

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. Մտամբուլյան

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

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

Редакционная коллегия: Р.А. Абрамян, М.И. Агаджанов, К.Г. Адамян,
А.В. Азнаурян, В.П. Айвазян, В.П. Акопян, 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, A. Chobanyan (USA), D.H. Dumanyan, H.M. Galstyan,
V.P. Hakopian, N.M. Hovanissian, R.M. Khanamirian, R.S. Mirzoyan (Russia),
L.M. Mkrtchian, M.Z. Narimanyan, R.G. Oganov (Russia), H.V. Sarukhanian,
S.B. Seredenin (Russia), Z. A. Ter-Avetikyan

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2016 г.

Обзоры

УДК 616.858:612.83

**Экстранигральная патология и нейродегенерация
спинного мозга при болезни Паркинсона****В. А. Княрян***Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1**Ключевые слова:* болезнь Паркинсона, спинной мозг, нейродегенерация

Современная концепция развития болезни Паркинсона (БП) основана на теории стадийного формирования и проявления симптомов (теория Браака). Согласно этой теории, дегенеративные изменения, происходящие в дискретных отделах центральной и периферической нервной системы, вызывают последовательное развитие премоторных и моторных симптомов. Моторные дисфункции, как правило, формируются в течение десятилетий и клинически проявляются в пожилом возрасте, тогда как характерные для БП функциональные отклонения немоторного характера (автономные, вегетативные, нейропсихиатрические, сенсорные) отмечаются уже на ранних стадиях развития болезни. Причина такой комплексной патологии заключается в том, что нейродегенерации подвергаются многие дискретно расположенные нейрональные ядра. В центральной нервной системе (ЦНС) вырождаются и гибнут не только проекционные нигральные нейроны, но и те, которые расположены в экстранигральных участках, нейробиологическая роль которых относительно мало изучена при БП. В обзоре представлены результаты гистопатологических, патологоанатомических клинических и лабораторных исследований, свидетельствующие о вовлечении спинного мозга, отдаленного экстранигрального участка, в процессы БП.

Болезнь Паркинсона

БП – это комплексное хроническое заболевание ЦНС, характерное для лиц старшего возраста. По числу нейродегенеративных расстройств мозга БП занимает второе место после болезни Альцгеймера [12]. Согласно данным Европейской Ассоциации БП, в наиболее густонаселенных странах мира было зарегистрировано до 6,3 млн человек с диагнозом БП, а

к 2030 году это число может возрасти до 9,3 млн [1, 15]. БП прогрессирует медленно, иногда в течение десятилетий, существенно ухудшая качество жизни человека. Болезнь относится к категории двигательных расстройств и сопровождается прогрессирующим ухудшением контроля и регуляции инициации произвольных движений. Характерными признаками БП являются тремор частей тела в состоянии покоя, повышение тонуса и уменьшение гибкости мышц (ригидность), замедленность движений (брадикинезия, акинезия), нарушение поддержания равновесия тела, или постуральная неустойчивость [17, 38, 42]. Основными причинами двигательных расстройств являются нейродегенеративные изменения в nigrostriatной системе, где происходит вырождение нейромеланин-содержащих дофаминергических нейронов в области А9 черной субстанции среднего мозга (substantia nigra pars compacta, SNpc) [19, 53], снижение уровня дофамина, ведущее к редукции дофаминергической нейротрансмиссии в хвостатом ядре полосатого тела (caudate nucleus of corpus striatum) [16, 23, 25]. В поврежденных дофаминергических нейронах были обнаружены тельца и нейриты Леви, состоящие из агрегированных молекул фибриллярного белка альфа-синуклеина, что считается гистопатологическим маркером БП [22, 52]. Большинство случаев БП относится к спорадической форме (сБП), когда причины болезни не выявлены; относительно меньшая часть случаев бывает вызвана мутациями в специфических генах [11]. Эпидемиологические исследования показали, что сБП может развиваться у лиц с генетической предрасположенностью; особенно распространенными считаются случаи, спровоцированные факторами риска окружающей среды, производственными сельскохозяйственными ядами – пестицидами (ротенон, паракват) [44, 51]. Токсичность этих ядов обусловлена их способностью индуцировать оксидативный стресс с развитием митохондриальной дисфункции, вызывать образование и накопление агрегатов альфа-синуклеина в нигральных нейронах *in vivo* и *in vitro* [3, 40, 41, 44].

Несмотря на многолетние попытки, направленные на изыскание терапевтических средств, сдерживающих или замедляющих развитие БП, болезнь считается неизлечимой. Основным лекарственным препаратом остается так называемый “золотой стандарт”, предшественник дофамина – L-дигидроксифенилаланин (L-ДОФА), который оказывает кратковременное симптоматическое действие, а при длительном применении вызывает осложнения в виде моторных флуктуаций и побочных расстройств [24, 35].

Концепция нигральной и экстранигральной патологии

Комплексная патология БП имеет разнообразные проявления, как во времени, так и по характеру расстройств, которые усугубляются под

влиянием побочных эффектов дофамин-поддерживающей терапии [29]. Общая картина БП подобна вершине айсберга, патофизиология отражает комплексные нейродегенеративные изменения, происходящие в глубоких структурах центральной и периферической нервной системы, сопровождающиеся формированием телец Леви и нарастанием аксональной патологии [36]. Наряду с моторными дисфункциями, проявляющимися на более поздних стадиях, автономные, вегетативные, сенсорные и нейропсихиатрические функциональные расстройства обозначаются уже на ранних стадиях развития БП. Столь разнообразные отклонения обусловлены прогрессирующими биохимическими и дегенеративными изменениями во множественных ядрах нервной системы. Топография вырождающихся нейронов в дискретных отделах ЦНС соответствует местам скопления телец Леви или положительной иммунореактивности на альфа-синуклеин [27, 28]. Поэтому формирование телец Леви можно рассматривать в качестве маркеров нейродегенеративных процессов как в ЦНС, так и в ее автономных отделах. Выявление же иммунореактивности на альфа-синуклеин в ядрах центральной, периферической и автономной нервной системы позволяет установить патофизиологическую связь между функциональными расстройствами и соответствующими отделами нервной системы на разных стадиях развития БП [28]. За пределами черной субстанции тельца Леви были обнаружены в нейронах миндалевидного тела (amygdala), обонятельной луковицы (olfactory bulb), голубого пятна (locus coeruleus), таламуса, гипоталамуса, базальном ядре Мейнерта, дорсальном ядре блуждающего нерва (dorsal motor vagal nucleus), в нейронах симпатической, парасимпатической и энтеральной нервной системы, в C1 и C2 нейронах продолговатого мозга [21, 26, 56].

Для объяснения комплексных отклонений при БП было введено понятие “экстранигральной” патологии [20]. Позднее стадийное формирование и аккумуляция агрегированных молекул альфа-синуклеина в ассоциации с характерными дисфункциями легли в основу концепции о нигральной и экстранигральной патологии сБП, разработанной доктором Брааком и его группой [5-7, 10, 37]. Согласно данной концепции последовательное развитие немоторных и моторных симптомов происходит вследствие патологических изменений в соответствующих отделах ЦНС, которые каудально распространяются в область ствола мозга и черной субстанции [7]. Морфологические и функциональные изменения затрагивают дискретные группы проекционных нейронов, охватывая как дофаминергические нейроны черной субстанции, так и глутамат-, ГАМК-, серотонин-, холин- и адренергические нейроны центральной и периферической нервной системы. В этот избирательный процесс вовлекаются определенные нервные ядра независимо от их нейротрансмиссивной функции [9, 10]. Концепция нигральной и экстранигральной патологии, с учетом теории стадийности Браака, существенно изменила критерии диаг-

ностики и терапии БП [7, 46]. Клиническими наблюдениями была выявлена причинно-следственная связь между дисфункцией множественных ядер периферической автономной нервной системы и ранними немоторными симптомами паркинсонизма. Однако некоторые авторы считают, что вопрос о каудально-ростральной прогрессии альфа-синуклеинопатии требует более убедительных доказательств [30]. Кроме того, в теории Браака были подмечены упущения: в числе прочих отмечалось игнорирование спинного мозга как важной составляющей в цепи нейродегенеративных процессов, сопровождающих развитие БП [14, 37]. Между тем, в ходе патологоанатомических исследований, проведенных группой Браака, в спинном мозге больных БП были выявлены признаки аксональной дегенерации [13].

Спинной мозг и болезнь Паркинсона

Роль спинного мозга в процессах развития, распространения и симптоматики БП обусловлена его нейробиологией [18]. Анатомически связанный с головным мозгом пирамидальными, базально-ганглионарными и мозжечковыми трактами, нисходящими и восходящими волокнами спинной мозг осуществляет жизненно важные нейрофизиологические функции – проведение импульсов от высших моторных систем головного мозга к периферической нервной системе и их передачу на органы и системы. Спинной мозг завершает общий путь интеграции импульсов, контролирующих двигательные функции, инициацию шага и рефлекторную регуляцию движения мышц. Системы, контролирующие походку и автономные функции, непосредственно интегрированы с моторными ядрами мозгового ствола и спинным мозгом, а патологические изменения в них приводят к соответствующим функциональным нарушениям. Так, при патологии нисходящих путей мозговых ножек мостового ядра (pedunculopontine nucleus, PPN) наблюдается характерная для БП замораживающая походка; а стимуляция PPN восстанавливает нормальную физиологию спинальных рефлексов и была предложена в качестве экспериментальной терапии при замораживающей походке [43]. Есть мнение, что автономные ядра спинного мозга вместе с периферической автономной нервной системой являются теми уязвимыми участками, которые поражаются вслед за медуллярными структурами и обонятельным нервом (olfactory nerve) [4]. Разрушение спинальных ядер периферической и автономной нервной системы на ранних стадиях БП может стать причиной нарушений регуляции ортостатической гипотензии и исполнительных функций (дисавтономия, ортостатическая гипотензия, половая дисфункция и др.) [45]. Изменениям подвергаются висцеральные эфферентные спинномозговые мотонейроны, что отражается на автономных симптомах; распространение же нейродегенерации в область дорсаль-

ного рога спинного мозга ставит вопрос об этиологии сенсорных отклонений при БП [18].

Признаки нейродегенерации спинного мозга

Процессы нейродегенерации в спинном мозге при БП сопровождаются морфологическими изменениями, присутствием в нейронах альфа-синуклеиновых включений и вплоть до утраты нейронов. Значительная потеря нейронов происходит в латеральном промежуточном ядре на уровне верхних и нижних грудных сегментов (intermediolateral nucleus, T2, T9) [57]. При инцидентной деменции с тельцами Леви (ДТЛ) альфа-синуклеиновые включения обнаруживаются в клетках латерального промежуточного ядра вдоль грудных и верхних поясничных сегментов позвоночника (T1-L2); изменения в расположенных здесь телах симпатических преганглионарных автономных нейронов, иннервирующих мышцы и конечности, являются причиной автономных дисфункций [32]. Описаны случаи наложения БП с патологией спинномозговых мотонейронов [31]. При БП и ДТЛ аномальная фосфорилированная форма альфа-синуклеина больше и чаще встречается в спинном мозге, затем в периферических отделах нервной системы (paraspinal sympathetic ganglia, vagus nerve), желудочно-кишечном тракте и эндокринных органах [2]. Положительная иммунореактивность на альфа-синуклеин присутствует в проекционных нейронах Ламины 1 спинного мозга, ассоциируясь с болевыми сигналами БП [8].

При аутосомальной ювенильной форме БП, вызванной мутацией PARK2 гена, в нейронах поясничного отдела спинного мозга происходят гистопатологические изменения, такие как вздутие проксимальных аксонов (сфероиды), перинуклеарный хроматолиз, эозинофильные включения, напоминающие тельца Леви с положительной иммунореактивностью на альфа-синуклеин; при этом нейроны переднего рога шейного, грудного и сакрального отделов сохраняют нормальную морфологию [50].

Морфологические изменения спинного мозга (вспучивание нейрональных аксонов, сомальные хроматолитические изменения, конденсация ядер) наблюдаются у трансгенных мышей с мутацией Ala53T гена альфа-синуклеина, характерной для аутосомальной доминантной семейной формы БП (Ala53->Thr; Ala30->Pro) [39]. Как отмечают авторы, чрезмерная экспрессия Ala53T альфа-синуклеина вызывает сильнейшие двигательные нарушения и паралич, вероятно вследствие нейро-аксональной дегенерации и синуклеинопатии спинного мозга. В цитоплазме спинномозговых мотонейронов были обнаружены сфероидные эозинофильные включения, схожие с тельцами Леви, содержащие альфа- и нитрированный синуклеин; до 75% мотонейронов спинного мозга Ala53T мышей были разрушены, а активность митохондриального комплекса IV существенно понижена.

Признаки вырождения и апоптоза были замечены также в популяции нейронов передних рогов спинного мозга.

Стереологический анализ показал, что при нейротоксин-индуцированном экспериментальном паркинсонизме в спинном мозге утрачивается около 30% мотонейронов [54, 55]. Это подтверждают наши собственные исследования, согласно которым признаки нейродегенерации присутствуют в образцах спинного мозга *postmortem*, а также в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo* [34, 47-49]. Нами было показано, что кальпаин, Ca^{2+} -зависимая протеаза, играет ключевую роль в инициации каскада внутриклеточных процессов, ведущих к вырождению и гибели нейронов спинного мозга.

