-43
<i>Khachatryan T. S., Gevorkyan G. A.</i>	
The role of galarmin in conditions of manifest hypothyroidism on rats	3-47
<i>Khachatryan T. S., Topuzyan V. O., Kevorkian G. A.</i>	
Effects of galarmin and choline ethers in concentration change of thyroid stimulating and thyroid hormones in blood at hemisections of spinal cord and destruction of suprachiasmatic nucleus of hypothalamus at rats	1-25
<i>Meliksetyan V. S.</i>	
Influence of 5-hydroxyadamantane-2-on on behavioral changes of rats under conditions of local cerebral ischemia	3-61
<i>Sarukhanyan F.P., Hunanyan O.V., Barkhudaryan N.H.</i>	
LVV-hemorphin-3 affects secretion and plasma concentrations of insulin and glucagon in streptozotocin-induced diabetic rats	4-22
<i>Simonyan R.M., Chavushyan V.A., Isoyan A.S., Simonyan G.M., Simonyan K.V., Avetisyan L.G., Nahapetyan Kh. H., Babakhanyan M.A., Simonyan M.A.</i>	
The membrane stabilizing effects of <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni in fructose-induced type II diabetic rats	3-51
<i>Tatoyan M.R.</i>	
Featuaries of the liver development in embryogenesis of pigs	4-47
<i>Ter-Stepanyan M.M.</i>	
Dynamics in prevalence of viral hepatitis B carriage among pregnant women in the period 2010-2015	4-52
<i>Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Margaryan A.S., Simonyan A.A., Chailyan S.G.</i>	
The regulatory role of SkQ1 in the activity of some enzymes of carbohydrate-phosphorus metabolism in norm and in experimental epilepsy	1-46
<i>Torgomyan A.L.</i>	
PCR study of cytokine activity during post-traumatic osteoarthritis, as well as interleukin-1 β effects in genetically modified mice	1-66

<i>Torgomyan A.L., Ghambaryan H.K., Hartenyan N.S., Aznauryan A.V., Khudaverdyan D.N.</i>	
Changes in bone and cartilage in the development of post-traumatic osteoarthritis in genetically modified mice	2-24
<i>Vardanyan A.V.</i>	
Correlation of excitatory and depressor synaptic processes in hippocampal, amygdalar and Meynert nucleus neurons in dynamics of development of Alzheimer's disease induced by A β 25-35	3-22
Clinical Medicine	
<i>Abrahamyan A.S., Hovhannisyan H.H.</i>	
Mathematical model of heart for quantitative analysis of ultrasonic Doppler-echocardiography	1-108
<i>Alikhanyan T. P., Barseghyan N. A., Zilfyan M. V.</i>	
Results of blood clinical-laboratory investigation in children with mycotoxicosis ...	2-135
<i>Avagyan R.V., Daghbashyan S.S.</i>	
The role of ultrasonography in verification of primary diagnosis in lymphomas ..	1-95
<i>Chichoyan N. B.</i>	
The microscopical analysis of arabic and bassorin gums	1-103
<i>Danagulyan H.G., Sboeva S.G.</i>	
The use of telecommunication channels for implementation of pharmaceutical policy	1-119
<i>Galstyan H. G., Minasyan S. M.</i>	
Peculiarities of cardiohemodynamics in students with different locomotor activity at rest and under physical load conditions	2-97
<i>Gevorkyan E.S., Ksadjikyan N.N., Minasyan S.M.</i>	
Study of functional state of the students under effect of lavender oil in physical load conditions	3-90
<i>Gevorkyan E.S., Minasyan S.M., Ksadjikyan N.N., Adamyan Ts.I.</i>	
Corrective influence of lavender essential oil at physical activity	4-68
<i>H.S. Hovhannisyan</i>	
Echocardiographic characteristics of patients with rheumatoid arthritis	4-105
<i>Khachatryan S.G., Petrosyan A.V., Nahapetyan A. Kh., Babakhanyan M.A. Nahaprtyan Kh.H., Haroutunyan R.A.</i>	
Treatment of non-structural inflammatory diseases of periodontium using decoction of stevia	1-114
<i>Khudaverdyan A.D.</i>	
Cortisol levels in blood of pregnant women in different stages of pregnancy and chronic stress influence	2-123
<i>Khudaverdyan A.Yu., Yengibaryan A.A., Vardanyan Sh.A., Karalyan Z.A., Matevosyan R.Sh.</i>	
Surgery in ancient Armenia (by the Late Bronze and Iron Ages anthropological materials)	3-101
<i>Kirakosyan H.B.</i>	
Interaction between β 2 microglobulins excretion and functional state of the proximal section of nephron in children with and without amyloid nephropathy	3-81
<i>Kirakosyan E.B., Sargsyan A.A.</i>	
The relationship between proteinuria and degree of disturbance of the structure of	

nephrons in children with amyloid nephropathy in periodic disease	4-96
<i>Minasyan A. M.</i>	
New approach to the management of cardiorenal syndrome patients	4-58
<i>Minasyan A. M.</i>	
The left and right ventricular remodeling and renal dysfunction relationship in patients with cardiorenal syndrome	1-77
<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	2-88
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V.Yu., Aslanyan H.Ts., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G.</i>	
Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the actual ration of women among various professional groups of the population Report I. Provision by vitamins through daily diets	1-85
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V. Yu., Hovhannesyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Aslanyan H.Ts.</i>	
Investigation and hygienic evaluation of micronutrient levels in the actual diets of women among various professional groups of the population Report II. Provision of minerals through daily diets	2-114
<i>Moghrovyan A. V.</i>	
The standardization of wildy growing Oregano herb (<i>Herba Origani vulgaris</i>) by extractive substances	2-128
<i>Nahapetyan Kh.H., Babakhanyan M.A., Mahtesyan H.V., Chavushyan- Papyan E.A., Simonyan K.V., Hovsepyan H.Ju, Harutyunyan R.A.</i>	
Use of stevia cultivated in Armenia for treatment of patients with diabetes mellitus	3-75
<i>Nazaretyan E.Ye., Atoyan S.A.</i>	
Clinical manifestations of FMF among heterozygous carriers of <i>MEFV</i> gene mutations	2-107
<i>Orduyan S.L., Matsakyan D.S., Matsakyan G.S., Hovhannisyan V.H.</i>	
The role of ultrasonography in patients with combined injuries of abdomen and pelvis	4-86
<i>Simonyan L.H., Dagbashyan S.S., Simonyan L.H., Martirosyan N.H, Khachatryan L.Kh.</i>	
Evaluation of the effectiveness of plasmapheresis in patients with chronic obstructive pulmonary disease by clinical parameters	3-69
<i>Stepanyan S.A., Gutt C.N., Hani Al Abed Al Mustafa, Eghiazaryan H.H., Hovhannisyan H.S., Papazyan K.T., Aleqsanyan A.Yu.</i>	
Total extraperitoneal hernioplasty in treatment of bilateral inguinal hernias	4-78

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. ձևով 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.