

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. Մտավթյան

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

Главный редактор Ю.Т. Алексанян
Заместитель главного редактора Г.А. Геворкян
Ответственный секретарь Г.Р. Стамболцян

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, Л.Г. Барсегян, А.М. Галстян, Д.Г. Думанян,
Р.С.Мирзоян (Россия), Л.М. Мкртчян, М.З. Нариманян, Н.М. Оганесян,
Р.Г. Оганов (Россия), О.В. Саруханян, С.Б. Середенин (Россия),
З.А. Тер-Аветикян, Р.М. Ханамирян, А. Чобанян (США)

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

Editorial Board: R.A. Abrahamian, K.G. Adamyan, M.I. Agajanov, V.P. Ayvazyan,
A.V. Aznauryan, L.G. Barsegjan, 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
2016 г.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.988.23

Изучение бактерицидной активности новых композиций, содержащих антимикробные аммониевые соли**А. В. Бабаханян¹, Ж. Р. Бабаян², Ю.Т. Алексанян²,
М. О. Манукян¹, Д.А. Блбулян³**¹ *Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна*² *НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А. Б. Алексаняна МЗ РА*³ *Ереванский государственный медицинский университет
им. Мхитара Гераци
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

Ключевые слова: четвертичные аммониевые соединения, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, бактерицидная активность, дезинфицирующие средства

Микробное загрязнение предметов окружающей среды в лечебно-профилактических учреждениях продолжает оставаться серьезной проблемой. Одна из основных причин снижения эффективности проводимых традиционных дезинфицирующих мероприятий связана в первую очередь с появлением и распространением резистентных форм бактерий [1, 5]. Преодоление устойчивости патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к применяемым длительное время дезинфицирующим средствам является одной из задач химического метода борьбы с возбудителями инфекций.

Наиболее эффективная мера преодоления резистентности – переход к новой группе бактерицидов. Своевременное чередование антимикробных соединений, а также увеличение их ассортимента связано с созданием и разработкой новых эффективных средств, обеспечивающих достижение надлежащего санитарно-гигиенического уровня.

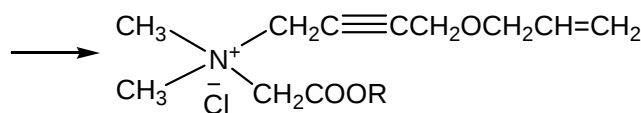
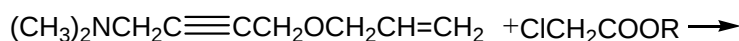
В поисках антимикробных препаратов было синтезировано и испытано множество органических соединений самых разных классов и накоплен богатый фактический материал по вопросу о связи между строением молекулы и антимикробной активностью [2-4, 6].

Результаты изучения антибактериального действия катионных поверхностно-активных веществ создают возможность проведения целенап-

равленного синтеза новых аналогов этого класса, обладающих определенными особенностями строения, что позволяет эффективно выбирать те структуры, среди которых наиболее высока вероятность выявления препаратов, удовлетворяющих современные требования.

Важным направлением в изыскании новых бактерицидных препаратов является синтез и изучение новых поверхностно-активных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). В связи с высокой активностью ЧАС, содержащих функционально замещенные непредельные группы, были получены многие новые производные и установлено, что существенное влияние на активность оказывают характер и положение заместителей при атоме азота [2, 6, 7].

Ранее взаимодействием диметил(4-аллилоксибутил-2-ил)амин с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты при комнатной температуре с выходами 92-96% нами получены соответствующие поверхностно-активные ЧАС ($R = C_6H_{13} \div C_{12}H_{25}$) [3].



Было установлено, что 0.025-0.5% водные растворы синтезированных ЧАС проявляют антимикробную активность в отношении эталонных штаммов кишечной палочки (шт. 1257) и золотистого стафилококка (шт. 906), в зависимости от длины гидрофобного алкильного радикала, обеспечивающего поверхностную активность.

Возможности продления срока действия антимикробных веществ предполагают их комбинированное применение с синергистами. Результаты изучения антимикробной активности синтезированных ЧАС с пероксидом водорода свидетельствуют об усилении бактерицидного действия в отношении указанных штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка [3].

Следует отметить, что проблема получения новых бактерицидных композиций имеет устойчивую перспективу интенсивного развития. Разработка научных принципов подбора компонентов для создания рецептур антимикробных композиций важна для достижения поставленной цели. Изучение антимикробной активности ранее синтезированных функционально замещенных ЧАС, содержащих группы пропаргильного и аллильного типа, показало, что они обладают бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от длины гидрофобного радикала, природы и положения за-

местителей в неопределенной группе. С целью эффективного использования синтезированных антимикробных ЧАС, снижения расхода и сокращения времени губительного действия были получены новые бактерицидные композиции с пероксидом водорода и катамина АБ [4].

Учитывая целесообразность использования в качестве компонентов аммониевые соли различного строения, нами получены новые композиции КI-КIII на основе наиболее активных из синтезированных соединений ($R=C_{10}H_{21}(1), C_{11}H_{23}(2), C_{12}H_{25}(3)$) и применяемого в дезинфекционной практике препарата из группы ЧАС–катамина АБ.

Результаты изучения антимикробной активности композиций, приведенные в таблице, свидетельствуют о проявлении бактерицидного действия в отношении эталонных штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка (для сравнения в таблице приведены концентрации и время губительного действия ЧАС1-3 и катамина АБ).

Таблица

Антимикробная активность композиций КI-КIII

Композиция		Концентрация компонентов, %	Время гибели микроорганизмов, мин	
			кишечная палочка (шт. 1257)	золотистый стафилококк (шт. 906)
К I	ЧАС 1 катамин АБ	0.05 0.01	5	5
	ЧАС 1 катамин АБ	0.025 0.01	20	20
	ЧАС 1 катамин АБ	0.025 0.025	10	5
К II	ЧАС 2 катамин АБ	0.1 0.025	5	5
	ЧАС 2 катамин АБ	0.05 0.025	15	15
	ЧАС 2 катамин АБ	0.025 0.025	20	20
К III	ЧАС 3 катамин АБ	0.1 0.025	10	10
	ЧАС 3 катамин АБ	0.05 0.025	20	15
	ЧАС 3 катамин АБ	0.025 0.025	30	25
ЧАС 1		0.05	15	10
		0.025	30	25
ЧАС 2		0.1	15	15
		0.05	30	25
ЧАС 3		0.1	25	25
		0.05	>30	30
Катамин АБ		0.025	15	10
		0.01	>30	30

Следует отметить, что сочетание синтезированных ЧАС с катамином АБ приводит к усилению антимикробной активности. Время гибели изученных микроорганизмов в течение 5 минут обеспечивается при более низких концентрациях компонентов.

Поступила 09.06.16

**Հակամանրէային ամոնիումային աղեր պարունակող նոր
համախառնուրդների մանրէասպան ակտիվության
ուսումնասիրումը**

**Ա. Վ. Բաբախանյան, Ժ. Ռ. Բաբայան, Յու. Թ. Ալեքսանյան,
Մ. Օ. Մանուկյան, Դ.Ա. Բլբուլյան**

Շրջակա միջավայրի առարկաների մանրէային աղտոտումը շարունակում է մնալ կարևոր հիմնախնդիր: Արդյունավետ մանրէասպան միջոցների որոնման կարևոր ուղղություն է հանդիսանում նոր մակերևութային ակտիվ չորրորդային ամոնիումային միացությունների (ՉԱՄ) սինթեզը, հակամանրէային հատկությունների և նրանց հիման վրա մանրէասպան համախառնուրդների ստեղծումը:

Մեր կողմից ստացվել են որպես բաղադրիչներ կատամին ԱԲ և 4-ալիլօքսաիբութին-2-իլ խմբով չորրորդային ամոնիումային աղ պարունակող նոր հակամանրէային համախառնուրդներ: Հաստատվել է համախառնուրդների մանրէասպան ակտիվությունը աղիքային ցուպիկի (շտամ 1257) և ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի (շտամ 906) էտալոնային շտամների նկատմամբ: Հարկ է նշել, որ սինթեզված ՉԱՄ-երի և կատամին ԱԲ-ի համատեղ օգտագործումը բերում է մանրէասպան ակտիվության ուժեղացմանը:

Մանրէների ոչնչացումը 5 րոպեի ընթացքում տեղի է ունենում բաղադրիչների ավելի ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում:

**The study of bactericidal activity of new compositions containing
antimicrobial ammonium salts**

**A. V. Babakhanyan, J. R. Babayan, Yu. T. Aleksanyan, M. O. Manukyan,
D. A. Blbulyan**

The microbial pollution of the objects of the environment continues to remain a serious problem. An important direction in searching of new bactericidal substances is the synthesis (QAC) of new surface-active quaternary

ammonium compounds, study of their antimicrobial properties and working out bactericidal compositions on their base. We have obtained antimicrobial compositions containing catamine AB and surface-active quaternary ammonium salt with 4-allyloxybutin-2-yl group as the components. Bactericidal activity of compositions has been established against *Escherichia coli* (st. 1257) and *Staphylococcus aureus* (st. 906).

It should be mentioned that the combination of synthesized QAC with catamine AB brings to strengthening of antimicrobial activity. The dying time of the studied microorganisms is reached during 5 minutes with lower concentrations of the components.

Литература

1. Алексеева И.Г. Особенности формирования устойчивости условно-патогенных микроорганизмов к дезинфектантам. Автореф. дис....канд.мед.наук. Н. Новгород, 2009.
2. Бабахян А. В., Овакимян С. А., Бабаян Ж. Р., Кочарян С. Т. Изучение антимикробной активности аммониевых солей, содержащих наряду с ненасыщенной пропаргилоксикарбонилметильную группу. Биол. ж. Армении, 2002, т. 54, 3-4, с. 284-286.
3. Бабахян А. В., Манукян М. О., Бабаян Ж. Р. Синтез и изучение бактерицидного действия хлористых солей алкоксикарбонилметилдиметил(4-аллилоксибутин-2-ил)аммония и композиций с пероксидом водорода. Ученые записки АГПУ им. Х. Абовяна, 2009, 1(11), с. 33-38.
4. Бабахян А. В., Манукян М. О., Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю. Т., Маргарян А. В., Казарян А. Э. Антимикробная активность новых синтезированных ненасыщенных аммониевых солей и композиций на их основе. Мед. наука Армении НАН РА, 2014, т. LIV, 1, с. 46-54.
5. Саперкин Н.В., Сидорова Н.Н., Алексеева И.Г. Выявление устойчивости госпитальных штаммов к хлорсодержащим дезинфектантам. Ремедиум Приволжье, 2007, 3, с. 26-27.
6. Овакимян С. А., Бабахян А. В., Бабаян Ж. Р., Арутюнян Р. С., Кочарян С. Т. Синтез поверхностно-активных хлористых солей алкилоксикарбонилметилдиметил(бутин-2-ил)аммония, обладающих антимикробными свойствами. Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, 1-2, с. 97-101.
7. Siatra-Papastaikoudi T., Papadaki-Valizaki A., Tsantili-Kakoulidou A., Tzouveleakis L., Mentis A. Synthesis, lipophilicity studies and antibacterial properties of some novel quaternary ammonium salts. Chem. and Pharm. Bull., 1994, Vol. 40, 2, p. 392-394.

УДК 577.1+577.112+577. 218

Effect of treatment by hemorphin on mouse brain proteome pattern

N. H. Barkhudaryan¹, F. P. Sarukhanyan¹, H. H. Zakaryan¹,
F. Lottspeich^{*}, J. Kellermann²

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

²*Max-Planck Institute of Biochemistry
Am Klopferspitz 18a, D-82152 Martinsried, Germany*

Key words: hemorphin (LVVYPW), ICPL (isotope-coded protein label), quantitative proteomics, in-gel digestion, mass spectrometric analysis (MALDI-MS-MS)

Hemorphins, a family of endogenous nonclassical opioid peptides derived from haemoglobin (Hb), are presented in the CNS [11, 30], peripheral tissues [54] and body fluids [22]. These peptides have been shown to demonstrate a wide spectrum of biological activities by affecting different receptors function (e.g. μ -, δ -, κ - opioid receptors [55], angiotensin IV (AT₄) receptor [36], bombesin receptor subtype 3 (hBRS-3) [31] and corticotrophin releasing hormone receptors) [4]. All hemorphins, whatever their source, originate from the same region of the α -chain of Hb (residue 31-40 of bovine and residue 32-41 of human Hb); a peptide with this sequence is named LVV-hemorphin-7 (LVVYPWTQRF, LVV-H7) [22]. Earlier we have proposed that hemorphins could be formed in the organism during physiological or pathophysiological conditions as a result of limited proteolysis of Hb or Hb-like protein of nervous tissue [10]. Indeed, brain high molecular weight (HMW) aspartic proteinase has been shown to generate LVV-hemorphin-7 from the α -chain of Hb by cleavage of Leu³⁰-Leu³¹ and Phe⁴⁰-Phe⁴¹ bonds [10]. The same enzyme presented in erythrocytes membrane was identified as a cathepsin E [29]. It should be also noted that α - and β -globin mRNAs have been identified in mouse brain, implying the synthesis of globin in the CNS [39]. It has been shown that brain cathepsins E, D and B [3, 18, 29] participate in the cascade mechanism of hemorphins generation in vitro and it is proposed that the same mechanism of hemorphin generation takes place in vivo. Indeed, by using in vivo microdialysis in combination with electrospray mass spectrometry in vivo processing of LVV-

^{*} F. Lottspeich retired in 2012.

hemorphin-7 in rat brain and blood was studied. Several hemorphins were formed, including LVVYPW in both brain and blood [47].

LVVYPW, also named mielopeptide-2 (MP-2), isolated for the first time from the supernatant of bone marrow cell culture, displays anti-tumor effect by restoring the activity of CD4⁺ T cells suppressed in tumor-bearing organisms. It has been demonstrated that MP-2 induces the restoration of interleukin-2 (IL-2) synthesis and IL-2 receptor (IL-2R) expression, depressed by tumor cell metabolites [35, 43].

It is of particular interest our finding that hemorphins *in vitro* modulate calcineurin activity in the brain and immune system by binding with calmodulin (CaM) [8, 15] both in Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent manner [24], exhibiting a concentration-dependent biphasic response to enzyme activity. It should be underscored that hemorphins are able to modulate calcineurin activity both *in vitro* and *in vivo* [15, 8, 9, 13].

Calcineurin is Ca²⁺/calmodulin (CaM)-dependent protein phosphatase, also known as a phosphatase 2B. This heterodimeric enzyme consists of catalytic, CaM binding A subunit (CNA) and regulatory, Ca²⁺-binding B subunit (CNB) [49]. Earlier we have shown that hemorphins are able to regulate calcineurin basal activity in the absence of Ca²⁺ and CaM. We have proposed that in this case hemorphins may regulate the enzyme activity by binding with CNB [15], which demonstrates 35% of sequence homology with CaM [1].

Calcineurin is known as a key enzyme in the signal transduction cascade leading to T cell activation. This enzyme controls gene expression of several cytokines, including IL-2, tumor necrosis factor α (TNF α) and others via dephosphorylation and nuclear translocation of NFATc (nuclear factor of activated T cell) family members [49]. Earlier we have shown that calcineurin activity is down regulated in both brain and plasma of rats, inoculated with sarcoma-45 (S-45), and administration of LVVYPW has shown to recover calcineurin activity reduced in pathophysiology of S-45 [12]. The results obtained have indicated that calcineurin is involved in the molecular mechanisms of anticancer effect of LVVYPW [12] and other hemorphins [9]. Because calcineurin participates in gene expression and production of IL-2 via CN/NFAT pathway, it is clear why the anti-cancer effect of LVVYPW is bound with restoration of IL-2 synthesis suppressed in tumor bearing organism [35]. LVVYPW induces the increase of calcineurin [12] activity, and calcineurin, in turn, stimulates IL-2 synthesis on gene transcription level. It is of great interest that CNB itself has been reported to exert anti-cancer effect [28].

The immunosuppressive drugs cyclosporin A (CsA) and FK506 are inhibitors of calcineurin [34]. They are natural, but not endogenous compounds. Both these compounds exert their inhibitory action on calcineurin activity by binding to immunophilins (cyclophilin A and FKBP12, respectively) [34]. It

is proposed that hemorphins, being modulators of calcineurin activity, may have a functional link with immunophilins.

Earlier we have shown that hemorphins change the sensitivity of CaM to its antagonists (trifluoperazine, chlorpromazine, W-7, vinblastine and vincristine) [5]. All of these compounds are drugs that are implicated in the treatment of different diseases, including cancer [32, 51, 53]. Therefore in 1992 it was predicted that hemorphins had good prospects for applied medicine as a drug without side effects [5].

Interestingly, CaM antagonists vinblastin and vincristine exhibit anti-cancer properties by binding with tubulin. They block microtubule polymerization, and thereby disrupt mitotic spindle formation during mitosis. Cell death results from an inability to segregate chromosomes properly. It is worth mentioning that calcineurin has been reported to affect assembly of tubulin into microtubules in pathophysiology [32]. This is additional confirmation that molecular mechanisms underlying anti-tumor effect of MP-2 involve calcineurin.

The involvement of hemorphins in pathophysiology of cancer [9,12,16], diabetes [13, 21] and Alzheimer's disease [44] has also been reported. It should be emphasized that during the mentioned pathologies an alteration of hemorphins concentrations in the organism takes place [16, 21]. These findings give us reason to propose that hemorphins may be used as drugs for the treatment of these diseases. Indeed, studying the role of hemorphins in pathophysiology of diabetes, stress and cancer, we have discovered the homeostatic effect of hemorphins in pathophysiology of the mentioned diseases [9, 12-14].

Very recently by using differential scanning microcalorimetry, we have demonstrated that hemorphins (LVVYPW, LVV-hemorphin-7 and hemorphin-7) induce in vivo changes in the value of enthalpy of DNA, isolated from S-45, treated with hemorphin in comparison with S-45 DNA. It is necessary to underscore that hemorphins, depending on their structure, differently affect the value of enthalpy during in vivo treatment of sarcoma-45 [9, 12]. This fact indicates to some differences in their function. Furthermore, the formation of DNA-hemorphin complex has been detected in vitro by differential absorbance spectra measurement [9, 12]. The pleiotropic nature of hemorphins allows them to act based on several mechanisms and by implication of different signalling pathways. It has been shown [8-9,13,15, 57, 58] that molecular mechanisms, underlying hemorphins actions in the brain and immune system, involve integrated effects of Ca^{2+} /calmodulin, calcineurin, $3',5'$ -cyclic AMP, redox-pathway, and further signalling molecules.

Today proteomics, quantitative analysis technology is routinely used in clinical diagnosis, and it has been applied in the investigation of different diseases, including cancer, diabetes, neurological diseases etc.

Since 2005, by getting DAAD research grant, we have investigated together with Dr. F. Lottspeich and Dr. J. Kellermann (Max-Planck Institute of Biochemistry, Martinsried) the effect of treatment by hemorphin on mouse brain proteome pattern.

As a result of our collaboration some parts of our data obtained have been published and reported on international conferences [6-7, 14].

In the present paper we will introduce our data obtained by using two independent quantitative proteomic technologies: ICPL (isotope-coded protein label) and 2-D DIGE (2-dimensional fluorescence difference gel electrophoresis) for identification of regulated by ip injection of LVVYPW proteins in mouse brain [2, 48].

Materials and Methods

Animals and hemorphin treatment. In the experiments were used male mice of C57BL/6 strain, age 14 weeks (25-30 g). For each experiment the mice were injected with saline or hemorphin (LVVYPW) at doses of 280 µg/kg. In order to reinforce the effect of hemorphin, ip administration of hemorphin was done twice (the second injection was done 1 h after the first one) and the animals were sacrificed 2 h after the second injection.

Brain tissue protein samples preparation. Brain proteins were isolated as described elsewhere [2, 48] with some modifications. In order to prepare the samples for 2-DE, corresponding parts of the brain of 20 mice were homogenized with lysis buffer, containing 8M urea, 2M thiourea, 4% CHAPS and protease inhibitors (0.5 mM PMSF, 1 µM pepstatin, 100 µM leupeptin, 1 µg/ml aprotinin). The homogenate was sonicated 3 times for 10 sec with 30 sec intervals. After 1 h incubation at room temperature the homogenate was centrifugated for 35 min at 100 000 x g and the supernatant was frozen at -70° C until use.

For further ICPL labelling the brains of 20 mice were homogenized with 6M Guanidine-HCl and 0.1 M HEPES containing buffer, pH 8.5. All other conditions and procedures were the same as mentioned above.

Isotopic labelling of proteins with ICPL was done according to the method of Schmidt et al. [48]. The brain samples from 2 experimental mice treated with the same hemorphin were labeled with the ¹³C and deuterium version of ICPL-label respectively, and compared to the control mice brain samples, tagged with ¹²C ICPL-label. These three samples were mixed together and Triplex-ICPL aliquots were separated by 2-D gel electrophoresis.

For DIGE analysis 50 µg protein per sample were labeled with 400 pmol N-hydroxy succinimidyl ester derivatives of the cyanine dyes (Cy3 and Cy5) according to the manufacturer's guidelines (GE Healthcare Bio-Sciences, Amersham plc, UK). The internal pooled standard was prepared from equal protein amounts of each biological sample and labeled with the Cy2

fluorophore. After labelling, Cy2, Cy3 and Cy5 labeled proteins were combined and dissolved in 400 µl rehydration lysis buffer, containing 8 M urea, 2 M Thiourea, 4 % CHAPS, 40 mM DTT and 2 % Pharmalyte (pH 3-10).

Enzymatic digestion of 2D-gel spots, MALDI target preparation and MALDI-TOF-TOF analysis

The protein spots were in-gel digested with trypsin (12ng/µl in 25 mM NH_4HCO_3). The tryptic digests were concentrated and desalted using ZipTip C-18 reversed-phase tips (Millipore, MA, USA). Peptides were eluted with α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) in 50% Acetonitrile/0.1%TFA and then spotted on MALDI steel target plates (Applied Biosystems, CA, USA). Mass spectra were acquired using a Proteomics Analyzer 4700 (MALDI-TOF-TOF) mass spectrometer (Applied Biosystems, CA, USA). A total of 2500 shots were carried out for both the MS- and MS/MS spectra. The modified proteins were identified by searching against the Swiss-Prot database using an in house version of MASCOT. Quantitative nano-LC-MALDI-MS/MS was also used for 2-D DIGE analysis.

It should be mentioned that for identification of some proteins (e.g. ferritin heavy chain, published for the first time in the materials of international conferences in 2008, see Ref. 6-7), tubulin alpha-1B chain, and isoform 2 of serine-treonine protein phosphatase 2B catalytic subunit 1 were used standard 2-D PADE approach. Gel images were analyzed using the Progenesis SameSpots (Nonlinear) software which performs gel alignment, spot detection and inter-gel normalization.

DIGE gels were analyzed in the “DIGE with internal standard” workflow.

For control of the technical and biological variations within samples and gels, five biological replicates per group were analyzed in both approaches.

Results and Discussion

As it has been mentioned above, hemorphins level is down regulated in plasma of patients with diabetes and breast cancer [16, 21]. The changes in the level of hemorphins have been observed in the Alzheimer’s disease brain post-mortem (44). These findings give us reason to propose that hemorphins may be used as drugs for the treatment of these diseases. Indeed, studying the role of hemorphins in pathophysiology of diabetes, stress and cancer, we have discovered the homeostatic effect of hemorphins in pathophysiology of the mentioned diseases. It is suggested that in pathophysiological conditions the generation of hemorphins in the organism is disturbed. In the present work by using proteome analysis technology we have revealed proteins identified in healthy mouse brain as regulated in response to treatment with LVVYPW.

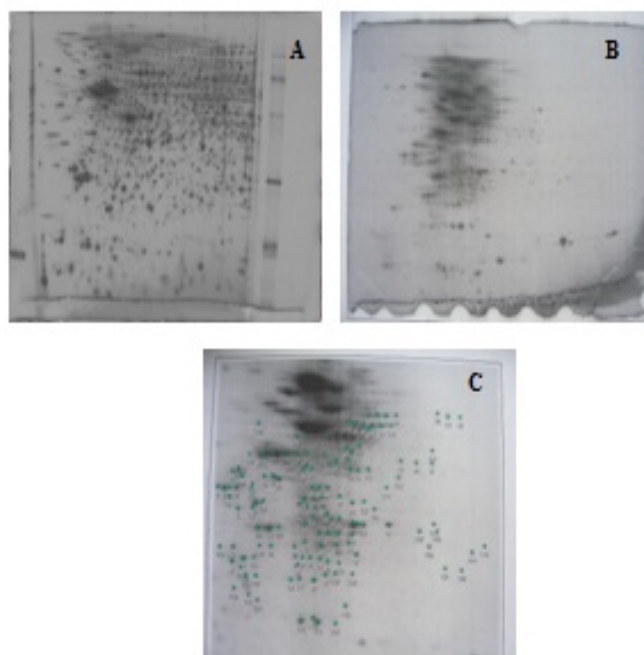


Fig. 1. 2-D gel electrophoresis of 1mg mouse brain sample (A); 2-D gel electrophoresis of 1, 25 mg Triplex-ICPL aliquots (B); Proteins were visualized by fluorescent staining with Sypro Ruby. Spots were picked by automatic spot picking (C). Proteins were in-gel digested by trypsin, eluted and analyzed by MALDI-MS-MS.

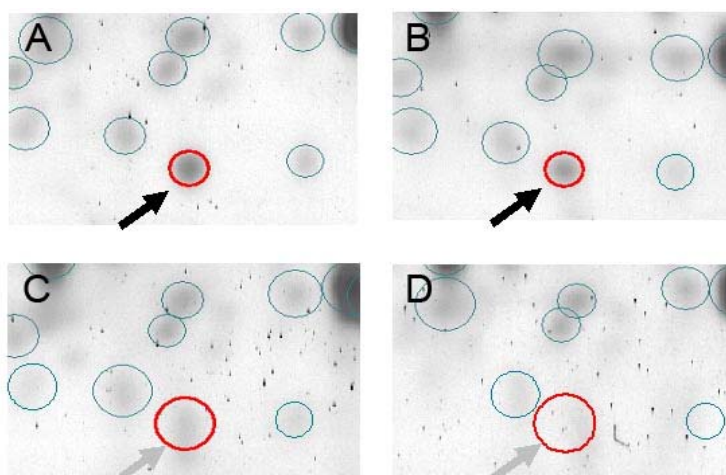


Fig. 2. Selected 2-D gel region of mouse brain protein samples. A and B are experimental mice N16 and N17 treated by the same hemorphin (LVVYPW) and showing up regulation of ferritin expression. C and D are control mice N8 and N15, treated by saline (the data were introduced for the first time in International Conference “Biotechnology and Health”-2 & DAAD Alumni seminar, Yerevan, Armenia, April 21-25, 2008).

Table

*Identification of mouse brain proteins regulated by intraperitoneal (ip)
LVVYPW injection*

N	Anova (p)	Fold	Gene name	Protein
1	0,025	2,1	Ncald	neurocalcin-delta
2	0,017	1,9	Cplx1	complexin 1
3	0,009	1,9	Cplx2	complexin 2
4	0,001	1,9	Pea-15	isoform 1 of astrocytic phosphoprotein PEA-1
5	0.003	1.8	Ppia	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase
6	0,002	1,8	Ndufs3	NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 3, mitochondria
7	0,005	1,5	Ndufs8	NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 8, mitochondria
8	0,004	1,7	SOD1	superoxide dismutase, [Cu-Zn] SOD 1
9	0,002	1,6	Calb 1	calbindin, Ca ²⁺ -binding EF hand protein
10	0,004	1,6	Park7	Parkinson's disease associated DJ-1 protein (autosomal recessive early onset)
11	0,012	1,5	Fabp7	fatty acid binding brain protein
12	0,03	1,5	Ift 74	intraflagellar transport protein 74 (IFT 74)
13	0,005	1,5	ApoE	apolipoprotein E
14	0,007	1,6	Hebp1	hem-binding protein-1
15	0,002	2,6	Txn1	thioredoxin
16	0,002	2,6	Glrx5	glutaredoxin-related protein 5
17	0,017	1,9	Tuba1b	tubulin alpha-1B chain
18	0,01	1,5	Ppp3r1	protein phosphatase 3 Regulatory subunit B alpha isoform, type 1
19	0,03	2,2	Ppp3ca	isoform2 serine-treonine protein phosphatase 2B catalytic subunit 1

Functional characteristics of the identified proteins

Neurocalcin-delta (also known as visinin-like protein -3, VILIP-3) is EF hand Ca²⁺-binding protein, which is the most abundantly expressed in Purkinje cells of the cerebellum. The specific interaction of this protein with clatrin heavy chain, α - and β -tubulin and actin has been reported [25]. The interaction of neurocalcin-delta with the mentioned proteins indicates to its participation in Ca²⁺-dependent changes in cytoskeletal organization and in the regulation of endocytic events. The interaction between VILIP-3 and microsomal cytochrom

b₅ was also reported [40]. It is of special interest that neorocalcins are direct targets of insulinotropic agent repaglinide [41]

Complexins (CPLXs) are SNARE (soluble N-ethyl-maleimide-sensitive fusion attachment protein receptors) complex-associated proteins that modulate synaptic exocytosis and regulate late step in Ca²⁺-dependent neurotransmitters release [46]. CPLX II expression is altered in different neurological diseases, including Huntington's disease [37].

Isoform 1 of astrocytic phosphoprotein PEA-15

Phosphoprotein enriched in astrocytes- 15 kDa (PEA-15), a major small cytoplasmic astrocytic phosphoprotein, is a PKC substrate. PEA-15 induced insulin resistance in type 2 diabetes [52] results from a dysregulation of the balance between the activities of PKC α and PKC β . PEA-15 demonstrate both tumor promotion (e.g. skin tumor) and tumors suppressor function (e.g. breast and ovary cancer) [20].

Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase

Immunophilins (Iphs) possess peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase activity. They form complexes with immunosuppressant drugs cyclosporine A and FK506, which inhibit the activity of calcineurin [34]. It has been reported that immunophilins can be used for the treatment of neurodegenerative diseases [23]. The involvement of Iphs in pathophysiology of cancer was also shown [38].

NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein 8 mitochondria (Ndufs8)

represent Complex I of mitochondrial respiratory system. Defect in Ndufs8 causes Leigh syndrome (LS). LS is a severe neurological disorder characterized by bilaterally symmetrical necrotic lesion in subcortical brain region [19].

NADH dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur protein3 (Ndufs3) mitochondria

Complex I (NADH ubiquinone oxidoreductase), often called NADH dehydrogenase (oxidized NADH) transfers two electrons to ubiquinone. Significant loss of complex I activity was found in frontal cortex of Parkinson's disease [42].

Superoxide dismutase [Cu-Zn] (SOD1)

SOD1 as other types of SOD catalyses the dismutation of the superoxide anions and is the most important antioxidant enzyme. SOD1 is involved in pathophysiology of neurodegenerative diseases, stress, inflammation. It is necessary to emphasize that overexpression of SOD1 in mice causes axonal degeneration, mitochondrial vacuolization and premature motoneuron death [26]. The functional link between SOD1 and immunophilins in familiar amyotrophic lateral sclerosis was reported [33].

Thioredoxin and Glutaredoxin

Oxidative stress, which is associated with an increased concentration of reactive oxygen species (ROS), is involved in the pathogenesis of numerous diseases including cancer. In response to increased ROS levels, cellular antioxidant molecules such as thioredoxin, peroxiredoxins glutaredoxins, DJ-1, and superoxide dismutases are up regulated to counteract the detrimental effect of ROS. Thioredoxin, DJ-1 and glutaredoxins, which are up regulating in many human cancer types, correlating with tumor proliferation, survival, and chemoresistance. These molecules serve as potential targets to treat cancer [45].

Calbindin

Ca²⁺-binding EF hand protein calbindin has neuroprotective properties via regulation of intracellular calcium levels and suppresses the signaling phase of apoptosis. It should be underscored that calbindin is involved in pathophysiology of both diabetes and cancer [50,51].

Parkinson's diseases associated DJ-1 gene protein (autosomal recessive, early onset)

Mutation in the DJ-1 gene causes autosomal recessive Parkinson's disease. The implication of DJ-1 in pathophysiology of tumor as well as diabetes was reported [27].

Fatty acid-binding protein of mouse brain

The protein encoded by FABP7 is a brain fatty acid binding protein. FABPs are a family of small, highly conserved, cytoplasmic proteins that bind long chain fatty acids and other hydrophobic ligands. It has been reported that FABPs are involved in fatty acid uptake, transport, and metabolism.

Intraflagellar transport protein 74 (IFT74)

IFT74 is a component of intraflagellar transport system responsible for vesicular transport of material synthesized within the cell body into and along the dendritic and axonal processes of neurons.

Apolipoprotein E

The apolipoprotein E, a genetic risk factor for sporadic Alzheimer's disease (AD), is also involved in pathophysiology of type 2 diabetes and cancer [17]. In the CNS Apo E is implicated in repair, synaptogenesis, nerve growth and development.

Heme-binding protein-1

One of the main roles of the cytoplasmic heme-binding protein-1 (PhuS) of *Pseudomonas aeruginosa* is participation in intracellular heme trafficking and iron homeostasis.

The proteins mentioned in the Table were identified as regulated by LVVYPW treatment in mouse brain proteome pattern. Among these proteins there were proteins involved in the regulation of calcium homeostasis, as well as redox pathway. It should be noted that most of mentioned proteins have functional interaction with hemorphins and it has been reported their involvement in pathophysiology of cancer, diabetes and neurodegenerative diseases. This fact is confirmed by our previous functional data obtained during more than 25 years, which testify to the possibility to use hemorphins for creation of new effective complex drugs for the treatment of severe diseases, including cancer and diabetes.

The authors have declared no conflict of interests.

Поступила 21.06.16

Մկների գլխուղեղի պրոտեոմիկի նմուշներում հեմորֆինի ներորովայնային ներարկմամբ առաջացած փոփոխությունները

**Ն. Հ. Բարխուդարյան, Ֆ. Պ. Սարուխանյան, Հ. Հ. Զաքարյան,
Ֆ. Լուռնյան, Յ. Կելերման**

Կիրառելով քանակական պրոտեոմիկի այնպիսի մեթոդներ, ինչպես ICPL (կոդավորված իզոտոպներով նշանակված սպիտակուցների կիրառմամբ) և DIGE (ֆլուորեսցենցիայով տարբերվող սպիտակուցների երկչափ գել-էլեկտրոֆորեզ), C57BL/6 գծի մկների գլխուղեղում (արու, 14 ամսական) բացահայտվել են սպիտակուցներ, որոնց էքսպրեսիան կարգավորվում է հեմորֆինի (LVVYPW) ներորովայնային ներարկմամբ: Սպիտակուցների բացահայտումն իրականացվել է MALDI-MS-MS մաս-սպեկտրոմետրիայի կիրառմամբ: Դրանց թվին են պատկանում այն սպիտակուցները, որոնք ներգրավված են այնպիսի ծանր հիվանդությունների պաթոֆիզիոլոգիայում, ինչպես քաղցկեղը, շաքարախտը, նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունները (Ալցհեյմերի, Պարկինսոնի հիվանդություններ և այլն): Հոդվածում ներկայացված են միայն այն սպիտակուցները, որոնց էքսպրեսիան կարգավորվում է հեմորֆինով ոչ պակաս, քան 1.5 անգամով: Ստացված տվյալները ունեն կիրառական նշանակություն, քանի որ նպաստում են հեմորֆինների կիրառմամբ նոր արդյունավետ դեղամիջոցների ստեղծմանը:

Изменения в образцах протеомика головного мозга мышей, вызванные внутрибрюшинной инъекцией геморфина

Н.А.Бархударян, Ф.П.Саруханян, Э.А. Закарян, Ф. Лоттшпайх, И. Келлерманн

Используя такие методы количественного протеомика, как ICPL (с использованием белков, меченных кодированными изотопами) и DIGE (двумерный гель-электрофорез белков, различающихся по флюоресценции), в головном мозге мышей линии C57BL/6 (самцы, возраст 14 недель) были идентифицированы белки, экспрессия которых регулировалась внутрибрюшинной инъекцией геморфина (LVVYPW). Идентификация белков проводилась с использованием MALDI-MS-MS масс-спектрометрического анализа. К числу этих белков относятся белки, вовлеченные в патофизиологию таких тяжелых заболеваний, как рак, диабет, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.). В статье приведены лишь те белки, экспрессия которых регулируется геморфином не менее чем в 1.5 раза. Полученные данные имеют прикладное значение, поскольку открывают новые перспективы для дальнейшего грамотного их использования при создании эффективных комплексных лекарственных препаратов.

References

1. *Aitken A., Klee C.B., Cohen P.* The structure of the B subunit of calcineurin. *Eur. J. Biochem.*, 1984, 139:663-671.
2. *Alban A, David S.O., Bjorkestén L. et al.* A novel experimental design for comparative two-dimensional gel analysis: two-dimensional difference gel electrophoresis incorporating a pooled internal standard. *Proteomics*, 2003, 3:36-44
3. *Barkhudaryan N.* Hemorphins: Processing and possible mechanism of action in the brain and immune system. *Proc. Int. Conf. "Biochemical and Molecular-Biological Aspects of the Brain Immune System"* A. Galoyan (ed), Encyclopedia Publishing House, Yerevan, 2001, p.132-139.
4. *Barkhudaryan N.* In vivo microdialysis is a tool to study the mechanism of interaction between LVV-hemorphin-7 and brain serotonergic system. *Proc. Int. Conf. "Biotechnology and health" & DAAD Alumni Seminar*, Yerevan, 2005, p. 32-42.
5. *Barkhudaryan N., Barsegyan K., Avetisyan N., Zakaryan T., Galoyan A.* The changes of the sensitivity of calmodulin against its antagonists under the influence of hypothalamic coronar-constrictory peptide factors. *Neurokhimia (RAS&NAS RA)*, 1992, 11: 228-234.
6. *Barkhudaryan N., Dosch D., Gabrielyan A., Kellermann J., Lottspeich F.* Identification of Ferritin as Potential Target for Hemorphin in Mouse Brain. *Neurochem. Res.*, 2008, 33: 1162-1163.
7. *Barkhudaryan N., Dosch D., Gabrielyan A., Kellermann J., Lottspeich F.* Study of the effect of hemorphins on mouse brain proteome by using different proteome analysis approaches. *Proc. Int. Conf. "Biotechnology and health" & DAAD Alumni seminar*, Yerevan, 2008, p.36-41.