Вышеизложенное означает, что спинной мозг является дополнительной терапевтической мишенью для нейропротекторных препаратов, способных сдерживать распространение БП и смягчать ее симптомы. Важным условием при этом является правильный подбор экспериментальных моделей, позволяющих параллельно изучать процессы нейродегенерации как в головном (нигростриатум), так и спинном мозге [33]. Тем не менее, следует подчеркнуть, что нейробиологическая роль спинного мозга при БП все еще мало изучена. Открытыми остаются вопросы, связанные с характерными для БП комплексными функциональными отклонениями (моторные, автономные, сенсорные), которые ассоциируются с деятельностью спинного мозга.

Поступила 17.06.16

Էքստրանիգրալ պաթոլոգիան և ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիան Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ

Վ. Հ. Քնարյան

Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) զարգացման արդի պատկերացման համաձայն հիվանդության ախտանշանները աստիճանաբար են կազմավորվում և դրսևորվում (Բրաքի տեսություն): Դրա համաձայն, կենտրոնական և պերիֆերիկ նյարդային համակարգում տեղի ունեցող դեգեներատիվ փոփոխությունները առաջացնում են ՊՀ-ը բնորոշ նախաշարժողական և շարժողական ախտանշաններ: Շարժողական ախտանշանները սովորաբար կազմավորվում և կլինիկապես ի հայտ են գալիս տարեց հասակում, մինչդեռ ոչ շարժողական բնույթի ֆունկցիոնալ խանգարումները (ավտոնոմ, նյարդահոգեբանական, զգայական) նկատելի են դեռևս հիվանդության զարգացման վաղ շրջանում: Նման բարդ պաթոլոգիայի պատճառն այն է, որ դե-

գեներացիայի են ենթարկվում բազմատեսակ տարանջատ նեյրոններ: Կենտրոնական նյարդային համակարգում փոփոխվում և մահանում են ոչ միայն սև մարմնի արտաձիգ նեյրոնները, այլ նաև սև մարմնից դուրս գտնվող նեյրոնները: Սակայն վերջինների նյարդակենսաբանական դերը ՊՀ-ի զարգացման մեջ համեմատաբար քիչ է ուսումնասիրված և լիովին հասկանալի չէ:

Կլինիկական և լաբորատոր հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ողնուղեղը նույնպես ներգրավվում է ՊՀ-ի մեջ: Հոդվածում ներկայացված են այն տվյալները, որոնք վկայում են ՊՀ-ի ժամանակ ողնուղեղում տեղի ունեցող նեյրոդեգեներատիվ պրոցեսների մասին:

Extranigral pathology and spinal cord neurodegeneration at Parkinson's disease

V.H. Knaryan

The current concept of developing Parkinson's disease (PD) follows the theory of staging in formation and manifestation of symptoms (Braak's theory). According to this theory, the degenerative alterations that occur in discrete regions of the central and peripheral nervous system cause premotor and motor symptoms, associated with PD. Motor dysfunctions are formed over the decades and often clinically appear at older ages, however, the peculiar to PD non-motor functional disorders (autonomous, neuropsychiatric, and sensory) are observed in the early stages of the disease. The reason for such complex pathology is that multiple discrete neuronal nuclei undergo neurodegenerative changes; in the central nervous system there degenerate and die not only nigral projection neurons, but also those located in extra-nigral sites. Nevertheless, the neurobiological role of the extra-nigral neurodegenerative processes related to PD pathology are less investigated and poorly understood. Growing data from clinical and laboratory studies indicate that spinal cord, an extra-nigral site in CNS, is also implicated in PD. The signs of neurodegenerative processes that occur in spinal cord in PD are presented in this review.

Литература

1. *Baker M.G., Graham L.* The journey: Parkinson's disease. *BMJ*, 2004, 329(7466), p. 611–614.
2. *Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I., Vedders L., Lue L., White Iii C.L., Akiyama H., Caviness J.N., Shill H.A., Sabbagh M.N., Walker D.G.* Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. Arizona Parkinson's Disease Consortium. *Acta Neuropathol.*, 2010, 119 (6), p. 689-702.

3. *Betarbet R., Sherer T.B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M. Panov A.V., Greenamyre T.J.* Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience*, 2000, 3 (12), p. 1301-1306.
4. *Bloch A., Probst A., Bissig H., Adams H., Tolnay M.* Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2006, 32, p. 284-295.
5. *Braak H., Braak E., Yilmazer D., Schultz C., de Vos R.A., Jansen E.N.* Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*, 1995, Suppl. 46, p. 15-31.
6. *Braak H., Braak E.* Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2000, 247 (Suppl. 2), p. II3-II10.
7. *Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24, p. 197-211.
8. *Braak H., Sastre M., Bohl J.R., de Vos R.A., Del Tredici K.* Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol.*, 2007, 113, p. 421-429.
9. *Braak H., Del Tredici K.* Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Exp. Neurol.*, 2008, 212(1), p. 226-229.
10. *Braak H., Del Tredici K.* Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.*, 2009, 201, p. 1-119.
11. *Dawson T.M., Dawson V.L.* Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson's disease. *J. Clin. Invest.*, 2002, 111, p. 145-151.
12. *de Lau L.M., Breteler M.M.* Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2006, 5, p. 525-535.
13. *Del Tredici K., Braak H.* Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2012, 124, p. 643-664.
14. *Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Del Tredici K., Wszolek Z.K., Litvan I.* Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, p. 1150-1157.
15. *Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., Kieburtz K., Marshall F.J., Ravina B.M., Schifitto G., Siderowf A., Tanner C.M.* Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007, 68, 5, p. 384-386.
16. *Ehringer H., Hornykiewicz O.* Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. (In German) *Klin. Wochenschr.* 1960, 38, p. 1236-1239. Republished in English translation in *Parkinsonism Related Disorders*, 1998; 4, p. 53-57.
17. *Fahn S.* Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. Review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2003, 991, p. 1-14.
18. *Ferrucci M., Biagioni F., Vivacqua G., Busceti C.L., Bartalucci A., Soldani P., D'Este L., Fumagalli L., Fornai F.* The neurobiology of the spinal cord in experimental parkinsonism and Parkinson's disease. *Arch. Ital. Biol.*, 2013, 151(4), p. 219-234.
19. *Forno L.S., Alvord E.C. Jr.* Depigmentation in the nerve cells of the substantia nigra and locus ceruleus in Parkinsonism. *Adv. Neurol.*, 1974, 5, p. 195-202.
20. *Forno L.S.* The Lewy body in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1987, 45, p. 35-43.
21. *Gai W.P., Geffen L.B., Denoroy L., Blessing W.W.* Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1993, 33(4), p. 357-367.
22. *Goedert M., Spillantini M.G., Del Tredici K., Braak H.* 100 years of Lewy pathology., *Nature reviews/ Neurology*, 2013, 9, p. 13-24.
23. *Hornykiewicz O.* Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18(2), p. 925-964.
24. *Hornykiewicz O.* Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov. Disord.*, 2002, 17, p. 502-508.

25. *Hornykiewicz O.* Basic research on dopamine in Parkinson's disease and the discovery of the nigrostriatal dopamine pathway: the view of an eyewitness. *Neurodegener. Dis.*, 2008, 5, p. 114–117.
26. *Jellinger K.A.* Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1991, 14, p. 153–197.
27. *Jellinger K.A.* Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J. Neural. Transm.*, 1999, Suppl. 56, p. 1–29.
28. *Jellinger K.A.* Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J. Neurol.*, 2009, 256 (Suppl 3):S270–S279.
29. *Jenner P.* Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008, 9(9), p. 665–677.
30. *Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K.* Controversis over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 2008, 116(1), p. 125–128.
31. *Klos K.J., Josephs K.A., Parisi J.E., Dickson D.W.* Alpha-synuclein immunohistochemistry in two cases of co-occurring idiopathic Parkinson's disease and motor neuron disease. *Mov. Disord.*, 2005, 20, p. 1515–1520.
32. *Klos K.J., Ahlskog J.E., Josephs K.A., Apaydin H., Parisi J.E., Boeve B.F., DeLucia M.W., Dickson D.W.* Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology*, 2006, 66, p. 1100–1102.
33. *Knaryan V.H., Samantaray S., Le Gal C., Ray S.K., Banik N.L.* Tracking extranigral degeneration in animal models of Parkinsonism: Quest for effective therapeutic strategies. *J. Neurochem.*, 2011, 118, p. 326–338.
34. *Knaryan V.H., Samantaray S., Park S., Azuma M., Inoue J., Banik N.L.* SNJ-1945, a calpain inhibitor, protects SH-SY5Y cells against MPP⁺ and rotenone. *J. Neurochem.*, 2014, 130(2), p. 280–290.
35. *Koller W.C., Hubble J.P.* Levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 1990, 40 (10 Suppl 3): suppl 40-7; discussion, p. 47–49.
36. *Langston J.W.* The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann. Neurol.*, 2006, 59, p. 591–596.
37. *Lim S., Fox S., Lang A.* Overview of the extranigral aspects of Parkinson Disease. *Arch. Neurol.*, 2009, 66, p. 167–172.
38. *Marsden C.D.* The pathophysiology of movement disorders. *Neurol. Clin.*, 1984, 2, p. 435–459.
39. *Martin L.J., Pan Y., Price A.C., Sterling W., Copeland N.G., Jenkins N.A., Price D.L., Lee M.K.* Parkinson's disease alphasynuclein transgenic mice develop neuronal mitochondrial degeneration and cell death. *J. Neurosci.*, 2006, 26, p. 41–50.
40. *Mizuno Y., Ohta S., Tanaka M., Takamiya S., Suzuki K., Sato T., Oya H., Ozawa T., Kagawa Y.* Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 163, p. 1450–1455.
41. *Mizuno Y., Hattori N., Kubo S., Sato S., Nishioka K., Hatano T., Tomiyama H., Funayama M., Machida Y., Mochizuki H.* Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2008, 27, 363 (1500), p. 2215–2227.
42. *Parkinson J.* An essay on the shaking palsy. 1817. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2002, Spring;14(2):223–36; discussion 222.
43. *Pahapill P.A., Lozano A.M.* The pedunculo pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 2000, 123 (Pt 9), p. 1767–1783.
44. *Pan-Montojo F., Reichmann H.* Considerations on the role of environmental toxins in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. *Transl. Neurodegener.*, 2014, 3:10.
45. *Probst A., Bloch A., Tolnay M.* New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *Eur. J. Neurol.*, 2008, 15(Suppl 1), p. 1–4.
46. *Przuntek H., Müller T., Riederer P.* Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J. Neural. Transm.*, 2004, 111(2), p. 201–216.

-
47. Samantaray S., Butler J.T., Ray S.K., Banik N.L. Extranigral neurodegeneration in Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008, 1139, p. 331-336.
 48. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Banik N.L. Critical role of calpain in spinal cord degeneration in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2013, 127(6), p. 880-890.
 49. Samantaray S., Knaryan V.H., Shields D.C., Cox A.A., Haque A., Banik N.L. Inhibition of calpain activation protects MPTP-induced nigral and spinal cord neurodegeneration, reduces inflammation, and improves gait dynamics in mice. *Mol. Neurobiol.*, 2015, 52(2), p. 1054-1066.
 50. Sasaki S., Shirata A., Yamane K., Iwata M. Involvement of spinal motor neurons in parkin-positive autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neuropathology*, 2008, 28, p. 74-80.
 51. Semchuk K.M., Love E.J., Lee R.G. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 1992, 42, p. 1328-1335.
 52. Spillantini M.G., Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Jakes R., Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997, 388, p. 839-840.
 53. Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson. Thesis, University of Paris (1919).
 54. Vivacqua G., Casini A., Vaccaro R., Salvi E.P., Pasquali L., Fornai F., Yu S., D'Este L. Spinal cord and parkinsonism: neuromorphological evidences in humans and experimental studies. *J. Chem. Neuroanat.*, 2011, 42(4), p. 327-340.
 55. Vivacqua G., Biagioni F., Yu S., Casini A., Bucci D., D'Este L., Fornai F. Loss of spinal motor neurons and alteration of alpha-synuclein immunostaining in MPTP induced Parkinsonism in mice. *J. Chem. Neuroanat.*, 2012, 44(2), p. 76-85.
 56. Wakabayashi K., Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol.*, 1997, 38, Suppl. 2, p. 2-7.
 57. Wakabayashi K., Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 1997, 94, p. 287-289.

УДК 616.-12-008.331.1-08

Лечение гипертонической болезни

Э.А. Ананян, З.Т. Джндоян, Н.А. Ордян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра пропедевтики внутренних болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хронотерапия, гипертонический криз

Артериальная гипертензия – синдром стойкого повышения артериального давления, когда систолическое давление равно или превышает 140 мм рт. ст., а диастолическое давление равно или превышает 90 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия (АГ) при массовых осмотрах населения выявляется у 10-20% обследованных. У 50% из них ее обнаруживают впервые. В половине случаев пациенты с диагностированной АГ до этого не лечились, а у половины леченых больных не удавалось достичь снижения АД до оптимального уровня.

Около 90% всех случаев АГ приходится на гипертоническую болезнь (ГБ), при которой повышенное АД не связано с какой-либо известной причиной. В остальных случаях удастся установить причину АГ – это так называемые симптоматические АГ (почечные, эндокринные, сосудистые и др.).

АГ является одной из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у больных повышен риск преждевременной смерти и заболеваемости инфарктом миокарда, инсультом, сердечной недостаточностью.

По данным Американского комитета по изучению и контролю АГ, адекватная регулярная терапия больных АГ позволяет снизить смертность от инфаркта миокарда и инсультов на 43% и 54% соответственно. Риск сердечно-сосудистой смертности снижается при этом на 20%, а риск общей смертности – на 13% [6].