8. *Barkhudaryan N., Gambarov S., Gyulbayazyan T., Nahapetyan K.* LVV-hemorphin-4 modulates Ca^{2+} /calmodulin-dependent pathways in the immune system by the same mechanism as in the brain. *J. Mol. Neurosci.*, 2002, 18:203-210.
9. *Barkhudaryan N.H., Hunanyan O.V., Sarukhanyan F.P., Stepanyan H.M., Zakaryan H.H., Grigoryan I.E., Dalyan Y.B.* Study of molecular mechanism of anti-cancer effect of hemorphin-7 in vivo. *Medical. Sci. Arm. NAS RA*, 2012, LII: 21-33.
10. *Barkhudaryan N., Kellermann J., Galoyan A., Lottspeich F.* High molecular weight aspartic endopeptidase generates a coronaro-constrictory peptide from the α -chain of hemoglobin. *FEBS Lett.*, 1993, 329:215-218.
11. *Barkhudaryan N., Oberthuer W., Lottspeich F., Galoyan A.* Structure of hypothalamic coronaro-constrictory peptide factors. *Neurochem. Res.*, 1992, 17:1217-1221.
12. *Barkhudaryan N.H., Sarukhanyan F.P., Garybyan D.V., Stepanyan H.M., Grigoryan I.E., Dalyan Y.B.* LVVYPW demonstrates the ability to affect DNA structure. *Proc. Int. Conf. "Biotechnology and health" & DAAD Alumni seminar, Yerevan*, 2009, p. 21-29.
13. *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. *Med. Sci. Arm. NAS RA*, 2011, LI:33-42.
14. *Barkhudaryan N., Zakaryan H., Sarukhanyan F., Gabrielyan A., Dosch D., Kellermann J., Lottspeich F.* Hemorphins act as homeostatic agents in response to endotoxin-induced stress. *Neurochem. Res.*, 2010, 33:925-933.
15. *Barsegyan K., Barkhudaryan N., Galoyan A.* The investigation of the effect of native and synthetic coronaro-constrictory peptide factors on Ca^{2+} , calmodulin-dependent phosphoprotein phosphatase activity. *Neurokhimia*, 1992, (RAS & NAS RA), 11:141-149.
16. *Cohen M., Fruitier-Arnaudin I., Sauvan R., Birnbaum D., Piot J.M.* Serum levels of hemorphin-7 peptides in patients with breast cancer. *Clin.Chim. Acta*, 2003, 337:59-67.
17. *Chen Y-Ch., Pohl-G., Wang T.-L.* Apolipoprotein E is required for cell proliferation and survival in ovarian cancer. *Cancer Res.*, 2005, 65:331-337.
18. *Dagouassat N., Garreau I., Sannier F., Zhao Q., Piot J.M.* Generation of VV-hemorphin-7 from globin by peritoneal macrophages. *FEBS Lett.*, 1996, 382:37-42.
19. *Dahl H.H.* Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain- enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am.J. Hum. Genet.*, 1998, 63:1595-1597.
20. *Formizano P., Perruolo G., Libertini S., Santopietro S., Troncone G., Raciti G.A., Oriente F., Portella G., Miele C., Beguinot F.* Raised expression of the antiapoptotic protein ped/pea increases susceptibility to chemically induced skin tumor development. *Oncogene*, 2005, 24:7012-7021.
21. *Fruitier-Arnaudin I., Cohen M., Nervi S., Bordenave S., Sannier F., Piot J.M.* Reduced level of opioid peptides, hemorphin-7 peptides, in serum of diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2480.
22. *Glamsta E.L., Meyerson B., Silberring J., Terenius L., Nyberg F.* Isolation of a hemoglobin-derived opioid peptide from cerebrospinal fluid of patients with cerebrovascular bleedings. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1992, 184:1060-1066.
23. *Gold B.G.* Neuroimmunophilin ligands: evaluation of their therapeutic potential for the treatment of neurological disorders. *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2000, 9:2331-2342.
24. *Horvath L., Barkhudaryan N., Galoyan A., Ovadi J.* Calmodulin is a potent target for new hypothalamic neuropeptides. *FEBS Lett.*, 1990, 276:197-200.
25. *Ivings L., Pennigton S.R., Jenkins R., Weiss J.R., Burgoyne R.D.* Identification of Ca^{2+} -dependent binding partners for the neuronal calcium sensor protein neurocalcin delta: interaction with actin, clatrin and tubulin. *Biochem.J.*, 2002, 363:599-608.
26. *Jaarsma D., Haasdijk E.D., Grashorn J.A., Hawkins R., van Duijn W., Verspaget H.W., London J., Holstege J.C.* Human Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) overexpression in mice causes mitochondrial vacuolization, axonal degeneration, and premature motoneuron death and accelerates motoneuron disease in mice expressing a familial amyotrophic lateral sclerosis mutant SOD1. *Neurobiology Dis.* 2000, :623-643.

27. Jain D., Jain R., Eberhard D., Eglinger J., Bugtliani M., Piemonti L., Marchetti P., Lammert E. Age- and diet-dependent requirement of DJ-1 for glucose homeostasis in mice with implication for human type 2 diabetes. *J. Mol. Cell Biol.*, 2012, 4:221-230.
28. Jin F. Z., Lian M.L., Wang X., Wei Q. Studies of anti-cancer effect of calcineurin B. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2005, 27:199-210.
29. Jupp R. A., Richards A. D., Kay J., Dunn B. M., Wyckoff J. B., Samloff M., Yamamoto K. Identification of the aspartic proteinases from human erythrocyte membranes and gastric mucosa (slow-moving proteinase) as catalytically equivalent to cathepsin E. *Biochem. J.*, 1988, 254:895-898.
30. Karelin A.A., Philippova M., Karelina E., Ivanov V., T. Isolation of endogenous hemorphin-related hemoglobin fragments from bovine brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202:410-415.
31. Lammerich H.-P., Busmann A., Kutzleb Ch., Wendland M., Seiler P., Berger C., Eickelmann P., Meyer M., Forssmann W.-G., Maronde E. Identification and functional characterization of hemorphins VV-H-7 and LVV-H-7 as low-affinity agonists for the orphan bombesin receptor subtype 3. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, 138: 1431-1440.
32. Lazo J.S., Lerner J.M. Individual antineoplastic drugs. In *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*, 3rd ed. (Brody T. M., Lerner J., Minneman K. P. eds.), Mosby, St. Louis, MS, 1998, p. 599-613.
33. Lee J.P., Palfrey H.C., Bindokas V.P., Ghadge G.D., Ma L., Miller R.J., Roos R.P. The role of immunophilins in mutant superoxide dismutase-1 linked familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 1999, 96:3251-3256.
34. Liu J., Farmer J.D., Jr., Lane W.S., Friedman J., Weissman I., Schreiber S.L. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell*, 1991, 66: 807-815.
35. Mikhailova A., Belevskaya R.G., Kalyzhnaya M., Fonina L.A., Liashenko V.A., Petrov R.V. Myeloepitide-2 recovers interleukin-2 synthesis and interleukin-2 receptor expression in human T lymphocytes by tumor products or measles virus. *J. Immunother.*, 2006, 29: 306-312.
36. Moeller I., Lew R.A., Mendelsohn F.A.O., Smith A.I., Brennan M.E., Tetaz T.J., Chai, S.Y. The globin fragment LVV-Hemorphin-7 is an endogenous ligand for the AT₄ receptor in the brain. *J. Neurochem.*, 1997, 68:2530-2537.
37. Morton A.J., Faull R.L., Edwardson J.M. Abnormalities in the synaptic vesicle fusion machinery in Huntington's disease. *Brain. Res.Bull.*, 2001, 56:111-117.
38. Obama K., Kato T., Hasegawa S., Satoh S., Nakamura Y., Furukawa Y. Overexpression of peptidyl-prolyl isomerase-like 1 is associated with the growth of colon cancer cells. *Clin.Cancer. Res.*, 2006, 12:70-76.
39. Ohyagi Y., Yamada T., Goto I. Hemoglobin as a novel protein developmentally regulated in neurons. *Brain Res.*, 1994, 635:323-327.
40. Oikawa K., Kimura S., Aoki N., Atsuta Y., Takiyama Y., Nagato T., Yanai M., Kabayashi H., Sato K., Sasajima T., Tatenos M. Neuronal calcium sensor protein visinin interacts with microsomal cytochrome b5 in a Ca²⁺-dependent manner. *J.Biol. Chem.*, 2004, 279:15142-15152.
41. Okada M., Takezawa D., Tachibanaki S., Kawamura S., Tokumitsu H., Kobayashi R. Neuronal calcium sensor proteins are direct targets of the insulinotropic agent repaglinide. *Biochem. J.*, 2003, 375: 87-97.
42. Parker W. D.Jr., Parks J.K., Swerdlow R.H. Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. *Brain Res.*, 2008, 1189:215-218.
43. Petrov R.V., Mikhailova A., Fonina L.A. Bone marrow immunoregulatory peptide (myeloepitides): isolation, structure, and functional activity. *Biopolymers Peptide Sci.*, 1997, 43:139-146.
44. Poljak A., McLean C.A., Sachdev P., Brodaty H., Smythe G.A. Quantification of hemorphins in Alzheimer's disease brain. *J. Neurosci. Res.*, 2004, 75:704-714.
45. Raninga P.V., Di Trapani D., Tonissen K.F. Cross talk between two antioxidant systems, thioredoxin and DJ-1: consequence for cancer. *Oncoscience*, 2014, 1:95-110.

46. Reim K., Mansour M., Varoqueaux F., McMahon H.T., Südhof T.C., Brose N. Rosenmund C. Complexins regulate a late step in Ca^{2+} -dependent neurotransmitter release. *Cell*, 2001, 104:71-81.
47. Sanderson Nydahl K., Pierson, J., Nyberg, F., Caprioli, R.M., Andren P.E. In vivo processing of LVV-hemorphin-7 in rat brain and blood utilizing microdialysis combined with electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2003, 17:838-844.
48. Schmidt A., Kellermann J. and Lottspeich F. A novel strategy for quantitative proteomics using isotope-coded protein labels. *Proteomics*, 2005, 5:4-15.
49. Serfling E., Berberich-Siebelt F., Chuvpilo S., Jankevics E., Klein-Hessling S., Twardzik T., Avots A. The role of NF-AT transcription factors in Tcell activation and differentiation. *Biochim.Biophys. Acta*, 2000, 1498:1-18.
50. Thongboonkerd V., Zheng S., McLeish K.R., Epstein P.N., Klein J.B. Proteomic identification and immunolocalization of increased renal calbindin-28k expression in OVEb26 diabetic mice. *Rev. Diabetic. Stud.*, 2005, 2:19-26.
51. Tombal B., Weeraratna A.T., Denmeade S.R., Isaacs J.T. Thapsigargin induces a Calmodulin/calcineurin-dependent apoptotic cascade responsible for the death of prostatic cancer. *Prostate*, 2000, 43:303-317.
52. Vigliotta G., Miele C., Santopietro S., Portella G. et al. Overexpression of the ped/pea-15 gene causes diabetes by impairing glucose -stimulated insulin secretion in addition to insulin action. *Mol.Cell. Biol.*, 2004, 24:5005-50015.
53. Wang J.-Z., Cong C.-X., Zaidi T., Grundke-Iqbal I., Iqbal K. Dephosphorylation of Alzheimer paired helical filaments by protein phosphatase-2A and -2B. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270:4854-4860.
54. Weiss B., Sellinger-Barnette M., Winkler J.D., Schechter L. E., Prozialeck W.C. Calmodulin antagonists: structure-activity relationships. In *Calmodulin Antagonists and Cellular Physiology*. Hidaka H., Hartshorne D. J., eds., Academic Press, INC., Orlando, FL, 1985, p.45-62.
55. Yatskin O.N., Philippova M., M., Blishchenko E.Yu., Karelin A.A., Ivanov V.T. LVV- and VV-hemorphins: comparative levels in rat tissues. *FEBS Lett.*, 1998, 428:286-290.
56. Zhao Q., Garreau, I. Sannier, F. Piot J.M. Opioid peptides derived from hemoglobin:hemorphins. *Biopolymers*, 1997, 43:75-98.
57. Zakaryan H.H., Sarukhanyan F.P., Hunanyan O.V., Barkhudaryan N.H. Hemorphins exhibit protective effect on superoxide dismutases activity during endotoxin-induced stress in rats. *Med. Sci. Arm., NAS RA.*, 2013, LIII:20-27.
58. Zakaryan T., Barkhudaryan N., Shuvalova L. Ostrovskaya M., Sharova N., Galoyan A. Regulation of smooth muscle contraction by hypothalamic peptide factors. *Neurokhimia (RAS&NAS RA)*, 1990, 9:444-449.

УДК 577.613

Стабилизирующий эффект плодов *Goji* на клеточные мембраны спинного мозга крыс при оксидативном стрессе, индуцированном фруктозой

Р. М. Симонян *, Л. Г. Аветисян **, Г. М. Симонян *,
К. В. Симонян **, Р. А. Аветисян **,
М. А. Симонян *, В. А. Чавушян **

* Институт биохимии им.Г.Х. Бунятыана НАН РА

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

Ключевые слова: NADPH оксидаза, плоды *Goji*, фруктоза, спинной мозг

Интенсивное потребление диетической фруктозы повышает степень заболеваемости метаболическим синдромом [14]. Оксидативный стресс – один из молекулярных механизмов метаболических дефектов организма, индуцированных фруктозой. Показана ключевая роль оксидативного стресса в условиях обогащенной фруктозой диеты у людей [20] и животных [9].

Новые взгляды на метаболические последствия богатых фруктозой диет обусловлены данными относительно влияния фруктозы на нервную ткань (увеличение активных форм кислорода и воспалительных процессов) [7]. При оксидативном стрессе различного характера в подавляющем большинстве наблюдается повышение уровня супероксидных радикалов (O_2^-) и их производных в клеточных формированиях мозговой ткани млекопитающих. В физиологических количествах O_2^- и его производные играют важную роль при регуляции процесса нейрональной сигнализации, а при повышенных концентрациях – вызывают нейротоксичность и нейродегенерацию [12]. В процессе развития спинного мозга физиологическая элиминация мотонейронов также регулируется реактивным кислородом [18]. При диабете, индуцированном стрептозотоцином, нейропатическая боль в спинном мозге крыс снижается путем подавления O_2^- -продуцирующей активности NADPH оксидазы (Nox), с соответствующим снижением фона оксидативного стресса [23]. Показана роль активированной спинальной Nox в болевой гиперчувствительности и механической аллодинии при нейропатии [6], а также взаимосвязь нейронального Nox и цитоскелетного актина конуса роста нервного волокна [16].

Антиоксиданты и сенситизаторы инсулина эффективны для предотвращения большинства аномалий, вызванных фруктозой. Отмечается обширный рост использования растительных препаратов при оксидативном стрессе, вызванном диетами с высоким содержанием фруктозы [17]. Современные фармакологические эксперименты доказывают, что полисахариды плодов *Goji* проявляют антиоксидантную, иммуномодуляторную, нейтропротекторную и антидиабетическую активность [13].

Целью работы явилось определение оптических спектральных показателей, удельного содержания, удельной NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности фракций изоформ Nox, выделенных из спинного мозга крыс при оксидативном стрессе, индуцированном фруктозой, и при применении плодов *Goji* в тех же условиях.

Материал и методы

В первой опытной группе (ОГ-1) у белых половозрелых крыс-самцов ($n=6$, массой 230-250г) вызывали оксидативный стресс путем подачи с питьевой водой 50% диетической фруктозы в течение девяти недель. Во второй опытной группе (ОГ-2) наряду с фруктозой животные ($n=6$) с пищей получали сухие плоды *Goji* (с 6-й по 9-ю недели от начала экспериментов ежедневно по 330 мг/кг). В контрольной группе (К) интактные животные ($n=6$) содержались на питьевой воде и стандартном корме.

Использованы высушенные плоды *Goji* (*Lycium barbarum*), выращенного методом открытой гидропоники в Институте проблем гидропоники им. Г.С.Давтяна НАН РА [11].

Выделение комбинированной фракции изоформ Nox из спинного мозга. Для изъятия спинного мозга на 9-й неделе животные были декапитированы в глубоком наркотическом сне (нембутал 45 мг/кг в/б).

Для получения антител против Nox используется детергент и ультразвук, которые в некоторой степени денатурируют этот фермент [1, 2]. Для предотвращения такой денатурации было исключено применение детергента и ультразвука: разработан простой способ выделения фракции комбинированных изоформ или одной изоформы Nox из клеточных и внутриклеточных мембран и мембранных формирований наночастиц – экзосом млекопитающих. При этом было использовано открытое недавно явление гемоглобининдуцирующего избирательного отщепления (рилизинга) Nox из перечисленных биомембран [3]. Комбинированную фракцию изоформ Nox из тканей спинного мозга (1 г) выделяли указанным лицензированным способом, используя явление избирательного комплексообразования между ферри- или феррогемоглобином (5-10 мкМ) с изоформами Nox, локализованными в мембранах клеток, мембранах внутриклеточных формирований, плазматических мембранах, а также в мембранных формированиях наночастиц – экзосомах сыворотки крови [3]. Гомо-

генизацию тканей (1 г в 20 мл воды) осуществляли стеклянным гомогенизатором с тефлоновым пестиком в течение 2 мин при 4°C и 1000 об/мин. К гомогенизатам добавляли свежий ферригемоглобин из гемолизата эритроцитов человека и инкубировали при 37°C и pH 7,4-8 в течение часа. Далее инкубационные смеси, pH 5,6, центрифугировали при 10 000 x g в течение 10 мин. Надосадочные растворы разбавляли водой (20-25 раз) и подвергали ионообменной хроматографии на целлюлозе DE-52 ("Whatman", Англия). Фракции комбинированных изоформ Nox или отдельных изоформ Nox из колонок с DE-52 элюировали 0,1 М калий-фосфатным буфером (КФБ), pH 7,4.

NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность изоформ Nox определяли методом нитротетразолиевого синего. За единицу O_2^- -продуцирующей активности изоформ Nox принимали количество этого фермента, которое на 50% стимулирует образование формазана при восстановлении нитротетразолиевого синего супероксидными радикалами [19]. Удельную NADPH-зависимую O_2^- -продуцирующую активность изоформ Nox определяли в расчете на 1 г ткани (ед/г).

Расчетное удельное содержание комбинированных изоформ Nox определяли по плотности характерного максимального оптического поглощения (в оптических единицах – «ое») при 530 нм (β – полоса поглощения) для 1 мл Nox, выделенного из 1 г тканей.

Опыты повторялись 6 раз. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методом вариационной статистики Стьюдента-Фишера, с определением критерия достоверности «р». В ходе работ были использованы центрифуги К-24 («Janetski», Германия) и спектрофотометр «Hitachi – 2000», Япония).

Результаты и обсуждение

Фракции изоформ Nox (семейство Nox: 22 phox, 91 gphox, 40phox, 47 phox, 67 phox), выделенные из спинного мозга крыс группы К, ОГ-1 и ОГ-2 отличаются по оптическим спектральным индексам (A_{412}/A_{360} и A_{412}/A_{530}), как это показано в табл. 1. Величины оптических спектральных индексов (отношения A_{412}/A_{360} и A_{412}/A_{530}), приведенных Nox в К, ОГ-1 и ОГ-2, существенно отличаются от таковых у Nox из других тканей, в частности из легких крыс, за счет увеличения плотности оптического поглощения при 350-360 нм, как результат повышения содержания флавинадениндинуклеотида (ФАД) в молекуле Nox [10, 21]. Как показано в табл. 1, по сравнению с показателями группы К в ОГ-1 наблюдается неадекватное снижение оптического спектрального индекса (A_{412}/A_{360} и A_{412}/A_{530}) суммарной фракции изоформ Nox из клеточных компонентов спинного мозга. С другой стороны, под влиянием применения *Goji* в ОГ-2 эти показатели приближаются к показателям группы К. Известно, что

изоформы Nox являются ФАД-содержащими гемопротеинами – цитохромами b_{558} , при этом ФАД играет роль активатора Nox, как источника электронов [5, 10, 21].

Таблица 1

Оптические спектральные индексы отношения A_{412}/A_{360} (1) и A_{412}/A_{530} (2) суммарной фракции изоформ Nox, выделенных из спинного мозга крыс указанных групп ($M \pm m$; $n=6$; $p<0,05$)

Ткань	К		ОГ-1		ОГ-2	
	1	2	1	2	1	2
Спинной мозг	$1,75 \pm 0,4$ ($p=0,005$)	$7,23 \pm 0,3$ ($p=0,003$)	$1,52 \pm 0,5$ ($p=0,01$)	$7,12 \pm 0,6$ ($p=0,005$)	$1,73 \pm 0,1$ ($p=0,005$)	$7,22 \pm 0,2$ ($p=0,001$)

На этом фоне изменение расчетного удельного содержания и NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности комбинированной фракции изоформ Nox в К, ОГ-1 и ОГ-2 происходит также неадекватным образом (табл. 2).

По сравнению с показателями группы К, в ОГ-1 наблюдается существенное повышение уровня отщепленных изоформ Nox и их NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности. В ОГ-2 под влиянием применения *Goji* эти данные приближаются к показателям группы К (табл. 2).

Указанным способом [3] из тканей спинного мозга получают суммарные (комбинированные) фракции изоформ мембранных Nox, с которыми гемоглобин избирательно образует нестабильный комплекс, отщепляя их из гетерогенной фазы (из мембран клеток или цитоплазматических мембран) в гомогенную фазу (в раствор). Отщепленные этим путем изоформы Nox более нативные, чем те, которые получают с использованием детергента.

При индуцированном фруктозой оксидативном стрессе у крыс *Goji* путем снижения повышенного уровня O_2^- играет антистрессорную, мембраностабилизирующую роль, снижая степень рилизинга изоформ Nox из клеток спинного мозга, а также снижает мембранодестабилизирующий эффект экстраэритроцитарного гемоглобина (ферригемоглобина или феррогемоглобина) в ткани спинного мозга.

Таблица 2

Расчетное удельное оптическое поглощение суммарной фракции изоформ Nox спинного мозга в оптических единицах (1) и расчетная удельная NADPH-зависимая O_2^- -продуцирующая активность суммарной фракции изоформ Nox (ед/г ткани) (2) в указанных группах ($M \pm m$; $n=6$; $p<0,05$)

Ткань	К		ОГ-1		ОГ-2	
	1	2	1	2	1	2
Спинной мозг	$1,0 \pm 0,04$ ($p=0,001$)	$50,5 \pm 5,3$ ($p=0,01$)	$1,40 \pm 0,2$ ($p=0,005$)	$68,8 \pm 6,7$ ($p=0,003$)	$1,1 \pm 0,2$ ($p=0,003$)	$59,4 \pm 4,1$ ($p=0,002$)

Увеличение удельного содержания отщепленной суммарной фракции изоформ Nox тканей спинного мозга в ОГ-1 ассоциировано с повышением липидной пероксидации этих тканей [8]. Этим путем повышается доступ гемоглобина к Nox, локализованной на поверхности мембран, увеличивается степень комплексообразования с гемоглобином и уровень отщепления Nox [4]. *Goji* оказывает мембраностабилизирующий эффект на клетки спинного мозга, предотвращая мембранодестабилизирующий эффект внеэритроцитарного гемоглобина, вытекающего из эритроцитарных мембран при повреждениях ткани спинного мозга.

Увеличение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности изоформ фракции Nox, отщепленной из спинного мозга, в ОГ-1 по сравнению с показателями Nox группы К связано с повышением уровня ФАД (увеличение плотности максимального оптического поглощения при 350-360 нм или снижение оптического спектрального индекса A_{412}/A_{360} на оптическом спектре поглощения фракции изоформ Nox). Фактически ФАД, являясь активатором для Nox [5, 10, 21] других тканей, выполняет ту же функцию и в спинном мозге. Другим фактором активации Nox может быть повышение степени фосфорилирования, поскольку имеются данные о повышенном уровне фосфорилирования Nox, отщепленных из ряда тканей ЦНС [12]. Как результат этого, в ОГ-1 наблюдается увеличение NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности фракций изоформ Nox, отщепленной из спинного мозга (на 15%).

С тех пор как игнорирование физиологического значения реактивного кислорода привело к неудовлетворительным клиническим результатам, классическая антиоксидантная терапия пересматривается: более оправданным и приемлемым подходом могут быть натуральные селективные ингибиторы Nox [15]. При этом немаловажно, что в ткани спинного мозга нейропротекторный и иммунорегуляторный эффект плодов *Goji* взаимосвязаны [22].

Можно заключить, что *Goji* подавляет релизинг суммарной фракции изоформ Nox из ткани спинного мозга, с регуляцией NADPH-зависимой O_2^- -продуцирующей активности этого фермента, проявляя мембраностабилизирующий эффект путем подавления мембранодестабилизирующего воздействия гемоглобина. Полученные данные о подавлении плодами *Goji* индуцируемого ферригемоглобином релизинга изоформ NADPH оксидазы из мембран клеток спинного мозга указывают на проявление мембраностабилизирующего эффекта, ассоциируемого с защитой от тканевого оксидативного стресса.

Авторы выражают благодарность Оганнисян Л.Э. (Институт проблем гидропоники им.Г.С.Давтяна НАН РА) за предоставление плодов Goji

Поступила 24.03.16

Ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ *Goji*-ի պտուղների կայունացնող ազդեցությունը առնետների ողնուղեղի բջջաթաղանթների վրա

**Ռ. Մ. Սիմոնյան, Լ. Գ. Ավետիսյան, Գ. Մ. Սիմոնյան, Կ. Վ. Սիմոնյան,
Ռ. Ա. Ավետիսյան, Մ. Ա. Սիմոնյան, Վ. Ա. Չավուշյան**

Ֆրուկտոզով հարուցված (9 շաբաթ շարունակ ստանալով 50% դիետիկ ֆրուկտոզ խմելու ջրի հետ) օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ առնետների մոտ նկատվում է ողնուղեղից անջատված NADPH օքսիդազի իզոֆորմի ֆրակցիաների NADPH կախյալ O_2^- -ի առաջացման ակտիվության մեծացում (15%): Ֆրուկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ *Goji*-ի պտուղների օգտագործումը (6-9 շաբաթում օրական մինչև 330 մգ/կգ) ողնուղեղի հյուսվածքում ճնշում է NADPH օքսիդազի իզոֆորմի գումարային ֆրակցիայի արտազատումը: *Goji*-ի պտուղները պաշտպանում են ողնուղեղի բջջաթաղանթները լիպիդային պերօքսիդացման ակտիվ խթանիչների՝ գերօքսիդների և հիդրօքսիլ ռադիկալների վնասակար ազդեցությունից: Ենթադրվում է, որ *Goji*-ի պտուղները NADPH օքսիդազի ընտրողական արգելակիչներ են:

Stabilizing effect of *Goji berries* on cell membrane in the rat spinal cord in fructose-induced oxidative stress

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

We have found increased (15%) NADPH dependent O_2^- -producing activity of fractions of NADPH oxidase isoform released from the spinal cord in fructose-induced (obtained with drinking water dietary fructose (50%) for 9 weeks) oxidative stress in rats. Administration of *Goji berries* (330 mg/kg daily for 6-9 weeks) in fructose-induced oxidative stress inhibits the release of total fractions of NADPH oxidase isoform from the spinal cord. *Goji berries* protect the spinal cord cell membrane from damage by superoxide and hydroxyl radicals which initiate lipid peroxidation in cellular membranes. It is assumed that *Goji berries* are a selective NADPH oxidase inhibitor.

Литература

1. Мелконян Л.Г., Симонян Р.М., Секоян Э.С., Симонян М.А. Изменение NADPH-зависимой супероксид-продуцирующей и ферриHb-восстанавливающей активности цитохрома b_{558} из мембран клеток селезенки и эритроцитов, индуцированных излучением различной природы. ДНАН РА, 2009, т. 109(3), с. 225-235.
2. Симонян М.А., Бабаян М.А., Симонян Г.М. Цитохром b_{558} из сыворотки крови и мембран эритроцитов: выделение, очистка и краткие характеристики. Биохимия, 1995, т. 60(12), с. 1977-1987.
3. Симонян Р.М., Симонян Г.М., Симонян М.А. Способ выделения изоформ NADPH оксидазы (Nox) из биосистем. Лицензия изобретения агентства индивидуальной собственности РА N2818 А, Ереван, 2014.
4. Фесчан С.М., Симонян Р.М., Саргсян А.С., Бабаян М.А., Симонян Г.М., Енгибарян А.А., Симонян М.А. α -Токоферол подавляет рилизинг изоформ NADPH оксидазы из мембран клеточных компонентов тканей крыс. Вopr.теорет.клин.мед., 2013, т. 16(1), с. 36-39.
5. Case Ch.L., Rodriguez J.R., Mukhopadhyay B. Characterization of an NADH oxidase of the flavindependent disulfide reductase family from *Methanocaldococcus jannaschii*. Microbiology, 2009, 155, p. 69-79.
6. Choi Sh.R., Roh D.H., Yoon S.Y. et al. Spinal sigma-1 receptors activate NADPH oxidase 2 leading to the induction of pain hypersensitivity in mice and mechanical allodynia in neuropathic rats. Pharmacological Research, Aug 2013, Vol. 74, p. 56-67.
7. Dekker M.J., Su Q., Baker C., Rutledge A.C., Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and metabolic syndrome. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2010, 299, p. 685-694.
8. Devasagayam T.P.A., Kamat J.P., Hari M., Kesavan P.C. Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1996, 1282, 1, p. 63-70.
9. Fariña J.P., García M.E., Alzamendi A. et al. Antioxidant treatment prevents the development of fructose-induced abdominal adipose tissue dysfunction. Clin. Sci. (Lond), 2013 Jul 1, 125(2), p. 87-97.
10. Hashida Sh., Yuzawa S., Suzuki N.N. et al. Binding of FAD to Cytochrome b_{558} Is Facilitated during Activation of the Phagocyte NADPH Oxidase, Leading to Superoxide Production. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279, p. 26378-26386.
11. Hovhannisyan L.E., Hovsepyan G.Y. Introduction of Matrimony vine (*Lycium barbarum*) to Armenia. Bulletin of National Agrarian University of Armenia, 2014; 3, p. 5-8.
12. Infanger D.W., Sharma R.V., Davisson R.L. A Forum Review NADPH Oxidases of the Brain: Distribution, Regulation, and Function. Antioxid. Redox Signal, 2006, 8-10, p. 1583-1596.
13. Jin M., Huang Q., Zhao K., Shang P. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L. Int. J. Biol. Macromol., 2013; 54, p. 16-23.
14. Le K.A., Tappy L. Metabolic effects of fructose. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2006, 9, p. 469-475.
15. Maraldi T. Natural Compounds as Modulators of NADPH Oxidases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, p.10.
16. Munnamalai V., Weaver C.J., Weisheit C.E. et al. Bidirectional interactions between NOX2-type NADPH oxidase and the F-actin cytoskeleton in neuronal growth cones. Journal of Neurochemistry, Aug 2014, Vol. 130, 10, p. 526-540.
17. Rasineni K., Desireddy S. Preventive effect of *Catharanthus roseus* (Linn.) against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. Journal of Diabetes Mellitus, 2011, Vol.1, 3, p. 63-70.
18. Sánchez-Carbente M.R., Castro-Obregón S., Covarrubias L., Narváez V. Motoneuronal death during spinal cord development is mediated by oxidative stress. Cell Death and Differentiation, 2005, vol. 12, 3, p. 279-291.

19. *Simonyan R.M., Galoyan K.A., Hachatryan A.R. et al.* Ferrihemoglobin induces the release of NADPH oxidase from brain- membrane tissue ex vivo: the suppression of this process by galarmin. *Neurochemical Journal*, 2013, 7(3), p. 221-225.
20. *Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L. et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119, p. 1322-1334.
21. *Yoshida L.S., Saruta F., Yoshikawa K., Tatsuzawa O., Tsunawaki S.* Mutation at histidine 338 of gp91 (phox) depletes FAD and affects expression of cytochrome b558 of the human NADPH oxidase. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273(43), p. 27879-27886.
22. *Zhang Y.K., Wang J., Liu L., Chang R.C., So K.F., Ju G.* The effect of Lycium barbarum on spinal cord injury, particularly its relationship with M1 and M2 macrophage in rats. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2013; 22, 13:67.
23. *Zhao W.Ch., Zhang B., Liao M.J. et al.* Curcumin ameliorated diabetic neuropathy partially by inhibition of NADPH oxidase mediating oxidative stress in the spinal cord. *Neuroscience Letters*, 2014, 560, p. 81-85.

УДК 612.013.+577.20

Изучение влияния плодов выращенного в Армении гидропонным способом тибетского *Goji berries* на терморегуляторные механизмы у крыс в норме и при стрессе

**Х.О.Нагапетян¹, Р.А.Арутюнян¹, М.А.Бабаханян²,
В.А.Чавушян¹, К.В.Симонян¹, Г.Ю.Овсепян³,
Л.Э.Оганесян²**

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

²Институт проблем гидропоники им. акад. Г.С.Давтяна НАН РА

³Арцахский научный центр
0028, Ереван, ул. Бр.Орбели, 22

Ключевые слова: *Goji Berries*, терморегуляция, эмоционально-звуковой стресс

В последние годы внимание многих исследователей привлечено к изучению медико-биологических свойств плодов малоизученного лекарственного и пищевого растения *Goji berries* (GB), имеющего в своем составе большое количество питательных веществ и минералов природного происхождения – цинк, кальций, селен, фосфор и др. элементы [8,9,13 и др.]. Плоды GB богаты также антиоксидантами, иммуномодуляторами и противоопухолевыми элементами [5,7,10-12,14 и др.], а также весьма важным элементом германием [4,6 и др.], способствующим купированию злокачественных новообразований в организме.

В нашей предыдущей работе [3] было показано положительное влияние плодов культивированного в Армении гидропонным способом GB на функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем крыс как в норме, так и при стрессовых ситуациях. В приводимой работе было изучено влияние плодов GB на терморегуляторные механизмы у крыс в норме и при воздействии эмоционально-звукового стресса (ЭЗС).

Материал и методы

Опыты проводились на шести интактных взрослых крысах-самцах массой 220-260 г, в две серии – по три животных в каждой. Крысам первой серии для питья давали настой тибетского GB, выращенного в Армении

гидропонным способом, а крысам II группы – питьевую воду. Крысы обеих серий находились в одинаковых условиях кормления и ухода.

Через 10 дней у всех крыс регистрировали температуру ядра организма – ободочной кишки (несократительный термогенез), скелетных мышц (сократительный термогенез) и оболочки периферических кровеносных сосудов из хвостовой артерии (теплоотдача). После фиксации и успокоения животных в течение 15 минут регистрировали исходный фон температурных показателей. Затем животные подвергались 10-минутному воздействию ЭЗС. Как на фоне воздействия ЭЗС, так и после его отмены, в течение 30 мин продолжали термографирование ядра и оболочки организма. Каждая крыса экспериментировалась трижды с трехдневными интервалами. Таким образом, было проведено 9 опытов в каждой серии.

Термографирование ядра и оболочки организма осуществлялось медно-константановыми термопарами с точностью $0,01^{\circ}\text{C}$, которые с помощью 12-канального потенциометра типа ЭПП-09-МЗ подключались к выходу фотоэлектрического усилителя марки Ф-116,2.

Теплоотдача, осуществляемая радиационно-конвекционным путем, определялась по формуле К.П. Иванова [1], а теплообразование – по формуле К.В. Майстраха [2].

Результаты и обсуждение

Усредненные данные полученного экспериментального материала, представленного в приводимой таблице, показывают, что у крыс, получавших для питья настой плодов GB, наблюдается небольшое снижение температуры ободочной кишки в пределах $0,1^{\circ}\text{C}$ по сравнению с контрольными данными (у крыс, получавших для питья обычную воду). Так, если фоновая температура ободочной кишки у контрольных крыс составляла $38,10^{\circ}\text{C}$, то у крыс, получавших настой GB, она равнялась $38,00^{\circ}\text{C}$. На фоне воздействия ЭЗС у крыс, получавших настой плодов GB, наблюдается снижение температуры ободочной кишки на $0,2^{\circ}\text{C}$, которая через 30 мин после прекращения ЭЗС воздействия доходит до $-0,5^{\circ}\text{C}$, тогда как у контрольных крыс (получавших для питья обычную воду) отмечается подъем температуры ободочной кишки на $+0,3^{\circ}\text{C}$. Снижение температуры ободочной кишки под воздействием ЭЗС, а также в разные сроки после прекращения его воздействия, видимо, связано со снижением как несократительного, так и сократительного термогенеза организма, имеющего защитное значение для организма, чему способствовал прием настоя плодов GB животными.

Этим можно объяснить и некоторое снижение температуры в скелетных мышцах как при воздействии ЭЗС, так и через 30 минут после прекращения воздействия ЭЗС. При этом температура в скелетных мышцах под воздействием ЭЗС снижалась на $-0,21^{\circ}\text{C}$, а через 30 минут

после прекращения ЭЗС воздействия доходила до $-0,90^{\circ}\text{C}$, т.е. от $36,61^{\circ}\text{C}$ до $35,40^{\circ}\text{C}$.

У крыс, применявших настой плодов GB, наблюдалось некоторое повышение температуры подкожных сосудов, которая на фоне воздействия ЭЗС доходила до $+0,8^{\circ}\text{C}$ и оставалась на этом уровне спустя 30 минут после прекращения воздействия ЭЗС, доходя до $+27,00^{\circ}\text{C}$ (при исходном значении $+26,20^{\circ}\text{C}$). В контрольных наблюдениях также отмечалось некоторое повышение температуры подкожных сосудов – до $+1,00^{\circ}\text{C}$ под воздействием ЭЗС и $+0,60^{\circ}\text{C}$ через 30 минут после прекращения воздействия ЭЗС. Более высокое повышение температуры подкожных сосудов под воздействием ЭЗС, частично и в контрольных наблюдениях, можно объяснить более выраженным вазодилататорным свойством настоя плодов GB.

Таблица

Влияние плодов выращенного в Армении гидропонным способом тибетского Goji berries (GB) на терморегуляцию у крыс в норме и при стрессе

Изученные показатели	Воздействующий фактор	После фиксации крыс	Во время стресса	Через 15 мин после стресса	Через 30 мин после стресса
Температура ободочной кишки ($t^{\circ}\text{C}$)	настой плодов GB	38,00	37,80	37,50	37,50 ($\square t^{\circ}-0,5$)
	вода питьевая	38,10	38,10	38,40	38,40 ($\square t^{\circ}+0,3$)
Температура скелетных мышц ($t^{\circ}\text{C}$)	настой плодов GB	36,31	36,10	36,25	35,40 ($\square t^{\circ}-0,9$)
	вода питьевая	38,00	38,00	38,00	38,00 ($\square t^{\circ}-0,0$)
Температура подкожных сосудов ($t^{\circ}\text{C}$)	настой плодов GB	26,20	27,00	27,00	27,00 ($\square t^{\circ}+0,8$)
	вода питьевая	26,00	25,00	26,60	26,60 ($\square t^{\circ}+0,6$)
Теплоотдача (кал/100 г)	настой плодов GB	78,90	72,30	76,90	70,20 ($\square Q -8,7$)
	вода питьевая	86,46	93,60	84,32	84,32 ($\square Q -2,14$)
Теплообразование (кал/100 г)	настой плодов GB	3154,00	3137	3125,00	3175 ($\square Q +21,0$)
	вода питьевая	3162,00	3162	3167,00	3167 ($\square Q +5,0$)

В отношении теплоотдачи и теплосодержания, представленных в приводимой таблице, установлено, что настой плодов GB приводит к снижению радиационно-конвекционной теплоотдачи до -8,70 кал/100 г или от 78,90 до 70,20 кал/100 г массы тела, тогда как в контроле это снижение составляет всего лишь на -2,14 кал/100 г или от 86,46 до 84,32 кал/100 г, а теплосодержание в организме при приеме настоя плодов GB повышается в пределах +21,00 кал/100 г или от 3154 до 3175 кал/100 г, тогда как в контроле, т.е. при приеме крысами питьевой воды, оно составляет лишь +5,00 кал/100 г массы тела.

Обобщая приведенные данные, можно заключить, что применение плодов GB действует на терморегуляторные механизмы крыс, оказывая влияние на несократительный и сократительный термогенез организма, а также ограничивает отрицательное воздействие такого стрессогенного фактора как ЭЗС.

Поступила 08.12.15

**Առնետների ջերմակարգավորման մեխանիզմների վրա
Հայաստանում հիդրոպոնիկական եղանակով աճեցված
թիբեթյան *Goji berries*-ի պտուղների թողած
ազդեցության ուսումնասիրումը**

**Խ.Հ.Նահապետյան, Ռ.Ա.Հարությունյան, Մ.Ա.Բաբախանյան,
Վ.Ա.Չավուշյան, Կ.Վ.Սիմոնյան, Հ.Յու. Հովսեփյան, Լ.Է. Հովհաննիսյան**

Ներկայացված տվյալների վերլուծությունը թույլ է տալիս հանգել եզրակացության, որ Հայաստանում առաջին անգամ հիդրոպոնիկական եղանակով աճեցված *Goji berries*-ի պտուղների կիրառումը, ազդելով առնետների ջերմակարգավորման մեխանիզմների վրա, ցուցաբերում է սթրեսածին գործոնների կողմից, մասնավորապես հուզումաձայնային սթրեսի, օրգանիզմի կծկողական և ոչ կծկողական ջերմաճնության վրա թողած բացասական ազդեցության սահմանափակում:

**Study of the effect of Tibetan *Goji berries* grown in Armenia on
thermoregulatory mechanisms of rats in norm and under stress**

**Kh.H. Nahapetyan, R.A. Harutyunyan, M.A. Babakhanyan, V.A.
Chavushyan, K.V. Simonyan, H.Yu. Hovsepyan, L.E. Hovhannisyan**

The analysis of the obtained data allows concluding that for the first time hydroponically grown in Armenia *Goji berries*' application in rats has a positive action on the thermoregulatory mechanisms of rats, limiting the negative impact

of stressogene factors, particularly in case of emotional/voice stress, on contractile and non-contractile thermogenesis of the organism.

Литература

1. *Иванов К.П.* Физиология терморегуляции. Л., 1954.
2. *Майстрах К.В.* Тепловой баланс человеческого организма. В кн. Иванова К.П. Физиология терморегуляции. Л., 1954, с.78-112.
3. *Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Никогосян Т.Г., Арутюнян Р.А., Овсепян Г.Ю., Оганесян Л.Э.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс под воздействием фитопрепаратов Goji Berries в норме и при стрессе. Мед.наука Армении НАН РА, 2016, т.LVI, 1, с. 103-108.
4. Bulletin UASVM Food Science and Technology 70(2) 2013, 93-98. ISSN 2344-2344; Electronic ISSN 2344-5300. Study of Valorification of Lycium barbarum (Goji) in pastry Progcusys.
5. *Gan L., Hua Zhang S., Liang Yang X., Bi Xu H.* Immunomodulation and antitumor activity by a polysaccharide-protein complex from Lycium barbarum. Int. Immunopharmacol., 2004, Vol. 4, p. 563-569.
6. *Harunobu A., Norman R.* A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of Licium barbarum fruit (Goji).Food Research International, 2011, Vol. 44, p. 1702-1717.
7. *Luo Q., Cai Y., Yan J.,Sun M., Corke H.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of extracts from Lycium barbarum. Life Sci.,2004, Nov 26; 76(2), p.137-149.
8. *Malgorzata G., Szefer P.* Comparative assessment of essential and heavy metals in fruits from different geographical origins. Environ. Monit. Assess., 2013, Vol.185, p. 9139-9160.
9. *Mondita D-tru.* Fructe exsotice. Stimulente.Condimente natural ghid pentru agenti comerciali, Editurea Tehnica, Bucure Oti, 2002.
10. *Mocan A., Vlase L., Vodnar C., Gheldiu M., Oprean R., Crisan G.* Molecules. Antioxidant, Antimicrobial Effects and Phenolic Profile of Lycium barbarum L. Flowers. 2015 Aug 17; 20(8), p. 15060-71.
11. *Navindra P. S.* Berry Fruits: Compositional Elements,Biochemical Activities, and the Impact of Their Intace on Human Health,Performance, and Disease, J. Agric. Food Chem., 2008,56 (3), p.627-629.
12. *Potterat O.* Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry,pharmaciology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. Planta Med., 2010, 76(1), p.7-19.
13. *Stefania P., Cerullo L., Di Monaco A., Bartoli G., Fioretto A.* Trace elements in fruit and vegetable, EQA-Enviromental quality /Qualite de l' Environnment/. Qualita ambientale, 2009, Vol.2, p.79-83.
14. *Zhu Y.P., Gou Q.Z.* In:Chinese Materia Chemistry,Pharmacology and Applications. Xhu Y.P., editor., Amsterdam Harwood Academic Publishers; 1998, p.642-646.

УДК 577.15.04+577.151.04

**Изменение активности Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях
тканей белых крыс под влиянием производного
пластохинона (SkQ1)
при коразолиндуцированных эпилептиформных
припадках**

**А.А. Симонян¹, Р.А. Симонян², А.С. Маргарян¹,
Л.А. Симонян³**

¹Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

²Институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, РФ

³Государственный социально-гуманитарный университет, РФ
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1

Ключевые слова: SkQ1, Ca^{2+} - АТФаза, эпилепсия

В Институте физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова академиком В.П. Скулачевым осуществлен синтез катионных производных пластохинона (SkQ), содержащих положительно заряженные остатки ацилтрифенилфосфония, или родамина, которые соединены с пластохиноном посредством деканового или пентанового линкера. Показано, что различные формы SkQ легко проникают через плоскую бислойную фосфолипидную мембрану, мембраны митохондрий и внешнюю клеточную мембрану, электрофоретически накапливаются в изолированных митохондриях и в митохондриях живых клеток [9,11,16]. В низких (наномолярных) концентрациях проявляют высокую антиоксидантную активность в водных растворах, липидных мицеллах, в изолированных митохондриях, предотвращают окисление митохондриального кардиолипина под действием радикала $\text{OH}^\bullet$, увеличивают выживаемость клеток, гиперчувствительных к активным формам кислорода (АФК) [10,14]. АФК представляют серьезную опасность для клеток и целого организма. Многими авторами было показано, что они образуются в гидрофобной области внутренней мембраны митохондрий и инициируют цепные реакции перекисного окисления липидов, являясь серьезной угрозой для живых систем. Более того, митохондриальные АФК способны также вызывать окислительное повреждение митохондриальной ДНК, локализованной вблизи внутренней мембраны [1]. Одновременно было показано, что при увеличении концентрации SkQ проявляются его прооксидантные свойства [10].

В представленной работе мы поставили цель исследовать возможное участие SkQ1 в коррекции отклонения каталитической активности Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях различных органов белых крыс при коразол-индуцированной эпилепсии.

Биохимические механизмы патогенеза эпилепсии связаны с расстройством ионных, медиаторных и энергетических процессов. Ионные сдвиги ведут к повышению мембранной проницаемости и усилению в результате этого деполяризации нейронов, их сверхвозбудимости. Снижение запасов глюкозы и накопление молочной кислоты в тканях головного мозга во время приступа эпилепсии являются причиной ацидотических сдвигов, усугубляющих гипоксию и снижающих уровень фосфатных соединений. В наших предыдущих работах [3-5] было показано, что при эпилептиформных припадках, индуцированных коразолом, статистически достоверно стимулируется функциональная активность АТФазы в различных органах у белых крыс, а эндогенно введенный α -токоферол и его синергист – тиосульфат натрия выступают в роли антиоксидантного стимулятора эндогенной системы антирадикальной защиты клетки.

В опытах *in vivo*, результаты которых приведены в данной работе, мы исследовали влияние антиоксидантного фактора SkQ1 на сдвиги активности Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях, выделенных из различных органов белых крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных припадках.

Известно, что Ca^{2+} -АТФаза осуществляет активный перенос ионов кальция через мембраны клеток, поддерживая низкую концентрацию этих ионов в клетке (10^{-7}М) по сравнению с окружающей средой и внутриклеточными депо ($3 \cdot 10^{-3}\text{М}$). Главную роль в этом процессе играет кальциевый насос – Ca^{2+} -АТФаза. Последний включает в себя не один фермент, а группу кальциевых АТФаз, различающихся по строению, локализации в клетке и способу регуляции. Все эти ферменты переносят ионы кальция из цитоплазмы во внеклеточную жидкость или внутриклеточные депо кальция–пузырьков эндоплазматического ретикулума за счет энергии гидролиза АТФ, обеспечивая тем самым низкую концентрацию ионов кальция в цитоплазме. Попадая в клетку, эти ионы активируют множество внутриклеточных процессов, как, например, сокращение мышцы, которое начинается с выхода ионов Са из саркоплазматического ретикулума и его взаимодействия с сократительными белками.

Материал и методы

В экспериментах использовали беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, содержащихся в условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Эпилептиформные припадки вызывали однократным введением коразола внутримышечно из расчета 8 мг

на 100 г массы животного. Подопытные животные были разделены на следующие группы:

I (контрольная) – животным вводили 1 мл физраствора;

II – животным в течение 2 дней вводили SkQ1 в расчете 37 нм SkQ1 в 1 мл воды один раз в день;

III – животным вводили коразол 8 мг на 100 г массы животного в 1 мл воды;

IV – животным вводили SkQ1 + коразол.

Судорожное поведение наблюдали в течение 20 минут после инъекции коразола. Стадии судорог определяли по модифицированной шкале Racine R.J. [15].

Животных декапитировали после полного проявления генерализованных тонико-клонических судорог. После декапитации соответствующие ткани быстро извлекали, промывали в охлажденном растворе 0.25 М сахарозы – 0.02 М трис-HCl буфера (pH 7.4).

Измельченные ткани гомогенизировали в том же буфере гомогенизатором с тефлоновым пестиком. Ядерную фракцию из гомогената различных тканей выделяли центрифугированием при 600-800 g, митохондрии мозга – при 18000 g, сердца и селезенки – 12000 g, печени – 9000 g в течение 15 мин. Осадок митохондрий суспендировали в 0.25 М сахарозы – 0.02 М трис-HCl буфере и центрифугировали повторно.

Инкубационная смесь (1 мл) для определения активности Ca^{2+} -АТФазы содержала: 0.7 мл 0.25 М сахарозы – 0.02 М трис-HCl буфера, 0.1 мл митохондрий (соответствуют 2-3 мг белка), 0.1 мл (2 мМ) АТФ (производства “Sigma” chem. corp.), растворенного в буфере, и 0.1 мл 1 мМ Ca^{2+} (CaCl_2) в конечной концентрации [3, 6, 8]. Время инкубации смеси 30 мин при температуре 37°C. Об активности АТФазы судили по нарастанию в среде содержания неорганического фосфата. $P_{\text{неорг.}}$ определяли по Лоури и соавт. [12] в модификации Скулачева [8] и пересчитывали на мг белка [13]. Полученные данные обработаны статистически. Достоверность различий между средними величинами определяли по t-критерию Стьюдента [2].

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены данные экспериментов по изучению сдвигов активности Ca^{2+} -АТФазы в intactных митохондриях мозга крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных припадках под воздействием SkQ1.

Приведенные результаты показывают, что при внутримышечном введении крысам SkQ1 АТФазная активность в митохондриях мозга повышается. При инъекции же коразола каталитическая активность

фермента, наоборот, угнетается по сравнению с SkQ1. Такая же картина наблюдается и при совместном введении коразола и SkQ1.

Таблица 1

*Влияние SkQ1 на активность Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях
мозга белых крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных судорогах
(ΔP в мкатомах / мг белка / 30 мин) $M \pm S.M.E.$, $n=9$*

Митохондрии мозга	Контроль	SkQ1	Коразол	Коразол + SkQ1
	2.24 ± 0.12	2.67 ± 0.09 $p < 0.025^*$	1.25 ± 0.10 $p < 0.001$	1.24 ± 0.05 $p < 0.001$

*Здесь и в следующих таблицах p – по сравнению с контролем

В тех же условиях опыта в печеночных митохондриях наблюдается иная картина активности Ca^{2+} -зависимой АТФазы (табл. 2). При внутримышечном введении SkQ1 заметных изменений активности фермента по сравнению с контролем не происходит. Однако при совместном введении коразола и SkQ1 стимулируется активность фермента. Под влиянием коразола активность Ca^{2+} -АТФазы также достоверно повышается по сравнению с контролем.

Таблица 2

*Влияние SkQ1 на активность Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях
печени белых крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных судорогах
(ΔP в мкатомах / мг белка / 30 мин) $M \pm S.M.E.$, $n=9$*

Митохондрии печени	Контроль	SkQ1	Коразол	Коразол + SkQ1
	1.90 ± 0.01	1.82 ± 0.02 $p < 0.010$	2.71 ± 0.04 $p < 0.001$	3.15 ± 0.08 $p < 0.001$

Данные активности Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях селезенки приведены в табл. 3. SkQ1 приводит к достоверному (на 165.4%) повышению активности АТФазы по сравнению с митохондриями той же ткани интактных животных. При введении животным только коразола, как и при совместном введении коразола и SkQ1, стимулируется активность фермента более чем в два раза по сравнению с контролем.

Таблица 3

*Влияние SkQ1 на активность Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях
селезенки белых крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных судорогах
(ΔP в мкатомах / мг белка / 30 мин) $M \pm S.M.E.$, $n=9$*

Митохондрии селезенки	Контроль	SkQ1	Коразол	Коразол + SkQ1
	1.69 ± 0.05	4.49 ± 0.13 $p < 0.001$	3.41 ± 0.12 $p < 0.001$	3.71 ± 0.07 $p < 0.001$

Результаты исследования активности фермента в изолированных митохондриях сердца приведены в табл. 4. Данные показывают, что изолированные митохондрии миокарда наделены более высокой каталитической активностью Ca^{2+} -АТФазы по сравнению с аналогичными органоидами других органов. В митохондриях миокарда под влиянием введенного крысам SkQ1 активность фермента несколько подавляется. Однако при введении животным коразола, наоборот, активность фермента заметно стимулируется. Аналогичные результаты активности АТФазы получены также при совместной инъекции коразола и SkQ1.

Таблица 4

Влияние SkQ1 на активность Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях сердечной ткани белых крыс при коразолиндуцированных эпилептиформных судорогах (ΔP в мкатомах / мг белка / 30 мин) $M \pm S.M.E.$, $n=9$

Митохондрии сердца	Контроль	SkQ1	Коразол	Коразол + SkQ1
	7.19 ± 0.001	6.29 ± 0.37 $p < 0.025$	11.36 ± 0.33 $P < 0.001$	10.34 ± 0.22 $p < 0.001$

Обобщая вышеприведенные результаты экспериментов, можно заключить, что экзогенно введенный SkQ1, в отличие от Mg^{2+} -АТФазы [7], не нивелирует отклонения в активности Ca^{2+} -АТФазы в изолированных митохондриях различных тканей белых крыс с моделированными эпилептиформными припадками.

Поступила 17.05.16

Ca²⁺-ԱԵՖազայի ակտիվության տեղաշարժերը սպիտակ առնետների հյուսվածքների միտոքոնդրիումներում պլաստոքինոնի ածանցյալի (SkQ1) ազդեցությամբ կորագույն մակաձված էպիլեպսանման նոպաների դեպքում

**Ա.Ա. Միմոնյան, Ռ.Ա. Միմոնյան, Ա.Ս. Մարգարյան,
Լ.Ա. Միմոնյան**

Սպիտակ առնետների փորձարարական էպիլեպսանման ցնցումների դեպքում, ի տարբերություն Mg^{2+} -կախյալ ԱԵՖազայի, SkQ1 հակաօքսիդանտի էկզոգեն ներարկման դեպքում տարբեր հյուսվածքներից անջատված միտոքոնդրիումներում Ca^{2+} -կախյալ ԱԵՖազայի ակտիվության շեղումների նկատելի համահարթեցում չի դրսևավորվում:

Changes in the activity of Ca^{2+} -ATPase in mitochondria of white rats tissues under the influence of derivative of plastoquinone (SkQ1) at korazol-induced epileptiform seizures

A.A. Simonyan, R.A. Simonyan, A.S. Margaryan,
L.A. Simonyan

At experimental epileptiform convulsions in white rats, as opposed to Mg^{2+} -dependent ATPase, in mitochondria isolated from various tissues, SkQ1 antioxidant exogenous injection did not display correlation effects on changes of Ca^{2+} -dependent ATPase activity.

Литература

1. Антоненко Ю.Н., Аветисян А.В., Бакеева Л.Е., Северина И.И., Симонян Р.А., Скулачев В.П. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. Биохимия, 2008, т. 73, вып. 12, с. 1589-1606.
2. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М., 1967.
3. Симонян Л.А., Симонян А.А., Карагезян К.Г. АТФ-фосфогидролазная активность в мозге крыс при эпилептиформных припадках, индуцированных коразолом. Биол.ж. Армении, 2004, т. 56, 3-4, с. 226-231.
4. Симонян Л.А., Симонян А.А., Бадалян Р.Б., Маргарян А.С., Симонян Р.А., Карагезян К.Г. Корректирующий эффект α -токоферола и тиосульфата натрия на активность АТФ-фосфогидролазы в митохондриях печени крыс с моделированным коразолом эпилептиформным припадком. Международная академия наук экологии и безопасности жизнедеятельности. Вестник. СПб., 2005, т. 10, 5, с. 174-176.
5. Симонян Л.А., Симонян Г.М., Симонян А.А., Симонян М.А. Повреждающее воздействие эпилептогена коразола на металлопротеины крови *in vivo*. Мед. наука Армении НАН РА, 2005, т. XLV, 1, с. 30-33.
6. Симонян А.А., Бадалян Р.Б., Симонян Л.А., Степанян Р.А., Галоян А.А. Регуляция энергетического метаболизма под действием обогащенного пролином полипептида гипоталамуса. Нейрохимия, 2002, т. 19, 2, с.143-145.
7. Симонян А.А., Симонян Р.А., Маргарян А.С., Симонян Л.А. и др. Регулирующий эффект SkQ1 в активности АТФазы в митохондриях органов белых крыс при пентилентетразол-индуцированных эпилептиформных судорогах. Сборник научных статей ГГУ, 2014, т. 1, с. 44-53.
8. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран. М., 1989.
9. Grinius L.L., Jasaitis A.A., Kadziauskas Yu.L., Liberman E.A., Skulachev V.P., Topali V.P., Tsofina L.M., Vladimirova M.A. Conversion of biomembrane-produced energy into electric form. 1. Submitochondrial particles. Biochem. Biophys. Acta, 1970, vol. 216, p. 1-12.
10. James A.M., Cocheme H.M., Smith R.A. and Murphy M.P. Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species, implications for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools. J. Biol. Chem., 2005, vol. 28, p. 21295-21312.
11. Liberman E.A., Topali V.P., Tsofina L.M., Jasaitis A.A., Skulachev V.P. Mechanism of coupling of oxidative phosphorylation and the membrane potential of mitochondria. Nature, 1969, vol. 222, p. 1076-1078.

-
12. *Lowry O.H., Lopez J.A.* Determination of inorganic phosphate in the presence of labelling ester. *J. Biol. Chem.*, 1946, vol. 162, p. 421.
 13. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, p. 265-275.
 14. *Murphy M.P.S., Smith R.A.* Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2007, vol. 47, p. 629-656.
 15. *Racine R.J.* Modification of seizure activity by electrical stimulation. II Motor seizures. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 1972, vol. 32, p. 281-294.
 16. *Severin S.E., Skulachev V.P., Yaguzinsky L.A.* A possible role of carnitine in transport of fatty acids through the mitochondrial membrane. *Biokhimiya*, 1970, vol. 35, p. 1250-1257.

УДК 614.211-053.2-191-036.22(479.25)

**Վարակիչ հիվանդությունների
համաճարակաբանական առանձնահատկությունները
մանկական բազմապրոֆիլ հիվանդանոցի ընդհանուր
հիվանդացության կառուցվածքում**

Կ.Ս.Քոչարյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ համաճարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. վարակիչ հիվանդություններ, սուր շնչառական վիրուսային հիվանդություն /ՄՇՎՀ/, աղիքային ինֆեկցիա, սեպսիս, միզուղիների ինֆեկցիա, մենինգիտ

Կախված ծագումից և կլինիկական արտահայտվածությունից ընդունված է պայմանականորեն տարանջատել մանկական հիվանդությունների հետևյալ խմբերը. 1. աճի և զարգացման հիվանդություններ, 2. հիվանդություններ և համախտանիշներ, որոնք պայմանավորված են արտաքին միջավայրի պայմանների նկատմամբ աճող օրգանիզմի հարմարողական հատկությունների խանգարմամբ, 3. մանկական վարակիչ հիվանդություններ [1,3,5]: Պետք է նշել, որ եթե նախկինում մանկական հիվանդացության ընդհանուր կառուցվածքում առաջատարը վարակիչ հիվանդություններն էին, այդ թվում մանկական ինֆեկցիաները, ապա անցյալ դարի 70-ական թվականներից գերիշխում են աճի և զարգացման հիվանդությունները, ինչպես նաև հիվանդությունները, որոնք պայմանավորված են մանկական օրգանիզմի կենսաբանական, նաև սոցիալական ադապտացիայի խանգարումներով [2,4,6]: Տարիներ շարունակ մանկական հիվանդացության ընդհանուր կառուցվածքում գերակշռել են շնչառական համակարգի, մաշկի և ենթամաշկային բջջանքի, նյարդային համակարգի, աչքի հիվանդությունները, վնասվածքները և թունավորումները, որոնք գումարային կազմել են ընդհանուր մանկական ազգաբնակչության հիվանդացության 60-70%-ը: Ինչ վերաբերում է վարակիչ հիվանդությունների կառուցվածքին, ապա պետք է նշել, որ այստեղ առաջատարը սուր շնչառական վիրուսային վարակներն են, որոնք, օրինակ՝ ՌԴ-ում կազմում են մինչև 87%: Դրանց թվում գրիպը կազմում է մոտ 37% [3]:

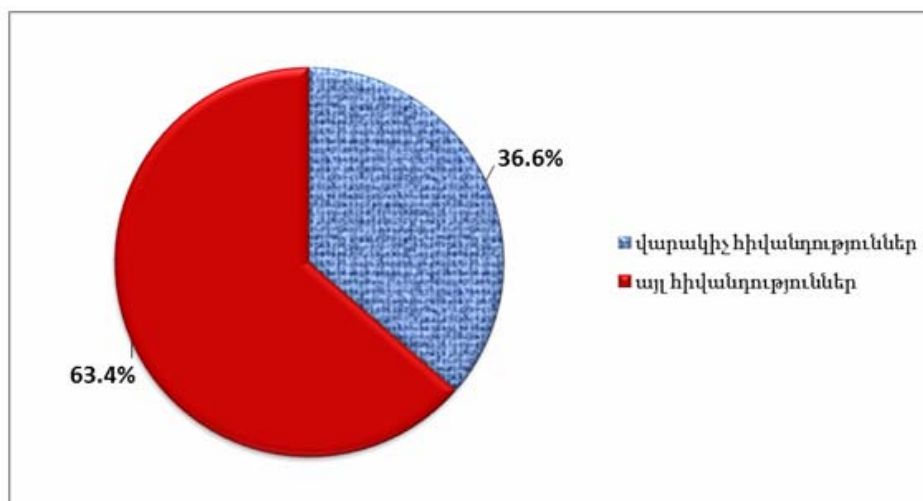
Մեր աշխատանքի նպատակն էր՝ ուսումնասիրել վարակիչ հիվանդությունների մասնաբաժինը մանկական ընդհանուր հիվանդացության կառուցվածքում եռամյա կտրվածքով և դրանց համաճարակաբանական առանձնահատկությունները:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտություններն անցկացվել են Երևանի խոշոր մանկական բազմապրոֆիլ ստացիոնարներից մեկի տվյալների հիման վրա, եռամյա կտրվածքով՝ 2013-15 թվականների ընթացքում: Հետազոտության նյութ ծառայել են տվյալ հիվանդանոցի բաժանմունքների տարեկան հաշվետվական ձևերը ընդհանուր հիվանդացության կառուցվածքի վերաբերյալ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ամփոփելով ստացված տվյալները, պետք է նշել, որ հետազոտվող ժամանակահատվածում հիվանդանոցի համապատասխան բաժանմունքներում /կրծքային, թոքային, ալերգաբանական, բորսային և վերակենդանացման/ բուժօգնություն է ստացել ընդհանուր առմամբ 11306 երեխա, որոնցից 4143-ի մոտ ախտորոշվել է վարակիչ հիվանդություն, այսինքն՝ եռամյա կտրվածքով վարակիչ հիվանդությունները ընդհանուր հիվանդացության կառուցվածքում կազմել են միջինը 36,6% (նկ. 1):



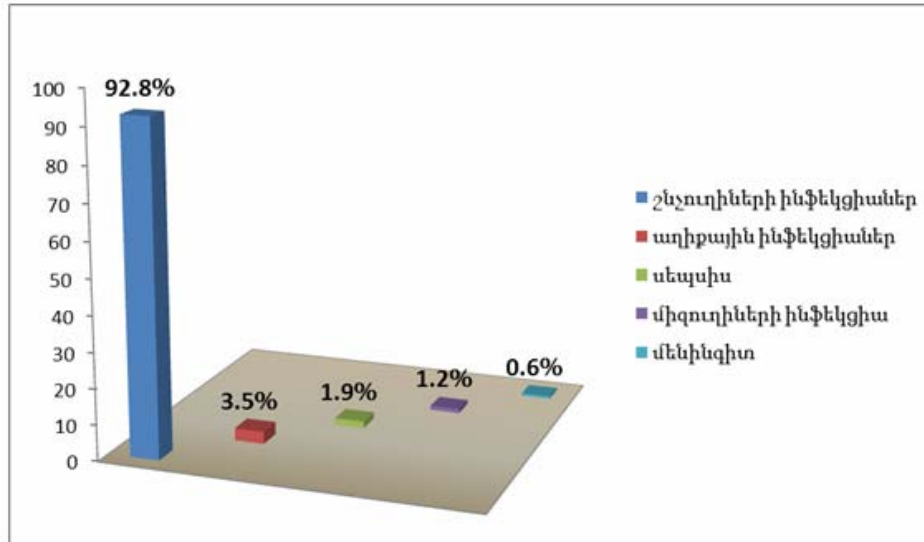
Նկար 1. Վարակիչ հիվանդությունների մասնաբաժինը մանկական հիվանդացության ընդհանուր կառուցվածքում

Պետք է նշել, որ տարիների դինամիկայում վարակիչ հիվանդացության մակարդակը հիվանդացության ընդհանուր կառուցվածքում գտնվում է բավականին կայուն ցուցանիշների վրա, արձանագրելով աննշան տատանումներ, այսպես 2013թ.-ին ընդունված 4881 հիվանդից վարակիչ հիվանդությունն ախտորոշվել է 1808-ի մոտ (37,0%), 2014 թ.-ին ընդունվել է 4219 երեխա, որոնց շրջանում վարակիչ հիվանդության դեպքերը կազմել են 1563 (37,0%), իսկ 2015թ.-ին բուժօգնություն ստացել է 2206 երեխա, որոնցից 772-ը՝ վարակիչ հիվանդության կապակցությամբ (34,9%), այսինքն՝ եռամյա կտրվածքով վարակիչ հիվանդությունների մասնաբաժինը ընդհանուր հիվանդացության կառուցվածքում գտնվում է կայուն բարձր մակարդակի վրա, կազմելով բուժօգնության դիմած երեխաների ավելի քան 1/3-ը: Հետազոտության առաջին երկու տարիների ընթացքում այս ցուցանիշը նույնն է, իսկ 2015-ին նկատվում է նվազում ընդամենը 2,1%-ով, սակայն պետք է նշել նաև, որ 2015-ին գրեթե կրկնակի անգամ նվազել է դիմած երեխաների ընդհանուր թիվը: Անդրադառնալով վարակիչ հիվանդությունների կառուցվածքին, ընդհանուր պատկերը ներկայացնելու նպատակով, դրանք բաշխվեցին ըստ հետևյալ խմբերի՝ շնչուղիների վարակիչ հիվանդություններ, աղիքային ինֆեկցիաներ, միզուղիների ինֆեկցիաներ, սեպսիս և մենինգիտ: Պետք է նշել, որ մեր հետազոտությունների արդյունքում վարակիչ հիվանդությունը ըստ վերը նշված խմբերի ուներ հետևյալ պատկերը: Առաջին տեղում, ինչպես և ներկայացնում է պաշտոնական վիճակագրությունը, գտնվում են շնչուղիների ինֆեկցիաները՝ 3845 դեպք (92,8%), դրանց հաջորդում են աղիքային ինֆեկցիաները՝ 147 դեպք (3,5%), սեպսիս ախտորոշվել է 79 երեխայի մոտ (1,9%), միզուղիների ինֆեկցիա հայտնաբերվել է 48 դեպքում (1,2%) և 24 երեխայի մոտ ախտորոշվել է մենինգիտ՝ 0,6% (նկ. 2):

Ինչպես պարզ է դառնում ներկայացված տվյալներից, հիվանդացության կառուցվածքում խիստ առաջատար տեղ են զբաղեցնում շնչուղիների վարակիչ հիվանդությունները, 12,9 անգամ գերազանցելով մնացած բոլոր վարակիչ հիվանդություններին:

Անդրադառնալով տարիների դինամիկայում ՄՇՎՀ-ներով հիվանդացությանը, պետք է նշել, որ 2013 թ.-ին արձանագրված 1808 վարակիչ հիվանդություններից 1639 եղել են ՄՇՎՀ (90,7%), 2014 թ.-ի տվյալների համաձայն, ախտորոշվել է ընդհանուր առմամբ 1563 վարակիչ հիվանդություն, որոնցից 1484 շնչուղիների ինֆեկցիա (94,9%), 2015 թ.-ին արձանագրվել է ՄՇՎՀ-ով հիվանդացության 722 դեպք՝ (93,5%): Ինչպես ցույց են տալիս ներկայացված տվյալները, երեք տարվա կտրվածքով նկատվում է շնչուղիների ինֆեկցիաներով մասնական

հիվանդացության աննշան վերելք, այսպես՝ 2013-ի համեմատ 2014-ին 4,5%-ով, իսկ 2015-ին՝ համապատասխանաբար 3,1%-ով:



Նկար 2. Վարակիչ հիվանդացության ընդհանուր կառուցվածքը եռամյա կտրվածքով՝ 2013-2015 թ.թ.

Անդրադառնալով տարիների դինամիկայում ՄՇՎՀ-ներով հիվանդացությանը, պետք է նշել, որ 2013 թ.-ին արձանագրված 1808 վարակիչ հիվանդություններից 1639 եղել են ՄՇՎՀ (90,7%), 2014 թ-ի տվյալների համաձայն, ախտորոշվել է ընդհանուր առմամբ 1563 վարակիչ հիվանդություն, որոնցից 1484 շնչուդիների ինֆեկցիա (94,9%), 2015 թ-ին արձանագրվել է ՄՇՎՀ-ով հիվանդացության 722 դեպք՝ (93,5%): Ինչպես ցույց են տալիս ներկայացված տվյալները, երեք տարվա կտրվածքով նկատվում է շնչուդիների ինֆեկցիաներով մանկական հիվանդացության աննշան վերելք, այսպես՝ 2013-ի համեմատ 2014-ին 4,5%-ով, իսկ 2015-ին՝ համապատասխանաբար 3,1%-ով:

Անդրադառնալով աղիքային վարակիչ հիվանդությունների նոգոլոգիական կառուցվածքին և հիվանդացությանը եռամյա կտրվածքով, ստացվում են հետևյալ տվյալները. 2013թ-ին գրանցվել է առավելագույն հիվանդացությունը երեք տարվա կտրվածքով՝ 104 դեպք, որոնցից 92-ը եղել են ռոտավիրուսային էնտերիտ (5,1 %), իսկ 10-ը՝ ադենովիրուսային (0,6 %), 2 դեպքում արձանագրվել է չճշտված էթիոլոգիայի աղիքային ինֆեկցիա (0,1 %), 2014-ին ընդհանուր առմամբ արձանագրվել է 19 աղիքային ինֆեկցիա, որոնցից 9-ը՝ ռոտավիրուսային (0,6 %), 7-ը՝ ադենովիրուսային էնտերիտ (0,5 %), 2 չճշտված

էթիոլոգիայի աղիքային ինֆեկցիա (0,1 %) և 1 դեպքում՝ սալմոնելլոզ (0,06 %): 2015-ին արձանագրվել է աղիքային վարակի ընդհանուր առմամբ 24 դեպք, որոնցից 17-ը՝ ռոտավիրուսային (2,2 %), իսկ 7-ը՝ ադենովիրուսային էնտերիտների ձևով (0,9 %):

Ամփոփելով ստացված տվյալները, ակնառու է դառնում ռոտավիրուսային վարակով հիվանդացության կտրուկ անկումը 2013-ից 2014 թթ., երբ հիվանդացությունը նվազել է 8,5 անգամ, 2015թ.-ին կրկին նկատվում է մի փոքր բարձրացում՝ 2014-ի համեմատ 3,6 անգամ, սակայն ամեն դեպքում, ի տարբերություն 2013-ի՝ 2015-ին առկա է հիվանդացության նվազեցման միտումը, բայց այս դեպքում արդեն՝ 2,3 անգամ: Հիվանդացության անկումը անկասկած կապված է 2012 թ-ի վերջից ՀՀ իմունիզացման ազգային ծրագրում ռոտավիրուսային պատվաստանյութի ներդրման հետ: Միննույն ժամանակ պետք է նշել, որ 2015 թ-ին այս ինֆեկցիայով հիվանդացած 17 երեխաներից 13-ը այս կամ այն պատճառով պատվաստում չստացածներն էին (76,5%), ինչը ևս մեկ անգամ ապացուցում է պատվաստանյութի գործնական արդյունավետությունը և անհրաժեշտությունը այս վարակի կանխարգելման տեսակետից, հատկապես հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ռոտավիրուսային վարակը, բացի դասական ֆեկալ-օռալ մեխանիզմով փոխանցվելուց, կարող է նաև անցնել օդակաթիլային մեխանիզմով, ինչը մեծացնում է դրա ներհիվանդանոցային տարածման հավանականությունը և դժվարացնում կանխարգելումը: Ադենովիրուսային էնտերիտով հիվանդացությունը եռամյա կտրվածքով էական տարբերություն չի ունեցել, նույնը վերաբերում է նաև չճշտված էթիոլոգիայի աղիքային ինֆեկցիաներին, որոնցով հիվանդացությունը բավականին ցածր է և առանձնապես մեծ համաճարակաբանական վտանգ չի ներկայացնում:

Ինչ վերաբերում է սեպսիսին, ապա այն տարիների դինամիկայում գտնվում է բավականին կայուն մակարդակի վրա, զբաղեցնելով երրորդ տեղը վարակիչ հիվանդություններով հիվանդացության կառուցվածքում: Տարիների դինամիկայում սեպսիսով հիվանդացությունը ուներ հետևյալ պատկերը. 2013-ին արձանագրվել է սեպսիսի 31 դեպք (1,7%), 2014-ին՝ 35 դեպք (2,2%) և 2015 թ-ին ախտորոշվել է 13 դեպք՝ 1,7%: Պետք է նշել, որ սեպսիս ախտորոշումը դրվում է հիմնականում կլինիկական նշանների և անուղղակի լաբորատոր տվյալների հիման վրա, բավականին քիչ դեպքերում ստանալով արյան մանրէաբանական հետազոտության դրական պատասխան: Մեր կողմից անցկացված ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզ դարձավ, որ եռամյա կտրվածքով ախտորոշված 79 սեպսիսներից միայն 11 դեպքում է պարզվել էթիոլոգիան, ինչը կազմում է կլինիկորեն ախ-

տորոշված սեպսիսների 13,5%-ը: Ընդ որում, պետք է նշել, որ հեմոկուլտուրայի մանրէաբանական հետազոտության արդյունքում հիմնականում անջատվել են ստաֆիլոկոկեր՝ 7 դեպք (63,6%), որոնցից 5-ը *S.epidermidis*, իսկ երկուսը՝ *S.aureus*, այդ թվում մեկ՝ MRSA: Մնացած 4 դեպքերում անջատվել են հետևյալ միկրոօրգանիզմները՝ 2 *Enterobacter* (18,2%), 1 *Serratia* (9,1%) և 1 *E.coli* (9,1%): Ինչպես վկայում են ստացված տվյալները, մանկական սեպսիսի էթիոլոգիայում առաջատարը գրամդրական միկրոֆլորան է, որը գրեթե կրկնակի անգամ գերազանցում է գրամբացասականին, ընդ որում գերակշռում են կոագուլազաբացասական ստաֆիլոկոկերը, ինչը խիստ մտահոգիչ է, հաշվի առնելով այս մանրէի ձևավորվող ագրեսիվ հատկությունները:

Միզուղիների ինֆեկցիաների հաճախականությունը երեխաների շրջանում եռամյա կտրվածքով նույնպես դրսևորում է կայունություն. 2013թ.-ին ախտորոշվել է 18 դեպք՝ 1,0%, 2014-ին՝ 19 (1,2%) և 2015-ին՝ 11 դեպք, ինչը կազմել է ընդհանուր վարակիչ հիվանդություններով հիվանդացության 1,4%-ը: Այսինքն՝ երեք տարվա կտրվածքով դիտվում է հիվանդացության աննշան բարձրացում, ընդամենը 0,4%-ով:

Պետք է նշել, որ միզուղիների ինֆեկցիաների հիմնական հարուցիչը, համաձայն մանրէաբանական հետազոտությունների արդյունքների, հանդիսանում է աղիքային ցուպիկը, որն անջատվել է 50 հիվանդներից 41-ի (82,0%) մեզի մանրէաբանական հետազոտության արդյունքում: Սա ևս մեկ անգամ ընդգծում է վերընթաց վարակի գերիշխող նշանակությունը միզուղիների ինֆեկցիաների ժամանակ:

Եվ, վարակիչ հիվանդությունների կառուցվածքում վերջին տեղը զբաղեցնում է մենինգիտը, որն եռամյա կտրվածքով ուներ հետևյալ պատկերը. 2013թ.-ին ախտորոշվել է 16 դեպք (0,9%), որոնցից 14-ը բակտերիալ (0,8%), 2-ը՝ վիրուսային (0,1%), 2014-ին արձանագրվել է վիրուսային մենինգիտի 6 դեպք (0,4%), իսկ 2015-ին՝ 2 վիրուսային մենինգիտ (0,3%): Ստացված տվյալները վկայում են բակտերիալ մենինգիտով հիվանդացության նվազեցման վերաբերյալ. եռամյա կտրվածքով բակտերիալ մենինգիտով հիվանդացությունը հասել է 0-ի, իսկ վիրուսայինը, կարելի է ասել, պահպանում է իր կայուն դիրքերը, նույնիսկ մի փոքր ավելանալով 2013-ի համեմատ: Բակտերիալ մենինգիտով հիվանդացության նվազեցումը կարելի է որակել որպես խիստ դրական միտում և այս առումով պետք է նշել, որ անառարկելի է ՀԻՎ պատվաստանյութի ներդրումը իմունիզացման ազգային ծրագրում:

Поступила 06.04.16

Эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний в структуре общей заболеваемости детской многопрофильной больницы

К.С. Кочарян

Цель работы – изучение эпидемиологических особенностей инфекционных заболеваний в структуре общей детской заболеваемости в трех-летней динамике. Исследования проводились в одной из крупнейших детских больниц Еревана в течение 2013-2015 гг. Материалом послужили ежегодные отчетные формы отделений больницы о структуре общей заболеваемости. За исследуемый период в соответствующих отделениях больницы получили лечение в общей сложности 11306 детей, из которых у 4143 (36,6%) были диагностированы инфекционные заболевания. При этом ОРВИ составили 3845 случаев (92,8%), за которыми следуют 147 случаев кишечных инфекций (3,5%), сепсис был диагностирован у 79 детей (1,9%), инфекция мочевыводящих путей была обнаружена в 48 случаях (1,2%), у 0,6% был выявлен менингит.

Epidemiological characteristics of infectious diseases in the structure of general morbidity of pediatric multidisciplinary hospital

K.S.Kocharyan

The purpose of the study was to reveal the epidemiological features of infectious diseases in the structure of childrens' common morbidity in the three-years' dynamics. The studies were conducted in one of the largest children's hospital in Yerevan during the 2013-15 years' period. As materials served the annual report forms of the departments of the hospital about overall morbidity. During the study period in the relevant departments of the hospital there were treated for a total of 11,306 children, out of which 4143 (36.6%) were diagnosed with infectious diseases. Thus AVRI (acute viral respiratory infections) made 3845 cases (92.8%), followed by 147 cases of intestinal infections (3.5%), sepsis was diagnosed in 79 children (1.9%), urinary tract infection was found in 48 cases (1.2%), in 0.6% of cases it was detected meningitis.

Գրականություն

1. *Деревянко Н.И., Котлярова Г.А.* Этиологическая структура возбудителей воспалительных неспецифических урологических заболеваний и динамика их резистентности к широко применяемым антибиотикам. Урология и нефрология, 1997, 3, с.13-18.