Лечение ГБ следует проводить у всех больных, уровень АД которых превышает 140/90 мм рт.ст., и осуществляется немедикаментозным и медикаментозным путем. При низком риске возникновения осложнений вначале это может быть только немедикаментозное лечение, в остальных случаях (при среднем, высоком и очень высоком риске) – ее сочетание с медикаментозной терапией.

Немедикаментозное лечение больных ГБ направлено на устранение и уменьшение действия факторов риска, способствующих прогрессированию болезни и развитию осложнений.

Изменение образа жизни, устранение стрессовых, психоэмоциональных ситуаций, нормализация взаимоотношений в семье и на работе способствуют нормализации АД особенно на начальных этапах развития ГБ [5].

Немедикаментозная терапия должна применяться на любом этапе заболевания и включает в себя лечебное питание, нормализацию массы тела, ограничение потребления алкоголя и курения, регулярные динамические физические нагрузки, фитотерапию, иглорефлексотерапию.

Основными принципами лечебного питания являются [4-6]:

- снижение потребления поваренной соли – не более 5-6 г в день. Следует помнить, что длительное ограничение соли (ниже 2 г в сутки) может привести к гипонатриемии и компенсаторной активации ренина-ангиотензиновой системы (РАС), что неблагоприятно повлияет на течение ГБ;
- уменьшение приема свободной жидкости до 1 – 1,5 л в сутки;
- антиатеросклеротическая направленность диеты, снижающей агрегацию тромбоцитов (жир морских рыб, который получают из тушек рыб, в отличие от рыбьего жира, получаемого из печени трески);
- включение в диету продуктов, богатых липотропными веществами, и продуктов моря;
- исключение продуктов, возбуждающих центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (крепкие мясные и рыбные бульоны, крепкий чай, кофе), вызывающих метеоризм (газированные напитки, бобовые и др.);
- обогащение рациона продуктами, содержащими магний и калий, так как они быстрее выводятся из организма на фоне гипонатриевой диеты. Для обогащения диеты магнием используют овсяную и гречневую крупы, горох, сою, инжир, финики, шиповник, зеленый горошек, свежие овощи и фрукты и др. К продуктам, богатым калием, относятся изюм, курага, орехи, чернослив, апельсины, мандарины, постное мясо, картофель, молоко, творог, овсяная и пшенная крупы и др.

Необходимо снизить избыточную массу тела у лиц с преимущественным отложением жира в верхней части туловища (при окружности талии 85 см и более у женщин, 98 см и более у мужчин). У большинства из них уменьшение массы тела на 4-5 кг само по себе может привести к снижению АД. В свою очередь, избыточная масса тела может явиться причиной резистентности к проводимой лекарственной терапии.

Следует подчеркнуть, что основным принципом снижения массы

тела является снижение энергетической ценности рациона и увеличение физической активности.

Необходимо ограничить потребление алкоголя в день: для мужчин – не более 30 мл этанола (50-70 мл водки или коньяка или 150-200 мл сухого вина) и для женщин – не более 15 мл этанола (25-30 мл водки или коньяка или 75-100 мл сухого вина). В больших количествах алкоголь оказывает прямое вазопрессорное действие.

Курение – фактор риска развития АГ. У курильщиков риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 50-60% выше, чем у некурящих, поэтому необходимо настойчиво добиваться прекращения курения пациентом.

Нужно увеличить физическую активность – рекомендуется быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах, волейбол по 35-40 минут не менее трех раз в неделю при частоте сердечных сокращений, составляющей 65-70% от максимальной. Тяжелая атлетика, подъем тяжестей способствуют повышению АД.

Пациентам, страдающим одновременно ИБС, а также лицам старше 40 лет с факторами риска ИБС перед началом тренировок необходимо провести пробу с дозированной физической нагрузкой.

Артериальная гипертензия является показанием для иглорефлексотерапии, которая способствует нормализации тонуса сосудодвигательного центра и симпатической нервной системы, что приводит к снижению АД. Этот метод лечения при мягкой АГ может полностью нормализовать АД, а при умеренной и выраженной гипертензии усиливает гипотензивный эффект медикаментозной терапии.

Известно, что существует огромное количество лекарственных растений, обладающих гипотензивным действием. К ним относятся пустырник, боярышник, рябина, корень валерьяны, листья мяты, земляники, трава крапивы, цветки ромашки, плоды малины и шиповника и др., которые применяются в виде настоев и сборов. Однако следует отметить, что фитотерапию наиболее целесообразно применять на ранней стадии ГБ; на поздних стадиях ГБ она малоэффективна, хотя и может применяться наряду с медикаментозной терапией [5].

Немедикаментозная терапия играет значительную роль в лечении мягкой артериальной гипертензии. При этом почти у половины этих больных удается достичь оптимального уровня АД, а у лиц с более высоким АД проводится параллельно с медикаментозной терапией, что позволяет существенно снизить дозы лекарств и уменьшить риск возникновения побочных эффектов этих средств.

Медикаментозная терапия. Начинать медикаментозную терапию следует при любом исходном уровне АД выше 140/90 мм рт.ст. В группе больных с низким риском медикаментозная терапия показана при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии на протяжении 6-12 месяцев.

В группе среднего риска антигипертензивную терапию (АГТ) назначают сразу или после 3-6 месяцев безуспешного немедикаментозного лечения [5,6,10].

Известно, что средств, излечивающих первичную АГ, не существует, однако соответствующая АГТ может изменить ее течение.

Цель назначения АГТ заключается в предупреждении заболеваемости и смертности, связанных с повышением АД, предупреждении поражения органов-мишеней, контроле АГ, улучшении качества жизни пациента [6].

Основные принципы медикаментозного лечения АГ [4-6]:

1. Начинать лечение с минимальных доз любого класса АГТ, постепенно увеличивая дозу препаратов до достижения оптимального эффекта.

2. Выбор лекарства должен быть патофизиологически обоснован, обеспечивать стабильный эффект в течение суток и хорошо переноситься больным.

3. Наиболее целесообразно использовать пролонгированные препараты с однократным приемом, что обеспечивает более мягкое действие с интенсивной защитой органов-мишеней и значительно удобнее для пациентов.

4. Медикаментозная терапия обычно назначается ступенчато, начиная с монотерапии, а при неэффективности ее назначается комбинация лекарств. При тяжелой АГ сразу назначается комбинированная гипотензивная терапия.

5. Как правило, требуется длительная, а нередко и пожизненная терапия индивидуальными дозами.

6. Нельзя резко прекращать лечение и внезапно отменять лекарства, что может вызвать синдром отмены и рост АД. Повышенное АД следует снижать постепенно, особенно у лиц пожилого возраста, поскольку быстрое снижение АД ухудшает мозговое, коронарное и почечное кровообращение.

7. Лечение следует считать успешным, если АД снижается до 140/90 мм рт.ст. при систоло-диастолической гипертензии и до 140-160/70-90 мм рт.ст. при изолированной систолической гипертензии.

8. Из огромного количества гипотензивных средств надо освоить наиболее эффективные, с минимальными побочными эффектами, доступные и придерживаться их, отработывая оптимальные поддерживающие дозы. Новейшие препараты не всегда самые лучшие и эффективные, хотя, может быть, и самые модные.

Общепринятой классификации антигипертензивных препаратов (АГП) не существует. В настоящее время основными группами АГП являются:

1. β -адреноблокаторы.
2. Диуретики (салуретики).

3. Антагонисты кальция.
4. Ингибиторы АПФ.
5. Блокаторы рецепторов ангиотензина II.
6. Прямые вазодилататоры.
7. α -адреноблокаторы.
8. α_2 -агонисты центрального действия и другие.

Новым направлением гипотензивной терапии может оказаться применение антагонистов рецепторов эндотелина. В последнее время синтезированы специфические антагонисты эндотелина, которые находятся в стадии клинического изучения [5].

Основными группами АГП считаются первые четыре. Это препараты первого ряда, которые влияют на гипертрофию левого желудочка, при длительном приеме не нарушают углеводный, липидный и пуриновый обмены, не задерживают жидкость в организме, не провоцируют «рикошетную» гипертензию, не вызывают патологическую ортостатическую гипотонию, не угнетают активность центральной нервной системы.

Лечение β -адреноблокаторами. Различают некардиоселективные (β_1 и β_2) и кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы. Они могут обладать или не обладать внутренней симпатомиметической активностью (ВСА), способностью растворяться в жирах (липофильностью) или в воде (гидрофильностью), а также дополнительными α -блокирующими, т.е. вазодилатирующими свойствами.

К некардиоселективным β -блокаторам без ВСА относятся пропранолол, надолол, тимолол, хлоранолол, соталол и др.; с ВСА относятся вискен, окспренолол, алпренолол, пенбутолол, болидолол и др.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы избирательно блокируют β_1 -адренорецепторы миокарда и не вызывают бронхоспазма, сужения сосудов скелетных мышц, не ухудшают кровоток в конечностях, незначительно влияют на углеводный и липидный обмен.

К кардиоселективным β -адреноблокаторам без ВСА относятся атенолол, метопролол, бисопролол, беталок, эсмолол, небивалол и др.; с ВСА относятся ацебутолол, талинолол, пиндолол, окспренолол и др.

К липофильным β -адреноблокаторам относятся пропранолол, метопролол, алпренолол и др., к гидрофильным – надолол, атенолол и др.

К β -адреноблокаторам с вазодилатирующими свойствами (препараты третьего поколения) относятся некардиоселективные – пиндолол, лабетолол, проксодолол и др. и кардиоселективные – карведилол, целипролол и др. Небивалол также относится к этой группе препаратов, вазодилатирующий эффект которого обеспечивается за счет восстановления синтеза оксида азота.

Благодаря своей способности связываться с β -адренорецепторами различных органов и тканей, β -адреноблокаторы блокируют взаимодействие рецепторов с катехоламинами и предотвращают чрезмерную акти-

вацию симпатoadреналовой системы (САС) и РААС. Основными механизмами действия этой группы препаратов являются:

- уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса;
- блокада β_1 -адренорецепторов клеток ЮГА почек и подавление секреции ренина и активности ангиотензин-альдостероновой системы (ААС);
- восстановление чувствительности барорецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны, что способствует нормальной рефлекторной регуляции АД;
- кардиоселективные β -адреноблокаторы не нарушают функционирования β_2 -рецепторов, а значит расширяются артериолы и снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС);
- β -адреноблокаторы с ВСА способствуют активному уменьшению тонуса резистивных сосудов;
- β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами снижают АД за счет блокады α -адренорецепторов и/или благодаря восстановлению синтеза оксида азота.

Известно, что сочетание АД с гипертрофией левого желудочка увеличивает риск внезапной смерти и способствует нарушению ритма сердца. Доказано, что при лечении β -адреноблокаторами уменьшается масса гипертрофированного миокарда. Эта группа препаратов способна предупредить развитие инфаркта миокарда, снизить заболеваемость инсультом и развитие сердечной недостаточности. Кроме того, липофильные β_1 -адреноблокаторы повышают тонус блуждающего нерва и предупреждают развитие фибрилляции желудочков [5].

Таким образом, β -адреноблокаторы повышают выживаемость пациентов и положительно влияют на качество их жизни [1,4].

Побочные действия β -адреноблокаторов:

- отрицательный инотропный эффект, что может способствовать развитию сердечной недостаточности или усугубить ее;
- замедление атриовентрикулярной проводимости;
- отрицательный хронотропный эффект (развитие брадикардии);
- усиление бронхоспазма;
- синдром «рикошета» при внезапном прекращении приема препарата больными стенокардией;
- повышение уровня триглицеридов и снижение содержания липопротеинов высокой плотности в крови;
- при сахарном диабете подавление механизмов, противодействующих развитию гипогликемии;
- сонливость и депрессия;
- нарушение половой функции у мужчин.

Лечение диуретиками. Диуретики в течение нескольких десятилетий применяются не только в качестве мочегонных средств, но и как гипотензивные средства.

Механизм гипотензивного действия диуретиков заключается в следующем [1,4-6,14]:

- усиливают диурез, уменьшают содержание натрия и воды в сосудах и во внеклеточном пространстве, снижая тем самым объем циркулирующей крови (ОЦК) и сердечный выброс;
- влияют на транспорт ионов натрия в гладкомышечных клетках артерий и вен;
- удаляют натрий из сосудистой стенки, снижают ее ригидность, отечность, чувствительность к вазоспастическому действию катехоламинов и ангиотензина II, т.е. снижают сосудистый тонус;
- уменьшают содержание кальция в гладкомышечных клетках артериол;
- повышают активность депрессивных гуморальных систем, увеличивая синтез простагландинов в почках и повышая активность калликреин-кининовой системы.

Одни больные хорошо реагируют на прием диуретиков, у других они не оказывают должного антигипертензивного эффекта. Резистентность к диуретикам возникает вследствие активации САС и РААС в ответ на уменьшение ОЦК. В таких случаях добавление ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов часто позволяет преодолеть резистентность к действию диуретиков [5,6,14].

Для лечения АГ применяются следующие группы диуретиков:

- тиазидные и тиазидоподобные;
- петлевые;
- калийсберегающие;
- урикозурические;
- с вазодилатирующими свойствами.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее часто применяются у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, так как они обладают длительным и мягким действием. Их натрийуретический эффект длится от 3 до 5 дней, тогда как антигипертензивный эффект начинается с 3-4-го дня и достигает оптимальной величины через 3-4 недели. Это обусловлено развитием сосудорасширяющего эффекта за счет уменьшения концентрации натрия и кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Тиазидные диуретики теряют эффективность при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, поэтому их применяют при начальной стадии хронической почечной недостаточности [14].