2. *Нисевич Н.И., Гаспарян М.О.* Инфекционные болезни у детей: достижения и проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2001, 6, с.5-9.
3. *Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Чебышева М.В. и соавт.* Госпитальные пневмонии у детей: этиология и клинико-морфологические особенности. Педиатрия, 2001, 1, с. 5-8.
4. *Фазулянова И.М., Шайхразиева Н.Д.* Современные аспекты организации профилактики внутрибольничной инфекции в многопрофильном детском стационаре. Педиатрия, эпидемиология и микробиология, декабрь, 1, 2014.
5. *Bryce J., Boschi-Pinto C., Shibuya K, Black R.E.* WHO estimates the causes of death in children. Lancet, 2005; 365: 1147-52.
6. *Williams B.G., Gouws E., Boschi-Pinto C., Bryce J., Dye C.* Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect. Dis., 2002; 2: 25-32.

УДК 618.1: 579.2

Մայրական կաթից անջատված կաթնաթթվային բակտերիաների բնութագիրը

Լ.Վ. Դանիելյան

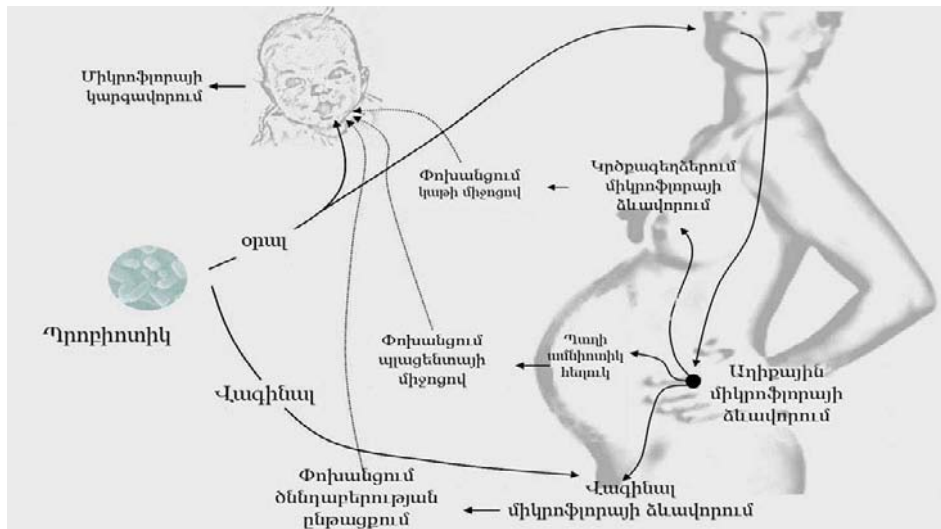
ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ
0056, Երևան, Գյուրջյան փ., 14

Բանալի բառեր՝ մայրական կաթ, լակտոբացիլներ, աճի արագություն

Մայրական կաթն իրենից ներկայացնում է բարդ կենսաբանական հեղուկ, որը պարունակում է նորածինների աճին անհրաժեշտ միկրոէլեմենտներ, սպիտակուցներ, ճարպեր, ածխաջրեր, ճարպալույծ վիտամիններ (A, E, K), հանքային էլեմենտներ՝ երկաթ, նատրիում, ֆոսֆոր, ցինկ, նաև A դասի իմունոադրուլիններ, հորմոններ, ֆերմենտներ, իմուն և աճի գործոններ, ինչպես նաև պրոբիոտիկ բակտերիաներ [3, 4, 6]:

Երկար տարիներ մայրական կաթը համարվում էր ստերիլ և ենթադրվում էր, որ կաթում առկա տարբեր գործոնների ազդեցության տակ նորածինների աղիներում ձևավորվում է նորմալ միկրոֆլորան [1, 3, 4]: Վերջին տարիների հետազոտությունների արդյունքում առաջ է քաշվել հիպոթեզ, որ հղիության վերջին եռամսյակում մոր աղիքային միկրոբիոտայից մանրէները ներքին ուղիով (enteromammary route) անցնում են կրծքագեղձեր և ձևավորում «Ժամանակավոր» միկրոֆլորա, որը վերանում է կաթնարտադրության ավարտի հետ (նկ. 1): Այստեղից կարելի է եզրակացնել, որ հղի կնոջ աղիքային միկրոֆլորան ունի ուղղակի ազդեցություն նորածինների առողջության վրա: Կրծքի կաթի բակտերիաները համարվում են առաջիններից, որ զաղությանում են նորածինների աղեստամոքսային համակարգը՝ կանխելով և կանխարգելելով ախտածին մանրէների աճը, հետևաբար իջեցնում են ինֆեկցիոն հիվանդություններով հիվանդանալու ռիսկը [1, 2, 4, 9]: Կարելի է համարել, որ մայրական կաթի մանրէները նպաստում են աղիների լորձաթաղանթում լիմֆոիդ հյուսվածքի ձևավորմանը, ունեն կանխարգելիչ և հակաալերգիկ ազդեցություն [3, 4, 7, 8]: Հետևաբար մայրական կաթից մեկուսացած բակտերիաները կարող են հանդիսանալ որպես թեկնածու պրոբիոտիկներ երեխաների աղեստամոք-

սային համակարգի և հղի կանանց կրծքագեղձերի զաղութացման համար՝ կանխելով մաստիտների առաջացումը [6, 7, 8]:



Նկ. 1. Մայրական կաթից անջատված բակտերիաների ծագումը

Կախված աշխարհագրական դիրքից, բնակլիմայական պայմաններից, կենսակերպից՝ տարբեր երկրների կանանց կրծքի կաթի միկրոֆլորան ներկայացված է բազմաթիվ տեսակների պատկանող լակտոբակտերիաներով [1-5, 8]: Հայաստանաբնակ կանանց մայրական կաթի միկրոֆլորայի ուսումնասիրություններ դեռևս արված չեն:

Տվյալ աշխատանքի խնդիրն է հանդիսացել հայաստանաբնակ կանանց կրծքի կաթից կաթնաթթվային բակտերիաների անջատումը, ուսումնասիրումը և նախնական նույնականացումը:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտության նյութ են հանդիսացել հայաստանաբնակ 22-28 տարեկան ծննդկանների կաթից անջատված լակտոբակտերիաները (*Lactobacillus* sp. LH25, LH26, LH27, LH28, LH29):

Աշխատանքում օգտագործվել են MRS (Himedia), Nutrient broth standard 1 (Serva), յուղագերծ կաթ, ածխաջրեր, H₂O₂, օքսիդազային սկավառակներ (Himedia), Gram Staining Set (Ghatran, IIR):

Պահպանելով ասեպտիկայի և անտիսեպտիկայի կանոնները մի քանի օրվա ծննդկաններից վերցվել են կաթի նմուշներ և նոսրացումներով կուլտիվացվել ստերիլ կովի կաթում, սելեկտիվ ազարային

միջավայրերում: Ցանքսերը կատարվել են կաթի բոլոր նոսրացումներից, որպեսզի հնարավոր լինի անջատել այն կուլտուրաները, որոնք քիչ քանակությամբ են ներկայացված մայրական կաթում և ինկուբացվել 37°C պայմաններում: Մաքուր կուլտուրաներ ստանալու նպատակով ֆերմենտացված կաթի նմուշներից կատարվել են ցանքսեր սելեկտիվ միջավայրերում: Աճած գաղութներն ըստ իրենց մորֆոլոգիական հատկանիշների մաքրվել են և կրկին անգամ ստուգվել է նրանց կողմից կաթը ֆերմենտացնելու ունակությունը:

Անջատված լակտոբակտերիաները ներկվել են ըստ Գրամի և ուսումնասիրվել լուսային մանրադիտակի տակ:

Կուլտուրաների աճի արագությունը որոշվել է MRS արգանակներում ճոճանակով ջրային բաղնիքում 37°C ջերմաստիճանում՝ օպտիկական խտությունների չափման միջոցով 590 նմ ալիքի երկարության տակ:

Ածխաջրերի յուրացումը ստուգվել է ըստ Բերջիի որոշիչի՝ 19 տարբեր շաքարների կիրառմամբ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հայաստանաբնակ 22-28 տարեկան 10-15 օրյա ծննդկաններից վերցված մայրական կաթի հինգ նմուշների ուսումնասիրության արդյունքում պարզվեց, որ բոլորն էլ ընդունակ են ֆերմենտացնել կաթը, ինչը վկայում է նրանցում կաթնաթթվային բակտերիաների առկայության մասին: Իսկ MRS ագարի վրա արված ցանքսերի արդյունքում առաջացած գաղութների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց մորֆոլոգիապես իրարից տարբերվող կուլտուրաների առկայությունը (աղ. 1):

Ինչպես երևում է աղ. 1-ից, ֆերմենտացված կաթերից ագարային միջավայրի վրա արված ցանքսերից առաջացած գաղութները տարբերվում են չափսերով և գունավորմամբ: Գաղութները բաժանվում են 3 հիմնական խմբերի՝ սպիտակ՝ 3 մմ, կաթնագույն՝ 1-1.5 մմ և կաթնագույն սպիտակ՝ 2-2.5 մմ տրամագծերով: Մանրադիտակային ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին հինգ տարբեր ցուպիկային շտամներ: Անջատված կաթնաթթվային բակտերիաները գրամդրական են, օժտված չեն կատալազային և օքսիդազային ակտիվություններով:

Աղյուսակ 1

Մայրական կաթից անջատված կաթնաթթվային բակտերիաների և գաղութների մորֆոլոգիական հատկությունները (ներկումը ըստ Գրամի), կատալազային և օքսիդազային ակտիվությունները

Շտամի անվանումը	Գաղութների մորֆոլոգիան		Բջջիների մորֆոլոգիան		Գրամ	Կատալազ	Օքսիդազ
	տեսքը	չափ-սերը	տեսքը	չափսերը			
LH 25	կաթնագույն	1.0-1.5 մմ	ցուպիկ կարճ շղթաներ	1.0 x 2.5 մկմ	+	-	-
LH 26	կաթնագույն սպիտակ	2.0-2.5 մմ	ցուպիկ	1.0 x 3.0 մկմ	+	-	-
LH 27	կաթնագույն	1.0-2.0 մմ	ցուպիկ երկար շղթաներ	1.0 x 1.5 մկմ	+	-	-
LH 28	սպիտակ	3.0 մմ	ցուպիկ շղթաներ	1.0 x 3.0 մկմ	+	-	-
LH 29	կաթնագույն	1.0 մմ	ցուպիկ	0.5 x 1.0 մկմ	+	-	-

Կաթը ֆերմենտացնելու ունակությունները և անջատված շտամների կուլտուրալ հատկանիշները ներկայացված են աղ. 2-ում:

Աղյուսակ 2

Մայրական կաթից անջատված կաթնաթթվային բակտերիաների կուլտուրալ հատկությունները

Շտամի անվանումը	Աճը MRS-ում 37°C- ի տակ		Կաթի ֆերմենտացումը	Աճը մինիմալ միջավայրում
	աերոբ	անաերոբ		
LH 25	++	+++	+++	-
LH 26	+++	+++	++	-
LH 27	++	++	++	-
LH 28	+++	+++	++	-
LH 29	++	++	++	-

Աղյուսակ 2-ում ներկայացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ անջատված կաթնաթթվային բակտերիաների շտամները աճում են աերոբ և անաերոբ պայմաններում և մոնոկուլտուրայով ֆերմենտացնում են կաթը: Մինիմալ միջավայրի վրա աճի բացակայությունը հաստատում է այն փաստը, որ կաթնաթթվային բակտերիաները պոլիաուքսոտրոֆ են և կարիք ունեն մեկ տասնյակից ավելի տարբեր աճի գործոնների՝ վիտամինների, ամինաթթուների և նուկլեինաթթուների [10]:

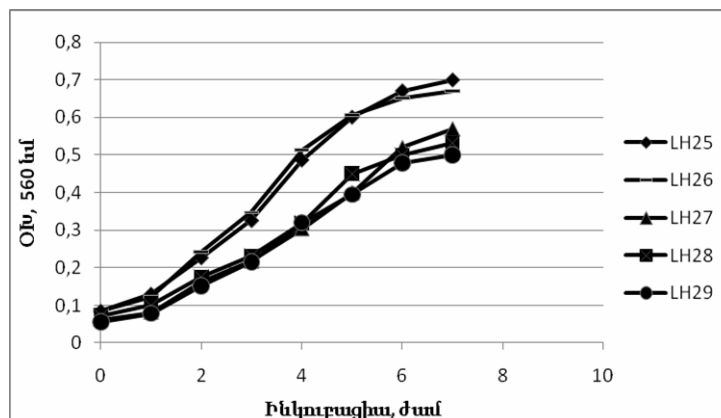
Աղյուսակ 3

Շտամների կողմից ածխաջրերի յուրացման պրոֆիլը

ԿԹԲ	Առաբինոզ	Ցելոբիոզ	Ֆրուկտոզ	Գալակտոզ	Գլյուկոզ	Լակտոզ	Մալտոզ	Մաննիտ	Մելիթիոզ	Մելիբիոզ	Ռաֆինոզ	Ռամնոզ	Ռիբոզ	Սալիցին	Սորբիտ	Սախարոզ	Տրեգալոզ	Քսիլոզ	Ինուլին
L H2 5	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
L H2 6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
L H2 7	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
L H2 8	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-
L H2 9	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-

Աղյուսակ 3-ում ներկայացված է անջատված շտամների կողմից 19 տարբեր ածխաջրերի յուրացումը, որտեղից երևում է, որ այդ կուլտուրաները տարբերվում են միմյանցից շաքարների յուրացման պրոֆիլով: Համաձայն Բերջիի բակտերիաների որոշիչի՝ անջատված շտամներից երկուսը LH26-ը և LH29-ը պատկանում են *L. casei sp. rhamnosus*, LH25-ը՝ *L. casei sp. casei*, LH27-ը՝ *L. salivarius*, LH28՝ *L. casei sp. plantarium* տեսակներին:

Ուսումնասիրվել է անջատված շտամների աճի օրինաչափությունները MRS միջավայրում ինտենսիվ աերացիայի պայմաններում (նկ. 2):



**Նկար 2. Լակտոբակտերիաների աճի օրինաչափությունները MRS
միջավայրում ինտենսիվ աերացիայի պայմաններում**

Նկար 2-ում ներկայացված կորերից երևում է, որ շտամներից երկուսը՝ LH25 և LH26-ը համեմատաբար ավելի լավ են աճում և կուտակում մեծ կենսազանգված:

Այսպիսով, ընդհանրացնելով ստացված արդյունքները, կարելի է ասել, որ մայրական կաթը պարունակում է տարբեր տեսակների պատկանող կուլտիվացվող կաթնաթթվային բակտերիաներ, որոնք կարող են հանդես գալ որպես թեկնածու պրոբիոտիկներ հղի կանանց կրծքագեղձերի և երեխաների աղիների գաղութացման համար [4, 5]:

Поступила 04.05.16

**Характеристика молочнокислых бактерий, выделенных
из материнского молока**

Л.В. Даниелян

В последние годы анализы микробного разнообразия грудного молока показали, что грудное молоко является источником живых молочнокислых бактерий, важных для формирования кишечной микрофлоры грудного ребенка.

Целью данного исследования является выделение молочнокислых бактерий из грудного молока. Образцы грудного молока ($n = 5$) были взяты у здоровых женщин в ранний лактационный период. Грудное молоко в 10-кратных разведениях было инокулировано в стерильном обезжиренном коровьем молоке и на агаризованной среде и инкубировано при 37°C . Были выделены лактобациллы, способные ферментировать молоко. На основании изучения морфокультуральных свойств были выделены 5 грамположительных штаммов, хорошо растущих на средах MRS и монокультурой свертывающих молоко.

Characterization of lactic acid bacteria isolated from breast milk

L.V. Danielyan

In recent years the analyses of microbial diversity of breast milk have shown that it is the source of alive lactic acid bacteria important for the formation of intestinal microflora of infant.

The aim of this study is the isolation of lactic acid bacteria from breast milk. Samples of breast milk ($n = 5$) were taken from healthy women in the early lactation period. Breast milk in 10-fold dilution was inoculated in sterile skim cow milk and on agar medium incubated at 37 °C. Lactobacilli capable of fermenting milk were isolated. Based on the study of morpho-cultural properties, 5 Gram-positive strains that grew well on MRS media and led to the fermentation of milk by monoculture were isolated.

Գրականություն

1. Bhatt V. D., Vaidya Y.H., Kunjadia P.D., Kunjadia A.P. Isolation and characterization of probiotic bacteria from human milk. Inter. Journal of pharmaceutical science and health care, 2012, 2, Vol. 3.
2. Beasley S.S., Saris P.E.J. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. Applied and Environment Microbiology, 2004, 70: 5051–3.
3. Fernández L., Langa S., Martín V., Maldonado A., Jiménez E., Martín R., Rodríguez J.M. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. Pharmacol. Res., 2013, 69 (1), p. 1-10.
4. Jeurink P.M., Bergenhenegouwen J., Jimenez E et al. Human milk: a source of more life than we imagine. Wageningen Academic Publishers. Beneficial Microbes, 2013, 4 (1): 17-30.
5. Martin R., Langa S., Reviriego C., Jimenez E., Marin L.M., Xaus J., Fernandez L., Rodriguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for infant gut. The Journal of Pediatrics, 143, 754-758. (2003).
6. Martín, R., Langa, S., Reviriego et al. The commensal microflora of human milk: New perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. Trends in Food Science & Technology, 2003, 15, 121-127.
7. Olivares M., Díaz-Ropera M.P., Martín R. et al. Antimicrobial potential of four *Lactobacillus* strains isolated from breast milk. Journal of Applied Microbiology; 2006, 101: 72–9.
8. Perez-Caro F.J., Dong H. and Yaqoob P. In vitro immunomodulatory activity of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 and *Lactobacillus salivarius* CECT 5713: two probiotic strains isolated from human breast milk. Immunobiology, 2010, 215: 996-1004.
9. Sinkiewicz G., Ljunggren L. Occurrence of *Lactobacillus reuteri* in human breast milk. Microb. Ecol. Health Dis., 2008, 20:122-126.
10. Van Niel E.W.J., Hahn-Hagerdal B. Nutrient requirements of lactococci in defined growth media. Applied Microbiology and Biotechnology, 1999, 52: 617-627.

УДК 617-089

Պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների շրջանառությունը ծննդատանը 2009-2014թ.թ. ընթացքում

Մ.Մ. Տեր-Ստեփանյան

*Մ. Հերացու անվ. ԵՊՀ համաճարակաբանության ամբիոն
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. հոսպիտալային շտամ, հիվանդանոցի միկրոէկո-
համակարգ, մանրէաբանական մոնիտորինգ, համա-
ճարակաբանական վերահսկողություն, ոսկեգույն
ստաֆիլոկոկ, գրամբացասական ցուպիկներ

Ներհիվանդանոցային վարակի դերը ինֆեկցիոն պաթոլոգիայում տարիների կտրվածքով չի դրսևորում նվազեցման միտում: Վերջինիս պատճառները բազմաթիվ են, սկսած խոշոր բժշկական համալիրների ստեղծումից, որտեղ կուտակվում է ցածր անընկալությամբ հիվանդների խումբ և վերջացրած ինվազիվ բուժ.ախտորոշիչ միջամտությունների թվի կայուն աճով, բարդ բժշկական սարքավորումներով, որոնց մանրէազերծումը կապված է մեծ բարդությունների հետ [1,4,10]: Արդյունքում ձևավորվում են միկրոօրգանիզմների հոսպիտալային շտամներ, որոնք դրսևորում են կայունություն հակաբակտերիալ միջոցների նկատմամբ: Ախտածինների ֆենոտիպային սպեկտրի և դրանց գերակշռող համաճարակաբանական մարկերների որոշումը թույլ է տալիս ժամանակին հայտնաբերել հոսպիտալային շտամները, հնարավորություն է ընձեռում որոշել հիվանդների բուժման մոտեցումը, շտկումներ կատարել կանխարգելիչ միջոցառումների համակարգում [9]: Սա հատկապես վերաբերում է այսպես կոչված ներհիվանդանոցային էկովարներին՝ բակտերիաների տեսակներին, որոնք հարմարված են հիվանդանոցային էկոհամակարգերում գոյատևելու [3]: Հենց այս տեսակները իրենց կենսաբանական հատկությունների շնորհիվ հարուցում են առավել ծանր ախտաբանական ձևեր, հաճախ բերելով բռնկումների: Դրանք բնութագրվում են հակաբիոտիկների, ախտահանիչների նկատմամբ բազմակի կայունությամբ, բարձր վիրուլենտությամբ, անտագոնիստական ակտիվությամբ, ներպոպուլյացիոն

փոփոխականությամբ, գենետիկ նյութի ինտենսիվ փոխանակման հատկությամբ և միգրացիոն ունակություններով [6, 8]: Այսպիսով, առաջատար ներհիվանդանոցային շտամների ուսումնասիրությունը և թարախաբորբոքային ինֆեկցիաների մանրէաբանական մոնիտորինգի կատարելագործումը ծննդոգնության ստացիոնարում հատկապես խիստ արդիական են [5, 7]:

Ելնելով վերը նշվածից, աշխատանքի նպատակն էր՝ ուսումնասիրել ծննդատան արտաքին միջավայրի տարրերի գաղութայնացումը պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմներով տարիների դինամիկայում՝ 2009-14 թ.թ. ընթացքում:

Նյութը և մեթոդները

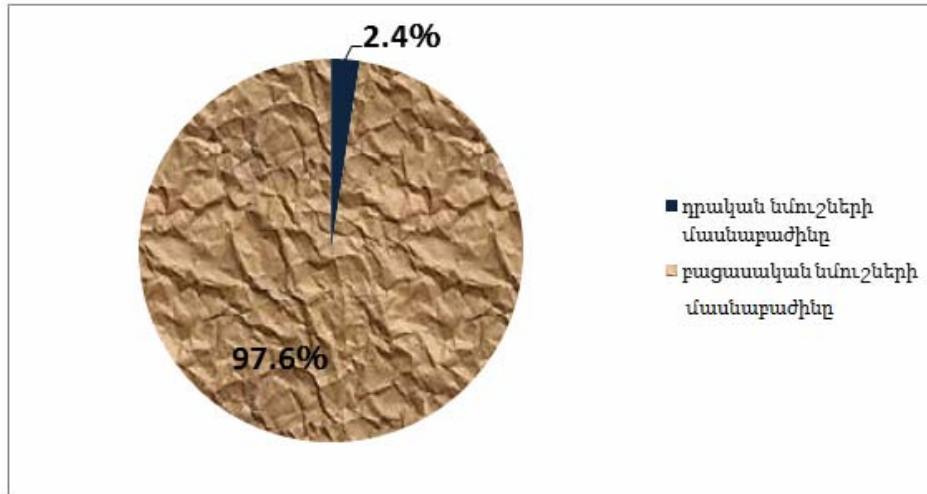
Նշված ժամանակահատվածում հիվանդանոցի արտաքին միջավայրի տարրերից, բուժ.անձնակազմի ձեռքերից ու արտահագուստից վերցվել է ընդհանուր առմամբ 9613 լվացուկ՝ մանրէաբանական հետազոտության նպատակով, ընդ որում վերցված լվացուկներից 513-ը վերցվել են բուժ.անձնակազմի ձեռքերից և արտահագուստից, իսկ մնացած 9100-ը՝ միջամտությունների սենյակների, վիրահատարանների և վիրակապարանների արտաքին միջավայրի տարրերի, որոնք կարող են հանդիսանալ վարակի փոխանցման պոտենցիալ գործոններ: Լվացուկները վերցվել են միանվագ օգտագործման մանրէազերծ խծուծներով և ընկղմվել նախօրոք հարստացնող միջավայրով /թիոգլիկոլատ միջավայր կամ Շեդլերի հեղուկ բույրոնային միջավայր/ լցված փորձանոթի մեջ: Փորձանոթները տեղափոխվել են թերմոստատ 37°C-ի պայմաններում 24 ժամ: Այնուհետև կատարվել է ցանքս մանիտոլ աղային, արյունային ազարների և Էնդոյի միջավայրի վրա: Մանրէի տարբերակումից հետո պարտադիր որոշվել է հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունությունը դիսկադիֆուզիոն մեթոդով:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Անցկացված հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվեց, որ ընդհանուր առմամբ վերցված 9613 լվացուկից դրական նմուշներ անջատվել են 234 դեպքում (2,4%) (նկ. 1):

Միևնույն ժամանակ պետք է նշել, որ 234 դրական նմուշներում առաջատարը եղել է ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը, որն անջատվել է 133 դեպքում (56,8%), իսկ մնացած 101 նմուշից անջատվել են գրամբացասական միկրոօրգանիզմներ (43,2%), այսինքն ոսկեգույն ստա-

ֆիլոկոկի անջատման հաճախականությունը 1,3 անգամ գերազանցել է գրամբացասական միկրոֆլորայի անջատման հաճախականությանը:



Նկար 1. Հիվանդանոցի արտաքին միջավայրի ընդհանուր գաղութացման մակարդակը պայմանական-ախտածին մանրէներով 2009-14 թթ.-ների տվյալների համաձայն

Ինչ վերաբերում է նշված միկրոօրգանիզմների անջատման հաճախականությանը տարիների դինամիկայում, ապա պետք է նշել, որ 2009 թ-ին վերցվել է ընդհանուր առմամբ 865 նմուշ, որոնցից դրական էին 65-ը (7,5%), 2010-ին վերցվել է 1369 լվացուկ, որոնցից 42 դեպքում անջատվել են պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմներ (3,1%), 2011թ-ին վերցված 1835 նմուշից դրական եղել են 63-ը՝ (3,4%), 2012 թ-ին վերցվել է 1862 լվացուկ, որոնցից դրական եղել են 22-ը (1,2%) 2013 և 2014 թվականներին վերցվել է համապատասխանաբար 1926 և 1756 նմուշ, որոնցից ուսումնասիրվող մանրէների անջատումը կազմել է 25 (1,3%) և 27 դեպք (1,5%) (նկ. 2): Այսինքն, ինչպես ցույց են տալիս ներկայացված տվյալները՝ տարեց տարի հիվանդանոցի արտաքին միջավայրի գաղութայնացման պատկերում դիտվում է պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների շրջանառության արտահայտված անկում: Այսպես, եթե 2009 թ-ին արտաքին միջավայրի բաղադրված օբյեկտների թիվը կազմել է 7,5%, ապա արդեն 2010-ին նույն ցուցանիշը կազմել է ընդամենը 3,1%, այսինքն նվազել է 2,4 անգամ, իսկ 2014-ին՝ 1,5%, այսինքն՝ նվազել է 5 անգամ:

Վերը նշվածը կարելի է որակել որպես խիստ դրական միտում, ինչը կապված է կլինիկայում հակահամաճարակային ռեժիմի խստաց-

ման, ախտահանիչ նյութի փոփոխության և նրա նկատմամբ թեստ-միկրոօրգանիզմների զգայունության պարտադիր որոշման և անցկացված միջոցառումների որակի վերահսկման հետ, ինչի մասին անուղղակիորեն վկայում է նաև տարվա ընթացքում վերցված նմուշների քանակի ավելի քան կրկնակի ավելացումը:

Ինչ վերաբերում է առանձին միկրոօրգանիզմների անջատման հաճախականությանը տարիների դինամիկայում, ապա դրանք արտացոլված են Աղյուսակում: Վերլուծելով աղյուսակում ներկայացված տվյալները, պետք է նշել, որ մեր հետազոտությունների առաջին երկու տարիներին հիվանդանոցի միկրոբային պեյզաժում գերակշռում էր ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը, որն անջատվել էր համապատասխանաբար 2,7 և 2,5 անգամ ավելի հաճախ, քան գրամբացասական միկրոֆլորայի ներկայացուցիչները, սակայն սկսած 2011թ-ից պատկերը փոխվում է և գերակա դիրքերում հայտնվում է գրամբացասական ֆլորան, մասնավորապես, ակնառու է *Citrobacter*-ի անջատման հաճախացումը, ինչը կապված էր բաժանմունքներում կիրառվող հեղուկ օձառի նշված միկրոօրգանիզմով բաղարկման հետ: Նշված հայտնաբերումը և օձառի մանրէաբանական հետազոտության անհրաժեշտությունն առաջացավ այն հանգամանքից հետո, երբ բուժ.անձնակազմի ձեռքերից օձառով լվացվելուց հետո վերցված լվացուկներից անջատվում էր *Citrobacter*-ի միևնույն շտամը, արդյունքում պարզվեց փոխանցման գործոնը և հեղուկ օձառի ամբողջ խմբաքանակը խոտանվեց:

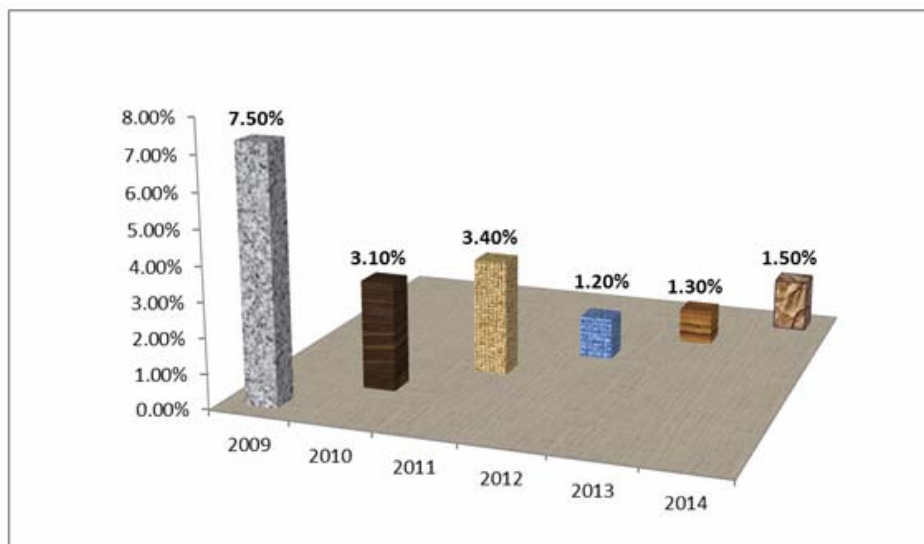
Աղյուսակ

Անջատված միկրոօրգանիզմների տեսակները տարիների դինամիկայում

Տարեթիվ	Նմուշների քանակը	Դրական նմուշներ /%	<i>S.aureus</i> / գրամբացասակ.	Անջատված գրամբացասական մանրէների մասնաբաժինը, բաց. թիվ					
				<i>E.coli</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Citrobacter</i>	<i>Proteus</i>	<i>Ps.aeruginosa</i>	<i>Alcaligenes spp.</i>
2009	865	63/7.3	46/17	4	2	9	2	-	-
2010	1369	42/3.1	30/12	5	1	5	-	1	-
2011	1835	60/3.3	24/36	4	6	22	1	-	3
2012	1862	22/1.2	12/10	1	2	7	-	-	-
2013	1926	20/1.0	9/11	4	3	4	-	-	-
2014	1756	27/1.5	12/15	7	3	5	-	-	-

Հաջորդող երեք տարիներին՝ 2012-14 թթ. դիտվում է ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի և գրամբացասական միկրոֆլորայի անջատման ան-

նշան տարբերություն: Եվ, եթե վեցամյա կտրվածքով գրամբացասական միկրոֆլորայի անջատման հաճախականությունը ենթարկվել է ոչ այնքան արտահայտված փոփոխության՝ (չհաշված 2011-ի *Citrobacter*-ի անջատման 22 դեպքը)՝ 17 դեպքից, որոնք հայտնաբերվել են 2009-ին, մինչև 15 դեպք, արձանագրված 2014 թ.-ին, ապա ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի շրջանառության անկումը խիստ ակնառու է և կրճատվել է 3,8 անգամ, ինչն արդյունք է ստաֆիլոկոկակիւրների ակտիվ հայտնաբերման և հետևողական սանացիայի իրականացման, հիմնականում «Նարին-Է» հայրենական արտադրության նրբաքսուկի կիրառմամբ, ինչի արդյունավետությունը ապացուցվել է մեր նախկին աշխատանքներում [2]:



Նկար 2. Պայամանական-ախտածին մանրէների անջատման հաճախականությունը ծննդատան արտաքին միջավայրի տարրերից վեցամյա դինամիկայում

Ինչպես նշվեց վերևում, հիվանդանոցի արտաքին միջավայրի սանիտարահիգիենիկ վիճակի ուսումնասիրությունը ենթադրում էր համաճարակաբանական նշանակություն ունեցող տարբեր փոխանցման գործոնների գաղութայնացման ուսումնասիրություն, որոնք միավորվել էին երկու խմբում. առաջին խումբը ներառել է լվացուկներ, վերցված բուժ.անձնակազմի ձեռքերից և արտահագուստից (513 նմուշ), երկրորդը՝ վիրակապարանների, վիրահատարանների և միջամտությունների սենյակների մակերեսներից վերցված նմուշներն էին (9100 նմուշ): Վերլուծելով մանրէաբանական հետազոտություն-

ների արդյունքները, որոնք անցկացվել են առաջին խմբում, հայտնաբերվեց, որ վերցված 513 նմուշից պայմանական-ախտածին մանրէների անջատման առումով դրական էին 14-ը (2,7%), ինչ վերաբերում է երկրորդ խմբին, ապա այստեղ 9100 նմուշից դրական էին 220-ը (2,4%), ինչը 0,3% ավելի քիչ է, քան առաջին խմբի գաղութանացման մակարդակը: Ինչ վերաբերում է յուրաքանչյուր խմբում անջատված միկրոօրգանիզմների տեսակային կազմին, ապա բուժ.անձնակազմի շրջանում ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի անջատումը կազմել է 5 դեպք (35,7%), իսկ գրամբացասական ցուպիկներինը՝ 9 (64,3%), հիվանդանոցի արտաքին միջավայրի տարրերից ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը անջատվել է 128 դեպքում (58,1%), իսկ գրամբացասական ցուպիկները՝ 92 (41,9%): Ինչպես վկայում են ստացված տվյալները բուժ.անձնակազմի ձեռքերից և արտահագուստից անջատված մանրէների տեսակային կազմում գերակշռում են գրամբացասական ցուպիկները (1,5 անգամ), ինչը ևս մեկ անգամ ապացուցում է ձեռքերի և կոնտակտային մեխանիզմի դերը այս խմբի միկրոօրգանիզմների փոխանցման գործում: Բուժ.անձնակազմի ձեռքերի գաղութայնացման մակարդակի նվազեցման նպատակով մեր կողմից ներդրվել է սպիրտային հիմքի վրա պատրաստված մաշկային հականեխիչի անհատական կիրառման տարբերակը՝ յուրաքանչյուր բուժ.աշխատողի գրպանում դրա պարտադիր առկայության ձևով, ինչը ենթադրում է ձեռքերի ախտահանում յուրաքանչյուր միջամտությունից առաջ և հետո:

Այսպիսով, ամփոփելով տիրող իրավիճակը, կարելի է նշել, որ իհարկե, ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի շրջանառության հաճախականության անկումը ներհիվանդանոցային պայմաններում խիստ դրական գործոն է, սակայն միևնույն ժամանակ նկատվում է գրամբացասական ֆլորայի կայուն շրջանառություն, ինչը պահանջում է շարունակական մանրէաբանական մոնիթորինգ, ախտահանիչների նկատմամբ շրջանառող միկրոֆլորայի մշտական վերահսկմամբ:

Поступила 06.04.16

Динамика циркуляции условнопатогенных микроорганизмов в родильном доме с 2009 по 2014 годы

М.М. Тер-Степанян

Цель работы – изучение уровня обсемененности объектов внешней среды роддома условнопатогенными микроорганизмами в шестилетней динамике. За указанный период времени с объектов внешней среды больницы было взято 9613 смывов для бактериологического исследования,

среди них положительные образцы были получены в 234 случаях (2,4%). При этом золотистый стафилококк был высеян в 1,3 раза чаще, чем грамотрицательная флора. При сравнении полученных результатов на протяжении шести лет были получены следующие данные: в 2009 г. положительные образцы составили 7,5%, 2010 г. – 3,1%, в 2011 г. – 3,4%, в 2012 и 2013 гг. положительными были соответственно 1,2% и 1,3% от исследованных смывов, а в 2014 г. – 1,5%. То есть, как показывают данные, из года в год наблюдается стабильное снижение контаминации объектов внешней среды больницы условнопатогенными микроорганизмами, число положительных образцов на протяжении шести лет снизилось в 5 раз.

The dynamics of the circulation of opportunistic pathogens in the maternity home from 2009 to 2014

M.M. Ter-Stepanyan

The purpose of the study was the assessment of the level of contamination of environmental objects of maternity home by opportunistic pathogens in six years dynamics. During this period from environmental objects of the hospital 9613 swabs were taken for bacteriological examination, in which positive samples were obtained in 234 (2.4%) of cases. At the same time, *Staphylococcus aureus* was separated 1.3 times more frequently than gram-negative flora. When comparing the results obtained during six years, we recorded the following data: in 2009 positive samples made 7.5%, in 2010 – 3.1%, in 2011 – 3.4%, in 2012 and 2013 positive smears made respectively 1.2% and 1.3% of the tested swabs, and in 2014 – 1.5%. As the data show, year by year a noticeable constant decrease in contamination level of environmental objects of hospital by opportunistic pathogens is registered, and the reduction of the number of positive samples for six years has made 5 fold.

Գրականություն

1. *Акимкин В.Г.* Концептуальная модель организации эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями в системе социально-гигиенического мониторинга. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2003, 2, с. 11-16.
2. *Амбарцумян А.Дз, Тер-Степанян М.М., Барсегян А.А., Меликян А.Р.* Эпидемиологическая эффективность различных кремов с антибактериальным действием. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 3, с. 100 – 103.
3. *Веткина И.Ф.* Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в системе профилактики внутрибольничных инфекций (ВБИ). ФАРМиндекс Практик. 2005, вып. 7, с. 13-20.

4. *Воробьева В.Н.* Распространение внутрибольничных инфекций в России и роль медсестры в их профилактике. *Медсестра*, 2012, 1, с. 47-53.
5. *Горбунов В. А.* Сравнительная активность некоторых дезинфектантов в отношении клинических штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в стационарах Республики Беларусь. *Военная медицина*, 2010, 3, с. 46-50.
6. *Boyce J.M.* Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J. Hos. Infect.*, 2007; 65 (suppl 2):50–54.
7. *Klevens R.M., Edwards J.R., Richards C.L. et al.* Estimating healthcare associated infections and deaths in U.S. hospitals. 2002, *Pub. Health Rep.*, 2007; 122:160–166.
8. *Otter J.A., Yezli S., French G.L.* The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2011; 32:687–699.
9. *Weber D.J., Rutala W.A., Miller M.B., et al.* Role of hospital surfaces in the transmission of emerging healthcare-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am. J. Infect. Control*, 2010; 38:S25–S33.
10. *Otter J.A., Yezli S., Salkeld J.A.G., French G.L.* Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am. J. Infect. Control*, 2013; 41 (suppl 5):S6–S11.

УДК 612.11

Резистивность сосудистого ложа и регуляция кровообращения

А.С. Абрамян, А.О. Оганнисян

*Международный университет «Мхитар Гош»,
отделение медицины
0065, Ереван, Себастья, 3 / 7*

Ключевые слова: сердце, резистивность, кровообращение, кровяное давление, сосудистая система

Одним из основных механизмов регуляции кровообращения является компенсаторное изменение резистивности сосудистого русла. Очень важный вклад имеет резистивность сосудистого ложа в регуляции кровообращения при изменении объема крови. Это изменение обеспечивает относительное постоянство артериального давления в ответ на функциональные нагрузки. Однако роль резистивных свойств сосудистой системы в регуляции кровообращения в целом окончательно не решена.

В настоящее время задачи такого рода решаются с помощью методов математического моделирования [1, 3-6].