К тиазидным диуретикам относятся гидрохлортиазид, хлортиазид, корзид и др., к тиазидоподобным – хлорталидон, клопамид, метолазон и др.

При лечении тиазидными средствами могут развиваться:

- гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия;
- гиперкальциемия;
- гиперурикемия;
- гипергликемия;
- повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики назначают ежедневно в малых дозах, что позволяет минимизировать их отрицательные эффекты и одновременно способствует снижению АД. Однако в последние годы преобладает более рациональный подход к применению этих препаратов для длительного лечения ГБ не в качестве монотерапии, а как комбинированных лекарственных средств вместе с ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами. К таким препаратам относятся тенорик, метопресс, вискальдикс, капозид, ко-ренитек, энапН и др.

Для петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид, урегит и др.) характерны быстрое начало и короткая продолжительность действия. При приеме внутрь они не имеют преимуществ перед тиазидными диуретиками, не обладают свойством снижать АД и используются при резистентности к тиазидным диуретикам, для купирования гипертонических кризов, при левожелудочковой недостаточности, отеке мозга, при тяжелой почечной недостаточности [1,6].

Калийсберегающие диуретики обладают слабым мочегонным действием, но они уменьшают выделение калия с мочой. Этим препаратам присущ также гипотензивный эффект за счет уменьшения ОЦК, снижения реактивности сердечно-сосудистой системы в ответ на воздействие норадреналина и ангиотензина II, а также снижение сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов.

К калийсберегающим диуретикам относятся спиронолактон, триамтерен, амилорид. Спиронолактон, являясь антагонистом альдостерона, приводит к задержке в организме ионов калия, усилению натрийуреза и диуреза, предотвращает развитие фиброза в миокарде. Триамтерен оказывает прямое блокирующее влияние на реабсорбцию натрия и секрецию калия независимо от альдостерона.

При лечении АГ эти препараты в основном используют в комбинации с тиазидными или петлевыми диуретиками для предотвращения гипокалиемии. При хронической почечной недостаточности и сахарном диабете их применяют с осторожностью из-за повышенного риска гиперкалиемии.

К побочным явлениям относятся:

- желудочно-кишечные расстройства;
- сонливость;
- гинекомастия;
- импотенция, аменорея.

Урикозурические диуретики (индакринон, тикринафен) – новый класс препаратов, производных этакриновой кислоты. Эти диуретики применяются при сочетании гипертензии с подагрой, поскольку наряду с экскрецией натрия, калия, кальция, магния увеличивают экскрецию уратов.

К диуретикам с вазодилатирующим свойством относится индапамид (арифон), специально созданный для лечения АГ.

Механизм гипотензивного действия индапамида заключается в следующем:

- уменьшение гиперреактивности сосудов в ответ на действие норадреналина, уменьшение ОПСС;
- снижение сократительной способности гладких мышечных волокон сосудов;
- стимуляция синтеза простагландинов (в основном простагландина E₂), оказывающих сосудорасширяющее и гипотензивное действие.

Индапамид не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, может вызвать гипокалиемию и незначительную урикемию. Его гипотензивный эффект усиливается при комбинации с β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

В последние годы сообщается о препарате арилекс-калийсберегающем диуретике с мощным вазодилатирующим действием [5].

Блокаторы медленных кальциевых каналов. Характерным свойством блокаторов медленных кальциевых каналов или антагонистов кальция (АК) является частичное ограничение поступления ионов кальция в клетку через медленные кальциевые каналы.

В зависимости от химической структуры АК подразделяются на три группы:

- производные дигидропиридина (нифедипин и др.);
- производные фенилалкиламина (верапамил);
- производные бензотиазепина (дилтиазем).

Антагонисты кальция имеют следующие механизмы действия [1,4-6]:

- обладают вазодилатирующим свойством за счет снижения ОПСС;
- увеличивают почечный кровоток (нефропротекторное действие);
- обладают натрийуретическим действием без существенной потери калия;
- уменьшают агрегацию тромбоцитов за счет снижения продукции тромбоксана и увеличения продукции простациклина;
- улучшают кровоток по коронарным коллатералям;
- уменьшают степень гипертрофии левого желудочка;
- оказывают противоаритмическое действие;
- снижают давление в легочной артерии.

АК не изменяют липидного профиля плазмы, толерантности к углеводам, не повышают в крови содержания мочевой кислоты, не нарушают половой функции у мужчин, не ухудшают бронхиальную проходимость, не снижают физическую работоспособность.

В начале лечения АК снижение артериального давления вызывает рефлекторное увеличение активности САС, что проявляется повышением ЧСС и концентрацией катехоламинов в крови. У лиц пожилого возраста активация САС менее выражена при лечении АК по сравнению с больными молодого возраста, что, вероятно, обусловлено меньшей чувствительностью барорецепторов в пожилом возрасте [5].

Различают АК первого, второго и третьего поколения. К АК первого поколения относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем, к АК второго поколения относятся никардипин, амлодипин, лацидипин, фелодипин и др., к АК третьего поколения относятся нафтопидил, эмопамил, лерканидипин и др.

Производные дигидропиридинов отличаются более выраженным вазодилатирующим эффектом и меньше влияют на сократимость миокарда и проводящую систему сердца.

Производные фенилалкиламинов снижают автоматизм синусового узла и проводимость по АВ соединению, имеют отрицательный инотропный эффект.

Производные бензодиазепинов почти одинаково обладают вазодилатирующим свойством, отрицательным инотропным действием, снижают автоматизм синусового узла и АВ проводимость.

Эти особенности АК используются для дифференцированного их назначения больным: при АГ целесообразно применять производные дигидропиридина, производные фенилалкиламинов и бензодиазепинов также могут использоваться для лечения больных ГБ при сочетании с ИБС и нарушениями сердечного ритма (синусовая тахикардия, наджелудочковая экстрасистолия и др.).

К побочным явлениям препаратов дигидропиридинового ряда относятся головная боль, покраснение лица, пастозность на лодыжках, тахикардия, снижение сократительной способности миокарда.

Противопоказаниями для этого ряда препаратов являются стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и хроническая сердечная недостаточность III и IV стадий.

К побочным действиям верапамила относятся развитие брадикардии, замедление АВ проводимости, снижение сократительной способности миокарда, запоры.

Противопоказаниями к лечению верапамилем являются АВ блокада высоких степеней, выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, мерцательная аритмия.

Дилтиазему присущи те же побочные эффекты, что и верапамилу, но его отрицательное хроно- и инотропное действие выражено в меньшей степени.

Антагонисты кальция второго поколения отличаются более медленным развитием вазодилатирующего эффекта и большей продолжительностью антигипертензивного действия, меньшим влиянием на САС и поэтому более предпочтительны при длительном лечении АГ.

Антагонисты кальция третьего поколения обладают высокой биодоступностью при пероральном применении, большей длительностью действия и плотностью связи с рецепторами кальциевых каналов, вызывают минимальное повышение активности САС, частота сердечных сокращений практически не увеличивается.

В последние годы в ряде исследований было показано, что длительная терапия АК короткого действия повышает риск развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, поэтому в настоящее время отдается предпочтение пролонгированным формам АК (адалат ретард, адалат SR, прокардия XL, нифедипин GITS, нифедипин CC, кардил ретард, финоптин ретард и др.) [6]. Длительность гипотензивного действия этих форм – 24 часа.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Ингибиторы АПФ – группа препаратов, обладающая высокой эффективностью при лечении ГБ, основными свойствами которой являются: а) ингибирование превращения ангиотензина I в активный ангиотензин II, что обеспечивает снижение активности гуморальной РААС и тканевой РАС; б) замедление скорости разрушения брадикинина [6].

Ингибиторы АПФ имеют следующие механизмы гипотензивного действия [1,5,6,14]:

- снижают преднагрузку и постнагрузку за счет венозной и артериальной вазодилатации;
- снижают ОПС;
- снижают АД без развития тахикардии;
- улучшают коронарный, мозговой и почечный кровоток;
- уменьшают секрецию альдостерона и тормозят инактивацию предсердного натрийуретического фактора, что способствует натрийурезу;
- увеличивают синтез оксида азота;
- предотвращают и уменьшают гипертрофию левого желудочка;
- проявляют калийсберегающий эффект;
- повышают содержание в крови липопротеинов высокой плотности;
- уменьшают протеинурию при диабетической нефроангиопатии.

В настоящее время доказано, что ингибиторы АПФ эффективны не только при высокорениновой, но при низкорениновой форме АГ.

К первому поколению ингибиторов АПФ относятся каптоен, каптоприл, тензиомин, имеющие среднюю продолжительность действия.

Ко второму поколению относятся все остальные ингибиторы АПФ продленного действия (эналаприл, вазеретик, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.).

Одно из преимуществ ингибиторов АПФ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами состоит в незначительной частоте побочных эффектов, к которым относятся:

- аллергические реакции;
- сухой кашель, дисфония;
- гиперкалиемия;
- со стороны органов пищеварения иногда наблюдается извращение вкуса, тошнота, рвота;
- возможно парадоксальное повышение АД у больных с односторонним стенозом почечной артерии.

Противопоказания к лечению ингибиторами АПФ:

- индивидуальная гиперчувствительность;
- беременность;
- стеноз почечных артерий;
- стеноз устья аорты;
- стеноз митрального отверстия;
- гипертрофическая кардиомиопатия (обструктивный вариант).

Антагонисты рецепторов ангиотензина (АТ) II. Известно, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) представлена во многих органах и тканях: легких, сердце, сосудах, почках, надпочечниках, репродуктивных органах.

Установлено, что в сердце человека только 10 % АТ II образуется с участием АПФ, а остальное количество – под влиянием фермента химазы. В связи с этим при лечении АГ ингибиторами АПФ не в полной мере блокируется образование АТ II в сердце. Поэтому большое значение имеет применение препаратов, блокирующих рецепторы АТ II и непосредственно влияющих на их биологическое действие [5].

К препаратам этой группы относятся лосартан, ирбесартан, валсартан и др. Гипотензивная активность этих препаратов сопоставима с таковой у ингибиторов АПФ, а преимуществом являются хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов [2, 5].

Препараты этой группы повышают сердечный выброс, не уменьшают мозговой кровоток и могут быть использованы при диабетической нефропатии.

В настоящее время изучаются механизмы действия и эффективность применения при АГ ингибиторов ренина эналакирена и ES-8891 [5].

Дифференцированный подход к применению антигипертензивных препаратов первого ряда [9,14]

Препараты	Показания
β-адреноблокаторы	Молодой возраст Принадлежность к белой расе Гиперкинетический тип гемодинамики Гиперрениновый вариант АГ ИБС (стенокардия, постинфарктный кардиосклероз) Тахикардии, экстрасистолия и высокий риск фибрилляции желудочков, внезапная кардиогенная смерть Гипертрофическая кардиомиопатия, субаортальный стеноз Пролапс митрального клапана Гипертиреоз Мигренозные головные боли Старческий тремор
Диуретики	Пожилым возрастом Принадлежность к черной расе Ожирение Сердечная недостаточность Объемзависимый гиперрениновый вариант АГ Хроническая почечная недостаточность Остеопороз
Антагонисты кальция	Пожилым возрастом Принадлежность к черной расе Стенокардия напряжения и вазоспастическая стенокардия Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (верапамил, дилтиазем) Цереброваскулярная недостаточность Хронические обструктивные заболевания легких Заболевания почек Гиперлипидемия Мигренозные головные боли

Ингибиторы АПФ	Молодой возраст
	Принадлежность к белой расе
	Сердечная недостаточность
	ИБС
	Хронические обструктивные заболевания легких
	Дислипидемия
	Сахарный диабет
	Поражение периферических сосудов

Ступенчатая терапия ГБ сформировалась в начале 70-х годов прошлого столетия. К этой терапии прибегают, если немедикаментозные методы, применявшиеся в течение 12 недель при мягкой и умеренной АГ, не дают эффекта, при высоких стадиях АГ лечение начинают с третьей или четвертой ступеней.

Схема ступенчатого лечения больных ГБ [13]

1 ступень	Немедикаментозное лечение (диета, снижение массы тела, ограничение соли, исключение алкоголя, повышение физической активности, нормализация сна и др.)
2 ступень	Монотерапия одним из препаратов первого ряда (β-блокаторами или диуретиками, или антагонистами кальция, или ингибиторами АПФ)
3 ступень	Увеличение дозы первого препарата или замена его другим. Добавление второго препарата иного ряда
4 ступень	Замена второго препарата или добавление третьего препарата иного ряда
5 ступень	Добавление четвертого препарата. Дополнительное обследование пациента и /или направление на госпитализацию

Немедикаментозная терапия проводится на всех ступенях лечения больных ГБ.

При лечении мягкой и умеренной АГ обычно достаточна монотерапия или сочетание двух препаратов. Первоначальным препаратом рекомендуется выбрать β -адреноблокаторы или/и диуретик, поскольку в многочисленных широкомасштабных исследованиях было продемонстрировано, что именно эти лекарства уменьшают смертность и развитие осложнений у больных ГБ. Желательно выбрать препараты с пролонгированным действием, которые плавно снижают АД. Следует начинать с низкой дозы препарата, затем медленно повышать ее, титруя дозировку в зависимости от АД, дозу повышают максимально или, что еще лучше, добавляют второй препарат [14].

В последние годы предложено использование у пациентов с впервые выявленной и неконтролируемой АД диспергируемой (растворимой) формы ингибитора АПФ – периндоприла как в виде монотерапии, так и в комбинации с диуретиками, что обеспечивает в большинстве случаев быстрый и оптимальный гемодинамический эффект: контроль не только АД, но и ЧСС, даже без β -адреноблокаторов [11,12]. В ряде исследований последних лет доказана фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Такое сочетание позволяет нивелировать ряд потенциально неблагоприятных эффектов монотерапии β -адреноблокаторов [7]. Необходимо помнить, что для достижения адекватного контроля АГ без развития побочных эффектов может потребоваться несколько месяцев.

При тяжелой и устойчивой к лечению АГ необходима комбинация трех или четырех лекарственных средств, причем все они могут быть выбраны из препаратов первого ряда. Задачей комбинированной терапии является такой подбор препаратов в относительно низкой дозе, которые способны повысить эффективность лечения и уменьшить число побочных эффектов [14].

Диуретики усиливают антигипертензивный эффект почти всех препаратов благодаря их способности предотвращать задержку жидкости. Особенно эффективно добавление тиазидных диуретиков к β -адреноблокаторам, ингибиторам АПФ и α -адреноблокаторам.

Очень высока антигипертензивная эффективность комбинации ингибитора АПФ и АК дигидропиридинового ряда, поскольку оба препарата уменьшают повышенное ОПСС [3,8,15]. Сочетание верапамила с ингибиторами АПФ целесообразно применять при диабетической нефропатии. Сочетание β -адреноблокатора с дилтиаземом и верапамилем нецелесообразно из-за повышенного риска угнетения сократительной функции сердца и резкого замедления атрио-вентрикулярной проводимости. Однако при лечении АГ может быть использовано сочетание других – дополнительных лекарственных препаратов, например, прямых вазодилататоров с диуретиками.

Существуют дополнительные лекарственные средства, обладающие антигипертензивным действием, но в силу разных причин не применяемых в клинической практике для длительного лечения больных ГБ.

Прямые вазодилататоры. Эти препараты обладают прямым сосудорасширяющим (независимым от вегетативной нервной системы) действием, влияя в первую очередь на артериальные сосуды. К препаратам этой группы относятся гидралазин гидрохлорид и миноксидил. К побочным действиям гидралазина относятся головная боль, тахикардия, задержка натрия и воды, тошнота, волчаночноподобный синдром. Более мощный вазодилататор миноксидил вызывает больше побочных эффектов, чем гидралазин, в частности гирсутизм, что тягостно переносится женщинами.

Блокаторы постсинаптических α_1 -адренорецепторов действуют на уровне периферических сосудов, способствуя значительной артериолярной и венозной вазодилатации, что снижает ОПСС, а также снижается агрегация тромбоцитов. Другим важным свойством этой группы лекарств является их благоприятное влияние на липидный профиль, а отсутствие отрицательного влияния на углеводный обмен позволяет использовать их при сахарном диабете.

К этой группе препаратов относятся празозин, теразозин, доксазозин и др. Однако наличие выраженных побочных действий (ортостатическая гипотензия, потливость, задержка натрия и воды, сухость во рту, головокружение, сердцебиение) не позволяет рекомендовать их для широкого использования у пациентов с мягкой и умеренной АГ.

Антиадренергические препараты, преимущественно центрального действия, тормозят симпатическую импульсацию из головного мозга, тем самым уменьшают ОПСС, величину сердечного выброса и приводят к обратному развитию гипертрофии левого желудочка.

К препаратам этой группы относятся клонидин, клопамид, метилдопа, моксонидин и др. Имея большое количество побочных эффектов (выраженная сухость во рту, периферические отеки, сонливость, депрессия, развитие утренней гликемии, снижение половой функции у мужчин, синдром «рикошета»), эти препараты уступили свое место современным препаратам.

В настоящее время иногда используется клопамид, но только как средство «скорой помощи» при гипертонических кризах. Моксонидин, имея менее выраженные побочные эффекты, угнетает РААС, может использоваться при ГБ при сопутствующем сахарном диабете, дислипидемии, ИБС, бронхиальной астме. Метилдопа применяется исключительно при лечении АГ у беременных женщин.

Антиадренергические препараты преимущественно периферического действия уменьшают содержание норадреналина в периферических нервных окончаниях. В результате снижается САС, ОПСС, сердечный

выброс и нормализуется АД.

К этой группе препаратов относятся резерпин, исмелин, адельфан и др., которые в настоящее время не используются из-за большой частоты побочных эффектов, из которых наиболее значимы ортостатическая гипотензия, заложенность носа, брадикардия, задержка натрия и воды, мышечная слабость, поносы.

Надо отметить, что препараты этой группы применяют некоторые пожилые больные, поскольку хорошо их переносят, привыкли к ним и не хотят от них отказываться. К тому же эти лекарственные средства более дешевы и доступны.

Особенности медикаментозной терапии при некоторых клинических состояниях и сопутствующих заболеваниях [6]:

АГ и ИБС – β -адреноблокаторы (без ВСА), ингибиторы АПФ, верапамил, дилтиазем, вазодилататоры, нитраты.

АГ и сердечная недостаточность – ингибиторы АПФ, диуретики, β -адреноблокаторы третьего поколения, нитраты.

АГ и ГКМП – β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем.

АГ и сахарный диабет – ингибиторы АПФ, АК (верапамил, дилтиазем), вазодилататоры, диуретики.

Изолированная систолическая гипертензия у пожилых – дигидропиридиновые АК, диуретики (контроль ОЦК, липидов и углеводов).

АГ и мерцательная аритмия – β -адреноблокаторы, АК (кроме дигидропиридиновых).

АГ и аденома простаты – α -адреноблокаторы (уменьшают гиперплазию простаты и обструкцию мочевых путей).

АГ и хронические обструктивные заболевания легких – ингибиторы АПФ, АК (верапамил, дилтиазем, пролонгированные препараты дигидропиридинового ряда).

АГ и заболевание периферических сосудов – вазодилататоры, АК, ингибиторы АПФ, α -адреноблокаторы.

АГ и почечная недостаточность – петлевой диуретик, ингибитор АПФ (при стенозе почечной артерии прекратить лечение ингибитором АПФ).

Величины АД на протяжении суток значительно колеблются. Суточные (циркадные) ритмы АД хорошо изучены, и назначение гипотензивных средств целесообразно проводить с учетом суточного мониторирования АД, т.е. осуществлять хронотерапию[5, 15].

Доказано, что в ночное время АД снижается и достигает минимума около 3 часов, затем начинает снова нарастать. Скорость нарастания является максимальной между 6 и 7 часами, а период максимального подъема АД бывает между 10 и 12 часами утра. Суточные изменения АД аналогичны у лиц с АГ и нормальным АД, однако у последних подъемы АД менее выражены. Клиническое значение утреннего подъема АД прояв-

ляется в том, что на это время приходится наибольшее число случаев инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти и инсультов. В связи с этим очень важно, чтобы АГТ позволяла контролировать АД в критический период – от 6 до 12 часов.

Величина ночного снижения АД тоже важна и в норме составляет около 10-20 %. При тяжелой АГ с выраженным поражением органов-мишеней это снижение менее выражено или отсутствует. Суточное мониторирование дает возможность контролировать АД и назначать соответствующую АГТ. Наибольшее снижение АД в ночное время вызывают АК, затем (в порядке снижения эффективности) ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы без ВСА, лабетолол, β -адреноблокаторы с ВСА и адренергические ингибиторы центрального действия. Эффективно снижают скорость роста АД в утренние часы исрадипин и доксазозин. Однако следует учитывать как недостаточное, так и чрезмерное снижение АД в ночное время, особенно у пожилых лиц, что может привести к ухудшению мозгового кровообращения.

Злокачественная АГ в настоящее время в большинстве случаев выявляется при симптоматической АГ. При этом обычно назначаются 3-4 антигипертензивных препарата или $\alpha 1$ -адреноблокаторы [6].

Резистентная АГ диагностируется при невозможности достигнуть нужного АД при трех- или четырехлекарственной схеме лечения (у 3-11% больных ГБ). Такая АГ обусловлена несоблюдением врачебных рекомендаций и неправильным лечением (низкие дозы препаратов, неправильное сочетание препаратов, одновременный прием лекарств, повышающих АД, потребление большего количества рекомендуемого этанола в сутки, курение, ожирение). Одной из самых частых причин резистентной АГ является гиперволемиа из-за употребления недостаточной дозы диуретиков, повышенного потребления натрия, а также прогрессирующая почечная недостаточность [14].

Лечение гипертонических кризов. Для правильного оказания неотложной помощи при гипертонических кризах (ГК) сначала необходимо оценить тяжесть и остроту клинической ситуации, так как скорость, с которой нужно снизить АД, определяется степенью угрозы повышенного АД для здоровья больного. Затем надо наметить уровень, до которого необходимо снизить АД, выбрать необходимые лекарственные средства и способ их применения.

При ГК происходит резкое, обычно значительное, повышение систолического и диастолического АД. Определяющим фактором острого повышения АД является увеличение ОПСС, ОЦК, при этом минутный объем сердца может быть не изменен, снижен или повышен. При острых состояниях необходимо воздействовать на все три механизма регуляции АД: ОПСС, ОЦК и сократительную способность миокарда. Изолирован-

ное воздействие на один из указанных факторов вызывает компенсаторную реакцию со стороны остальных [4].

Все случаи повышения АД можно разделить на две группы:

- осложненный ГК, характеризуется быстро прогрессирующим повреждением органов-мишеней, что угрожает жизни больного. Расценивается как критическое состояние, требующее обязательной госпитализации больного и немедленного снижения АД;
- неосложненный ГК, не сопровождается острым повреждением органов-мишеней. Расценивается как неотложное состояние и не требует госпитализации больного.

В первом случае ГК артериальное давление необходимо снизить в течение от нескольких минут до 20-30 минут до привычного «рабочего» или несколько более высокого уровня, использовать внутривенный капельный путь введения гипотензивных препаратов.

При неосложненном ГК АД следует снижать постепенно и относительно медленно: первоначально от нескольких минут до 1-2 ч не более, чем на 25% от исходного АД и в течение последующих 2-6 ч – примерно до 160/100 мм рт.ст.

Избыточное снижение АД может спровоцировать ишемию почек, головного мозга и сердца.

Для купирования ГК применяются следующие парентеральные АГП: нитропруссид натрия, нитроглицерин, эналаприлат, гидралазина гидрохлорид, лабетолол, диазоксид, клонидин, пентамин, эсмолол.

Из пероральных препаратов каптоприл, клонидин, нифедипин.

Непрерывное внутривенное введение нитропруссида натрия надежно и в течение нескольких секунд снижает АД. Однако этот мощный эффект исчезает быстро, что требует непрерывного мониторинга АД в блоке интенсивной терапии. Этот препарат применяется практически при всех формах ГК. Нитропруссид натрия вызывает расширение не только артериол, но и вен и потому уменьшает как преднагрузку, так и постнагрузку левого желудочка, что делает препарат особенно ценным при лечении больных ГБ с сердечной недостаточностью. При слишком быстром снижении АД наблюдаются побочные эффекты (тошнота, рвота, возбуждение, мышечные подергивания и др.) [14].

Нитроглицерин, подобно нитропруссиду натрия, расширяет резистивные сосуды, а также крупные емкостные вены. По сравнению с нитропруссидом натрия он оказывает больший эффект на вены, чем на артериолы.

Внутривенное капельное введение нитроглицерина используется при гипертензиях во время и после операции аорто-коронарного шунтирования, при сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда, не поддающейся лечению стенокардии и остром отеке легких. Гемодинамические исследования показали, что при ГК с сопутствующей ИБС целе-

сообразно применять внутривенно капельно нитроглицерин, поскольку он увеличивает коронарный кровоток, тогда как нитропруссид натрия ограничивает приток крови к очагам ишемии, вероятно, за счет механизма «обкрадывания». К наиболее частым осложнениям относятся головные боли, тахикардия, тошнота, чувство страха, мышечные подергивания [14].

Диазоксид – артериоларный вазодилататор для внутривенного введения, начинает действовать через 1-3 минуты, продолжительность действия до 24 ч. Поскольку диазоксид может вызвать задержку жидкости, обычно одновременно с ним вводят внутривенно фуросемид.

β -адреноблокаторы, как правило, не применяются для купирования ГК, так как могут привести к генерализованному сосудистому спазму. Исключение составляет лабетолол, который вводится внутривенно, максимальное действие наступает в течение 5 минут.

Гидралазин гидрохлорид — артериоларный вазодилататор, значительно уменьшает ОПСС, вводится внутривенно капельно, его действие проявляется через 10 -20 минут, длительность гипотензивного эффекта – 2-6 ч. Побочные эффекты тошнота, рвота, реже – приступ стенокардии.

Клонидин при внутривенном струйном введении дает много побочных эффектов и не может быть использован при остром ИМ, инсультах, отеке легких, брадикардии. Исключение составляют случаи значительного повышения АД после резкой отмены клонидина или ГК в послеоперационном периоде.

Пентамин — ганглиоблокатор для внутривенного струйного введения, действие которого проявляется через 5-15 мин и достигает максимума через 30 минут.

В настоящее время гидралазин и пентамин редко применяются для купирования ГК, но при отсутствии других препаратов можно ими воспользоваться.

К дополнительным средствам при ГК для внутривенного введения относятся эуфиллин, магния сульфат, фуросемид и дибазол (гипотензивное действие дибазола выражено умеренно). Кроме магния сульфата эти препараты не купируют ГК, но благоприятно действуют на мозговое кровообращение [6].