Целью данной работы являлось изучение изменения функциональных показателей системы кровообращения в ответ на изменение объема крови при компенсаторном изменении резистивности сосудистого русла.

Материал и методы

Исследование было проведено на математической модели сердечно-сосудистой системы [6], описывающей взаимосвязь между основными клинически контролируемыми функциональными показателями гемодинамики: артериальным (P_a), венозным (P_v), легочно-артериальным ($P_{ла}$) и легочно-венозным ($P_{лв}$) давлением, кровотоком (q) и объемом циркулирующей крови (ОЦК). Из биофизических отношений этих величин следует, что функциональная нагрузка, приложенная к сердечно-сосудистой системе в виде изменения ОЦК, приводит к направленному изменению функциональных величин (P_a , P_v , $P_{ла}$, $P_{лв}$, q) гемодинамики [2,3].

Изучаемый автономный механизм регуляции кровообращения при комплексном изменении резистивных свойств сосудистой системы

происходит следующим образом. Сигнал изменения артериального давления, зависящего от изменения ОЦК, приводит в гемодинамический центр модели, который в зависимости от рассогласования (P_a) от исходного значения (P_a^0) корректирует величину гемодинамического сопротивления. Это изменение приводит к компенсации изменения артериального давления, вызванного изменением ОЦК, в результате чего восстанавливается исходное значение P_a .

Для проведения детального количественного анализа данного автономного регуляторного механизма проводились исследования математической модели с помощью ЭВМ. Это позволило разработать программу, имеющую ряд преимуществ при количественном анализе и интерпретации результатов исследований.

Результаты и обсуждение

Для оценки роли резистивных свойств в регуляции кровообращения сравнивалась реакция гемодинамики на изменение объема циркулирующей крови при отсутствии регуляции. Такого рода исследования проводились и для выявления вклада насосной функции сердца в регуляцию кровообращения [1].

Таблица 1

Числовые значения основных функциональных показателей гемодинамики для «среднего» человека в исходном состоянии и после изменения ОЦК на 5% от исходного значения при отсутствии регуляции

Показатели	Состояние		
	исходное	после потери 250 мл крови	после переполнения 250 мл крови
P_a , Торр	90	82,5	97,5
P_v , Торр	10	9,1	10,7
$P_{ла}$, Торр	15	13,7	16,2
$P_{лв}$, Торр	10	9,1	10,7
q , мл мин ⁻¹	4800	4410	5190
Δ ОЦК, мл	0	-250	250

Согласно числовым данным и кривым динамических реакций этих величин, при отсутствии регуляции изменения давления и кровотока определяются соответствующими изменениями объема крови [3].

Если в ответ на адекватные изменения объема крови происходит компенсаторное изменение резистивности периферической функции артериального давления, как было изложено выше, исходное значение P_a должно восстановиться. Компенсаторное изменение общего периферического сопротивления (ОПС) при этом можно описать по пропорциональному закону регулирования в виде [2]:

$$\text{ОПС} = \text{ОПС}_0 - K_1 (P_a - P_a^0), \quad (1)$$

где ОПС_0 – общее периферическое сопротивление в исходном состоянии, P_a^0 – артериальное давление в исходном состоянии, K_1 – коэффициент регулирования. Из уравнения (1) следует, что коэффициент регулирования показывает изменение сопротивления, компенсирующее одну единицу артериального давления.

Динамическая реакция, сформированная в ответ на изменение ОЦК и компенсаторное изменение ОПС, представлена на рис. 1.

Приведенные динамические кривые P_a , P_v , $P_{ла}$, $P_{лв}$ и q получены для случая, когда в ответ на 5% изменение ОЦК постоянно P_a обеспечивается 60% увеличением ОПС в ответ на кровопотерю и 20% снижением ОПС в ответ на гиперволемическую реакцию. Что касается остальных функциональных величин, то P_v , $P_{ла}$, $P_{лв}$ и q дают ответ на кровопотерю и возрастают с перевосполнением.

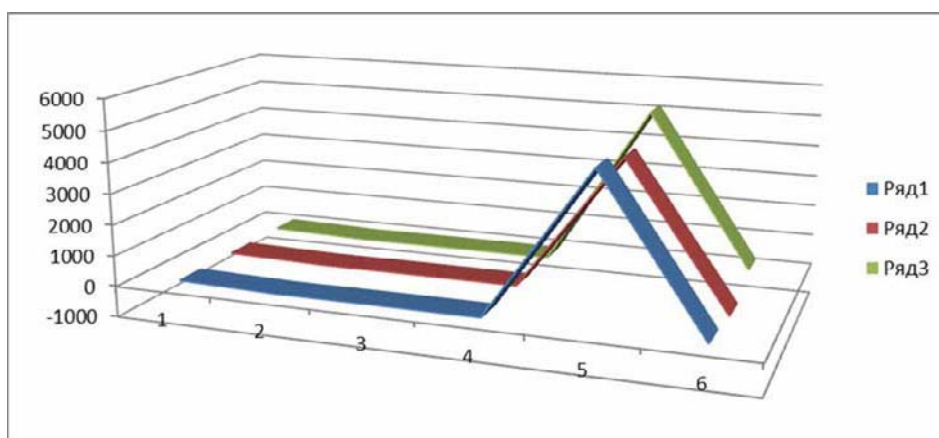


Рис. 1. Реакция кровотока (q), артериального (P_a), венозного (P_v), легочно-артериального ($P_{ла}$) и легочно-венозного ($P_{лв}$) давления на кровопотерю, $q = -5 \text{ мл, сек}^{-1}$ и крововосполнение со скоростью $q = 5 \text{ мл сек}^{-1}$ и компенсаторное изменение общего периферического сопротивления.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Приведенные результаты показывают, что при достижении гомеостаза артериального давления (в ответ на компенсаторный сдвиг сопротивления резистивных сосудов) остальные функциональные величины гемодинамики (P_v , $P_{ла}$, $P_{лв}$ и q), как и при отсутствии регуляции, од-

нонаправленно изменяются. Более того, компенсаторный сдвиг резистивности периферического ложа приводит к реакции этих величин, синхронной с изменением ОЦК. Обращает на себя внимание тот факт, что в результате компенсаторного изменения ОПС чувствительность кровотока и давления легочного круга кровообращения к изменению ОЦК повышается. Это обстоятельство заставляет задуматься также над вопросом, как влияет изменение резистивности легочного сосудистого ложа на показатели гемодинамики и какова роль легочного сопротивления в регуляции кровообращения.

Изменение ОЦК, кроме изменения ОПС, приводит также к сдвигам общего легочного сопротивления (ОЛС) [1,4]. Компенсаторное изменение ОЛС можно описать в виде:

$$\text{ОЛС} = \text{ОЛС}_0 + K_2(Pa - Pa^0), \quad (2)$$

где ОЛС_0 – общее легочное сопротивление в исходном состоянии, K_2 – коэффициент регулирования ОЛС. Уравнение регулирования (2) было учтено в математической модели [1], в результате исследования которой был изучен автономный механизм регуляции кровообращения при компенсаторном изменении ОЛС.

На рис. 2 приводится реакция системы кровообращения на увеличение ОЦК на 5% от исходного значения на фоне компенсаторного изменения ОЛС.

Таблица 2

Числовые значения функциональных показателей гемодинамики на фоне изменения ОЦК и компенсаторного сдвига ОПС

Показатели	Состояние		
	исходное	после потери 250 мл крови	после переноса 250 мл крови
Pa, Торр	90	89,8	90,02
Pв, Торр	10	6,9	12,9
Рла, Торр	15	10,4	19,3
Рлв, Торр	10	6,7	13
q, мл мин ⁻¹	4800	31,0	6060
Δ ОЦК, мл	0	-250	250
ОПС, Торр мл ⁻¹ сек	1	1,6	0,7

В этом случае в ответ на увеличение ОЦК на 250 мл ОЛС возрастает от 0,06 до 1,25 Торр мл⁻¹сек. В результате этих изменений одновременно с

обеспечением гомеостаза артериального давления кровотока, венозное и легочно-венозное давление также приходят к исходным значениям, легочно-артериальное давление резко возрастает (от 15 до 74 Торр).

Иная картина получается при исследовании реакции системы кровообращения на гиповолемическую реакцию и компенсаторное изменение ОЛС. В этом случае даже при незначительной кровопотере, не превышающей $2 \div 3 \%$ ОЦК, функциональные величины гемодинамики резко падают – ниже физиологически (и патофизиологически) допустимых пределов. Следовательно, компенсаторное изменение резистивности легочного сосудистого ложа не может быть принято как автономный механизм регуляции кровообращения при изменении ОЦК.

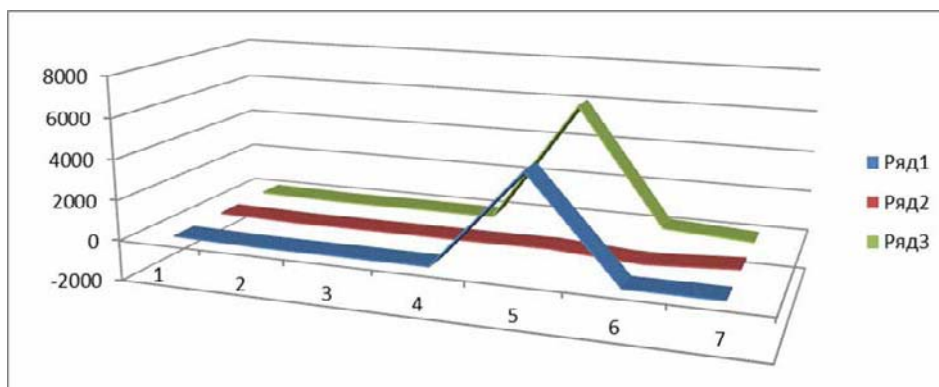


Рис. 2. Реакция кровотока (q), артериального (P_a), венозного (P_v), легочно-артериального ($P_{ла}$), легочно-венозного ($P_{лв}$) давления на крововосполнение со скоростью $q=5 \text{ мл сек}^{-1}$ и компенсаторное изменение общего легочного сопротивления

На основании данных, полученных при перевосполнении, можно лишь предположить, что при развитии гиперволемии чувствительность резистивности легочно-сосудистого ложа к изменению ОЦК чревато развитием резко выраженной легочно-артериальной гипертензии.

Анализ сердечно-сосудистой системы с помощью математической модели позволяет выделить из целостного регуляторного процесса системы кровообращения вклад резистивности сосудистого ложа. Компенсаторный сдвиг резистивности сосудистого русла, сосредоточенный в основном в периферическом ложе, может обеспечить лишь гомеостатическую функцию артериального давления. Для таких показателей гемодинамики, как кровоток, венозное, легочно-артериальное и легочно-венозное давление, изменения, вызванные волемическими сдвигами, не могут корректироваться со стороны резистивных сосудов.

Поступила 15.10.15

Անոթային տեղամասի դիմադրողականությունը և արյան շրջանառության կարգավորումը

Ա.Ս.Աբրահամյան, Հ.Հ. Հովհաննիսյան

Ծայրամասային տեղամասի դիմադրողականության կոմպենսատոր փոփոխությունը, ապահովելով զարկերակային ճնշման կայունությունը, ի վիճակի չէ շտկելու արյան հոսքի փոփոխումը երակային, թոք - զարկերակային և թոք-երակային ճնշումը՝ առաջացած արյան ծավալի փոփոխման հետևանքով:

The resistivity of the vascular bed and regulation of the blood circulation

A.S. Abramyan, H.H. Hovhannisyan

It is shown that the compensatory change of the resistivity of the peripheral bed, ensuring constancy of the arterial pressure, fails to compensate the change of the blood flow, venous, pulmonary-arterial and pulmonary-venous pressure caused in response to the change of the blood volume.

Литература

1. *Абрамян А.С.* Вклад резистивности сосудистого ложа в регуляцию кровообращения при изменении объема крови. Кровообращение, 1980, т. XIII, 6, с.9-14.
2. *Абрамян А.С.* Системная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы (Методические рекомендации). Ереван, 1989.
3. *Абрамян А.С. Варданян С.Л.* Оценка эффективности насосной функции сердца. Мед. наука Армении НАН РА, 2010, т. L, 3, с. 102-107.
4. *Бураковский В.И., Лищук В.А., Соколов М.В.* Вестник АМН СССР, 1976, 10, 78.
5. *Лищук В. А.* Математическая теория кровообращения. М., 1991.
6. *Sagawa K.* Comparative models of overall circulatory mechanics in J.H.U. Brown and J.F.Dichson III (Eds.). Advances in Biomedical Eng. New York, Academic Press, 1973, vol.3, p.1-95.

Клиническая медицина

УДК 615.454.1/546-123

Применение препарата “Арменикум” (паста) при лечении больных с инфицированными ранами и раневыми поверхностями

**Т.Г.Оганян, А.М.Галстян, А.З.Алексян, В.Т.Оганян,
А.В.Епремян, А.Т.Симонян, В.А.Саргсян**

*ЗАО "Арменикум"
0084, Ереван, ул. Г.Шерами, 2
Национальный центр онкологии им.В.А.Фанарджяна МЗ РА
0052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: комплексы йода, наружное применение, инфицированные раны, препарат “Арменикум” (паста)

Лечение ран, являясь одним из кардинальных вопросов теории и практики хирургии, относится к числу наиболее древних, но не стареющих проблем медицины. Огромный клинический опыт, накопленный хирургией при лечении инфицированных ран, свидетельствует, что даже самые эффективные вначале препараты в процессе их применения снижают свою активность и начинают вызывать неожиданные побочные эффекты. Так произошло с широким применением антибиотиков при лечении гнойной хирургической инфекции – уже к 60-70-м годам XX столетия стали возникать сложные проблемы [28]. Воздействие этих лекарственных средств на патогенную микрофлору обусловило изменение как этиологической структуры гнойной хирургической инфекции, так и биологических свойств микробной клетки с появлением антибиотикорезистентных штаммов. Следствием этих изменений явилось прогрессирующее снижение эффективности антибиотикотерапии на фоне растущей аллергизации населения[11].

Важными причинами, осложняющими ситуацию в современной гнойной хирургии, следует считать отмечаемые в последние годы неблагоприятные изменения иммунобиологической реактивности организма под действием повреждающих факторов как технического прогресса (загрязнение окружающей среды, «химизация» образа жизни, ионизирующее облучение и др.), так и чисто медицинского характера (гемотрансфузии, введение вакцин и сывороток, применение антибиотиков, стероидных гор-

монов и т.д.). Указанные причины определяют наблюдаемое повсеместно увеличение числа больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и послеоперационными гнойными осложнениями, а также ухудшение результатов их лечения [11, 30].

Длительное течение инфекционного процесса приводит к ослаблению иммунитета больных, что, в свою очередь, приводит к вялому очищению и грануляции ран [22, 26-28].

При организации лечения больных с инфицированными ранами и раневыми поверхностями наряду с общим лечением, как правило, проводится также местное активное лечение. Сравнительно недавно было доказано, что применение комплексов йода с различными веществами позволяет использовать его для длительного наружного применения [11, 15, 17]. При этом было отмечено уменьшение токсичности и побочных эффектов йода, сопровождающихся повышением выраженности его местного антибактериального эффекта [10, 16, 29, 31].

В последние годы большую популярность во всем мире завоевал препарат *Hyiodine*, который производится фирмой “Contipro S. Dolni Dobrouc” (Чешская республика) и представляет собой комплекс натриевой соли гиалуроновой кислоты, йодида калия и йода. В течение 2005-2009 гг. многочисленными исследованиями было доказано, что применение препарата значительно улучшает процессы заживления инфицированных ран, ускоряет процессы их гранулирования и эпителизации [10, 31-35]. В настоящее время препарат *Hyiodine* рекомендован для использования в странах Европейского союза [10, 33].

Препарат “Арменикум”(паста), созданный в ЗАО “Арменикум+”, содержит в качестве активного ингредиента сухой концентрат препарата “Арменикум” и является препаратом, аналогичным по фармакологическим свойствам *Hyiodine* [5, 6, 10]. Препарат “Арменикум”(паста) для наружного применения содержит комплекс йода с декстринами и, согласно доклиническим испытаниям, ускоряет процессы заживления инфицированных ран. Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов “Арменикум” (паста) и *Hyiodine* на основе анализа экспериментальных и литературных данных показал, что использование препарата “Арменикум”(паста) в условиях клиники или полевых условиях может быть столь же эффективно, как и применение препарата *Hyiodine* [10].

Доклиническое исследование острой токсичности и местного раздражающего действия на кожу и на глаз препарата “Арменикум” (паста) при однократном и многократном применении проводилось на 72 белых беспородных мышах, 140 крысах линии Wistar и 36 белых кроликах разводки питомника “Международного медико-биологического учебного центра” НАН РА [7]. Исследования осуществлены в соответствии с методическими рекомендациями FDA, EPA, EMEA и РФ.

Установлено, что препараты “Арменикум” (гель) и “Арменикум”

(паста) в различных дозах, при однократных аппликациях не приводят к гибели мышей и крыс, не оказывают общетоксического действия, не влияют на массу тела животных и не вызывают выраженных патологических изменений внутренних органов. Максимально переносимые дозы препаратов “Арменикум” (гель) и “Арменикум” (паста) для мышей и крыс превышают соответственно 20 и 5 г/кг. Однократные и повторные аппликации геля и пасты в максимально возможных количествах не сопровождаются раздражающим действием на кожу крыс и кроликов, однако отмечается умеренное раздражающее действие на глаз кроликов [7].

В Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности местного применения препаратов “Арменикум” (паста), “Арменикум” (гель) и мази “Бетадин” 10% при ожоговом повреждении, в ранних стадиях раневого процесса у экспериментальных животных [24].

Результаты проведенных исследований показали, что препараты исследуемой группы “Арменикум” (паста) и “Арменикум” (гель) значительно лучше действуют на стафилококковую флору, чем бетадин. Препараты “Арменикум” (паста) и “Арменикум” (гель) значительно лучше влияют на все этапы раневого процесса, чем контрольный препарат и в то же время являются не токсичными, снижают уровень общей интоксикации, благоприятно воздействуют на уровень деформируемости эритроцитов, что имеет благотворное влияние на течение ожоговой болезни [24].

Исследование фармакокинетики йодид аниона после применения препарата “Арменикум” (паста) проводилось на 84 белых крысах линии Wistar, полученных из питомника Института тонкой органической химии НАН РА. У животных вызывались ожоги III степени на 10-12% поверхности тела в области спины, наложением на кожу медной пластинки площадью 6см², присоединенной к термопаяльнику. Экспозиция продолжалась 10-15 сек, за это время температура под кожей достигала 50-60⁰С. Через 5-7 мин после нанесения ожога на раневую поверхность наносили препарат “Арменикум” (паста), который полностью покрывал рану [3, 19].

Фармакокинетика йодид аниона у животных с ожогами III степени после нанесения препарата характеризуется медленным всасыванием в системный кровоток. Максимальная концентрация йодид аниона в сыворотке составляет 20,68±7,00 мкг/мл и достигается в интервале 6-8 часов. Установлено, что йодид анион у животных с ожогами вследствие его медленного всасывания в кровь медленно элиминирует из организма с относительно низкой скоростью. Период полувыведения йодид аниона составляет 10,21±1,931 час, а среднее время удержания в организме 17,9 ± 3,1 час [3,19].

Результаты бактериологического исследования показали, что препарат “Арменикум” (паста) в разведении 1000мкг/мл оказывает полное фунгистическое и фунгицидное действие на *Candida albicans*, *Sporothrix*

schenkii и *Histoplasma capsulatum*, а по отношению к грибкам *Nocardia* проявляет только фунгистическое действие в разведении 100мкг/мл. Выраженный антибактериальный эффект препарата “Арменикум” (паста) был зарегистрирован по отношению ко всем видам микрофлоры, характерной для ожоговой и инфицированной раны, а по отношению к *Staphylococcus aureus* препарат проявлял наиболее высокую эффективность [10].

Кроме того, важным положительным результатом следует считать меньший процент комбинированной флоры, высеваемой из раны, в экспериментальных группах, получавших препарат “Арменикум” (паста) по сравнению с контрольной группой [10].

Целостный состав препарата “Арменикум” (паста) обеспечивает сохранение комплекса йод-декстрин на поверхности раны длительное время, тем самым способствуя проявлению его потенциальной антибактериальной активности при лечении инфицированных ран и ожогов [10].

Суммируя вышеизложенное, можно констатировать факт многостороннего изучения препарата “Арменикум” (паста) в эксперименте на доклиническом этапе. Исследования производились на различных видах лабораторных животных (мышах, крысах, кроликах). Результаты доклинических исследований демонстрируют выраженное антибактериальное, противогрибковое и противовоспалительное действие. Препарат “Арменикум” (паста) улучшает кровообращение и регенерацию, повышает местный иммунитет, оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие как на грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе на микробы, устойчивые к действию антибиотиков. Препарат имеет низкую токсичность и практическое отсутствие кумуляции в организме [3,7,10,19,24,26,27].

Целью настоящего исследования являлась оценка безопасности, переносимости и клинического эффекта препарата “Арменикум” (паста) у больных с инфицированными ранами и раневыми поверхностями.

Материал и методы

В исследование были включены 70 пациентов с различными вялотекущими и медленно гранулирующими, незаживающими инфицированными ранами и раневыми поверхностями, которые находились на стационарном или амбулаторном лечении в НЦ онкологии им. В.А.Фанарджяна МЗ РА.

Участники клинического исследования были в возрасте от 21 до 79 лет. Из них мужчин – 13 (18.57%), женщин – 57 (81.43%). Распределение пациентов исследования по полу, возрасту, а также по площади и глубине раневых поверхностей представлено в табл.1. Участники исследования были разбиты на 2 группы рандомизированным образом. Исследование для каждого участника длилось до полного заживления раны.

Пациенты первой группы (50 больных) один или два раза в день, в зависимости от состояния раны и общего состояния, получали аппликации раневой поверхности препаратом "Арменикум" (паста).

Пациенты второй (контрольной) группы (20 больных) один или два раза в день получали лечение с помощью ежедневной местной общепринятой терапии (МОТ). В качестве МОТ использовались мази "Левомеколь" или "Вишневского". Участники исследования обеих групп помимо той или иной наружной терапии получали, по показаниям, парентерально лечение антибиотиками, которые выбирались с учетом чувствительности микроорганизмов из инфицированной раны. Допускалось симптоматическое или этиотропное лечение сопутствующих болезней.

Таблица 1

Основные исходные показатели участников исследования

Показатели	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
Число пациентов	70	100	13	18,57	57	81,43
Средний возраст	57,57 ± 1,37		62,77 ± 2,90		56,39 ± 1,51	
Распределение пациентов по возрасту:						
Моложе 30 лет	2	2,86	0	0	2	3,51
31-40 лет	4	5,71	0	0	4	7,02
41-50 лет	8	11,43	1	7,69	7	12,28
51-60 лет	23	32,86	3	23,08	20	35,09
61-70 лет	25	35,71	5	38,46	20	35,09
Старше 70 лет	8	11,43	4	30,77	4	7,02
Площадь раны(кв.см)	17,97 ± 3,12		5,16 ± 1,13		20,89 ± 3,73	
Глубина раны(см)	1,41 ± 0,324		1,14 ± 0,35		1,51 ± 0,43	

В качестве основных показателей эффективности лечения препаратом "Арменикум" (паста) выбраны время до полного заживления инфицированной раны и время до начала макроскопического определения грануляции и эпителизации в инфицированной ране. В качестве дополнительного показателя эффективности рассматривалось время до прекращения роста бактериальной флоры в инфицированной ране [27].

Оценка безопасности производилась в течение всего периода наблюдения [27].

Математико-статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Windows XP, Microsoft Excel, пакета STATISTICA 6.0 [22,27]. Проводилось двустороннее тестирование статистических гипотез при уровнях значимости 0,05 ; 0,01 и 0,001.

Априорный анализ для проверки нормальности распределения показателей эффективности лечения инфицированных ран проводился с использованием критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При этом как у больных в первой, так и во второй группах наблюдалось существенное отклонение от гауссовского распределения для всех трех показателей эффективности. В нескольких случаях имело место нарушение условия однородности дисперсий выбранных показателей. Следовательно, оценка эффективности лечения инфицированных ран с помощью наиболее часто применяемых параметрических статистических методов могла привести к ошибкам и ложным выводам [4,12-14,22].

С учетом вышесказанного в дальнейшем, для исключения ошибок, нами использовался непараметрический метод – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни, который является достаточно эффективным (асимптотическая относительная эффективность (АОЭ) по Питмэну относительно критериев, оптимальных при условиях нормальности, равна 0,955 [14]) и в то же время более универсальным по сравнению с традиционными методами [13,14].

Результаты и обсуждение

В табл. 2 приведены основные статистические характеристики, полученные при двух разных способах лечения инфицированных ран – препаратом “Арменикум” (паста) и с помощью МОТ.

В общей группе пациентов для каждого из трех критериев эффективности прослеживается преимущество лечения инфицированных ран препаратом “Арменикум” (паста). При лечении препаратом “Арменикум” (паста) по каждому критерию эффективности лечения (ВГЭ, ВПЗ и ВПБФ) наблюдаются более низкие значения средних и медиан, по сравнению с пациентами из группы МОТ, что говорит о сокращении сроков лечения до прекращения роста бактериальной флоры в инфицированной ране и более быстром наступлении грануляции, эпителизации и заживлении инфицированной раны (рис.1).

При статистическом анализе помимо общей группы пациентов с инфицированными ранами и раневыми поверхностями рассматривались и другие группы, которые формировались по полу или возрасту.

Таблица 2

*Результаты статистического анализа по оценке эффективности лечения
участников клинического исследования*

Группа	Критерий эффектив- ности	Способ лечения	Число паци- ентов	Среднее (дней)	Медиана (дней)	S (дней)	R _Q (дней)	U	Z
Общая группа	ВГЭ	ARM	38	17,95	14,00	10,42	7,00	221,00	2,73**
		MOT	20	21,70	21,00	3,87	0,00		
	ВПЗ	ARM	50	32,66	28,00	17,25	16,00	214,50	3,79***
		MOT	20	46,35	51,00	8,88	14,00		
	ВПБФ	ARM	44	17,16	14,00	6,35	7,00	296,00	2,36*
		MOT	20	20,15	21,00	6,65	7,00		
Мужчины	ВГЭ	ARM	8	23,25	21,00	14,19	15,00	17,50	0,42
		MOT	5	21,00	21,00	0,00	0,00		
	ВПЗ	ARM	8	37,25	28,00	15,54	16,00	9,50	1,62
		MOT	5	45,40	51,00	7,67	14,00		
	ВПБФ	ARM	8	17,50	17,50	3,74	7,00	8,00	2,04*
		MOT	5	24,20	21,00	7,16	0,00		
Женщины	ВГЭ	ARM	30	16,53	14,00	8,96	14,00	114,50	2,77**
		MOT	15	21,93	21,00	4,48	7,00		
	ВПЗ	ARM	42	31,79	28,00	17,59	16,00	132,00	3,38**
		MOT	15	46,67	51,00	9,47	14,00		
	ВПБФ	ARM	36	17,08	14,00	6,84	7,00	204,50	1,58
		MOT	15	18,80	21,00	6,13	7,00		
Возраст 21- 60 лет	ВГЭ	ARM	21	18,29	14,00	11,57	7,00	57,50	1,75
		MOT	9	21,00	21,00	3,50	0,00		
	ВПЗ	ARM	28	30,00	28,00	17,19	23,00	50,00	2,74**
		MOT	9	44,78	51,00	7,38	14,00		
	ВПБФ	ARM	24	15,83	14,00	5,09	0,00	57,00	2,57**
		MOT	9	18,67	21,00	3,50	7,00		
Возраст 61-79 лет	ВГЭ	ARM	17	17,53	14,00	9,14	7,00	51,50	2,10*
		MOT	11	22,27	21,00	4,22	7,00		
	ВПЗ	ARM	22	36,05	32,50	17,11	9,00	57,50	2,49*
		MOT	11	47,64	51,00	10,10	14,00		
	ВПБФ	ARM	20	18,75	17,50	7,43	7,00	90,00	0,83
		MOT	11	21,36	21,00	8,41	7,00		

Примечание. ARM – лечение препаратом “Арменикум” (паста); MOT – местная общепринятая терапия; ВГЭ – время до начала макроскопического определения грануляции и эпителизации в инфицированной ране; ВПЗ – время до полного заживления инфицированной раны; ВПБФ – время до прекращения роста бактериальной флоры в инфицированной ране; S – среднее квадратическое отклонение; R_Q – междуквартильный размах; U, Z – расчетные значения статистик при применении критерия Уилкоксона-Манна-Уитни; * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

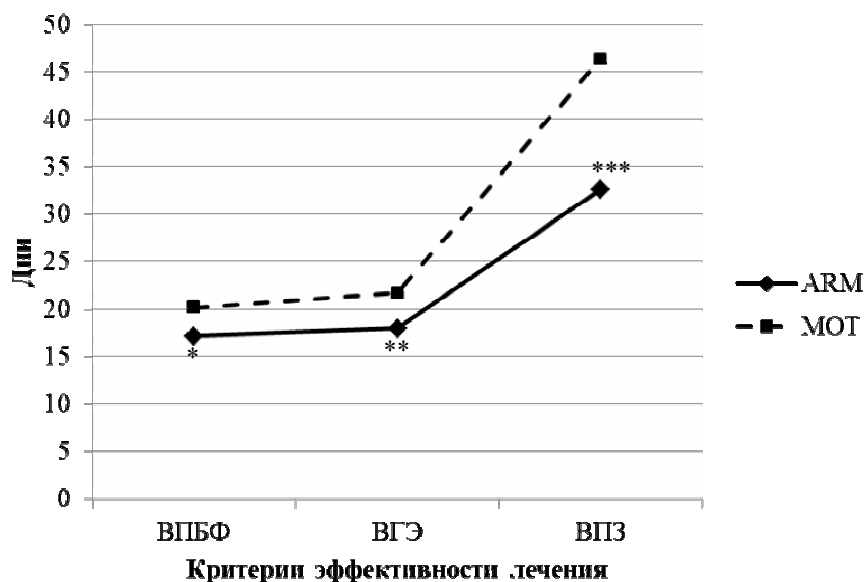


Рис.1. Оценка эффективности лечения участников клинического исследования в общей группе

Из приведенных в табл. 2 значений для каждой из 5 рассматриваемых групп только в одной подгруппе – в группе мужчин (критерий эффективности лечения ВГЭ) значение среднего времени заживления раны при местной общепринятой терапии оказалось меньше, чем при лечении препаратом “Арменикум” (паста). Однако этот результат оказался статистически недостоверным.

Если рассмотреть группу женщин, то здесь статистически достоверное преимущество препарата “Арменикум” (паста) с $p < 0,01$ наблюдается для показателей эффективности лечения ВГЭ и ВПЗ. При лечении препаратом “Арменикум” (паста) в группах участников исследования 21-60 лет и 61-79 лет также выявлено достоверное улучшение процесса заживления инфицированных ран. Меньше всего статистически достоверных зависимостей выявилось в группе мужчин, которая по сравнению с другими группами содержала наименьшее число участников исследования.

При лечении инфицированных ран статистически достоверное преимущество препарата “Арменикум” (паста) выявлено в 10 подгруппах. В остальных 5 подгруппах статистически достоверные результаты не были обнаружены.

Особенностью микрофлоры гнойной раны в настоящее время является то, что вегетирующие в ней возбудители довольно часто выделяют-

ся в виде микробных ассоциаций. Заболевания, вызванные смешанной флорой, характеризуются выраженной тяжестью клинических проявлений и наиболее часто регистрируются у больных со сниженной резистентностью, в частности после хирургических операций. По данным литературы, от хирургических больных с гнойными осложнениями наиболее часто выделяются стафилококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, другие энтеробактерии [11].

При проведении бактериологического анализа инфицированной раны у участников в ходе клинического исследования микробных ассоциаций выявлено не было. Бактериологический анализ инфицированной раны у пациентов, проведенный до начала лечения, позволил выделить следующие микроорганизмы:

1. *E.coli* – у 7 больных.
2. *Staph.hemolyticus* – у 3 больных.
3. *Staph. epidermicus* – у 21 больного.
4. *Staph.aureus* – у 24 больных.
5. *Staph.saprothiticus* – у 6 больных.
6. *Streptococcus* – у 2 больных.
7. *Pseudomonas aeruginosa* – у 1 больного.

По результатам бактериологических тестов видно, что у 54 участников исследования выделялись стафилококки. Это обстоятельство позволило провести сравнение используемых в клиническом исследовании наружных методов лечения инфицированных ран при стафилококковой инфекции. При рассмотрении всех больных с стафилококковой инфекцией (54 больных) преимущество препарата “Арменикум” (паста) было выявлено в 6 подгруппах (по критериям эффективности ВГЭ и ВПЗ) (табл.3, рис.2). В остальных подгруппах статистически достоверные результаты не были выявлены.

При рассмотрении больных только с инфекцией *Staph.aureus* (24 больных) преимущество наружного применения препарата “Арменикум” (паста) выявлено в двух подгруппах, а у больных только с инфекцией *Staph. epidermicus* (21 больной) преимущество какого-либо метода лечения выявлено не было (табл.4, рис.3).

Отдельно по другим видам микроорганизмов сравнения не могли быть проведены из-за малого числа пациентов в соответствующих подгруппах.

Таблица 3

Результаты статистического анализа по оценке эффективности лечения участников клинического исследования при стафилококковой инфекции

<i>Staph.hemolyticus, Staph.epidermicus, Staph.aureus, Staph.saprophiticus</i>									
Группа	Критерий эффективности	Способ лечения	Число пациентов	Среднее (дней)	Медиана (дней)	S (дней)	R ₀ (дней)	U	Z
Общая группа	ВГЭ	ARM	29	17,90	14,00	9,65	7,00	152,00	2,25*
		MOT	17	21,82	21,00	4,20	0,00		
	ВПЗ	ARM	37	33,84	28,00	17,78	16,00	146,50	3,20**
		MOT	17	45,53	51,00	9,42	14,00		
	ВПБФ	ARM	37	16,32	14,00	4,91	7,00	219,00	2,06
		MOT	17	19,06	21,00	5,78	7,00		
Мужчины	ВГЭ	ARM	7	19,29	21,00	9,39	7,00	7,50	0,77
		MOT	3	21,00	21,00	0,00	0,00		
	ВПЗ	ARM	7	35,29	28,00	15,67	9,00	4,00	1,60
		MOT	3	41,67	37,00	8,08	14,00		
	ВПБФ	ARM	7	18,00	21,00	3,74	7,00	6,00	1,29
		MOT	3	21,00	21,00	0,00	0,00		
Женщины	ВГЭ	ARM	22	17,45	14,00	9,90	14,00	91,00	2,12*
		MOT	14	22,00	21,00	4,64	7,00		
	ВПЗ	ARM	30	33,50	28,00	18,47	16,00	100,50	2,81**
		MOT	14	46,36	51,00	9,75	14,00		
	ВПБФ	ARM	30	15,93	14,00	5,12	0,00	150,50	1,80
		MOT	14	18,64	17,50	6,33	7,00		
Возраст 21 - 60 лет	ВГЭ	ARM	16	18,19	14,00	9,37	7,00	42,50	1,39
		MOT	8	21,00	21,00	3,74	0,00		
	ВПЗ	ARM	21	31,81	28,00	17,46	16,00	38,00	2,88*
		MOT	8	44,00	44,00	14,00	7,48		
	ВПБФ	ARM	21	16,10	14,00	5,40	0,00	50,00	2,06
		MOT	8	18,38	21,00	3,62	7,00		
Возраст 61 - 79 лет	ВГЭ	ARM	13	17,54	14,00	10,36	14,00	33,50	1,74
		MOT	9	22,56	21,00	4,67	7,00		
	ВПЗ	ARM	16	36,50	32,50	18,40	9,00	35,50	2,13*
		MOT	9	46,89	51,00	11,14	14,00		
	ВПБФ	ARM	16	16,63	14,00	4,33	7,00	58,00	0,79
		MOT	9	19,67	21,00	7,38	7,00		

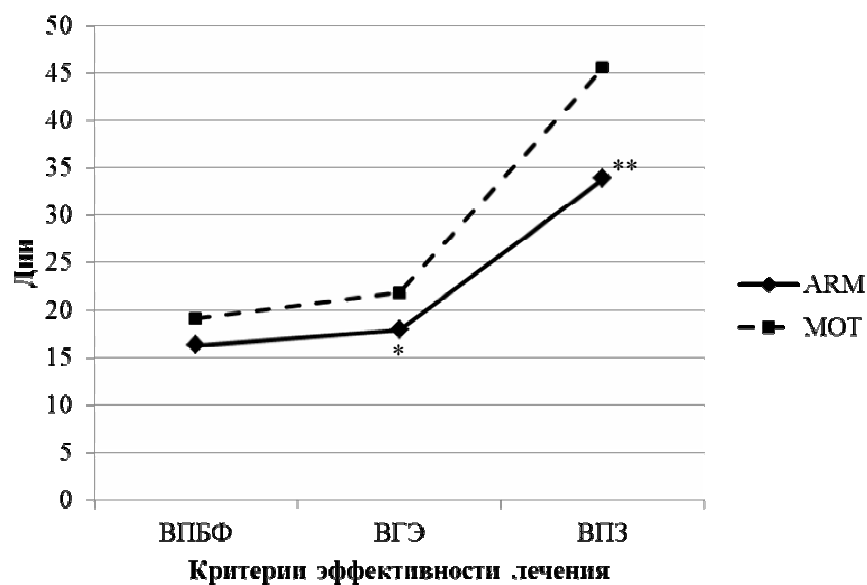


Рис. 2. Оценка эффективности лечения участников клинического исследования в общей группе при стафилококковой инфекции

Таблица 4

Результаты статистического анализа по оценке эффективности лечения участников клинического исследования при стафилококковой инфекции (*Staph.aureus* и *Staph.epidermicus*)

Staph.aureus									
Группа	Критерий эффективности	Способ лечения	Число пациентов	Среднее (дней)	Медиана (дней)	S (дней)	R _Q (дней)	U	Z
Общая группа	ВГЭ	ARM	18	17,33	14,00	9,53	14,00	24,00	2,06*
		MOT	6	24,50	24,50	3,83	7,00		
	ВПЗ	ARM	18	34,00	28,00	16,83	9,00	20,50	2,30*
		MOT	6	48,67	51,00	5,72	0,00		
	ВПБФ	ARM	18	18,00	14,00	5,86	7,00	31,50	1,67
		MOT	6	22,50	21,00	7,64	0,00		
Staph.epidermicus									
Группа	Критерий эффективности	Способ лечения	Число пациентов	Среднее □ (дней)	Медиана (дней)	S (дней)	R _Q (дней)	U	Z
Общая группа	ВГЭ	ARM	9	18,33	14,00	11,38	7,00	14,50	1,11
		MOT	5	21,00	21,00	4,95	0,00		
	ВПЗ	ARM	16	33,00	28,00	17,91	16,00	20,00	1,69
		MOT	5	42,60	37,00	7,67	14,00		
	ВПБФ	ARM	16	14,88	14,00	3,50	0,00	22,50	1,75
		MOT	5	18,20	21,00	3,83	7,00		

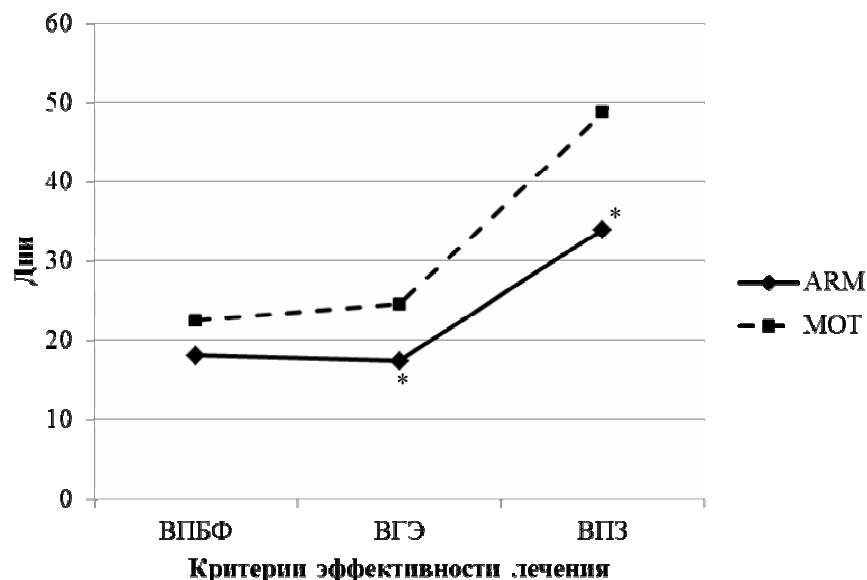


Рис. 3. Оценка эффективности лечения участников клинического исследования в общей группе при стафилококковой инфекции (только *Staph.aureus*)

В течение клинического исследования у некоторых пациентов, как в первой группе, получавших лечение препаратом “Арменикум” (паста), так и во второй – получавших лечение MOT, наблюдались отклонения от нормы показателей общего и биохимического анализа крови (повышение СОЭ, снижение показателей альбумина и эритроцитов). Еще до начала лечения инфицированной раны у четырех участников клинического исследования в анализе мочи был выявлен белок.