В настоящее время при неосложненном ГК используются в основном таблетированные формы короткодействующих препаратов. Предпочтение отдается каптоприлу, который принимается сублингвально, а снижение АД начинается через 10 минут с продолжительностью действия до 3 часов.

Согласно рекомендациям JNC (1997), нифедипин не следует использовать сублингвально при ГК из-за опасности чрезмерного и непредсказуемого снижения АД, что может усугубить ишемию сердца и мозга. Препарат противопоказан при остром ИМ и нестабильной стенокардии [6].

Во всех случаях после купирования криза необходимо немедленно начать гипотензивную терапию с приемом препаратов внутрь сразу в достаточно больших дозах, а не в малых, как рекомендуют при неугрожающей артериальной гипертензии [1].

Поступила 22.08.16

Հիպերտոնիկ հիվանդության բուժումը

Է. Ա. Անանյան, Զ. Տ. Զոդոյան, Ն. Ա. Օրդյան

Հոդվածում ամփոփված է վերլուծություն, որը վերաբերվում է սիրտ-անոթային համակարգի արդիական խնդրին՝ հիպերտոնիկ հիվանդության բուժմանը, ոչ դեղորայքային, դեղորայքային, ժամանակակից համակցված դեղամիջոցների օգտագործմանը և նրանց արդյունավետությանը և քրոնոթերապիային:

The treatment of hypertonic disease

E.A.Ananyan, Z.T.Jndoyan, N.A.Ordyan

The publication presents a systematic review concerning one of the actual problems of cardiovascular system – treatment of hypertonic disease.

In the review there are discussed the nonmedical and medical treatments of arterial hypertension, high blood pressure in combination with some diseases and clinical situations, chronotherapy, hypertonic crisis.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2. М., 1997, с. 122-165.
2. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиопревращающих ферментов и антагонистов ангиотензина II. М., 1998.
3. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Наливаева А.В. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология, 2015, т. 55, 10, с. 19-24.
4. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. М., 2001, с. 270-283.
5. Окорочков А.Н. Руководство. Лечение болезней внутренних органов, М., 2001, т. 3, кн.2, с. 44 -161.
6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни (сердечно-сосудистая система), 2013, М., с. 640-668.

7. Тарловская Е.И., Скибицкий С.В., Мальчикова С.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В. Фармакоэкономическая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Кардиология, 2015, т. 55, 4, с. 25-29.
8. Филипов Е.Ф., Якушин С.С. Возможность фармакологической коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией: исследование НИКОМАХ, Кардиология, 2015, т. 55, 11, с. 45-50.
9. Gifford R.W. Jr. «Mild Hypertension: Critical analysis of different therapeutic approaches. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 1989, 56: 337- 345.
10. Hansson L.D., Monsour J.W., Grant D. B. Effects of intensive blood pressure lowering in patients with hypertension (HOT trial). Lancet, 1998, 351: 1755-1761.
11. Mourad J., Le Jeune S. Evaluation of high dose of perindopril / indapamid fixed combination in reducing blood pressure and improving end-organ protection in hypertensive patients. Current medical research and opinion, 2009; 9 (25): 2271-2280.
12. Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S., Dahloff B., Wedel H., Campbell N.R. Baseline heart rate, antihypertensive treatment and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT. J. Am. Coll. Cardiol., 2009; 54: 1154-1161.
13. The Merck manual of diagnosis and therapy. Руководство по медицине, 1997, М., 279-287.
14. Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J. Hypertension, 2012; 30: 449-456.

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 616.988.17

**Աղիեզիվությունը որպես պայմանական ախտածին
էնտերոբակտերիաների ախտածնության գործոն****Ն. Մ. Հարությունյան, Ա. Ա. Լալայան, Յու. Թ. Ալեքսանյան,
Գ. Գ. Մելիք-Անդրեասյան**

*Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվ. համաճարակաբանության,
վիրուսաբանության և բժշկական մակարոնաբանության
գիտահետազոտական ինստիտուտ
0060, Երևան, Խուդյակովի փ., 1*

Բանալի բառեր. աղիեզիվներ, ախտածնություն, պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաներ, կոլոնիզացիոն գործոններ

Աղիքային վարակիչ հիվանդությունների մեջ պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների պատճառագիտական դերի պարզաբանման ուղղությամբ կան տարբեր տեսակետներ: Հեղինակների մի մասը գտնում է, որ պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաները աղիքային վարակներ առաջացնելու համար պետք է ունենան մանրէների սկզբնական մեծաքանակ վարակիչ դոզա և օրգանիզմի դիմադրողականության նկատելի անկում [6,7]: Մի այլ խմբի հեղինակների տվյալներով ցույց է տրվում, որ անկախ մանրէների մեծաքանակ դոզայից՝ կարևոր նշանակություն ունի մանրէների ախտածնությունը [4,12]: Նրանք իրենց աշխատանքների հիմքում ընդունում են այն հայտնի տեսակետը, որ ախտածնությունը հանդիսանում է մանրէների պոտենցիալ հնարավորությունը առաջացնելու ինֆեկցիոն պրոցես [11]: Մանրէների ախտածնության արտահայտման աստիճանը վիրուլենտությունն է, որը դրսևորվում է հետևյալ չափանիշներով՝ աղիեզիվությամբ, ինվազիվությամբ և տոքսիգենությամբ [5]: Այս նշված հատկանիշներից կարևորվում է աղիեզիվությունը [4,8,14]: Վարակի սկզբնական փուլում մակրոօրգանիզմում մանրէների բազմացմանը նախորդում է աղիեզիան, որը հնարավորություն է տալիս միկրոօրգանիզմներին կաշելու աղիքի պատի լորձաթաղանթին, որից էլ սկսվում է վարակի զարգացումը [10,15]: Աղիեզիվները տարբեր բնույթի մանրէ-

նային նյութեր են՝ սպիտակուցի մոլեկուլներ կամ տեյխոյաթթուներ, որոնք տեղակայված են բակտերիալ բջջի մակերեսին կամ մտնում են միկրոծոպերի և կապսուլաների կազմի մեջ և այլ կերպ կոչվում են կոլոնիզացիոն գործոններ [10]: Երկար տարիներ Ա. Բ. Ալեքսանյանի անվան համաճարակաբանության, վիրուսաբանության և բժշկական մակարուծաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի մանրէաբանության լաբորատորիայում կատարվել են աշխատանքներ տարբեր մանրէների մոտ ադիեզիվության գործոնների հայտնաբերման ուղղությամբ [1,13]: Այդ աշխատանքների զգալի մասը վերաբերում է պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ ադիեզիվ գործոնների և նրանց դերի պարզաբանմանը [2,3,8]:

Սույն աշխատանքի նպատակն է պարզելու տարբեր տեսակի պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ ադիեզիվության կոլոնիզացիոն CFA I և CFA II գործոնների առկայությունը և որոշելու նրանց դերը ադիքային վարակիչ հիվանդությունների պատճառագիտության մեջ:

Նյութը և մեթոդները

Ուսումնասիրվել են 368 ադիքային հիվանդներից անջատված պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների 1612 շտամներ՝ *Citrobacter spp.* – 156, *Klebsiella pneumoniae* – 435, *Enterobacter spp.* – 150, *Hafnia spp.* – 123, *Serratia spp.* – 23, *Proteus vulgaris* – 342, *Proteus mirabilis* – 328, *Proteus morgani* – 55: Ադիեզիվությունը ուսումնասիրվել է D-մաննոզա կայուն հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի միջոցով [9]: Օգտագործվել է չորս տեսակի արյուն՝ մարդու II խմբի, խոշոր եղջերավոր անասունի (կով), մանր եղջերավոր անասունի (ոչխար) և հավերի:

Արյուններից պատրաստվել է 3%-անոց էրիթրոցիտների կախույթ: Ադիեզիվության հայտնաբերման նպատակով հետազոտվող կուլտուրաները հեմագլյուտինացիայի ռեակցիայի միջոցով փորձարկվել են 3%-անոց էրիթրոցիտների կախույթի հետ: Հեմագլյուտինացիայի դրական արդյունք ստանալու դեպքում ավելացրել ենք D-մաննոզա: Եթե D-մաննոզան ավելացնելուց հետո էլ ստացվում է դրական ռեակցիա, ապա դա խոսում է տվյալ շտամի մոտ կոլոնիզացիոն գործոնի առկայության մասին: Մարդու, խոշոր եղջերավոր անասունների, հավի էրիթրոցիտների դրական հեմագլյուտինացիայի և մանր եղջերավոր անասունների էրիթրոցիտների բացասական հեմագլյուտինացիայի առկայությունը խոսում է CFA I գործոնի առկայության մասին:

Եթե հետազոտվող շտամը դրական հեմագլյուտինացիայի ռեակ-

ցիա է տալիս կենդանիների էրիթրոցիտների հետ և բացասական ռեակցիա՝ մարդու էրիթրոցիտների հետ, ապա դա խոսում է կոլոնիզացիոն CFA II գործոնի առկայության մասին:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների ներկայացուցիչների և տարբեր խմբերի էրիթրոցիտների հետ հեմագլյուտինացիայի տվյալները ներկայացված են թիվ 1 աղյուսակում:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ստուգված բոլոր շտամներից դրական հեմագլյուտինացիա է հայտնաբերվել 47,2±1,2% շտամների մոտ: Մարդու, տավարի, հավի էրիթրոցիտների հետ դրական ռեակցիա և ոչխարի էրիթրոցիտների հետ բացասական արդյունք է նկատվել ստուգված շտամներից 21,7±1,0%-ի մոտ: Տավարի, ոչխարի և հավի էրիթրոցիտների հետ դրական հեմագլյուտինացիա և մարդու էրիթրոցիտների հետ բացասական հեմագլյուտինացիա է նկատվել ստուգված շտամներից 25,5±1,0%-ի մոտ:

Աղյուսակ 1

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների հեմագլյուտինացիայի ստուգման արդյունքները

Մանրէի տեսակը	Հեմագլյուտինացիա		Էրիթրոցիտների 3%-անոց կախույթ	
	դրական	բացասական	մարդու+, տավարի-, հավի+, ոչխարի-	տավարի+, ոչխարի+, հավի+, մարդու-
<i>Citrobacter spp.</i> (156 շտամ)	44,2±2,3	55,8±3,9	21,8±3,3	22,4±3,3
<i>K. pneumoniae</i> (435 շտամ)	59,3 ±2,3	40,7±2,3	25,9±2,1	33,4±2,2
<i>Enterobacter spp.</i> (150 շտամ)	24,6±3,5	75,4±3,5	11,3±2,5	13,3±2,7
<i>Hafnia spp.</i> (123 շտամ)	23,5±3,8	76,5±3,8	8,1±2,4	15,4±3,2
<i>Serratia spp.</i> (23 շտամ)	21,7±8,5	78,3±8,5	13,0±7,0	8,7±5,8
<i>P. vulgaris</i> (342 շտամ)	53,2±2,7	46,8±2,7	24,8±2,3	28,4±2,4
<i>P. mirabilis</i> (328 շտամ)	49,6±2,7	50,4±2,7	23,7±2,3	25,9±2,4
<i>P. morgani</i> (55 շտամ)	34,5±6,4	65,5±6,4	20,0±5,3	14,5±4,7
Ընդ. 1612 շտամ	47,2±1,2	52,8±1,2	21,7±1,0	25,5±1,0

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ ադիեզիվության կոլոնիզացիոն գործոնների առկայության մասին տվյալները ներկայացված են թիվ 2 աղյուսակում:

Աղյուսակ 2

Պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների ադիեզիվության կոլոնիզացիոն գործոնները

Ստուգված մանրէների տեսակներ	CFA		CFA I		CFA II	
	բաց.թ.	%	բաց.թ.	%	բաց.թ.	%
<i>Citrobacter spp.</i> (156 շտամ)	69	44,2±3,9	34	21,8±3,3	35	22,4±3,3
<i>K. pneumoniae</i> (435 շտամ)	258	59,3±2,3	113	25,9±2,1	145	33,4±2,2
<i>Enterobacter spp.</i> (150 շտամ)	37	24,6±3,5	17	11,3±2,5	20	13,3±2,7
<i>Hafnia spp.</i> (123 շտամ)	29	23,5±3,8	10	8,1±2,4	19	15,4±3,2
<i>Serratia spp.</i> (23 շտամ)	5	21,7±8,5	3	13,0±7,0	2	8,7±5,8
<i>P. vulgaris</i> (342 շտամ)	182	53,2±2,7	85	24,8±2,3	97	28,4±2,4
<i>P. mirabilis</i> (328 շտամ)	163	49,6±2,7	78	23,7±2,3	85	25,9±2,4
<i>P. morgani</i> (55 շտամ)	19	34,5±6,4	11	20,0±5,3	8	14,5±4,7
Ընդ. 1612 շտամ	762	47,2±1,2	351	21,7±1,0	411	25,5±1,0

Աղյուսակից երևում է, որ ստուգված շտամներից ադիեզիվությամբ օժտված էին 47,2±1,2%-ը: Ըստ առանձին խմբի մանրէների՝ այս թիվը ավելի բարձր էր *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* և *P. mirabilis* շտամների մոտ: Կոլոնիզացիոն CFA I գործոնը արտահայտված էր ստուգված շտամներից 21,7±1,0%-ի մոտ: Այն ավելի բարձր էր *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* շտամների մոտ: Կոլոնիզացիոն CFA II գործոնը դրական էր ստուգված շտամներից 25,5±1,0%-ի մոտ, իսկ ավելի արտահայտված էր *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* և *P. mirabilis* մանրէների մոտ:

Այսպիսով կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների տարբեր ներկայացուցիչներ բավական բարձր տոկոսով օժտված են ադիեզիվության CFA I և CFA II կոլոնիզացիոն գործոններով: Այդ գործոնները առավել-

լապես արտահայտված են *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* և *P. mirabilis* շտամների մոտ: Ադիզիվության առկայությունը այս պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիաների մոտ խոսում է նրանց ախտածնության մասին և բարձրացնում նրանց դերը աղիքային վարակների պատճառագիտության մեջ:

Поступила 06.09.16

Адгезивность как фактор патогенности условнопатогенных энтеробактерий

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

Исследованы факторы адгезивности у различных штаммов условно-патогенных энтеробактерий. Установлено, что многие штаммы обладают колонизационными факторами CFA I и CFA II, что повышает роль таких штаммов в этиологии кишечных инфекций.

Adhesion as a factor of pathogenesis in conventional pathogen enterobacteria

**N. M. Harutyunyan, A. A. Lalayan, Yu. T. Aleksanyan,
G. G. Melik-Andreasyan**

The presence of adhesion factors was examined in different types of conventional pathogen enterobacteria. It has been discovered that many strains carry colonization factors CFA I and CFA II, which raise the role of those strains in the etiology of intestinal infections.

Գրականություն

1. Հակոբյան Լ. Հ., Հարությունյան Ն. Մ., Հարությունյան Կ. Վ., Թոքունյան Ա. Հ., Ավանդական հայկական կաթնամթերքների՝ մածունի, յուղորդի մանրէաբանական և ադիզիվ հատկությունները: ՀՀ ԳԱԱ, Զեկույցներ, 2016, հատ. 11, 2, էջ 154 - 167:
2. Հովհաննիսյան Գ. Ա., Հարությունյան Ն. Մ., Լալայան Ա. Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ: Ադիզիվության գործոնների և հեմոլիտիկ ակտիվության հայտնաբերումը *Proteus mirabilis*-ի և *Proteus vulgaris*-ի շտամների մոտ: ՀՀ ԳԱԱ Հայաստանի բժշկագիտություն, 2010, հատ. 1, 4, էջ 65-68:
3. Арутюнян Н. М., Лалаян А. А., Мелик-Андреасян Г. Г. Диагностическая значимость факторов патогенности условнопатогенных энтеробактерий. Актуальные вопросы диагностической медицины. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию юбилею медицинского объединения "Диагностика", Ереван, 2014 г., с. 33-38.

4. Гизатулина С. С. и др. Способ оценки состояния микрофлоры кишечника человека по количеству адгезивноактивных бактерий и типу адгезинов. Журн. микробиол., 1991, 2, с. 21-23.
5. Езепчук Ю. В. Бимолекулярные основы патогенности бактерий. М., 1977.
6. Иванова С. Ф., Смирнова Н. П., Обгольц А. А. Сравнительное изучение этиологической структуры бактериурии у больных с различной патологией в условиях крупного стационара. Проблемы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции. М., 1983, с. 97-98.
7. Киселева Б. С., Гедзе Г. И., Солодова Т. Л. и др. Результаты идентификации клебсиелл при различных заболеваниях новорожденных и детей раннего возраста. Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол., 1982, 7, с. 52-57.
8. Лалаян А. А., Мнацаканов С. Т., Арутюнян Н. М., Алексанян Ю. Т. Адгезины энтеробактерий, выделенных у детей раннего возраста, страдающих диареями. Журн. exper. и клин. медицины, 1989, т. 29, 6, с. 508-512.
9. Методические рекомендации по определению факторов колонизации у кишечных бактерий. МЗ АрмССР, Ереван, 1987.
10. Методические рекомендации. Адгезины энтеробактерий, МЗ АрмССР, Ереван, 1987.
11. Петровская В. Г. Проблема вирулентности бактерий. Л., 1967.
12. Рагинская В. П. Состояние вопроса о патогенной роли бактерий рода *Citrobacter*. В кн.: Тезисы Всесоюзного научно-практ. семинара бактериол. 28 мая - 1 июня. М., 1973, с. 61-63.
13. Hakobyan L., Harutyunyan K., Harutyunyan N., Melik-Andreasyan G. & Trchounian A., Adhesive properties and acid-forming activity of Lactobacilli and Streptococci under inhibitory substances, such as nitrates. Curr. Microbiol., 2016, Vol. 72, 6, p. 776-782.
14. Jansen A. M., Lockatell V., Johanson D. E., Mobley H. L. T. Mannose-resistant *Proteus*-like fimbriae are produced by most *Proteus mirabilis* strains infecting the urinary tract, dictate the in vivo localization of bacteria, and contribute to biofilm formation. Infection and Immunity, 2004, vol. 72, 12, p. 7294-7305.
15. Mange J. et al. Adhesive properties of *Enterobacter sakazakii* to human epithelial and brain microvascular endothelial cells. BMS Microbiology, 2006, vol. 6, 58, p. 1186-1471.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

**Электрофизиологическое изучение эффектов
глибенкламида на нейрональную активность
амигдалы на модели диабета второго типа у крыс**

В.А. Чавушян, А.С. Исоян, К.А. Небогова, К.В. Симонян

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

Ключевые слова: фруктоза, глибенкламид, нейрональная активность
амигдалы

Диабетогенные диетические условия, вызывающие инсулиновую резистентность, – в особенности инсулин-независимый сахарный диабет (сахарный диабет второго типа) – повышают риск деменций альцгеймеровского типа [3, 34]. У пациентов с диабетом второго типа дисфункция инсулина аффицирует многочисленные когнитивные функции [31], и больные демонстрируют потерю гиппокамп-зависимой памяти [12]. Гиппокампальная инсулиновая сигнализация важна для обучения и памяти [20]. Рассматривается роль инсулина в нейропатологических расстройствах, включая болезнь Альцгеймера [11], отмечая в качестве ключевого аспекта взаимосвязь дисфункции инсулина, нейровоспаления и нейродегенерации. Более того, болезнь Альцгеймера характеризуют как “Диабет третьего типа” [8]. У грызунов диетой-индуцированная инсулиновая резистентность вызывает ослабление пространственной памяти и снижение гиппокампальной синаптической пластичности [32]. В настоящее время искажение передачи сигналов инсулина в головном мозге рассматривается в качестве альтернативной модели болезни Альцгеймера [16]. Общность нарушения сигнализации инсулина и метаболизма глюкозы в головном мозге при диабете второго типа и болезни Альцгеймера наводит на мысль, что эффективная терапия одного из них может быть благотворной и для другого [9], основой чему, очевидно, является конвергенция сигнальных путей инсулинотропной и нейропротекторной терапии.

Крысы, интенсивно употребляющие фруктозу, считаются признанной экспериментальной моделью метаболического синдрома, переходящего в диабет второго типа [17]. В мозге крыс на фруктозной диете транспортер фруктозы (GLUT5) демонстрирует повышенную выраженность матричного РНК, сопровождаемую повышением уровня GLUT5 в гип-

покампе [29], что подразумевает повышение нейронального захвата фруктозы. Широкомасштабные эпидемиологические исследования обнаружили ухудшение обучаемости и памяти, ассоциируемые с диабетом второго типа, нарушением толерантности к глюкозе и / или гиперинсулинемией [6]. Диета с высоким содержанием фруктозы вызвала когнитивный дефицит в водном лабиринте [27]. На основании многочисленных электрофизиологических экспериментов доказано, что аномалии головного мозга и поведения, вызванные диабетом, могут быть следствием дефектов экспрессии длительной потенциации в гиппокампе [6].

Глибенкламид – сульфониуреазный препарат, который долгое время используется для лечения диабета второго типа [15], действует путем ингибирования АТФ-чувствительных калиевых каналов (K_{ATP} каналы) в β -клетках поджелудочной железы, что стимулирует секрецию инсулина и снижает концентрацию глюкозы крови [13]. K_{ATP} каналы также выражены во множестве других тканей, включая нервную систему [28]. Степень улучшения глибенкламидом нейрологической функции пациентов остается не выясненной. У некоторых пациентов ограниченное восстановление моторной и когнитивной функции наблюдалось после начала терапии [4,30]. Однако у многих пациентов глибенкламид и другие сульфониуреазы оказались неэффективными для восстановления нейрологической функции, если даже они благополучно контролировали диабет [14, 18, 36]. Возможным объяснением неуспешности глибенкламида в восстановлении нейрологической функции являются недавние *in situ* изучения перфузией мозга, показавшие низкую аккумуляцию в мозге [3H]глибенкламида [33]. Ранее нами изучены электрофизиологические параметры синаптической активности нейронов гиппокампа крыс после применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа [1].

Целью данного изучения явилась оценка электрофизиологических параметров синаптической активности нейронов амигдалы при высокочастотной стимуляции гиппокампа крыс после применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа, индуцированного длительным потреблением диетической фруктозы.

Материал и методы

На 27 крысах-самцах альбиносах массой 240 ± 10 г выполнены 3 серии экспериментов. 10 животных употребляли только питьевую воду и служили контролем (группа I); 10 животных употребляли питьевую воду на 20% фруктозе в течение 9 недель ежедневно (группа II); 7 животных употребляли питьевую воду на 20% фруктозе в течение 9 недель ежедневно и глибенкламид (4 мг/кг ежедневно) получали с пищей с 6 по 9 недели (группа III).

По истечении 9 недель под уретановым наркозом (1,1 мг/кг, в/б) животных фиксировали в стереотаксическом аппарате для экстраклеточной регистрации фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов амигдалы при высокочастотной стимуляции (ВЧС) ипсилатерального гиппокампа. Стекланный микроэлектрод с диаметром кончика 1мкм, заполненный 2М раствором KCl, многократно погружали в амигдалу по атласным (Paxinos, Watson, 2005) координатам (AP -3,24; L $\pm$ 5,4-5,8; DV 9,5-10,2 мм), а биполярный цилиндрический электрод для ВЧС (100 Гц в течение 1сек) вживляли в СА1 гиппокампа по координатам AP -3,2 ; L $\pm$ 1,5; DV +3,2 мм. Импульсный поток нейронов, после селекции посредством амплитудного дискриминатора, подвергался программному анализу. На основе распределенного в реальном времени пре- и постстимульного спайкинга активности единичных нейронов выводились диаграммы средних частот дифференцированно для пре- и постстимульного времени, а также на время ВЧС. Целью анализа являлось определение статистической достоверности различий частоты спайковой активности единичных нейронов (а также всего массива единичных нейронов с однотипными ответами) на постстимульном временном отрезке, а также на время ВЧС (время тетанизации) по сравнению с частотой престимульной (фоновой) активности.

Результаты и обсуждение

In vivo электрофизиологическое экстраклеточное исследование активности единичных нейронов амигдалы, вызванной на стимуляцию гиппокампа, и последующий анализ импульсного потока единичных нейронов выявили формирование различных комбинаций ответов в виде учащения импульсного потока – тетанической потенциации (ТП) и посттетанической потенциации (ПТП), а также урежения импульсного потока – тетанической депрессии (ТД) и посттетанической депрессии (ПТД). Зарегистрированы также смешанные комбинации ответов – ТД ПТП и ареактивные нейроны. Программный анализ перистимульной активности для популяции нейронов амигдалы (рис. 1 А, Б), проявляющих данный тип ответов на ВЧС гиппокампа, дает возможность оценки цифровых показателей усредненной частоты спайковой активности до (Мпрестим.), после стимуляции (Мпостстим.) и на время тетанизации (Мвчс). Выраженность компонентов ответов оценивается согласно указанным значениям цифровых показателей усредненной частоты (Мпрестим., Мпостстим. и Мвчс). Так, согласно детальному анализу, в группе II (рис. 1 А) ТП на время ВЧС в нейронах с ТП ПТП выражена в 2,1 раза (5,64 : 2,67 спайк/сек) (таковые в группе I выражены в 5 раз). ТД на время ВЧС в нейронах с ТД ПТД выражена в 3 раза (3,95 : 1,31 спайк/сек), в нейронах с ТД ПТП ответами – в 3,9 раза (3,05 : 0,78 спайк/сек) (таковые в группе I выражены соот-

ветственно в 3,3 и 5,7 раза). В группе III (рис. 1 Б) ТП на время ВЧС в нейронах с ТП ПТП выражена в 2,28 раза (6,91 : 3,03 спайк/сек). ТД на время ВЧС в нейронах с ТД ПТД выражена в 4,39 раза (4,92 : 1,12 спайк/сек), в нейронах с ТД ПТП ответами – в 13,5 раза (4,88 : 0,36 спайк/сек).

В группе II зарегистрированы 158 нейронов амигдалы, из коих 25 (15,8%) при ВЧС гиппокамп проявляли ответы в виде ТП ПТП, 43 нейрона (27,2%) – в виде ТД ПТП, 68 нейронов (43%) – в виде ТД ПТД и в 22 нейронах (13,9%) не зарегистрированы какие-либо ответы (рис.1 В). Можно рассматривать как доминирование торможения на время ВЧС ($43+27,2=70,2\%$) и равнозначный баланс ПТП ($15,8+27,2=43\%$) и ПТД (43%). В группе III зарегистрированы 154 нейрона амигдалы, из коих 18 нейронов (11,7%) проявляли ответы в виде ТП ПТП, 34 нейрона (22,1%) – в виде ТД ПТП, 85 нейронов (55,2%) – в виде ТД ПТД и 17 нейронов (11%) проявляли ареактивность (рис.1 В). Можно рассматривать как доминирование торможения на время ВЧС ($55,2+22,1=77,3\%$) и посттетанических ответов (ПТД составляла 55,2%, а ПТП – 33,8% ($11,7+22,1\%$)). В группе I зарегистрированы 168 нейронов, которые проявляли следующие типы ответов: ТП ПТП – 25% (42 нейрона), ТД ПТП – 25% (42 нейрона), ТД ПТД – 35,7% (60 нейронов). Иными словами, процентное соотношение торможения на время ВЧС составляет 60,7% ($35,7+25\%$), что незначительно превалирует над ТП, в то время как в посттетанических ответах доминирует ПТП ($25+25=50\%$) (ПТД составляет 35,7%). Ареактивные единицы составляли 14,3% (24 нейрона) (рис. 1 В).