Все перечисленные отклонения от нормы лабораторных показателей крови и мочи наблюдались еще до начала лечения препаратом “Арменикум” (паста) или MOT. Поэтому можно считать, что отклонения в лабораторных показателях крови у участников КИ были связаны с основной (онкологической) патологией, а также могли явиться следствием полученного ранее лучевого или лекарственного (химиотерапевтического) патогенетического лечения[22].

Все пациенты лечение препаратом “Арменикум” (паста) перенесли хорошо. В ходе испытания у участников клинического исследования не было зафиксировано ни одного случая местной или общей побочной реакции или осложнения. При оценке безопасности препарата “Арменикум” (паста) проведенный статистический анализ не обнаружил статистически достоверных отклонений в лабораторных показателях крови и мочи между пациентами первой и второй (контрольной) группы.

О безопасности различных лекарственных форм препарата “Арменикум” позволяет судить и то обстоятельство, что ранее проведенные клинические испытания препаратов “Арменикум” (концентрат) и “Арменикум” (капсулы) доказали безопасность их применения [1, 2, 8, 9, 18, 20-23, 25].

Таким образом, полученные в клиническом исследовании результаты позволяют считать, что препарат “Арменикум” (паста) показан пациентам с инфицированными ранами и раневыми поверхностями для наружного применения. По сравнению с местной общепринятой терапией препарат “Арменикум” (паста) в большинстве случаев ускоряет процесс заживления ран. Применение препарата “Арменикум” (паста) ускоряет процесс наступления грануляции, эпителизации и заживления инфицированной раны при стафилококковой инфекции (в том числе при наличии только *Staph.aureus*).

Наружное лечение инфицированных ран препаратом “Арменикум” (паста) не вызывает побочных явлений и реакций и является безвредным и безопасным для пациентов.

Поступила 05.04.16

«Արմենիկում» (մածուկ) դեղամիջոցի կիրառումը վարակային վերքերով և վերքային մակերևույթներով հիվանդների բուժման ժամանակ

S.Գ. Օհանյան, Ա.Մ. Գալստյան, Ա.Զ. Ալեքսանյան, Վ.Տ. Օհանյան, Ա.Վ. Եփրեմյան, Ա.Տ. Միմոնյան, Վ.Ա. Սարգսյան

Կլինիկական փորձարկման մեջ ընդգրկվել են վարակային վերքերով և վերքային մակերևույթներով 70 հիվանդ: Ընդհանուր բուժման հետ մեկտեղ հիվանդները ստացել են տեղային բուժում: Արտաքին օգտագործման համար կիրառվել է «Արմենիկում» (մածուկ) կամ տեղային հանրընդունված թերապիա: «Արմենիկում» (մածուկ) դեղամիջոցի կիրառումը շատ դեպքերում արագացրել է վերքի լավացման պրոցեսը:

The use of the drug «Armenicum» (paste) in the treatment of patients with infected wounds and wound surfaces

T.G.Oganyan, A.M.Galstyan, A.Z.Aleksanyan, V.T. Oganyan, A.V.Epremyan, A.T.Simonyan, V.A.Sargsyan

The clinical trial included 70 patients with infected wounds and wound surfaces. Along with the general treatment, the patients were also

receiving local treatment. For external use we applied only the drug «Armenikum» (paste) or local conventional therapy. The use of the drug «Armenikum» (paste) in most cases accelerated the wound healing process.

Литература

1. Арменикум. Экспериментальные исследования. Выпуск 1. "Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2000.
2. Арменикум. Экспериментальные и клинические исследования. Выпуск 2. "Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2001.
3. Абрамян А.Г., Мурадян Р.Е., Казарян А.В., Оганесян А.С. Фармакокинетика препарата Арменикум паста у крыс. Вестник МАНЭБ, 2010, т. 15, вып. 1, с. 123-127.
4. Бацинский С.Е. Статистика умеет много гитик. Международный журнал медицинской практики, 1998, 4, с. 12-25.
5. Габриелян Э.С., Мхитарян Л.М. Аналоги и прототипы Арменикума. Арменикум. Экспериментальные и клинические исследования. Выпуск 2. "Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2001, с. 7-32.
6. Ильин А.И. Препарат "Арменикум" как новое лекарство с противовирусными и антимикробными свойствами. Арменикум. Экспериментальные исследования. Выпуск 1. "Гитутюн" НАН РА, Ереван, 2000, с. 7-16.
7. Исследование острой токсичности и местного раздражающего действия препаратов «Арменикум - гель» и «Арменикум - паста». Заключительный отчет. Ереван, 2008.
8. Исследование эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных препаратом "Арменикум" (концентрат). Отчет. Ереван, 2015.
9. Исследование эффективности препарата "Арменикум" (капсулы) у спортсменов. Отчет. Ереван, 2011.
10. Казарян А.В., Акопян И.С., Топчян А.В., Оганесян А.С. Сравнительный анализ антибактериального действия препаратов для наружного применения, содержащих комплексы йода. Мед. наука Армении НАН РА, Ереван, 2010. т. L, 3, с. 90-95.
11. Климова Л.Г. Использование препарата йодофлекс для лечения экспериментальной раневой инфекции в условиях воздействия искусственного магнитного поля. Автореф. дис.... канд. мед. наук. Курск, 2003.
12. Леонов В.П. Наукометрия статистической парадигмы в биомедицине. Армянский медицинский реферативный журнал, Ереван, 2003, 2, с. 134-137.
13. Лисенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. М., 1979.
14. Лисенков А.Н., Никитина Е.П., Оганян Т.Г. Непараметрические методы анализа многофакторных экспериментов. Научный совет по "Кибернетике" АН СССР. М., 1976.
15. Мохнач В.О. Соединения йода с высокополимерами, их антимикробные и лечебные свойства. М., 1962.
16. Мохнач В.О. Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. АН СССР, Ленингр. отделение. Л., 1968.
17. Мохнач И.В. Йодвысокополимеры и биологические возможности организма. М., 1979.
18. Оганян Т.Г., Степанян М.М., Саргсян В.А., Пепанян А.А. Обобщение результатов статистического анализа данных ограниченных клинических исследований препарата "Арменикум" при различных показаниях. Вестник "Лекарства и медицина", Ереван, 2013, 1, с. 66-72.
19. Отчет исследования фармакокинетики препарата «Арменикум» (паста) для наружного применения у крыс. Ереван, 2009.
20. Отчет клинических испытаний препарата "Арменикум" (фаза II). Ереван, 2001.

21. Отчет о клиническом испытании препарата “Арменикум”. СПб., 2005.
22. Оценка безопасности, переносимости и клинического эффекта препарата «Арменикум» (паста) у больных с инфицированными ранами и раневыми поверхностями. Отчет. Ереван, 2014.
23. Оценка безопасности, переносимости и эффективности препарата “Арменикум” у больных хроническим гепатитом С. Отчет. Ереван, 2011.
24. Оценка эффективности и безопасности препаратов «Арменикум-паста» и «Арменикум-гель» для местного применения на модели ожоговой раны у экспериментальных животных. Отчет. Ереван, 2008.
25. Оценка эффективности лечения препаратом “Арменикум” (концентрат) ВИЧ-инфицированных больных. Отчет . Ереван, 2011.
26. Протокол клинического испытания препарата “Арменикум” . Ереван, 2006.
27. Протокол клинического испытания препарата “Арменикум” (паста) . Ереван, 2012.
28. *Смирнова А.М., Трояшкин А.А., Падерина Е.М.* Микробиология и профилактика стафилококковых инфекций . Л., 1977.
29. *Степанян М.М., Геворгян Л.А.* Йод и проблемы йододефицита. Ереван, “Титутюн” НАН РА. 2013.
30. *Терешин С.Ю.* К физиологическому обоснованию применения йодиола в физиотерапии. Сб. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1999, 4, с.34-36.
31. *Cap R., Hose F., Horyna P., Mala E., Horackova J., Plodr M., Sobotka L.* Effect of Hyaluronate-iodine-Complex in Skin Grafting of Chronic Infected Wounds, EWMA, May 14-16, 2008, Lisbon, Portugal.
32. *Frankova J., Kubala L., Velebny V., Ciz M., Lojek A.* The effect of hyaluronan combined with KI₃ complex (Hyodine wound dressing) on keratinocytes and immune cells. J. Mater. Sci.: Mater Med., 2006, 17, p. 891-898.
33. Hyaluronate-Iodine Complex: A New Method in Complicated Cardiac Surgical Wound Treatment. 3rd Annual Academic Surgical Congress, February 12-15, 2008, California, USA.
34. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Slemrova M., Zadak Z.* The treatment of complete sternal dehiscence with a combination of sodium hyaluronate and an iodine complex. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities, therapeutic applications. Edgewater (NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 843-845.
35. *Sobotka L., Velebny V., Ruzickova J., Coufalova V., Zadak Z.* Sodium hyaluronate with an iodine complex in the treatment of different wounds. In: Balaz E.A. Hasal V.C. Ed. Hyaluronan structure, metabolism, biological activities, therapeutic applications. Edgewater (NJ): Matrix Biology Institute; 2005, p. 847-849.

УДК 616-073.42:616.36-006.311

Комплексная лучевая диагностика гемангиом печени и особенности их визуализации в условиях жировой дистрофии

**И.С. Минасян^{1,3}, А.К. Казарян², Г.Д. Варданян³,
К.А. Поркшеян²**

¹Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем

²Медицинский научный центр «Аспера Скан»

*³ЕГМУ им. М.Гераци, кафедра клинической диагностики
0039, Ереван, пр. Багратуныц, 1*

Ключевые слова: лучевые методы диагностики, гемангиомы печени

В связи с развитием новых методов диагностики возможности дифференциации патологических процессов в печени постоянно повышаются. Практически все существующие методы визуализации — ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) — позволяют выявить очаговые образования в паренхиме печени, но уточнение диагноза является прерогативой одного из них в каждом конкретном случае [10,17,19]. С учетом этих данных необходимо сориентироваться в ценности методик предстоящего исследования, взвешивая, будет ли достаточным проведение того или иного метода, необходимо ли его повторение с контрастным усилением, а также проведение пункционной биопсии [2,12].

Широкое внедрение современных методик ультразвуковых исследований в практическое здравоохранение позволяет выявить большое число разнообразных патологических процессов в печени, однако при отсутствии характерных признаков или при атипичных проявлениях целесообразно использовать более сложные диагностические методы: спиральную (мультиспиральную) КТ, ангиографию, МРТ [3].

Гемангиомы печени — это наиболее часто встречающиеся очаговые образования печени, имеющие доброкачественную сосудистую природу. Гемангиомы наблюдаются в различных возрастных группах, обычно не проявляются клинически и относительно чаще выявляются у женщин в возрасте 30-50 лет [1,8,18]. По данным других авторов, гемангиомы выявляются примерно в 5—20% случаев как у мужчин, так и у женщин, на аутопсии — в 0,4—20% случаев [6]. Показаниями к лечению являются

осложнения гемангиомы, выраженные симптомы, быстрый рост и невозможность исключить злокачественный характер образования печени. Количество пациентов, которым выполняют операции при сомнениях в диагнозе, зависит от доступности и качества инструментальных исследований [4].

Гемангиома печени – это заболевание, требующее критического анализа для разработки дифференциально-диагностических критериев и показаний к хирургическому лечению[9]. Из-за схожести внешних проявлений гемангиом с метастазами, а также первичными опухолями печени установить точный диагноз нередко бывает трудно.

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось установление значимости методов лучевой диагностики в выявлении и характеристике гемангиом печени и особенности их визуализации на фоне жировой дистрофии печени (ЖДП).

Материал и методы

Основной базой проведения настоящего исследования является ЛДЦ Международного института биологических систем и МНЦ “Аспера Скан”. Проанализированы истории болезни 227 больных от 17 до 86 лет (средний возраст $52,6 \pm 13,3$ года). Обследованы 126 женщин (средний возраст – $51,4 \pm 12,4$ года) и 101 мужчина ($54 \pm 14,2$ года). У 97 больных гемангиомы обнаружены на фоне ЖДП, у 130 больных – на фоне нормальной печени. У 68 больных гемангиомы печени диагностированы по данным МРТ, у 48 – КТ, у 88 – по данным УЗИ. Некоторым больным одновременно проведены два исследования: у 3 больных – МРТ и УЗИ, у 18 – УЗИ и КТ, у 2 – МРТ и КТ. Если больному были проведены два исследования, то данные каждого из них рассматривались в отдельных группах по МРТ, КТ и УЗИ, поэтому общее количество исследований превышает количество больных (250 исследований).

МРТ исследование проводилось на аппарате Siemens Magnetom Symphony 1,5t (Германия) с технологией Maestro Class по методикам нативного сканирования и с в/в болюсным контрастированием. Использовалось контрастное вещество Магневист. КТ проводилась на аппаратах Somatom Emotion (Siemens) и Siemens magnetom symphony (16 срезов) с использованием омнипака. УЗИ проводилось на аппарате ULTRASONIXTOUCH по стандартной методике.

Для статистических анализов были использованы пакеты статистических программ SPSS 16.0 и Excel 2013. Дескриптивный анализ был произведен для описания пропорций–процентного содержания для категорий, а также среднего значения, ошибки среднего значения, минимальных и максимальных данных для непрерывных переменных. Была произведена проверка на симметричность распределения для непре-

рывных данных методом Колмогорова-Смирнова. Разность результатов исследования считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

МРТ проведена 73 больным, УЗИ – 109, КТ – 68 больным. По данным МРТ, у 58,9% больных гемангиомы выявлены на фоне нормальной печени, у 41,1% – на фоне ЖДП. Контуры образования оказались неровными при МРТ у 88,4%, при УЗИ у 96,8% больных на фоне нормальной печени и у всех больных (100%) на фоне ЖДП. Лучшая визуализация неровности контуров на фоне жировой дистрофии объясняется, по-видимому, тем, что контуры гемангиом подчеркиваются перифокальным ложным “халом”, и слой неизменной печеночной ткани вокруг гемангиом создает условия более отчетливой дифференциации и лучшие условия для визуализации. При КТ контуры гемангиом были неровные – у 97,6% больных на фоне нормальной печени и у 95,8% больных при ЖДП. По локализации около 85% гемангиом были подкапсулярные. В подкапсулярной области печени нет крупных сосудов, т.е. в периферических отделах печени калибр сосудов меньше. На фоне мелких сосудов гемангиомы визуализируются лучше.

Необходимо отметить, что при анализе расположения гемангиом по сегментам количество случаев больше, чем количество больных, так как при множественных гемангиомах учтена локализация каждой, отдельно взятой, гемангиомы.

Выявляемость гемангиом в I сегменте, по данным МРТ, самая низкая (1% на фоне нормальной печени). В I сегменте проходят три печеночные вены, а также на коротком отрезке нижняя полая вена окружена печеночной тканью с трех сторон. Это обстоятельство формирует условия, когда на аксиальных изображениях в пределах соответствующего сегмента имеется поперечное изображение множества сосудов, и гемангиома печени может быть ошибочно интерпретирована как сосуд. На КТ вены без контрастирования обладают меньшей контрастностью по отношению к печеночной ткани, нежели гемангиомы. Этим объясняется лучшая визуализация (у 6% на фоне нормальной печени).

При УЗИ I и II сегменты визуализируются хуже, чем другие сегменты, так как в этих зонах имеется много структур и на их фоне труднее определить очаг. УЗИ обследование необходимо проводить с четким косым наклоном, чтобы выявить эти образования. III сегмент не прикрыт реберной дугой, жидкость желудка создает хорошее акустическое окно, поэтому этот сегмент лучше выявляется. На УЗИ V сегмент виден лучше, так как чаще на глубоком вдохе, при стремлении исследователя оптимально увидеть желчный пузырь, в поле зрения также полноценно попадает V сегмент. Худшая визуализация VI сегмента, по данным УЗИ, объясняется, по-

видимому, недостаточно полноценным обследованием пациента при УЗИ. VI сегмент правой доли печени имеет форму отростка, относительно небольшой объем по сравнению с другими сегментами и полноценно визуализируется по серии поперечных изображений по среднеключичной линии, чем порой пренебрегают исследователи, довольствуясь доступами из подложечной и подреберной зон. При ЖДП выявляемость гемангиом по сегментам несколько иная. При жировой дистрофии дальние зоны печени, то есть VII и VIII сегменты, видны хуже, так как жир поглощает ультразвук.

Гемангиомы печени были подразделены условно на 3 группы: от нескольких мм до 5 см, от 5 до 10 см, 10 см и более. В преобладающем большинстве случаев выявлены гемангиомы величиной до 5 см.

По данным МРТ, одиночные гемангиомы выявлены чаще на фоне ЖДП, чем при нормальной печени (64,5% и 51,2%, соответственно), две гемангиомы выявлены практически одинаково (27,9% и 25,8%), а множественные гемангиомы выявлены чаще на фоне нормальной печени (20,9% и 9,7%) ($p < 0,05$). По данным УЗИ, гемангиомы (независимо от количества) выявлены практически одинаково на фоне нормальной печени и на фоне ЖДП. Однако при сравнении выявляемости в отдельных группах по количеству одиночные гемангиомы независимо от фоновых изменений обнаружены в несколько раз чаще, чем множественные (на фоне нормальной печени одиночные выявлены у 66,7%, множественные – у 12,7%; на фоне ЖДП – одиночные у 69,6%, множественные – у 15,2%) ($p < 0,01$).

По данным МРТ, гемангиомы в нативную фазу имеют гиперинтенсивный МР сигнал в режиме T2 и гипоинтенсивный МР сигнал в режиме T1. У 47 больных при МРТ исследовании проведено контрастирование. Центрипетальный, или лакунарный, тип выявлен у 66%, а диффузный тип – у 34% больных (на фоне нормальной печени), на фоне жировой дистрофии – у 63% и 37% соответственно. Статистически достоверных различий при сравнении не выявлено.

У 69 больных при КТ исследовании также проведено контрастирование. Центрипетальный, или лакунарный, тип выявлен у 53,7%, а диффузный тип – у 46,3% больных (на фоне нормальной печени), на фоне ЖДП – у 61,5% и 38,5% соответственно. Статистически достоверных различий при сравнении групп с нормальной печенью и при ЖДП не выявлено. Однако достоверно можно сказать, что центрипетальный тип контрастирования при проведении обоих методов преобладает.

У 109 больных проведено УЗИ. В результате наших исследований выявлено, что большинство гемангиом на фоне нормальной печени гиперэхогенны (92,1%), а на фоне ЖДП изогипоэхогенны (51,1%). При ЖДП достаточно часто гемангиомы выглядят также, как гипоэхогенные

(26,7%) и гиперэхогенные (20,0%) образования. Разница данных статистически достоверна ($p = 0,000$).

Оценка состояния печени приобретает особое значение у онкологических больных. Известен факт, что около 50% мелкоочаговых (диаметром до 1,0—1,5 см) образований в печени у пациентов со злокачественными опухолями являются доброкачественными (гемангиомы, кисты) [7]. Это обстоятельство требует серьезного отношения к проблеме дифференциальной диагностики таких очагов.

Необходимо отметить также, что в случае подозрения на гемангиому не может быть рекомендована пункция из-за высокого риска развития кровотечения [14].

Нами обследованы 126 женщин (средний возраст – $51,4 \pm 12,4$ года) и 101 мужчина ($54 \pm 14,2$ года). Соотношение женщин и мужчин составило 1,3:1. Средний возраст – $52,6 \pm 13,3$ года. Наши данные практически совпадают с данными литературы [8,19].

При изучении эхогенности гемангиом наши данные также отличаются от данных литературы: гемангиомы как гиперэхогенные образования нами выявлены чаще – у 92,1% больных на фоне нормальной печени. Необходимо отметить, что критерий эхогенности значительно меняется при наличии ЖДП. Так, гемангиомы как гиперэхогенные образования обнаружены у 20,0% больных, гипоехогенные – у 26,7%, изогипоехогенные – у 51,1%, изогиперэхогенные – у 2,2%. В литературе имеются единичные работы по изменению эхогенности гемангиом при ЖДП. Так, по данным Шахиджановой С. В. и Пустовитовой Т. С., при УЗИ гемангиома чаще визуализируется в виде гиперэхогенного образования, иногда с акустической тенью. Однако при наличии сопутствующей жировой инфильтрации печени гемангиома приобретает гипоехогенность и тогда бывает трудно отличима от кист или метастазов. Кавернозные полости выглядят гипо- и анэхогенными участками, что затрудняет их интерпретацию [5].

Размеры гемангиом варьируют в широких пределах (от нескольких миллиметров до 40 см) [11,13]. В литературе приводятся разные подходы к условному подразделению гемангиом по размерам. В частности, Semelka R.C. et al. подразделяет гемангиомы печени на маленькие (меньше 1,5 см в диаметре), средние (1,5 – 5 см) и крупные (более 5 см в диаметре) [15]. Из 154 больных с гемангиомами у 53% были выявлены маленькие, у 36% – средние и у 11% – крупные гемангиомы. Аналогичное подразделение приводит и Strauss E. et al. [16]. В нашем исследовании пороговое значение составляет 10 см, что совпадает с данными Koszka A. J. et al. [13].

Гемангиомы печени нами были подразделены условно на 3 группы: от нескольких мм до 5 см, от 5 до 10 см, 10 см и более (гигантские гемангиомы). В преобладающем большинстве случаев выявлены гемангиомы величиной до 5 см (по данным МРТ на фоне нормальной печени – у 91% больных, на фоне ЖДП – у 87%; по данным КТ – у 63% и 61%; по

данным УЗИ – у 78% и 74% соответственно). Как видно из вышеизложенных данных, наибольшее количество маленьких гемангиом выявляется при МРТ (как на фоне нормальной печени, так и при ЖДП).

Нами подробно изучены количество гемангиом (одиночные, множественные), а также изменения самой печени (размеры, контуры). Однако в доступной литературе мы не встретили работ по сравнительной информативности разных лучевых методов исследования в выявляемости данных критериев. По нашим данным, по количеству одиночные гемангиомы независимо от фоновых изменений обнаружены в несколько раз чаще, чем множественные.

Отдельного внимания заслуживает также топическая диагностика гемангиом печени. В доступной литературе мы не встретили работ по выявлению гемангиом в различных сегментах печени.

У 47 больных проведено контрастирование при МРТ исследовании, у 69 больных при КТ. При КТ без контрастирования небольшие гемангиомы достаточно трудно отдифференцировать от метастазов. Контуры крупной гемангиомы (более 5-6 см) часто неровные, бугристые, структура гетерогенная. Типичное для гемангиомы контрастирование при КТ и МРТ – от периферии к центру. По результатам наших исследований, при МРТ центрипетальный, или лакунарный, тип выявлен у 66% больных (на фоне нормальной печени), на фоне жировой дистрофии – у 63%. При КТ центрипетальный, или лакунарный, тип выявлен у 53,7% больных на фоне нормальной печени и у 61,5% на фоне ЖДП. Статистически достоверных различий при сравнении групп с нормальной печенью и при ЖДП не выявлено.

В заключение следует отметить, что неинвазивные методы обследования позволяют выявить гемангиомы печени в большинстве случаев. В ряду этих методов заслуживает внимания МРТ с контрастированием из-за высокой чувствительности, отсутствия лучевой нагрузки и побочных явлений от применения контрастных средств. По нашему мнению, для диагностики гемангиом печени целесообразно использование УЗИ на первом этапе с последующим выполнением КТ или МРТ с контрастным усилением.

Поступила 01.07.16

**Լյարդի հեմանգիոմաների համակցված ճառագայթային
ախտորոշումը և դրանց պատկերավորման
առանձնահատկությունները օրգանի ճարպային դիստրոֆիայի
պայմաններում**

Ի.Ս. Մինասյան, Ա.Կ.Ղազարյան, Գ. Զ. Վարդանյան, Ք.Ա. Պորկշեյան

Գոյություն ունեցող ախտորոշման բոլոր մեթոդները՝ ուլտրա-
ձայնային հետազոտություն (ՈԻՁՀ), համակարգչային շերտագրում
(ՀՇ), մագնիսառեզոնանսային շերտագրում (ՄՌՇ), թույլ են տալիս
հայտնաբերել լյարդի օջախային գոյացությունները, սակայն ախտո-
րոշման հստակեցումը հանդիսանում է այս կամ այն մեթոդի առանձ-
նահատկությունը յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում: Ախտորոշման ոչ
ինվազիվ մեթոդների զարգացումն ու մատչելիությունը հանգեցրել են
լյարդի բարորակ գոյացությունների հայտնաբերման մեծացմանը: Այդ
շարքում հեմանգիոմաները ըստ տարածվածության գտնվում են
առաջին տեղում: Մենք համակարգել ենք հեմանգիոմաների ախտո-
րոշման չափանիշերը (տեղակայումը, չափսերը և օջախների քանակը)
և հետազոտել նրանց հանդիպման հաճախականությունը, ինչպես նաև
արտահայտման առանձնահատկությունները հիվանդների նորմալ
լյարդի և ճարպային դիստրոֆիայի ֆոնի վրա: Հաստատված է, որ էխո-
գենության չափանիշը զգալիորեն փոխվում է լյարդի ճարպային դիստ-
րոֆիայի առկայության պայմաններում: Փոքր հեմանգիոմաների ամե-
նամեծ քանակը հայտնաբերվում է ՄՌՇ-ի ժամանակ: Եզակի հեման-
գիոմաները, անկախ լյարդի հյուսվածքի փոփոխություններից, հայտ-
նաբերվում են մի քանի անգամ ավելի հաճախ, քան բազմակիները:
Հաստատված է հեմանգիոմաների հայտնաբերման հաճախականու-
թյան կախվածությունը տեղակայումից՝ ըստ սեզմենտների: ՄՌՇ և ՀՇ
բոլորս կոնտրաստավորման ժամանակ գերակշռում է կոնտրաստա-
վորման կենտրոնամետ տեսակը: Առավել ինֆորմատիվ է կոնտրաս-
տավորմամբ ՄՌՇ հետազոտությունը՝ ի շնորհիվ բարձր զգայունու-
թյան, ճառագայթային ծանրաբեռնվածության և կոնտրաստ նյութի կի-
րառումից բացասական երևույթների բացակայության:

Complex radiological imaging of liver hemangiomas and specific features of their visualization in liver steatosis

I.S. Minasyan, A.K. Ghazaryan, G.J. Vardanyan, K.A. Porksheyan

All of the existing imaging methods – ultrasound (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), reveal focal formations in the parenchyma of the liver, but the specification of the diagnosis is the prerogative of one or another of them in each case. The improvement and availability of non-invasive diagnostic techniques have led to increasing of benign liver lesions detection. Hemangiomas are in the first place among them by prevalence. We have systematized the diagnostic criteria of hemangiomas (localization, the size and number of lesions) and have studied the frequency of their detection, as well as the peculiarities of their manifestations in patients with hemangiomas on the background of normal liver and liver steatosis. It has been found that the criterion of echogenicity changes significantly in the presence of liver steatosis. The greatest number of small hemangiomas are detected by MRI. Single hemangiomas, regardless of the background changes, are found several times more likely than the multiple ones. The correlation of the detection rate of hemangiomas has been found, depending on the location of the segments. While performing MRI and CT with i/v contrast enhancement, the centripetal type of enhancement prevails. The most informative is MRI with contrast enhancement because of the high sensitivity, lack of radiation exposure and adverse effects caused by contrast agents.

Литература

1. Казарян А.К. Структурные основы двухмерных ультразвуковых изображений печени, желчного пузыря и желчных путей. МНЦ, «Аспера Скан», Ереван, 2012.
2. Карпенко В.Н. Интервенционные вмешательства под контролем ультразвукового исследования в диагностике и лечении очаговых образований печени. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2009, вып.9, т. 1, с. 25 – 30.
3. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Магнитно-резонансная томография в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2004, вып.1-2, т. 15, с. 68 – 72.
4. Скипенко О.Г., Камалов Ю.Р., Ховрин В.В. и др. Лучевая диагностика гемангиом печени: взгляд на проблему из хирургической клиники. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2011, вып.10, с. 42-48.
5. Шахиджанова С.В., Пустовитова Т.С. Некоторые аспекты диагностики очаговой патологии печени. Визуализация в клинике, 2001, т. 19, с. 31-41.
6. Brannigan M., Burns P.N., Wilson S.R. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US. RadioGraphics, 2004, vol. 24, p. 921—935.
7. Brown M.A., Semelka R.C. MRI: basic principles and application. 2nd ed., Wiley-Liss, 1999, p. 156-178.
8. Choi B.Y., Nguyen M.H. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J. Clin. Gastroenterol., 2005. vol. 39, p. 401-412.
9. Colombo M. Diagnosis of liver nodules within and outside screening programs. Ann. Hepatol., 2015 May-Jun;14(3):304-9.

10. *D'Onofrio M. et al.* Contrast enhancement ultrasound application in focal liver lesions characterization: a retrospective study about guidelines application (SOCEUS-CEUS survey), *J. Ultrasound.*, 2015 Nov 2;19(2):99-106.
11. *Jiang H., Chen Z., Prasoon P. et al.* Surgical management for giant liver hemangiomas greater than 20 cm in size. *Gut Liver*, 2011, vol. 5, p. 228-233.
12. *Konopke R., Bunk A., Kersting S.* The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview. *Ultrasound Med. Biol.*, 2007 Oct;33(10):1515-26.
13. *Koszka A.J., Ferreira F.G., de Aquino C.G. et al.* Resection of a rapid-growing 40-cm giant liver hemangioma. *World J. Hepatol.*, 2010, vol. 2, p. 292-294.
14. *Pietrabissa A., Giulianotti P., Campatelli A. et al.* Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *Br. J. Surg.*, 1996, vol. 83, p. 915-918.
15. *Semelka R.C., Brown E.D., Ascher S.M. et al.* Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology*, 1994 Aug;192(2):401-6.
16. *Strauss E., Ferreira Ade S., França A.V. et al.* Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. *Arq. Gastroenterol.*, 2015 Dec;52Suppl 1:47-54.
17. *Tranquart F., Correias J.M., Ladam Marcus V. et al.* Real-time contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of focal liver lesions: diagnostic efficacy and economical issues from a French multicentric study. *J. Radiol.*, 2009 Jan;90(1 Pt 2):109-22.
18. *Trotter J.F., Everson G.T.* Benign focal lesions of the liver. *Clin. Liver Dis.*, 2001, vol. 5, p. 17-42.
19. *Zviniene K., Zaboriene I., Basevicius A., Pundzius J.* Comparative diagnostic value of computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis of focal liver lesions. 2009;45(10):751-63.

УДК 612.822:159:95

Исследование динамики внимания и умственной работоспособности студентов под воздействием различных музыкальных ритмов

**Э.А.Аветисян¹, С.А.Шогерян², А.А.Петросян¹,
Н.Э.Татевосян¹**

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

*²Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: внимание, умственная работоспособность, рок, классическая музыка, тест “Clocks Carrousel”

Одним из наиболее интересных аспектов исследования механизмов психофизиологических реакций (поведенческих, двигательных, сердечно-сосудистых, дыхательных и др.) является изучение влияния различных звуковых, в том числе музыкальных, воздействий на психоэмоциональное состояние человека [7, 14]. Динамика эмоциональных реакций приводит к дисбалансу деятельности корковых структур, регулирующих как висцеральные, так и соматические процессы, провоцируя нарушение внимания. Негативные изменения концентрации, устойчивости и избирательности при нарушении внимания могут привести к падению умственной работоспособности [9, 12, 16]. Произвольное внимание, т.е. умение сосредоточиться на конкретной деятельности, является сложным психическим процессом сознательной регуляции. Однако на концентрацию внимания и ее устойчивость влияют разного рода внешние воздействия, которые способны менять функциональное состояние мозговых систем, противодействуя тем самым нормальной реализации когнитивных процессов.

Имеющиеся в литературе данные о воздействии различных музыкальных стилей на когнитивные процессы весьма противоречивы [3, 5, 6]. Мало изучены межполовые особенности реализации когнитивных процессов при прослушивании различных музыкальных ритмов. Недостаточно выяснена динамика и зависимость умственной работоспособности и концентрации внимания при выполнении задач, требующих максимального психоэмоционального напряжения.

Исходя из вышеизложенного, в данном фрагменте наших исследований освещены некоторые аспекты устойчивости внимания и умственной

работоспособности студентов с оценкой межполовых когнитивных различий.

Материал и методы

Исследование внимания и когнитивных особенностей проведено на 75 практически здоровых студентах обоих полов (46 студенток и 29 студентов) в возрасте 18-22 лет, не имеющих начального музыкального образования. При выборе данного контингента существенное значение придавалось мотивации участия испытуемых в эксперименте и их отношению к предъявляемым музыкальным жанрам. Перед началом эксперимента проводилось ознакомление с задачами и правилами выполнения тест-задания. Эксперимент с каждым участником проводился однократно в изолированной, бесшумной комнате в условиях комфортной температуры. Музыка прослушивалась бинаурально, с уровнем звукового давления 60-65 дБ. Частота звуков выбранной рок-музыки варьировала в диапазоне 15-30 Гц, в звуковом спектре классической музыки преобладали высокочастотные волны от 1000 до 5000 Гц. В качестве рок-музыки выбран тяжелый рок, "I killed you. Torture Killer" – 5 мин, после чего эксперимент проводился под воздействием классической музыки – Моцарт "Концерт Аллегро Модерато".

В качестве корректурной пробы применялся широко известный тест "Clocks Carrousel" из батареи компьютерных психофизиологических тестов "Psycho-physiological tests battery. Vigilance Research" для изучения процессов внимания и умственной работоспособности [4]. Тест выполнялся один раз с продолжительностью 10 мин. Испытуемым предлагалось по возможности быстро и безошибочно отмечать курсором заданные экспериментатором контрольные фигуры. Программа с учетом всех просмотренных, правильно и неправильно отмеченных, а также пропущенных фигур выдавала широкий спектр статистических функциональных показателей. В работе изучены следующие количественные показатели: анализируемых фигур (АФ), АФ за минуту (АФ/мин), ординарных фигур (ОФ), контрольных фигур (КФ), правильных ответов (ПО) из числа контрольных фигур (ПОКФ), пропусков и ошибочных ответов из числа контрольных фигур (ПООКФ), время принятия решений (ВПР), время после действия (ВПД) и скорость обработки фигур (СОФ).

Результаты и обсуждение

Сравнительное исследование результатов количественного анализа данных тестирования выявило достоверные различия между изучаемыми показателями при прослушивании рока и классической музыки. Так, при воздействии классической музыки наблюдается значительное прева-

рование правильных ответов (86%) у обеих групп испытуемых (рис. 1). Тем не менее подробное рассмотрение процентного соотношения правильных ответов из числа проанализированных фигур (ПОКФ) и количества пропусков и ошибочных ответов из числа контрольных фигур (ПООКФ) выявило межполовое различие при выполнении корректурного теста под воздействием различных музыкальных жанров.

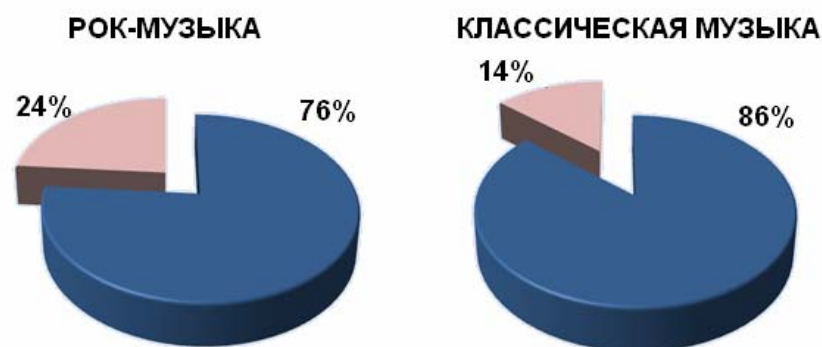


Рис.1. Диаграмма процентного соотношения правильных (ПОКФ) и ошибочных (ПООКФ) ответов по тесту “Clocks Carrousel” у всех испытуемых

Такое различие наблюдается и по всем остальным проанализированным количественным показателям. Как видно из диаграммы, эффективность выполнения теста у студенток выше, чем у студентов. Однако общее количество тест-ответов на фоне рок-музыки выше у студентов (рис. 2).

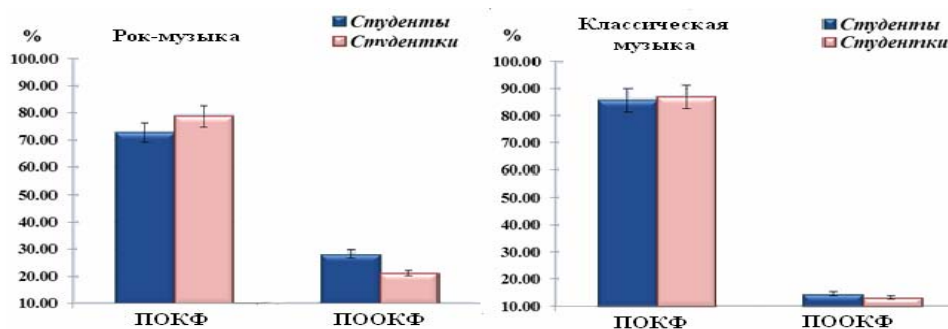


Рис.2. Диаграмма процентного соотношения правильных (ПОКФ) и ошибочных (ПООКФ) ответов из контрольных фигур по тесту на внимание “Clocks Carrousel” между группами студентов и студенток. Линии погрешности с 5% значимостью

Достоверные различия ряда показателей при выполнении корректурного теста у всех испытуемых и по исследованным группам при прослушивании рока и классической музыки представлены в таблице.

Таблица

*Результаты количественного анализа показателей теста “Clocks Carrousel”
у всех испытуемых и в исследованных группах (M±Sd)*

Тест “Clocks Carrousel”, вариант с прогнозированием действия				
Показатели	все испытуемые (n=75)	студенты (n=29)	студентки (n=46)	T-тест
В условиях прослушивания рок-музыки				
АФ	658,1±139,1	672,2±155,5	649,7±129,4	*
АФ/мин	66,4±13,9	67,8±15,5	65,6±13,0	
ОФ	394,9±83,5	403,3±93,3	389,8±77,6	**
КФ	263,5±55,6	268,9±62,2	259,9±51,7	
ПОКФ	198,2±55,9	188,2±62,7	204,5±50,1	***
ПООКФ	61,4±37,0	71,1±33,3	55,4±38,2	***
ПОКФ (%)	76,3±12,6	72,7±10,5	79,2±13,2	**
ПООКФ (%)	23,3±12,6	27,3±10,5	20,8±13,2	**
В условиях прослушивания классической музыки				
АФ	766,4±167,5	758,6±182,8	771,1±159,6	**
АФ/мин	77,2±16,8	76,3±18,3	77,7±16,0	
ОФ	459,8±100,5	455,1±109,6	462,6±95,7	
КФ	306,6±67,0	303,4±73,1	308,4±63,8	
ПОКФ	264,2±60,7	260,4±63,4	266,5±59,6	
ПООКФ	42,4±34,5	43,1±26,0	55,6±38,2	
ПОКФ (%)	86,5±9,3	86,0±7,1	86,8±10,5	
ПООКФ (%)	13,5±9,3	14,0±7,1	13,2±10,5	

Примечание. М – среднее значение показателей, ±Sd – стандартное отклонение; *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, достоверность различия по t-критерию Стьюдента определена между группами студентов и студенток. Расшифровку аббревиатур см. в разделе «Материал и методы»

Количество проанализированных (КАФ) и контрольных фигур (ККФ) из общего количества предъявляемых фигур увеличивается, также повышается количество таковых за минуту (КАФ/мин), что свидетельствует о повышении продуктивности выполнения теста. Однако, наряду с этим, увеличивается количество ошибочных и пропущенных ответов из общего числа контрольных предъявлений (ККФ). При воздействии рок-музыки количество неправильных ответов гораздо больше в обеих группах. Судя по изученным показателям, классическая музыка благотворно влияет на сосредоточенность внимания и повышает результативность действий. В исследовании степени устойчивости внимания, кроме учета количества правильных и ошибочных ответов и пропусков контрольных фигур, учитывались и временные показатели совершения действия. Определенные изменения наблюдались в показателях ВПР, то есть скорости реагирования на правильные фигуры, и ВПД. На фоне классической музыки ВПР укорачивается на 21,6%, а ВПД – на 9,8%. Сравнительный анализ динамики межгрупповых различий тех же показателей выявил достоверное удлинение времени принятия решения и времени последствия у студенток, что, на наш взгляд, связано с более выраженной эмоциональной реакцией студенток. На рис.3 представлены временные показатели выполнения корректурного теста “Clock Carrousel” студентами и студентками при воздействии рока и классической музыки.

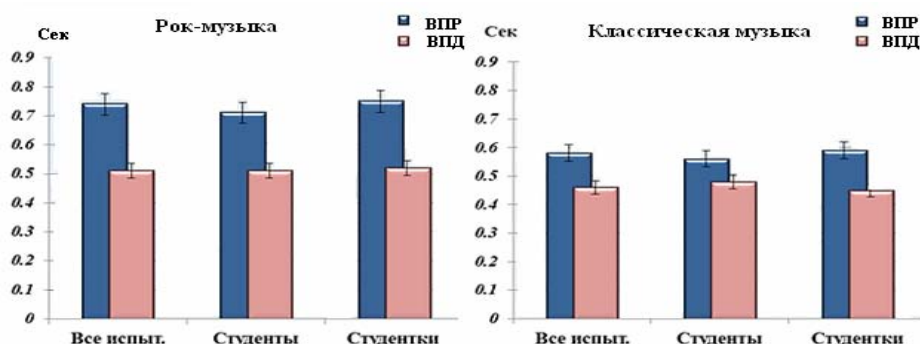


Рис. 3. Диаграмма временных показателей теста “Clocks Carrousel” ВПР и ВПД в исследованных группах

Для выявления концентрации и устойчивости внимания немаловажное значение имеет СОФ. При обработке данных нами выявлено укорочение СОФ при прослушивании классической музыки как у всех испытуемых (укорочение времени на 16,2%), так и в выделенных группах (12,4% и 19,3% у студентов и студенток соответственно).

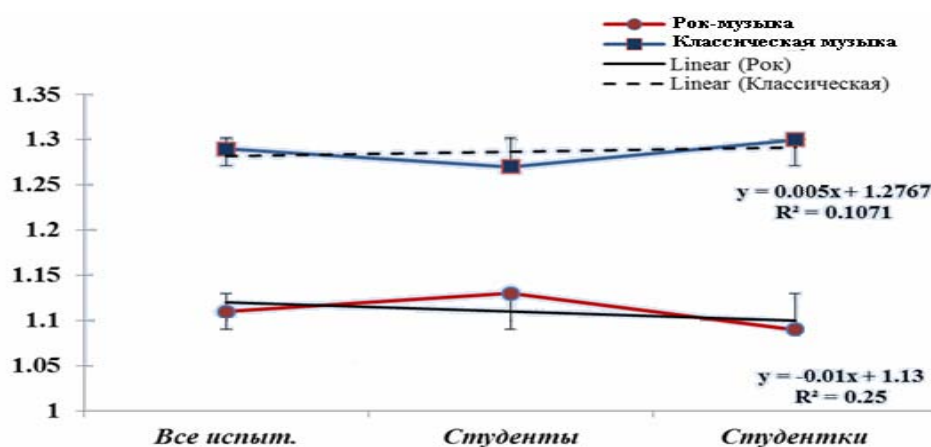


Рис. 4. Линейная диаграмма показателя СОФ у всех испытуемых и в каждой из групп. По оси ординат – время в секундах. Линии соответствуют трендам линейной регрессии. Представлены уравнения линейной регрессии и коэффициенты детерминации (R^2). Значимость представлена с 5% погрешностью

Из данного рисунка явствует положительная направленность трендов линейной регрессии, указывающая на ускорение обработки информации при предъявлении классической музыки. Однако между группами по показателю СОФ различия недостоверны, о чем свидетельствует коэффициент детерминации R^2 , указывающий на низкий уровень согласованности.

Тем не менее необходимо отметить, что благотворное влияние классической музыки на улучшение процесса обработки при выполнении корректурного теста “Clocks Carrousel”, возможно, обусловлено ритмологическими особенностями подключенного сенсорного раздражителя. Так, при воздействии низкочастотных и повторяющихся монотонных тонов (рок-музыка), совпадающих с частотным спектром колебаний корковых структур, происходит подавление процессов обработки информационного сигнала. При воздействии высокочастотной классической музыки происходит десинхронизация и укорочение ВПР, ВПД и увеличивается СОФ.

Из литературы известно, что эти показатели по существу являются параметрами, выражающими функциональное состояние мозговых систем, обеспечивающих реализацию когнитивных процессов, для осуществления которых вовлекаются психологические процессы, связанные с восприятием, опознанием, интегрированием полученной информации и последующей двигательной реакцией [2, 11, 17]. При воздействии информационных нагрузок в процессе принятия решения затрагивается и вегетативная сфера (сердечно-сосудистая, дыхательная и др.), в результате чего происходит нарушение симпато-парасимпатического баланса в сторону

симпатизации и эмоционального напряжения. Подключение классической музыки способствует восстановлению дисбаланса и тем самым нормализации функционирования мозговых систем, участвующих в процессах концентрации и устойчивости внимания [1, 8, 10, 13, 15].

Итак, в наших исследованиях при предъявлении музыки различных жанров в сочетании с информационной нагрузкой обнаружено значительное снижение уровня когнитивных возможностей под воздействием рока и увеличение их у испытуемых под влиянием классической музыки. Межполовые различия выявлены нами лишь в скорости обработки фигур, где обнаружено некоторое отставание во времени принятия решения и времени последствий у испытуемых женского пола, связанное, по всей вероятности, с психоэмоциональными особенностями и превалированием симпатических эффектов у студентов.

Поступила 10.03.16

Երաժշտական տարբեր ոճերի ազդեցության ուսումնասիրությունը ուսանողների ուշադրության և մտավոր աշխատունակության դինամիկ փոփոխությունների վրա

**Է.Ա. Ավետիսյան, Ս.Ա. Շողերյան, Ա.Ա. Պետրոսյան,
Ն.Է. Թադևոսյան**

Ժամանակակից հասարակության տարբեր սթրեսածին գործոններից (սոցիալական, անթրոպոգեն, բնության) առանձնահատուկ տեղ է զբաղեցնում ձայնայինը, որն իր ֆիզիկական հատկությունների շնորհիվ (ալիքային բնույթ) կարող է արմատապես փոխել ոչ միայն տարբեր օրգան համակարգերի (սիրտ-անոթային, շնչառական և այլն) գործունեությունը, այլ նաև ուղեղային կառույցների ֆունկցիոնալ վիճակը, դրանով իսկ ազդելով հոգեֆիզիոլոգիական այնպիսի գործառույթների վրա, ինչպիսիք են՝ ուշադրությունը, հիշողությունը, մտածողությունը և այլն:

Տվյալ աշխատանքում ուսումնասիրվել է երաժշտական տարբեր ժանրերի (ռոք և դասական) ազդեցությունը գործնականորեն առողջ ուսանողների ուշադրության և մտավոր աշխատունակության վրա: Հետազոտվել են 18-22 տարեկան առանց երաժշտական նախասիրության 29 արական և 46 իգական սեռի ուսանողներ: Մտավոր աշխատունակությունը և ուշադրության կենտրոնացումը բնութագրող ցուցանիշների վերլուծությունը իրականացվել է հայտնի Clocks Carrousel կոռեկտուրային թեստի միջոցով: Տվյալների վերծանման ժամանակ բոլոր

փորձարկվողների մոտ դիտվել են ուշադրության մակարդակի որոշակի շեղումներ ինչպես ոռք, այնպես էլ դասական երաժշտության ունկնդրման ներքո: Այսպես կոռեկտուրային թեստի կատարման արագացմանը զուգընթաց նվազել է կատարման ճշգրտությունը և մեծացել է սխալ նշումների քանակը: Ռոքի ներքո ճիշտ պատասխանների տոկոսը կազմում է 76, իսկ դասականի՝ 86: Որոշակի ժամանակային փոփոխություն է նկատվել որոշում կայացնելու, այսինքն ճիշտ նշումներ կատարելու, և հետգործընթացային ժամանակի արագացում դասական երաժշտության ներքո՝ բոլոր փորձարկվողների մոտ: Սակայն միջսեռային համեմատական վերլուծության ընթացքում պարզվել է, որ արական սեռի մոտ որոշում կայացնելու և հետգործընթացային ժամանակը զգալիորեն ավել է իգական սեռի հետազոտվողների նկատմամբ, որն ըստ երևույթին պայմանավորված է վերջիններիս էմոցիոնալ ռեակցիաների գերակայմամբ, այսինքն սիմպաթիկ համակարգի լարվածությամբ:

Investigation of the dynamics of attention and mental performance of students under different musical rhythms

E.A. Avetisyan, S.A. Shogheryan, A.A. Petrosyan, N.E. Tadevosyan

Among different stressor factors (anthropogenic, natural, social) of modern society sound takes a considerable place because of its physical properties (wave pattern). It can radically change not only various organ systems (cardiovascular, respiratory, etc.) activities, but also functional state of the brain structures, thus influencing the psycho-physiological functions, such as attention, memory, thinking, etc.

In was studied the influence of different musical rhythms (rock and classical) on the attention and mental capacity of practically healthy students. 18-22 years old 29 male and 46 female students without musical preferences, were investigated. Analysis of indicators of mental activity and concentration of the attention has been done by a well known test *Clocks Carrousel*. The results of investigations have shown, that the level of attention under the influence of both rock and classical music changed. Along with increase in the speed of the responding, the level of correct answers decreased. The percentage of correct answers under the rock was 76, and the classical music - 86. While listening to classical music decision-making time for the accuracy of the response became longer, and the time after action became shorter for all students. However, the intersexual comparative analysis showed that in male decision-making and post process time was much higher than in females due to their emotional reactions, which is probably connected with the tension of the sympathetic system.

Литература

1. *Аветисян Э.А., Шогерян С.А.* Изучение особенностей влияния классической музыки на физиологические характеристики функционального состояния мозга посредством МА ВСР. Вопросы теоретической и клинической медицины, 2014, т.17, 6(94), с.20-23.
2. *Анохин П.К.* Системные механизмы высшей нервной деятельности. М., 1979.
3. *Бочкарев Л.Л.* Проблема адекватности восприятия музыки. Музыкальная психология и психотерапия, 2007, 3, с.34-42.
4. *Геворкян Э.Г.* Создание методов компьютерной диагностики общего функционального состояния организма, подвергнутого стрессорным перегрузкам. В сб.: Современные аспекты радиационной медицины и ожогов. Ереван, 1995, с.8-11.
5. *Дворецкий Л.И.* Музыка и медицина: Размышление врача о музыке и музыкантах. М., 2002.
6. *Епифанов Е.Г., Шагонова Н.Г.* Влияние музыки на эффективность решения когнитивной задачи. Психологический журнал, 2002, т.23, 3, с.105-113.
7. *Захарова Н.Н., Авдеев В.М.* Функциональные изменения центральной нервной системы при восприятии музыки. Журн. высш. нерв. деят., 1982, т.32, 5, с.915-929.
8. *Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М. и др.* Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. Физиология человека, 2002, т.28, 1, с.130-143.
9. *Мачинская Р.И.* Функциональное созревание мозга и формирование нейрофизиологических механизмов избирательного произвольного внимания у детей младшего школьного возраста. Физиология человека, 2006, т.32, 1, с.26-32.
10. *Симонов П.В.* Эмоциональный мозг. М., 1981.
11. *Татевосян Н.Э., Геворкян Э.Г., Ваганян Л.Г., Татевосян И.Г., Костанян Э.Г., Малоян В.А.* Сравнительный анализ биоритмологических показателей внимания и зрительно-моторных реакций. Мед.наука Армении НАН РА, 2011, т.LI, 4, с.97-105.
12. *Шульговский В.В.* Основы нейрофизиологии. М., 2002.
13. *Шушарджан С.В.* Опыт применения вокалотерапии в клинике внутренних болезней. СПб., 1995.
14. *Шушарджан С.В.* Музыкотерапия: история и перспективы. Клиническая медицина, 2000, 3, с.8.
15. *Caldwell G., Riby L.* The effect of music exposure and own genre preference on conscious and unconscious cognitive processes. A pilot ERP study. Glasgow, 2006.
16. *Cevese A., Gulli G., Polati E. et al.* Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by α -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. Journal of Physiology, 2001, vol.531, 1, p.235-244.
17. *Parsons Th. D., Larson P., Kratz K. et al.* Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment. Neuropsychology, 2004, vol.42, 4, p.555-562.

УДК 616.16.61- 225

Տուբերկուլոզ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ հիվանդների կյանքի որակը

Ն.Գ. Ազիզյան

*Երևանի Մ. Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարան,
Ֆրիդհայմիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կոռյունի փ., 2*

Բանալի բառեր՝ տուբերկուլոզ, ՄԻԱՎ, համակցված ախտաբանություն, կյանքի որակի ցուցանիշներ

Ներկայումս ողջ աշխարհում տուբերկուլոզը (ՏԲ) հանդիսանում է առողջապահության կարևորագույն խնդիրներից մեկը [2]: Դեռ 1997թ.-ին ԱՀԿ-ի գնահատմամբ երկրագնդի բնակչության 32%-ը վարակված էին *Mycobacterium tuberculosis*-ով [3, 6]: Չնայած այն հանգամանքին, որ հակաՏԲ-ային դեղամիջոցների լայնածավալ կիրառման շնորհիվ ՏԲ-ով հիվանդացության միտումը զգալիորեն նվազեց, այնուամենայնիվ հիվանդացության ցուցանիշները մնում են բարձր մակարդակի վրա [4, 5]: Բուժման արդյունավետ ռազմավարության մշակման շնորհիվ ՏԲ-ի հետ պայքարում նշմարվեցին նաև այլ խնդիրներ, որոնք ուղղված էին հիվանդների մոտ զարգացող բարդությունների և մահացության նվազմանը: Դրա հետ կապված մեծ ուշադրության են արժանանում ՏԲ-ով հիվանդների կյանքի որակի (ԿՈ) հետազոտման ոլորտում կատարվող աշխատանքները [1]:

Ակտիվ ՏԲ-ի ժամանակ բազմաթիվ գործոններ կարող են նպաստել ԿՈ-ի ցուցանիշների նվազմանը: Որպես կանոն ակտիվ ՏԲ-ի բուժումը երկարատև (նվազագույնը 6 ամիս) գործընթաց է մի շարք տոքսիկ դեղանյութերի օգտագործմամբ, որոնք կարող են առաջացնել կողմնակի հետևանքներ հիվանդների մեծամասնության մոտ [10]: Բացի այդ, հնարավոր համակցված հիվանդությունները, մասնավորապես ՄԻԱՎ-ը, իրենց հերթին նպաստում են հիվանդության ընթացքի բարդացմանը, ինչը անկասկած կարող է անրադառնալ ԿՈ-ի ցուցանիշների վրա: ՏԲ-ի ուսումնասիրությունները վկայում են, որ այս հիվանդությունը ՄԻԱՎ-ով հիվանդների շրջանում շարունակում է մնալ նրանց հիվանդացության և մահացության կարևոր պատճառ:

Հետևաբար համակցված ախտաբանությունը լուրջ մարտահրավեր է ներկայացնում հանրային առողջության համար [3, 4, 9]:

Ժամանակակից բժշկական տեխնոլոգիաների մշակման և բժշկության մեջ լայնորեն ներդրման ուղղություններում գրանցված հաջողությունները հնարավորություն են տվել նախկինում դատապարտված համարվող ՏԲ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ տառապող հիվանդների կյանքի տևողությունը էականորեն ավելացնել: Այսօր ակնհայտ է, որ կյանքի տևողության մեծացման խնդրին զուգահեռ առաջանում է խիստ յուրահատուկ պայմաններում դրա բովանդակության հարցը: Բուժման անցումը ուղեկցվում է հիվանդի կենսակերպի, սոցիալական և մասնագիտական կարգավիճակի կտրուկ փոփոխություններով, շփման շրջապատի նեղացման, աշխատունակության լրիվ կամ մասնակի նվազմամբ:

ԱՀԿ-ի սահմանմամբ ԿՈ-ը ներառում է անհատների կյանքի տարբեր ոլորտները՝ ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական (ֆունկցիոնալ կարգավիճակը, հոգեբանական բարեկեցությունը, բավարարվածությունը կյանքով, սեփական կյանքի ու առողջական վիճակի գնահատումը):

Վերոհիշյալից ելնելով մեր աշխատանքի նպատակն է եղել՝ ուսումնասիրել ՏԲ-ով և ՏԲ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ հիվանդների ԿՈ-ի ցուցանիշները բուժման ընդացքում:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրության առարկա են հանդիսացել 2011թ.-ի հունվարի 1-ից 2012թ.-ի հուլիսի 1 ՀՀ ԱՆ Հանրապետական հակառուբերկուլոզային դիսպանսերի ՏԲ ախտորոշմամբ հիվանդները: Հետազոտության մեջ ներառման չափանիշ են հանդիսացել՝ 18-50 տարեկան ՄԻԱՎ-պոզիտիվ և նեգատիվ ՏԲ ախտորոշում ունեցող կանայք և տղամարդիկ, որոնք ֆիզիկապես և հոգեպես ունակ էին պատասխանել ներկայացված հարցերին և համաձայնվել էին մասնակցել հետազոտությանը:

Հետազոտության մեջ ներառված հիվանդները բաժանվել են 2 հիմնական խմբերի՝

- I խումբ (ստուգիչ)՝ ՏԲ-ով հիվանդներ (ՄԻԱՎ նեգատիվ), (n=37);
- II խումբ (ստուգիչ)՝ ՏԲ/ՄԻԱՎ-ով հիվանդներ (ՄԻԱՎ պոզիտիվ), (n=51):

Հիվանդների ԿՈ-ի ցուցանիշները գնահատվել են ԱՀԿ-ի կողմից հաստատված *WHOQOL HIV* ԿՈ [10] հարցաշարի օգնությամբ: Այս

հարցաշարի առավելությունն այն է, որ հնարավորություն է տալիս գնահատել ՄԻԱՎ-պոզիտիվ հիվանդների ինչպես ԿՈ-ի ընդհանուր մակարդակը, այնպես էլ դրա ֆիզիկական և հոգեկան բաղադրիչները: Հետազոտության իրականացման համար որպես հիմք է ընդունվել նշված հարցաշարի անգլերեն բնօրինակի հայերենով թարգմանված առավել ադապտացված ձևաչափը: Յուրաքանչյուր հիվանդի կողմից ԿՈ-ի գնահատումը կատարվել է 2 անգամ մինչ բուժումը և բուժումից /6 ամիս/ հետո: Դիտարկվել է նաև նշված հիվանդների մոտ բուժման արդյունքների համեմատական կապը, որի նպատակով կիրառվել է χ^2 և Ստյուդենտի վիճակագրական մեթոդները՝ որպես հավաստիության գնահատական: Վերլուծության համար օգտագործվել է Պիրսոնի կո-ռելացիոն վիճակագրական մեթոդը: Ստացված տվյալները վերլուծվել են SPSS 15.0 վիճակագրական ծրագրերի փաթեթի օգնությամբ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտվող երկու խմբերի հիվանդների սոցիոդեմոգրաֆիկ պատկերը ներկայացված է աղ.1-ում: Ինչպես երևում է աղյուսակում բերված տվյալներից, հետազոտվող երկու խմբերի հիվանդների գերակշռող մասը արական սեռի ներկայացուցիչներ են (73%՝ I-ին և 90□2%՝ II խմբում): Տարիքային կազմի ուսումնասիրության համաձայն՝ հիվանդները բաշխվում են համամասնորեն, բացառություն է կազմում միայն 40-ից բարձր տարիքային խումբը ՏԲ-ով հիվանդների մոտ (51□4% դեպք): Հետազոտվող հիվանդների մեծամասնությունը (86.5%՝ I-ին և 84.3%՝ II խմբում) ունեն միջնակարգ կրթություն:

Միայն ՏԲ-ով հիվանդների մեծամասնությունը գործազուրկ են (67.6%), ինչ վերաբերում է ՏԲ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ հիվանդների, ապա մեծամասնությունը (58.8%) զբաղվածության տակ նշել են արտագնա աշխատանք, 29.4%-ը գործազուրկ են: Հետազոտվող հիվանդները խմբերում տարբերվում են նաև ծխախոտի և թմրանյութերի օգտագործման չափանիշներով: Այսպես, I-ին խմբի հիվանդների մեծամասնությունը (62.2%) չեն ծխում, 35□1%-ը ծխում են օրեկան մեկ տուփ: II-րդ խմբի հիվանդների 72.6%-ը ծխում են օրեկան մեկ տուփ, 9.8%-ը կես տուփ, իսկ 17.6%-ը ծխախոտ չեն օգտագործում: Թմրանյութերի օգտագործումը արձանագրվել է միայն II-րդ խմբի հիվանդների 47%-ի մոտ:

Աղյուսակ 1

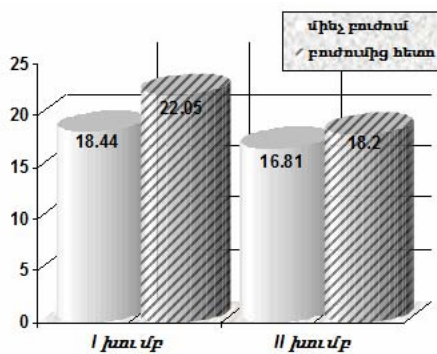
Հետազոտվող խմբերի հիվանդների սոցիոդեմոգրաֆիկ պատկերը

Համեմատվող ցուցանիշ	I խումբ, n=37 (%)	II խումբ, n=51 (%)
Սեռ		
արական	27 (73)	46 (90.2)
իգական	10(27)	5(9.8)
Տարիք		
≤ 29	9(24.3)	4(7.8)
30 – 39	9(24.3)	23(45.1)
≥ 40	19(51.4)	24(47.1)
Կրթություն		
միջնակարգ	32 (86.5)	43 (84.3)
թերի բարձրագույն	0	2 (3.9)
բարձրագույն	5(13.5)	6 (11.8)
Ընտանեկան կարգավիճակ		
ամուսնացած	31(83.8)	29 (56.9)
ամուրի	4(10.8)	14(27.4)
ամուսնալուծված	1(2.7)	6 (11.8)
այրի	1(2.7)	2(3.9)
Զբաղվածություն		
գործազուրկ	25(67.6)	15(29.4)
ծառայող/աշխատող	6(16.2)	2(3.9)
եղել են ազատազրկված	1(2.7)	10(19.6)
արտագնա աշխատանք	5(13.5)	30(58.8)
Օրեկան ծխախոտի քանակ /հատ/		
0	23(62.2)	9(17.6)
10-20	1(2.7)	5(9.8)
21-40	13(35.1)	37(72.6)
Թմրանյութեր		
օգտագործում են	0	24 (47)
չեն օգտագործում	37(100)	27(53)
ՏԲ կլինիկական ձևը		
թոքային	25(67.6)	29(56.9)
արտաթոքային	7(18.9)	12(23.5)
բազմաօրգան	5(13.5)	10(19.6)
ՏԲ-ի վարակումը առաջնային է	37(100)	18(35.3)
ՄԻԱՎ-ի վարակումը առաջնային է	0	30(58.8)
ՏԲ/ՄԻԱՎ միաժամանակ վարակում	0	3(5.9)

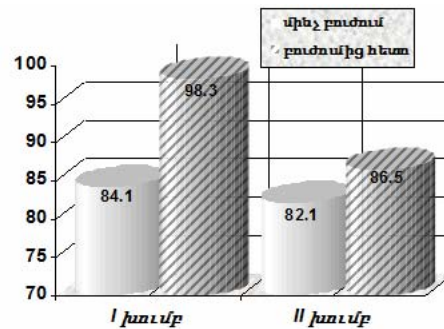
Հետազոտվող երկու խմբերի հիվանդների մոտ գերակայում է ՏԲ-ի թոքային ախտահարումը (67.6%՝ I-ին և 56.9%՝ II խմբում):

Հուշագրավ է, որ II խմբի 58.8% դեպքերում ՄԻԱՎ-ի վարակումը առաջնային էր:

ԿՈ-ի ցուցանիշների հետազոտության առաջին փուլում գնահատեցինք հետազոտվողների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները, որոնք ներառում էին աշխատունակությունը և կենսուրախությունը: Ինչպես երևում է ներկայացված նկարից (նկ.1), մինչև բուժման սկիզբը հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները ըստ ԿՈ հարցաշարի հետազոտվող խմբերում աննշան ($p>0.05$) ցածր էին՝ ՏԲ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանության ժամանակ (18.44 ± 0.02 , 16.81 ± 0.03) համեմատած (22.05 ± 0.03 , 18.2 ± 0.02) բուժումից հետո ստացված տվյալների հետ: Այսպիսով բուժման ընդացքում երկու խմբերի հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվության ցուցանիշները աճում են համապատասխանաբար 1.2 և 1.1 անգամ:



Նկ.1. Հիվանդների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը



Նկ.2. Հիվանդների ֆիզիկական ակտիվությունը

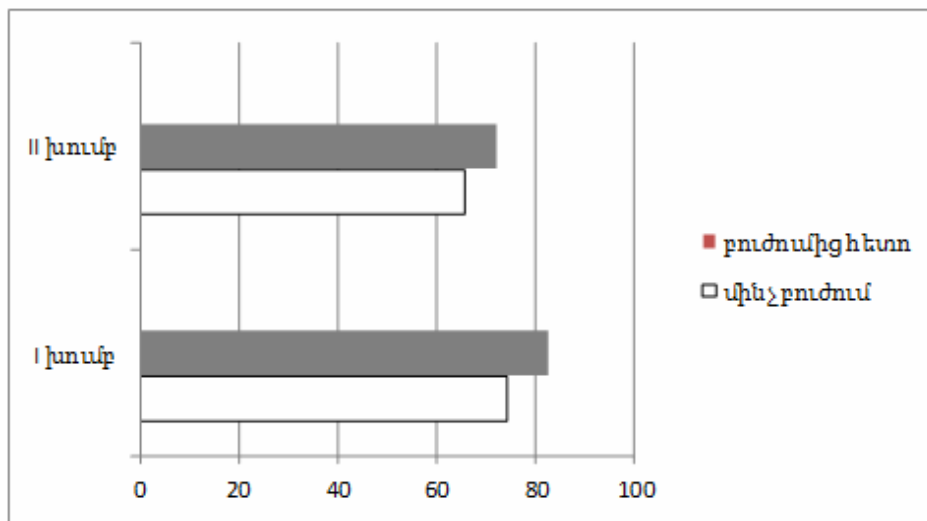
Հիվանդների ֆիզիկական ակտիվությունը գնահատվել է հետևյալ գործոններով՝ էներգիայի բացակայություն, հոգնածություն, թուլություն, քնկոտության աստիճան, կենսունակություն և ֆիզիկական ուժն ու տոկունությունը, զգալի ֆիզիկական ծարաբեռնվածության ունակությունը: Մինչև բուժում հոգնածությունից, քնկոտությունից զանգատվում էին հետազոտվող հիվանդների մեծամասնությունը, սակայն ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների կտրուկ լավացում /ցուցանիշների բարձրացում/ նկատվում է միայն I խմբի հիվանդների մոտ ($p<0.001$):

Ստացված տվյալների համաձայն (նկ.2)՝ I խմբի հիվանդների մոտ արձանագրվել են ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների գումարային հետևյալ արժեքները՝ 84.1 ± 0.02 մինչև բուժում և բուժումից հետո՝ 98.3 ± 0.03 : II խմբի հիվանդների մոտ պատկերը հետևյալն էր՝

մինչև բուժում՝ 82.1 ± 0.03 և բուժումից հետո՝ 86.5 ± 0.01 : Այս դեպքում ևս ակնառու է բուժման արդյունավետությունը, սակայն նկատվում է ցուցանիշների բարձրացման միտում ($p < 0.001$): Հատկանշական է, որ ֆիզիկական ակտիվության ցուցանիշների դրական տեղաշարժերը այս երկու խմբերի հիվանդների մոտ համընկնում էին նաև կլինիկա-լաբորատոր ցուցանիշների հետ:

Աշխատանքի հաջորդ հատվածում վերլուծման են ենթարկվել հետազոտվողների սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության հարցերը, այսինքն՝ միջանձնային և սոցիալական կապերը: Այս պարագայում գնահատվել են մտերիմների և ընկերների հետ հարաբերությունների փոփոխությունները, հանդիպումների սահմանափակումները, դիմացինի նկատմամբ անհանդուրժողականությունը, մենակ մնալու ցանկությունը:

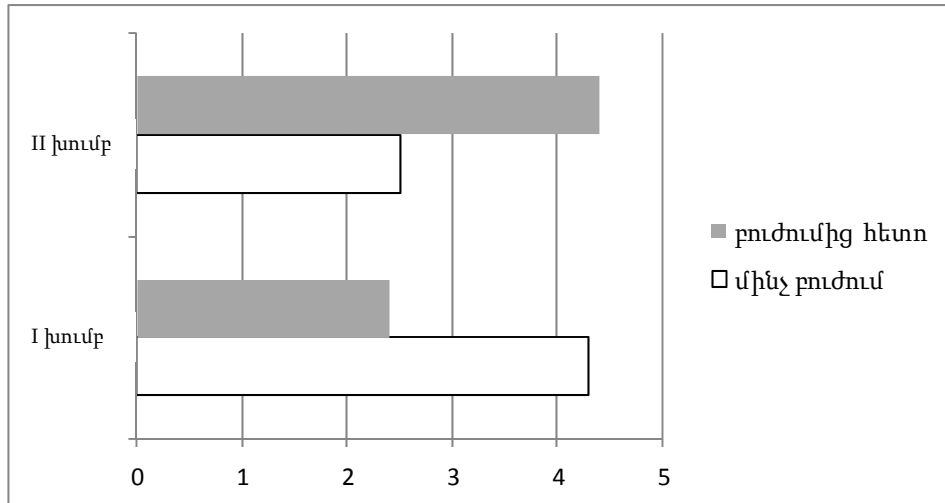
Ստացված տվյալների համաձայն (նկ.3)՝ կիրառվող բուժումը չի բերել վիճակագրորեն հավաստի սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության ցուցանիշների փոփոխությունների:



Նկ.3. Հիվանդների սոցիալական և ընտանեկան բարեկեցության ցուցանիշները

Հիվանդների հոգեբանական բարեկեցությունը գնահատվել է հետևյալ գործոններով՝ ընկճվածության զգացում, վիատություն, ճնշվածություն, անհանգստություն, նյարդայնություն, անձնական կյանքով և արտաքինով դժգոհություն, ցրվածություն, կենտրոնանալու անկարողություն, էմոցիոնալ անկայունության զգացում: Ճնշվածությունից, ընկճվածությունից և վիատությունից զանգատվում էին հե-

տագոտվող համարյա բոլոր հիվանդները՝ անկախ խմբային պատկանելության և հիվանդության ծանրության աստիճանի (նկ.4):

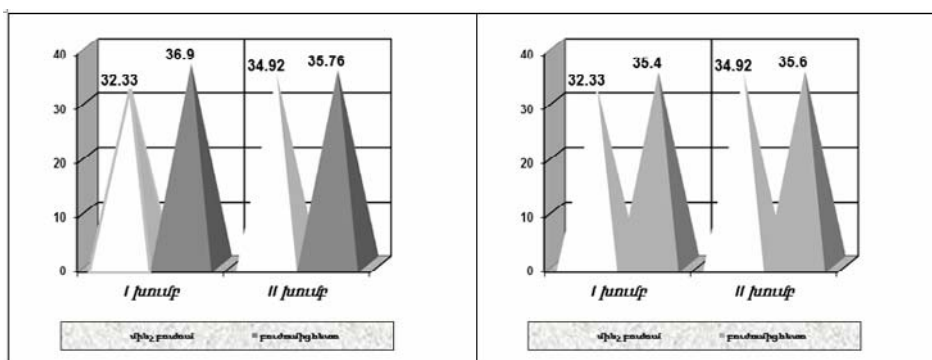


Նկ.4. Հիվանդների հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշները

Ստացված տվյալների համաձայն՝ հետագոտվող հիվանդների հոգեբանական բարեկեցության ցուցանիշների լավացում բուժման հետևանքով նկատվում է բոլոր խմբերում, սակայն ցուցանիշների կտրուկ ($p < 0.001$) լավացում /ցուցանիշների բարձրացում/ նկատվում է միայն I խմբի հիվանդների մոտ (45.7 ± 0.02 մինչ բուժում համեմատած 59.1 ± 0.03 բուժումից հետո ստացված տվյալների հետ):

Հիվանդների առողջության ինքնագնահատականը՝ քուն, աղեստամոքսային տրակտի վիճակ, տեսողություն, հիշողություն և ընդհանուր առողջություն, բացահայտել է հետևյալ պատկերը (նկ.5): Քնի և այլ առողջական խնդիրներ բուժումից առաջ նկատվել են բոլոր հիվանդների մոտ: Հատկանշական է, որ բուժումից հետո I և II խմբերի հիվանդների մոտ այս ցուցանիշները համեմատաբար կայուն են, նկատվում է միայն ($p < 0.2$) ցուցանիշների թույլ աճ, ինչը անկասկած կարող է ազդել այս հիվանդների կյանքի որակի վրա:

Կիրառվող բուժօգնության գնահատման վերաբերյալ, որն իր մեջ ներառում է շփումը բուժող բժշկի, բուժանձնակազմի հետ, կլինիկայի պայմանները, բուժօգնության մատչելիությունը, հիվանդների մեծամասնությունը գրեթե համամիտ էր (նկ.6):



Նկ.5. Հիվանդների ընդհանուր առողջության ինքնագնահատականը

Նկ.6. Հիվանդներին կիրառվող բուժօգնության գնահատականը

Մինչ բուժումը և բուժումից հետո հիվանդները դրական էին գնահատում շփումը բուժող բժշկի և բուժանձնակազմի հետ՝ օգտվելով բարձր միավորներից: Ցածր էին գնահատել կլինիկայի պայմանները, սակայն այդ ցուցանիշները մնում էին կայուն նաև բուժումից հետո: Այս հատվածում առավել ցայտուն տարբերություն նշմարվում էր հիվանդության ծանրության տարբեր աստիճանների հիվանդների պատասխանների միջև՝ I խմբի հիվանդների մոտ միայն ՏԲ-ի պարագայում մինչև բուժում՝ 3.0 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 3.8 ± 0.01 , թեթև ձևի դեպքում մինչև բուժում՝ 32.33 ± 0.01 և բուժումից հետո՝ 35.4 ± 0.01 : II խմբի հիվանդների մոտ մինչև բուժում՝ 34.92 ± 0.02 և բուժումից հետո՝ 35.6 ± 0.02 :

Ամփոփելով վերոգրյալը կարելի է փաստել, որ ԿՈ-ի ցուցանիշները առավել բարձր էին ստուգիչ խմբում ՄԻԱՎ նեգատիվ հիվանդների մոտ: Կիրառվող բուժումը նպաստում է հիվանդների կլինիկալ բարելավումը ցուցանիշների դրական տեղաշարժին, ինչը թույլ է տալիս բարելավել նրանց կյանքի որակը: ՏԲ-ի դեմ պայքարի ծրագրերը հնարավորություն կընձեռնեն բարելավել ՏԲ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ հիվանդների կյանքի որակը:

Поступила 27.04.16

Качество жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Н.Г. Азизян

Оценка качества жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ТБ) важна при разработке стратегии и реализации интервенционных программ по лечению, уходу и поддержке людей, живущих с

ВИЧ и ТБ. В данном исследовании мы сравнили качество жизни ВИЧ-позитивных и негативных пациентов с ТБ.

Проведено качественное и количественное исследование пациентов Республиканского противотуберкулезного диспансера Армении за период с 01.01.2011 по 01.07.2012 гг. Исследуемая популяция состояла из 37 больных туберкулезом и 51 ТБ/ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные о качестве жизни собирали путем интервью с использованием короткой версии инструмента по качеству жизни для пациентов с ВИЧ Всемирной организации здравоохранения (WHOQOL HIV). Собранные данные проанализированы с помощью статистического программного обеспечения SPSS 15.0.

ТБ/ВИЧ-инфицированные пациенты имели более низкое качество жизни во всех областях по сравнению с больными ТБ. Распространенность депрессии была выше у ТБ/ВИЧ-коинфицированных людей, чем в группе пациентов с ТБ. Образовательный статус, род занятий и депрессии были статистически значимыми с QoL доменами. Среди пациентов с коинфекцией депрессия была выше в 3.86 раза и влияла на качество жизни.

Программы по борьбе с туберкулезом должны помочь разработать стратегию, направленную на улучшение качества жизни больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией. Депрессия должна быть мишенью для улучшения качества жизни пациентов.

Quality of life of patients with HIV-associated tuberculosis

N.G. Azizyan

Assessing the health related quality of life among TB/HIV co-infected people is of great importance in designing strategies and implementing interventional programs on treatment care and support to people living with HIV and tuberculosis. In this study we have compared the quality of life of HIV positive and negative Armenian patients with TB.

Qualitative-quantitative research was undertaken at the Republican TB Dispensary in Armenia, between 01.01.2011 and 01.07.2012. The study population consisted of 37 TB patients and 51 TB/HIV co-infected patients. Data on quality of life were collected through face to face interviews using the short version of the World Health Organization Quality of Life instrument for HIV clients (WHOQOL HIV). The data were analyzed using SPSS 15.0 statistical software.

TB/HIV co-infected patients had a lower quality of life in all domains compared to TB patients. The prevalence of depression was found higher in TB-HIV co-infected people than TB group. Educational status, occupation and

depression were statistically significant with the QoL domains. Among co-infected patients, depression was 3.86 times more likely to influence QoL.

The TB control program should design strategies to improve the quality of life of TB/HIV co-infected patients. Depression should be targeted for intervention to improve the quality of life of these patients.

Գրականություն

1. *Бойко Е.О.* Качество жизни и социальное функционирование как критерий эффективности терапии. Вопросы наркологии, 2008, 5, с. 58–65.
2. *Deribew A., Tesfaye M., Hailmichael Y. et.al.* Tuberculosis and HIV co-infection: its impact on quality of life. Health and Quality of Life Outcomes, 2009, 7, p.105-109.
3. *Duyan B., Kurt B., Aktas Z. et.al.* Relationship between quality of life and characteristics of patients hospitalized with tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis., 2005, 9(12), p.1361-1366.
4. *Galvão M.T., Cerqueira A.T., Marcondes-Machado J.* Evaluation of quality of life among women with HIV/AIDS using HATQoL. Cad. Saúde Pública, 2004, 20(2), p.430-437.
5. *Granich R., Akolo C., Gunneberg C. et al.* Prevention of tuberculosis in people living with HIV. Clin. Infect. Dis., 2010, 50, suppl. 3, p.215-222.
6. *Lemos L.de A., Feijão A.R., Marli E.G. et al.* Quality of life aspects of patients with HIV/tuberculosis co-infection. Acta Paul. Enferm., 2012, 25(Special Issue 1), p.41-47.
7. *O'Connel K., Skevington S., Saxena S.* Preliminary development of the World Health Organization's Quality of Life HIV instrument (WHOQOL-HIV): analysis of the pilot version. Social Science & Medicine, 2003, 57, p.1259-1275.
8. *Reis R.K., Haas V.J., Santos C.B. et al.* Symptoms of depression and quality of life of people living with HIV/AIDS. Rev. Latinoam. Enferm., 2011; 19(4):874-81.
9. *Timilsina S., Regmi K.* Assessing quality of life and depression among people living with HIV/AIDS and TB-HIV coinfection in Kathmandu, Nepal //saarc j. tuber. lung dis. HIV/AIDS, 2014, vol.XI(2), p.7-14.
10. WHOQOL-HIV INSTRUMENT. THE 120 QUESTIONS WITH RESPONSE SCALES & 38 IMPORTANCE ITEMS. Department of Mental Health and Substance Dependence World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002.

УДК 613.66

**Քաջարան քաղաքում ապրող աշխատունակ կանանց
փաստացի սննդում մակրո և միկրոսննդանյութերի
պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները
և դրանց հիգիենիկ գնահատականը**

**Մ.Ա.Մկրտչյան, Վ. Յու. Կոզան, Մ.Ս. Բարխուդարյան,
Ռ.Դ.Հովհաննեսյան, Գ.Պ. Մուրադյան, Ա.Գ.Մարգարյան,
Ա.Գ. Գևորգյան**

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

Բանալի բառեր. փաստացի սնունդ, մակրո և միկրոսննդանյութեր, ֆիզիոլոգիական պահանջ, բավարար ապահովվածություն, դեֆիցիտ

Հայաստանում լեռնահումքային հսկայական ռեսուրսների առկայության շնորհիվ՝ լեռնահանքային արդյունաբերությունը, պղինձ, մոլիբդեն և այլ մետաղներ արդյունահանող և արտադրող ձեռնարկություններով հանդերձ, դարձել է Հայաստանի Հանրապետության տնտեսության առաջնահերթ ճյուղ, որի զարգացումն ապագայում էլ ավելի է խթանվելու: Հետևաբար, նշված ձեռնարկությունների առողջության համար վտանգավոր արտանետումները որոշակի կեղտոտվածության կենթարկեն ոչ միայն այդ արտադրամասերի աշխատանքային գոտին, այլև շրջակա միջավայրի մթնոլորտային օդը, հողն ու ջուրը: Դա կբարձրացնի նշված ձեռնարկություններում զբաղված բանվորների և մերձակայքում ապրող բնակչության առողջության վրա արտանետված վնասակար նյութերի բացասական ազդեցության ռիսկը: Հանքարդյունահանող և մշակող ձեռնարկությունների վտանգավոր գործոններից առանձնանում են բազմամետաղական փոշին, աերոգոլերը, ծծմբածխածինը (CS_2), ծծմբի և ազոտի դիօքսիդները, արտադրամասերի անբարենպաստ միկրոկլիմայական պայմանները, աղմուկը և այլն [1, 2, 5]:

Այստեղից հետևում է, որ հանրապետությունում պղինձ արդյունահանող և արտադրող ձեռնարկություններում, մասնավորապես,

Զանգեզուրի պղնձամոլիբդենային կոմբինատում աշխատանքի պայմանների և Քաջարան քաղաքի շրջակա միջավայրի հիգիենիկ գնահատական տալն ու առողջացուցիչ առաջարկություններ մշակելը չափազանց արդիական խնդիր է:

Հայտնի է, որ կանխարգելիչ բժշկության կարևորագույն խնդիրներից մեկը տեխնիկական, տեխնոլոգիական, սանիտարատեխնիկական առողջացուցիչ համալիր միջոցառումների մշակումն է, որն ուղղված է արտադրական անբարենպաստ գործոնների սահմանափակմանը՝ նպաստելով արտադրական միջավայրի լավացմանը և աշխատողների ընդհանուր, ինչպես նաև մասնագիտական հիվանդությունների նվազեցմանը: Դրա հետ մեկտեղ, հարկ է նշել, որ այդ միջոցառումների միջոցով չի հաջողվում մշտապես պահպանել վտանգավոր գործոնների թույլատրելի միջին մեծությունները: Այսպիսի պայմաններում հատկապես բարձրանում է հիգիենիկ և բժշկական-սաքանական միջոցառումների նշանակությունը, որոնց մեջ կարևոր տեղ է հատկացվում աշխատողների համար պաթոգենետիկորեն հիմնավորված բուժկանխարգելիչ սննդին: Իսկ մերձակա բնակչության համար, որպես օրգանիզմի հիմնական պաշտպանիչ գործոններից մեկը, կարևոր դեր է հատկացվում առողջ սննդին, ինչը պահանջում է սննդային շուրջօրյա օրաբաժինների միջոցով օրգանիզմին ֆիզիոլոգիական տեսակետից քանակապես ու որակապես անհրաժեշտ սննդանյութեր և էներգիա մատակարարել:

Նյութը և մեթոդները

Այս ուսումնասիրությունը անկետա-հարցումային եղանակով [3] կատարվել է Քաջարան քաղաքում բնակվող կանանց շրջանում, որոնք պատկանում էին II մասնագիտական խմբին (ֆիզիկական ակտիվության գործակիցը՝ ՖԱԳ-ը = 1,6): Հետազոտության մեջ ընդգրկվեցին աշխատունակ բնակչության տարբեր տարիքային խմբերի կանանց 84 շուրջօրյա սննդային օրաբաժիններ, ինչի համար ստացված արդյունքները համարում ենք նախնական:

Ուսումնասիրվեցին սննդաբաժինների ֆիզիոլոգիական նորմերով [6] ռեգլամենտավորված քիմիական կազմի ցուցանիշները՝ սպիտակուցների և ճարպերի ընդհանուր քանակությունը, կենդանական ծագում ունեցող սպիտակուցներն ու բուսական ճարպերը, B₁, B₂, B₆, B₁₂, ֆոլաթին, A, E վիտամինները, հանքային նյութերից՝ Ca, P, Mg և Fe-ի քանակությունները: Սննդային ստատուսը բնութագրող կարևորագույն ցուցանիշներից [8] հետազոտվել է նրանց մարմնի զանգվածի գործակիցը (ՄԶԳ):

Սննդամթերքների քիմիական կազմի աղյուսակներով [4,7] հաշվվել են շուրջօրյա սննդային օրաբաժիններից յուրաքանչյուրում մակրո և միկրոսննդանյութերի պարունակությունը, տրվել են դրանց օրական միջին քանակները և վերծանվել միջին ցուցանիշների տակ թաքնված անհատական վերլուծության արդյունքները:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Կանանց փաստացի սննդում հիմնական սննդանյութերի և էներգետիկ արժեքի հետազոտության արդյունքները ցույց տվեցին, որ շաբաթվա կտրվածքով ընդհանուր սպիտակուցների, այդ թվում նաև կենդանական ծագում ունեցող սպիտակուցների, օրական միջին քանակությունը (համապատասխանաբար 65,8գ և 32,8գ) մոտ էր հիգիենիկ նորմերին, ածխաջրատների միջին պարունակությունը հիգիենիկ նորմերից ցածր էր 26%-ով, իսկ ճարպերի քանակությունը 11%-ով գերազանցել էր նրանց օրգանիզմի օրական պահանջին (աղ.1):

Ուսումնասիրված կանանց սննդի կալորիականությունը, հիգիենիկ նորմերով հանձնարարված 2150 կկալ փոխարեն, միջինը կազմել էր 1950 կկալ: Լուրջ թերություն էր հանդիսանում այն, որ հիմնական սննդանյութերի անհաշվեկշռվածության հետևանքով, հետազոտված սննդաբաժիններն ունեին ճարպային ուղղվածություն:

Աղյուսակ 1

Ուսումնասիրված ընտրանքի շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների միջին պարունակությունը հիմնական սննդանյութերով և դրանց էներգետիկ արժեքը

Սպիտակուցներ, այդ թվում կենդանական, գ.	Ճարպեր, այդ թվում բուսական, գ.	Ածխաջրատներ, գ.	Էներգետիկ արժեքը, կկալ
Ընդհանուր 65,8 Կենդան. 32,8	Ընդհանուր 80,7 բուսական 28,3	230	1950
Ֆիզիոլոգիական նորմերը			
Ընդհանուր 65 Կենդան. 36	Ընդհանուր 73 բուսական 25	311	2150

Հետազոտված կոնտինգենտի սննդային օրաբաժինների վիտամինային ապահովվածության ուսումնասիրությունից պարզվեց, որ հետազոտված գրեթե բոլոր վիտամինների միջին պարունակություններն

օրաբաժիններում եղել են բավարար, բացառություն են կազմել արյունաստեղծման պրոցեսին ուղղակիորեն մասնակցող B₁₂ և B₉ (ֆոլաթին) վիտամինները. վերջիններիս միջին դեֆիցիտը կազմել էր համապատասխանաբար 100% և 11%: Սննդային շուրջօրյա օրաբաժինների վիտամինային համեմատաբար բավարար ապահովվածությունը, մեծ հաշվով, պայմանավորված էր կատարված ուսումնասիրության ժամանակով, ինչը համընկել էր միրգ-բանջարեղենով առատ աշնային եղանակի հետ: Հետազոտված սննդային օրաբաժիններում P-ի և Fe-ի միջին քանակությունների բավարար առկայության պարագայում՝ Ca-ի և Mg-ի միջին քանակությունը, համապատասխանաբար, 16% և 12,5%-ով պակաս էր հիգիենիկ նորմերից:

Անդրադառնալով շուրջօրյա սննդային օրաբաժիններում սննդանյութերի պարունակության վերը բերված միջին ցուցանիշների տակ թաքնված անհատական վերլուծության արդյունքներին (աղ.2)՝ պարզվեց, որ ընդհանուր և կենդանական ծագում ունեցող սպիտակուցների և ընդհանուր ճարպերի բավարար քանակություն են պարունակել հետազոտված օրաբաժինների 25,0-ական տոկոսը, բուսական ճարպեր՝ 33,3%-ը: Ճարպերի ընդհանուր քանակությունը հիգիենիկ նորմերից բարձր է եղել ուսումնասիրված շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների 25,0%-ում: Ածխաջրատների բավարար քանակություն են պարունակել օրաբաժինների միայն 16,7%-ը: Հիմնական սննդանյութերի անհաշվելիք պարունակության հետևանքով հետազոտվածների շուրջ 30%-ի սննդի էներգետիկ արժեքը եղել է ցածր, իսկ 8,3 տոկոսինը՝ նորմայից բարձր:

Աղյուսակ 2

Հետազոտված ընտրանքի սննդային օրաբաժինների հիմնական սննդանյութերով և էներգիայով ապահովվածության անհատական ուսումնասիրության արդյունքները (%)

Ապահովվածության մակարդակը	Սպիտակուցներ		Ճարպեր		Ածխաջրատներ	Կլկալ
	ընդհանուր	կենդանական	ընդհանուր	բուսական		
Բավարար	25,0	25,0	25,0	33,3	16,7	25,0
Անբավարար	50,0	58,3	33,3	25,0	83,3	66,7
Հավելյալ	25,0	16,7	41,7	41,7	0,0	8,3

Սննդային օրաբաժինների վիտամիններով ապահովվածության անհատական վերլուծության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ. 3), որ ռետինոլով և β-կարոտինով ապահովված են եղել օրաբաժինների 41,7%-ը: Սննդաբաժինների գրեթե 70%-ը պարունակել են տոկոֆերոլի անհրաժեշտ քանակություն: Ասկորբինաթթվի բավարար պարունակություն են ունեցել ուսումնասիրված օրաբաժինների 75%-ը: B խմբի վիտամիններով բավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակը տատանվել է 50-ից 70%-ի սահմաններում, իսկ B₁₂-ով միայն 7,3%-ը և B₉-ով (ֆոլացինով)՝ ընդամենը 41,7%-ը, իսկ անբավարարության խորությունը տարբեր անհատների մոտ կազմել է 11-ից մինչև 50%:

Աղյուսակ 3

Հետազոտվածների սննդային օրաբաժինների միկրոնուտրիենտներով ապահովվածության անհատական ուսումնասիրության արդյունքները

Վիտամիններ								
A	E	B ₁	B ₂	PP	C	B ₆	B ₁₂	Ֆոլացին
41,7/ 28-35*	33,3/ 12,5-22,5*	33,3/ 20,0- 41,8*	50,0/ 7,0- 38,5*	58,3/4,0- 31,2*	25,0/6,8- 58,5*	25,0/10,5- 53,6*	92,7/20,0- 98,0*	58,3/11,6- 50,0
Հանքային նյութեր								
Ca		P		Mg		Fe		
անբավարար ապահովված օրաբաժինների քանակը (%)	անբավարարության խորությունը (%)	անբավարար ապահովվածների քանակը (%)	անբավարարության խորությունը (%)	անբավարար ապահովվածների քանակը (%)	անբավարարության խորությունը (%)	անբավարար ապահովվածների քանակը (%)	անբավարարության խորությունը (%)	
66,7	11,1-58	50,0	13,8 -41,8	66,6	11,9-74,8	50,0	18,0-63,5	

*Համարիչում անբավարար ապահովված սննդաբաժինների քանակն է տոկոսներով, հայտարարում՝ վիտամինների անբավարարության խորությունն է (%):

Շուրջօրյա սննդային օրաբաժինների՝ հանքային նյութերով ապահովվածության անհատական արդյունքների վերլուծությունից պարզվեց, որ Mg-ով և P-ով ապահովված են եղել սննդաբաժինների 33-50%-ը: Չափազանց անմխիթար էր սննդային օրաբաժինների՝ կալցիումով, ընդամենը 33,7%-ով և երկաթով՝ 50%-ով բավարար ապահովվածության ցուցանիշները: Վերջիններիս վերաբերյալ հարկ է նշել,

որ կարևոր են նաև այդ հանքային նյութերի սննդային լավագույն աղբյուրների (կաթ, կաթնամթերք, միս, ձուկ) բավարար քանակության առկայությունը սննդաբաժիններում: Թեև կալցիումի և երկաթի որոշակի աղբյուր են նաև բուսական մթերքները, սակայն, նրանք հարուստ են նաև դրանց ներծծումն ու յուրացումը դժվարացնող ֆիտինային թթվով:

Հայտնի է, որ օրգանիզմի կողմից սննդային նյութերի կայուն անբավարար կամ կայուն հավելյալ ընդունումն անպայման ազդում է սննդանյութերով օրգանիզմի ապահովվածության վրա, ինչն էլ իր հերթին առաջ է բերում է մարդու սննդային վիճակի (սննդային ստատուսի) փոփոխության: Վերջինս հանդիսանալով սննդի բնույթի և սննդային գործոնների ազդեցության արդյունք, դրսևորվում է մարմինը բնութագրող ֆիզիկական և կենսաբանական միջավայրի օբյեկտիվ մեծություններով:

Այսպիսով՝ սննդի քանակական գնահատականը բնութագրվում է մի կողմից փաստացի սննդի ուսումնասիրության արդյունքներով, մյուս կողմից՝ սննդային ստատուսի հիմնական չափորոշիչ հանդիսացող մարմնի զանգվածի գործակիցի (ՄԶԳ) ուսումնասիրության անթրոպոմետրիկ օբյեկտիվ մեծությունների հետազոտության արդյունքներով:

Աղյուսակ 4

Հետազոտվածների մարմնի զանգվածի գործակիցի (ՄԶԳ) ցուցանիշները

ՄԶԳ ցուցանիշների գնահատականը	Հետազոտվածների քանակը (%)
17,5-18,5 կգ/մ ² - 1-ին աստիճանի խրոնիկական էներգետիկ անբավարարություն	16,7
18,5-25,0 կգ/մ ² – նորմալ ցուցանիշ, առողջության նկատմամբ ամենացածր ռիսկը	42,0
25,0-30,0 կգ/մ ² – մարմնի հավելյալ զանգված	33,0
30,0-35,0 կգ/մ ² - 1-ին աստիճանի ճարպակալում	2 8,3

Այդ ուսումնասիրության արդյունքները ցույց տվեցին (աղ.4), որ հետազոտված կոնտինգենտի 16,6%-ն ուներ առաջին աստիճանի խրոնիկական էներգետիկ անբավարարություն՝ ՄԶԳ փոքր էր 18,5 կգ/մ²-ուց, 33%-ի շրջանում արձանագրվել է մարմնի հավելյալ զանգված՝ ՄԶԳ 26-30 կգ/մ², իսկ 8,3%-ի շրջանում՝ առաջին աստիճանի ճարպակալում: Հետազոտվածների 42 % ունեցել են մարմնի զանգվածի գոր-

ծակցի նորմալ՝ 18,5-25 կգ/մ² ցուցանիշներ: Ակնհայտ է, որ ՄՁԳ-ի ուսումնասիրության արդյունքները հետազոտվածների փաստացի սննդում հայտնաբերված թերությունների հետևանքն են:

Այսպիսով՝ ուսումնասիրված փաստացի սննդի արդյունքներով հիմնական սննդանյութերի, հատկապես կյանքի համար անփոխարինելի լիարժեք սպիտակուցների և բուսական ճարպաթթուների, պարունակությունը անհաշվեկշռված էր և ոչ ռացիոնալ: Միկրոսննդանյութերի՝ վիտամինների և հանքային տարրերի զանգվածային դեֆիցիտը, այն էլ միրգ-բանջարեղենով առատ աշնանային եղանակին, կարող է դառնալ մարդկանց առողջության համար լուրջ վտանգ ներկայացնող գործոն: Ուստի, անհրաժեշտ է հետազոտության մեջ լայնորեն ընդգրկել ու կատարել տարբեր մասնագիտական և տարիքասեռային խմբերի փաստացի սննդի և առողջական վիճակի ինդիկատորային ցուցանիշների ուսումնասիրություններ, և ստացված արդյունքների հիման վրա՝ մշակել ու առաջարկել բանվորների և բնակչության առողջության վրա լեռնահանքային արտադրության վնասակար գործոնների ազդեցությունը չեզոքացնելու կամ մեղմացնելու գիտականորեն հիմնավորված ուղիներ:

Поступила 19.05.16

Изучение и гигиеническая оценка содержания макро- и микронутриентов в фактическом питании работоспособных женщин, проживающих в городе Каджаране

**М.А. Мкртчян, В.Ю. Коган, М.С. Бархударян, Р.Д. Ованесян,
Г.П. Мурадян, А.Г. Маргарян, А.Г. Геворкян**

Изучена обеспеченность основными пищевыми веществами и микронутриентами 84 образцов суточных рационов питания женщин II профессиональной группы, проживающих в городе Каджаране. В пищевых суточных рационах выявлен дефицит полноценных белков животного происхождения и эссенциальных жирных кислот. Особую опасность представляет недостаточное содержание в питании женщин фолиевой кислоты и витамина В₁₂ – на 58,3 и 97,2% соответственно. Причем глубина дефицита фолиевой кислоты колебалась в пределах 39 – 40% от суточной нормы. Крайне неутешительным было и то, что всего лишь 33% пищевых рационов питания содержали достаточное количество кальция, а необходимое количество железа получали 50% обследованных.

Study and the hygienic assessment of the macro and micronutrients content in the actual nutrition of the working women living in Kajaran city

M.A. Mkrtchyan, V.Y. Kogan, M.S. Barkhudaryan, R.D. Hovannesian,
G.P. Muradyan, A.G. Margaryan, A.G. Gevorgyan

It was studied the availability by basic nutrients and micronutrients of 84 samples of daily rations of women's II professional groups, residing in the town of Kajaran. In their daily rations it has been revealed a deficit of proteins of animal origin and essential fatty acids. The principal danger contained the insufficient content of folic acid and vitamin B₁₂ (58,3 and 97,2%) in the daily rations of women. The daily deficit in folic acid ranged from 39 to 40%. Only 33% of daily rations contained sufficient quantities of calcium and 50 % of the studied women received the necessary quantity of folium.

Գրականություն

1. Սարկիսյան Հ.Յ., Կոգան Վ.Յու., Հովհաննեսյան Ռ.Դ. և ուրիշներ Շրջակա միջավայրի հիգիենայի հարցերը կերակրի աղի արդյունահանման ոլորտում: Հայաստանի բժշկագիտություն, 2013, LIII, 3, էջ 30-36:
2. Артюнина Г.П., Чащин В.П., Игнаткова С.А. и др. Проблемы профессиональной патологии в никель-кобальтовой промышленности. Гигиена и санитария, 1998, 1, с. 9-13.
3. Зайченко А.И., Волгарев М.Н. и др. Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения с характером питания. М., 1980.
4. Нестеренко М.Ф., Скурихин И.М. Химический состав пищевых продуктов. М., 1979.
5. Никанов А.Н., Чащин В.П. Гигиеническая оценка экспозиции и определение ее величины при производстве никеля, меди и кобальта на горно-металлургическом комплексе Кольского Заполярья. Экология человека, 2008, 10, с. 9-14.
6. Нормы физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для различных групп населения СССР. Вopr. пит., 1992, 2, с.6-15.
7. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1, 1987.
8. WHO Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Technical report N854, WHO, 1995, p. 368-369.

Спандарат Камсаракан (к 140-летию со дня рождения)



Известный врач, кандидат медицинских наук, доцент, видный организатор здравоохранения и высшего образования Армении, общественный деятель Спандарат Оганджанович (Иванович) Камсаракан является одним из ярких представителей научно-педагогической интеллигенции нашей республики 1920-1930-х годов. Родился 18 мая 1876 г. в селе Блур Сурмалинского уезда Эриванской губернии в семье земледельца. В 1902г. окончил медицинский факультет Московского университета, остался в ординатуре. В дальнейшем он работал в различных больницах г. Москвы (в Сокольнической, затем в

Боткинской) по своей специальности, вел руководящую работу в ряде медицинских учреждений, был военным хирургом, занимался также научной работой. В 1918г. вернулся на родину и был назначен главным врачом военного госпиталя и первой клинической больницы г. Еревана, строительство и оборудование которой было завершено им.

После установления Советской власти в Армении С. Камсаракану приходилось работать в такой тяжелый период, когда везде царил голод, свирепствовали эпидемии – тиф, малярия, другие инфекционные болезни. Его невероятные усилия во многом способствовали их ликвидации. Исходя из ситуации, он переквалифицировался в инфекциониста. При непосредственном участии С. Камсаракана были организованы санитарные пункты, аптеки, детские приюты, тропические станции, диспансеры, курорты, двухгодичные курсы медицинских сестер, налажена санитарно-просветительная работа.

Когда постановлением Совнаркома ССР Армении от 9 ноября 1921г. в Ереване была основана медицинская школа, на базе которой приказом ректора Ереванского народного университета от 5 марта 1922г. был открыт медицинский факультет, его первым деканом с 1 марта был назначен врач Спандарат Камсаракан, который в этой должности работал до 15 января 1925г.¹ А после создания в 1930г. Ереванского медицинского института занимал должность заведующего кафедрой инфекционных заболеваний.

¹ См.: *Гарибджанян Л. П.* Ереванский государственный университет (1920-1930 гг.). Ереван, 1971, с.37, 164.

В 1921-1937 гг. С. Камсаракан являлся председателем правления Общества Красного Креста Армении, а в 1925-1935 гг. – членом Центрального Исполнительного Комитета ССРА.

В конце 1925 г. за границу выехала специальная делегация Комитета помощи Армении и Общества Красного Креста в составе трех членов ЦК КПА Григора Варданяна, Карена Микаэляна и Спандарата Камсаракана для популяризации достижений Советской Армении среди зарубежных армян, ознакомления их с положением страны и сбора пожертвований в пользу дальнейшей интенсивной работы по восстановлению Армении. Делегация посетила Германию, Францию, Бельгию, США. Члены делегации выступали с лекциями и докладами перед соотечественниками, горячо призывая их помочь возрождению Родины². С ними народный герой полководец Андраник Озаян в 1926 г. послал приветствия руководителям Советской Армении и передал свой меч в дар Государственному музею Армении. По этому поводу он писал: “Благоволите от моего имени передать мой любовный привет неумоимо творящим под сенью седого Арарата государственным деятелям Армении, родному армянскому народу и чудесным цветам Армении – нашим сиротам”³.

В середине 1930-х гг. С. Камсаракан подвергся репрессиям, став невинной жертвой культа личности Сталина. Был арестован 10 июля 1937 г. НКВД АрмССР по статьям 67-68 Уголовного кодекса, допрошен всего один раз – 28 июля того же года. В процессе следствия подвергался столь жестоким избиениям и иным истязаниям, что был доведен до состояния невменяемости и галлюцинирования, вследствие чего вынужден был подписать протокол с “признаниями”. На суде Камсаракан отказался от данных им на следствии показаний и заявил, что он подписал их будучи в состоянии невменяемости. 18 июля 1938 г. Выездная сессия Военной коллегии Верховного Суда СССР в закрытом судебном заседании в г. Ереване, без участия обвинения и защиты и без вызова свидетелей, с применением постановления ЦИК СССР от 1 декабря 1934 г., рассмотрела следственное дело № 19114 по обвинению Камсаракана С. И. в преступлениях, предусмотренных ст.ст. 59, 63, 65 и 68 УК Армянской ССР.

В протоколе судебного заседания отмечалось: “Предварительным и судебным следствием установлено, что Камсаракан с 1925 г. являлся активным участником антисоветской националистическо-террористической организации, действовавшей в Армении в блоке с правотроцкистской террористической организацией и ставящей своей целью вооруженное свержение Советской власти, отторжение Армении от СССР и создание

² См.: *Н.С.Т-ман*. Заграничная делегация. Возрождающаяся Армения. 1926, № 2, с. 18-19.

³ *Андраник Озаян*. Документы и материалы. Вестник архивов Армении. 1991, № 1-2, с. 403-404.

так называемого “независимого” армянского государства под протекторатом одного из капиталистических государств. В 1926 году подсудимый Камсаракан под видом служебной командировки был послан этой антисоветской организацией за границу, где установил контрреволюционную связь с центром “Дашнаков” и “Рамкаваров”, получая от последних соответствующую директиву о развертывании террористических методов борьбы против руководителей ВКП(б) и Советского правительства. Кроме этого, Камсаракан, находясь за границей, был завербован резидентом одной из иностранных разведок Агароняном для шпионско-разведывательной работы в СССР и с 1926 по 1935гг. передавал этой разведке секретные сведения о политическо-экономическом положении Армении.

Таким образом, установлена виновность Камсаракана в преступлениях, предусмотренных ст. ст. 59,63,65 и 68 УК АрмССР, Военная коллегия Верховного суда Союза ССР приговорила:

*Камсаракана Спандарата Ивановича к высшей мере наказания – расстрелу, с конфискацией всего лично ему принадлежащего имущества. Приговор в силу постановления ЦИК СССР от 1.XII.1934г. подлежит немедленному исполнению*⁴. Приговор о расстреле Камсаракана С. И. приведен в исполнение в г. Ереване 18 июля 1938г.⁵

Годы спустя, произведенной по данному делу в порядке ст. 341 УПК АрмССР дополнительной проверкой было установлено, что арест, осуждение и расстрел Камсаракана были неправильными и необоснованными, при отсутствии в его деяниях состава преступления.

Военная коллегия Верховного Суда СССР, рассмотрев в заседании от 4 апреля 1956г. Заключение Главного военного прокурора, определила: “Приговор Военной коллегии Верховного Суда СССР от 18 июля 1938г. в отношении Камсаракана С. И. отменить и дело о нем производством прекратить за отсутствием состава преступления”⁶. Честное имя истинного патриота было полностью восстановлено.

Степан Гарибджанян
кандидат исторических наук

⁴ Национальный архив Армении. Ф. 1191. Оп. 3. Д. 1726. Л. 43-43об.

⁵ См. Там же. Л. 44.

⁶ См. Там же. Л.11-102.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Բաբախանյան Ա. Վ., Բաբայան Ժ. Ռ., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մանուկյան Մ. Օ., Բլբուլյան Դ. Ա.*
Հակամանրեային ամոնիումային աղեր պարունակող նոր համախառնությունների մանրէասպան ակտիվության ուսումնասիրումը 3
- Բարխուդարյան Ն. Հ., Սարուխանյան Ֆ. Պ., Ջաքարյան Հ. Հ., Լոտչյալի Ֆ., Կելերման Յ.*
Մկների գլխուղեղի պրոտեոմիկի նմուշներում հեմոքսինի ներդրվածային ներարկվամբ առաջացած փոփոխությունները 8
- Միմոնյան Ռ. Մ., Ավետիսյան Լ. Գ., Միմոնյան Գ. Մ., Միմոնյան Կ. Վ., Ավետիսյան Ռ. Ա., Միմոնյան Մ. Ա., Չավուշյան Վ. Ա.*
Ֆրոկտոզով հարուցված օքսիդացնող սթրեսի ժամանակ *Goji*-ի պտուղների կայունացնող ազդեցությունը առնետների ողնուղեղի բջջաթաղանթների վրա 22
- Նահապետյան Խ. Հ., Հարությունյան Ռ. Ա., Բաբախանյան Մ. Ա., Չավուշյան Վ. Ա., Միմոնյան Կ. Վ., Հովսեփյան Հ. Յու., Հովհաննիսյան Լ. Է.*
Առնետների ջերմակարգավորման մեխանիզմների վրա Հայաստանում հիդրոպոնիկական եղանակով աճեցված թիբեթյան *Goji berries*-ի պտուղների թողած ազդեցության ուսումնասիրումը 30
- Միմոնյան Մ. Ա., Միմոնյան Ռ. Ա., Մարգարյան Ա. Մ., Միմոնյան Լ. Ա.*
 Ca^{2+} -ԱԵՖազայի ակտիվության տեղաշարժերը սպիտակ առնետների հյուսվածքների միտոքոնդրիումներում պլաստոքինոնի ածանցյալի (*SkQ1*) ազդեցությամբ կորագոլով մակածված էպիլեպսանման նոպաների դեպքում . 35
- Քոչարյան Կ. Ս.*
Վարակիչ հիվանդությունների համաճարակաբանական առանձնահատկությունները մանկական բազմապրոֆիլ հիվանդանոցի ընդհանուր հիվանդացության կառուցվածքում 42
- Դանիելյան Լ. Վ.*
Մայրական կաթից անջատված կաթնաթթվային բակտերիաների բնութագիրը 50
- Տեր-Ստեփանյան Մ. Մ.*
Պայմանական-ախտածին միկրոօրգանիզմների շրջանառությունը ծննդատանը 2009-2014թ.թ. ընթացքում 57
- Աբրահամյան Ա. Ա., Հովհաննիսյան Հ. Հ.
Անոթային տեղամասի դիմադրողականությունը և արյան շրջանառության կարգավորումը 65

Կլինիկական բժշկություն

- Օհանյան Տ. Գ., Գալստյան Մ. Մ., Ալեքսանյան Ա. Ջ., Օհանյան Վ. Տ., Եփրեմյան Ա. Վ., Միմոնյան Ա. Տ., Մարգարյան Վ. Ա.*
«Արմենիկում» (մաճուկ) դեղամիջոցի կիրառումը վարակային վերքերով և վերքային մակերևույթներով հիվանդների բուժման ժամանակ 71
- Մինասյան Բ. Մ., Ղազարյան Ա. Կ., Վարդանյան Գ. Ջ., Պոլկեյան Զ. Ա.*
Լյարդի հեմանգիոմների համակցված ճառագայթային ախտորոշումը և

դրանց պատկերավորման առանձնահատկությունները օրգանի ճարպային դիստրոֆիայի պայմաններում	86
<i>Ավետիսյան Է.Ա., Շողերյան Ս.Ա., Պետրոսյան Ա.Ա., Թադևոսյան Ն.Է.</i> Երաժշտական տարբեր ռիթմերի ազդեցության ուսումնասիրությունը ուսանողների ուշադրության և մտավոր աշխատունակության դինամիկ փոփոխությունների վրա	95
<i>Ազիզյան Ն.Գ.</i> Տուբերկուլոզ/ՄԻԱՎ համակցված ախտաբանությամբ հիվանդների կյանքի որակը	104
<i>Մկրտչյան Ս.Ա., Կոզան Վ. Յու., Բարխուդարյան Ս.Ս., Հովհաննեսյան Ռ.Դ., Մուրադյան Գ.Պ., Մարգարյան Ա.Գ., Գևորգյան Ա.Գ.</i> Քաջարան քաղաքում ապրող աշխատունակ կանանց փաստացի սննդում մակրո և միկրոսննդանյութերի պարունակության ուսումնասիրության արդյունքները և դրանց հիգիենիկ գնահատականը	114
Հոբելյարներ	
<i>Ղարիբջանյան Ս.Գ.</i> Սպանդարատ Կամսարական (ծննդյան 140-ամյակի առթիվ)	122

СОДЕРЖАНИЕ

Экспериментальная и профилактическая медицина

<i>Бабаханян А. В., Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю.Т., Манукян М. О., Блбулян Д.А.</i> Изучение бактерицидной активности новых композиций, содержащих анти-микробные аммониевые соли	3
<i>Бархударян Н.А., Саруханян Ф.П., Закарян Э.А., Лоттишайх Ф., Келлерманн Й.</i> Изменения в образцах протеомика головного мозга мышей, вызванные внутривенной инъекцией геморфина	8
<i>Симонян Р. М., Аветисян Л. Г., Симонян Г. М., Симонян К. В., Аветисян Р. А., Симонян М. А., Чавушян В. А.</i> Стабилизирующий эффект плодов Goji на клеточные мембраны спинного мозга крыс при оксидативном стрессе, индуцированном фруктозой	22
<i>Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Бабаханян М.А., Чавушян В.А., Симонян К.В., Овсепян Г.Ю., Оганесян Л.Э.</i> Изучение влияния плодов выращенного в Армении гидропонным способом тибетского Goji berries на терморегуляторные механизмы у крыс в норме и при стрессе	30
<i>Симонян А.А., Симонян Р.А., Маргарян А.С., Симонян Л.А.</i> Изменение активности Ca^{2+} -АТФазы в митохондриях тканей белых крыс под влиянием производного пластохинона (SkQ1) при коразолиндуцированных эпилептиформных припадках	35
<i>Кочарян К.С.</i> Эпидемиологические особенности инфекционных заболеваний в структуре общей заболеваемости детской многопрофильной больницы	42
<i>Даниелян Л.В.</i> Характеристика молочнокислых бактерий, выделенных из материнского молока	50

<i>Тер-Степанян М.М.</i>	
Динамика циркуляции условнопатогенных микроорганизмов в родильном доме с 2009 по 2014 годы	57
.....	
<i>Абрамян А.С., Оганнисян А.О.</i>	65
Резистивность сосудистого ложа и регуляция кровообращения	
Клиническая медицина	
<i>Оганян Т.Г., Галстян А.М., Алексанян А.З., Оганян В.Т., Епремян А.В., Симонян А.Т., Саргсян В.А.</i>	
Применение препарата “Арменикум” (паста) при лечении больных с инфицированными ранами и раневыми поверхностями	71
<i>Минасян И.С., Казарян А.К., Варданян Г.Д., Поркшеян К.А.</i>	
Комплексная лучевая диагностика гемангиом печени и особенности их визуализации в условиях жировой дистрофии	86
<i>Аветисян Э.А., Шогерян С.А., Петросян А.А., Татевосян Н.Э.</i>	
Исследование динамики внимания и умственной работоспособности студентов под воздействием различных музыкальных ритмов	95
<i>Азизян Н.Г.</i>	104
Качество жизни пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом	
<i>Мкртчян М.А., Коган В.Ю., Бархударян М.С., Ованесян Р.Д., Мурадян Г.П., Маргарян А.Г., Геворкян А.Г.</i>	
Изучение и гигиеническая оценка содержания макро- и микронутриентов в фактическом питании работоспособных женщин, проживающих в городе Каджаране	114
Юбилей	
<i>Гарибджанян С.Г.</i>	122
Спандарат Камсаракан (к 140-летию со дня рождения)	

CONTENTS

Experimental and Preventive Medicine

<i>Babakhanyan A. V., Babayan J. R., Aleksanyan Yu.T., Manukyan M. O., Blbulyan D.A.</i>	
The study of bactericidal activity of new compositions containing antimicrobial ammonium salts	3
<i>Barkhudaryan N. H., Sarukhanyan F. P., Zakaryan H. H., Lottspeich F., Kellermann J.</i>	
Effect of treatment by hemorphan on mouse brain proteome pattern	8
<i>Simonyan R. M., Avetisyan L. G., Simonyan G. M., Simonyan K. V., Avetisyan R. A., Simonyan M. A., Chavushyan V. A.</i>	
Stabilizing effect of <i>Goji berries</i> on cell membrane in the rat spinal cord in fructose-induced oxidative stress	22
<i>Nahapetyan Kh.H., Harutyunyan R.A., Babakhanyan M.A., Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Hovsepyan H.Yu., Hovhannisyants L.E.</i>	

Study of the effect of Tibetan <i>Goji berries</i> grown in Armenia on thermoregulatory mechanisms of rats in norm and under stress	30
<i>Simonyan A.A., Simonyan R.A., Margaryan A.S., Simonyan L.A.</i>	
Changes in the activity of Ca^{2+} -ATPase in mitochondria of white rats tissues under the influence of derivative of plastoquinone (SkQ1) at korazol-induced epileptiform seizures	35
<i>Kocharyan K.S.</i>	
Epidemiological characteristics of infectious diseases in the structure of general morbidity of pediatric multidisciplinary hospital	42
<i>Danielyan L.V.</i>	
Characterization of lactic acid bacteria isolated from breast milk	50
<i>Ter-Stepanyan M.M.</i>	
The dynamics of the circulation of opportunistic pathogens in the maternity home from 2009 to 2014	57
<i>Abramyan A.S., Hovhannisyan H.H.</i>	
The resistivity of the vascular bed and regulation of the blood circulation	65

Clinical Medicine

<i>Oganyan T.G., Galstyan A.M., Aleksanyan A.Z., Oganyan V.T., Epremyan A.V., Simonyan A.T., Sargsyan V.A.</i>	
The use of the drug «Armenicum» (paste) in the treatment of patients with infected wounds and wound surfaces	71
<i>Minasyan I.S., Ghazaryan A.K., Vardanyan G.J., Porsheyan K.A.</i>	
Complex radiological imaging of liver hemangiomas and specific features of their visualization in liver steatosis	86
<i>Avetisyan E.A., Shogheryan S.A., Petrosyan A.A., Tadevosyan N.E.</i>	
Investigation of the dynamics of attention and mental performance of students under different musical rhythms	95
<i>Azizyan N.G.</i>	
Quality of life of patients with HIV-associated tuberculosis	104
<i>Mkrtchyan M.A., Kogan V.Y., Barkhudaryan M.S., Hovhannisyan R.D., Muradyan G.P., Margaryan A.G., Gevorgyan A.G.</i>	
Study and the hygienic assessment of the macro and micronutrients content in the actual nutrition of the working women living in Kajaran city	114

Jubilees

<i>Gharibjanyan S.G.</i>	
Spandarat Kamsarakan (to the 140-th birthday anniversary)	122

Հանդեսի ուղղվածությունը (պրոֆիլը)

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

Հոդվածների ձևավորումը

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

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

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

4. Գիտական հոդվածը բաղկացած է հետևյալ մասերից, ա/ ներածական մաս; բ/ նյութը և մեթոդները; գ/ արդյունքները և քննարկումը: Մեղմագրերը՝ 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.