Результаты выявляют электрофизиологические показатели аномальной синаптической активности нейронов сети гиппокамп – амигдала: нарушение баланса и интенсивности возбуждательных/тормозных вызванных ответов. Синаптическая трансмиссия в нейронах – динамический процесс. Постсинаптический ответ увеличивается или ослабевает в зависимости от развития пресинаптической активности. Данная известная характеристика химической синаптической трансмиссии – ключевой фактор, определяющий свойства (в том числе степень выраженности) ответа. Синаптическая депрессия контролируется ее повышением во многих синапсах и, обычно, приписывается истощению некоторых пулов готовых к рилингу везикулов (различные формы истощения дискутируются), а также возвратной активации пресинаптических рецепторов и десенситизации (снижения чувствительности) таковых [35].

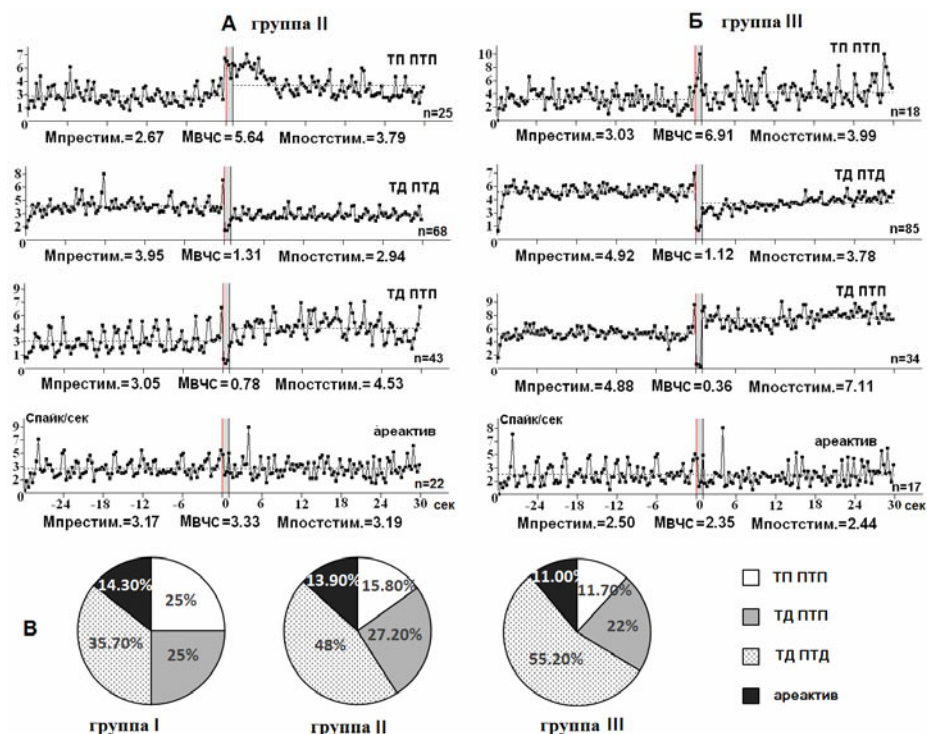


Рис. 1. А, Б – перистимульные диаграммы средней частоты, построенные на основе пре- и постстимульных проявлений спайковой активности единичных нейронов амигдалы при стимуляции гиппокампа в реальном времени 30 сек до стимуляции (Мпрестим.), 30 сек после стимуляции (Мпосттим.) и на время высокочастотной стимуляции (Мвчс), проявляющих указанный тип ответов (ТП ПТП, ТД ПТД, ТД ПТП) в группах II и III; В – процентное долевое соотношение указанных типов ответов из общего числа зарегистрированных нейронов в группах I, II и III

В отдельной серии экспериментов исследована вызванная спайковая активность нейронов амигдалы при ВЧС гиппокампа, а также нейронов гиппокампа при ВЧС энторинальной коры в условиях однократного системного применения глибенкламида на экспериментальной модели диабета второго типа, индуцированного длительным потреблением диетической фруктозы. В отдельных нейронах амигдалы (n=4) и гиппокампа (n=3) регистрацию фоновой и вызванной спайковой активности осуществляли в динамике (от 0 до 90 минут) после внутримышечного введения глибенкламида. Анализ выявил эффекты повышения пре- и постстимульной спайковой активности нейронов амигдалы начиная с 40-й минуты воздействия глибенкламида (рис. 2 А), а гиппокампа – начиная с 15-й минуты (рис. 2 Б). Таким образом, показано повышение активности сис-

тем выработки возбуждательных нейромедиаторов в синаптическом аппарате изученных нейронных сетей, что представляет определенный интерес для выявления роли глибенкламида в фундаментальных аспектах синаптической пластичности головного мозга.

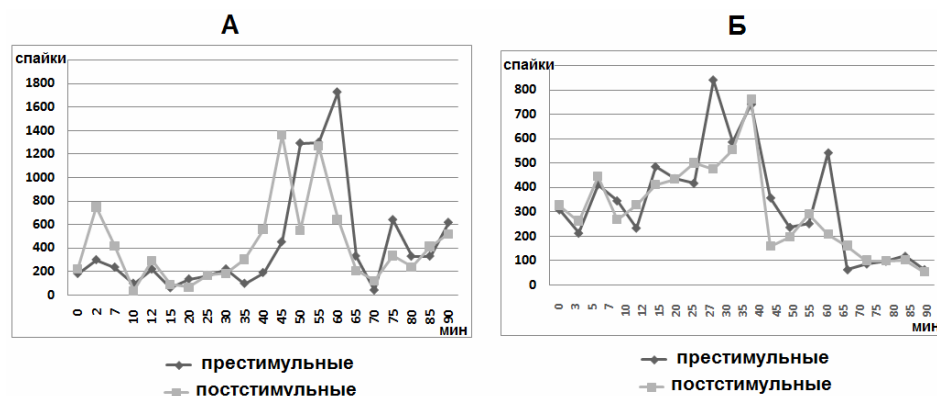


Рис. 2. Кривые изменения престимульной и постстимульной спайковой активности единичных нейронов амигдалы (А) и гиппокампа (Б) в динамике от 0 (исходный уровень) до 90 мин после в/м введения глибенкламида (4 мг/кг); абсцисса – время воздействия глибенкламида (мин.), ордината – количество пре- и постстимульных спайков (спайки)

Циркулирующий уровень глюкозы важен для когнитивной функции, поскольку глюкоза легко проходит гематоэнцефалический барьер и используется мозгом как топливо, а инсулиновая резистентность ведет к ослаблению толерантности к глюкозе. Рецепторы инсулина изобилуют в мозге, но в наибольшем количестве они представлены в гиппокампе, амигдале, мозжечке и коре мозга [10]. Рецепторы инсулина стимулируют нейрональное выживание, формирование нейронных цепей, синаптическую пластичность [19] и передвижение постсинаптических нейротрансмиттерных рецепторов в созревающих нейронах [25]. Инсулиновая резистентность в гиппокампе значительно редуцировала способность инсулина стимулировать долговременную депрессию [23]. Обзор Richter-Levin, Akirav сфокусирован на синергическом действии амигдалы и гиппокампа в формировании длительной памяти при значительных эмоциональных событиях [26]. Представление о том, что пластичность амигдалы содействует некоторым аспектам долговременного эмоционального насыщения памяти, подкрепляется доказательством специфической активации киназ: отмечена активация MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated-kinase) в амигдале при пространственном обучении [2]. Анатомические изучения выявили, что наиболее выдающимся источником афферентации базолатеральной амигдалы является гиппокампальная формация (эти проекции происходят от CA1, ventral subiculum и энториналь-

ной коры) [7]. Изучения с внутриклеточной регистрацией подтверждают моносинаптическую [22] и глутаматергическую природу [21] этих проекций.

Глибенкламид – широко применяемый антидиабетический препарат с потенциальным благотворным эффектом при заболеваниях ЦНС [33]. *In vitro* изучениями показано, что глибенкламид субстрат для семейства транспортеров (organic anion transporting polypeptide – OATP) и АТФ-связывающих групп сцепленных локусов (ATP-binding cassette – ABC), которые могут оказывать влияние на распространение и фармакокинетику глибенкламида *in vivo*. В ГЭБ показана роль ABC транспортеров в димитировании его (глибенкламида) захвата в головном мозге [33]. *In vitro* модель другого клеточного барьера также поддерживает идею о возможности глибенкламида выступать субстратом для ABC транспортеров [5]. Глибенкламид-зависимые изменения синаптической трансмиссии и дифференцированные изменения в ответ на применение агонистов возбуждающих и ингибиторных аминокислот предполагают комплексную модуляцию функций трансмиссивных рецепторов [24].

В заключение можно утверждать, что в условиях длительного потребления диетической фруктозы выявленные нами электрофизиологические параметры нейронов амигдалы указывают на ключевую роль краткосрочной депрессии и равнозначного баланса посттетанической депрессии и потенциации для генерации оптимальных образцов активности в сетях, сопряженных с процессами памяти. Глибенкламид модулирует пластичность сети гиппокамп – амигдала путем смещения процентного баланса в пользу депрессорных типов ответов на время ВЧС, а также повышения степени выраженности потенциации на время ВЧС. Полученные данные расширяют понимание механизмов контролирования глибенкламидом когнитивных функций и пластичности мозга.

Поступила 07.07.16

Նշահամալիրի ներդրումների ակտիվության վրա գլիբենկլամիդի ազդեցության էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունը երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոդելում

Վ. Ա. Չավուշյան, Ա. Ս. Բսոյան, Զ. Ա. Ներսիսյան, Կ. Վ. Սիմոնյան

Մենդակարգով խթանված ինսուլինային ռեզիստենտականությունը և երկրորդ տիպի շաքարախտով առնետների մոտ նվազեցնում են սինապտիկական պլաստիկականությունը և կոգնիտիվ գործունեությունը: Նշահամալիրը ընդհանուր հուզական պատասխաններում ընդգրկված ներդրումային շղթաների կարևորագույն բաղադրիչն է: Գլի-

բենկլամիդը նվազեցնում է հիպոկամպային վնասվածքները և պահպանում արագ տարածական ուսուցումը, բարելավում է նեյրոգենեզը և գործառական վերականգնումը ուղեղային իշեմիայից հետո: Ցույց է տրված, որ գլիբենկլամիդը կապվում է այն տեղերում, որոնք գլխավորապես տեղակայված են ատամնավոր և CA1 գոտու հատիկավոր և բրգաձև նեյրոններում:

Տվյալ ուսումնասիրության նպատակն է եղել գնահատել առնետների նշահամալիրում սինապտիկական ակտիվության էլեկտրաֆիզիոլոգիական չափանիշները գլիբենկլամիդի օգտագործումից հետո ֆրոկտոզի երկարատև սնուցմամբ հրահրված երկրորդ տիպի շաքարախտի փորձարարական մոդելում: Գլիբենկլամիդի ազդեցության տակ նեյրոնների ազդակային ակտիվության ծրագրային վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ֆրոկտոզի խմբում հիպոկամպի բարձր հաճախականությամբ խթանման ժամանակ արգելակումը գերակշռում էր նշահամալիրում ($43 \pm 27,2 = 70,2\%$) և համարժեք հաշվեկշիռը կազմում էր $15,8 \pm 27,2 = 43\%$ ՝ հետտետանիկ պոտենցիալային և 43% ՝ հետտետանիկ դեպրեսիայի համար, մինչդեռ գլիբենկլամիդի օգտագործման պայմաններում գերակշռում էր արգելակումը F2/3-ի ժամանակահատվածում ($55,2 \pm 22,1 = 77,3\%$), ինչպես նաև հետտետանիկ պատասխաններում հաշվեկշիռը փոփոխվում է՝ ի օգուտ արգելակման (հետտետանիկ դեպրեսիա $55,2\%$): Այս տվյալները վկայում են հիպոկամպ-նշահամալիր փոխազդեցության մեջ գլիբենկլամիդի մասնակցության մասին:

Electrophysiological study of the effect of glibenclamide on neural activity of amygdala in rat model of type 2 diabetes

V. A. Chavushyan , A.S. Isoyan, K.A. Nebogova, K. V. Simonyan

Diet-induced insulin resistance and type 2 diabetes impair hippocampal synaptic plasticity and cognition in rats. The amygdala is an essential component of the neural circuitry involved in emotional responses in general. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning, enhances neurogenesis and improves functional recovery after cerebral ischemia. It was shown that glibenclamide binding sites are mainly localized on the granular and pyramidal neurons in the fascia dentata and CA1.

The aim of this study was to evaluate the electrophysiological parameters of synaptic activity in the amygdala of rats after use of glibenclamide in experimental model of type 2 diabetes induced by prolonged fructose consumption. Under the influence of glibenclamide the software analysis of

impulse activity of neurons revealed: in fructose group during HFS of the hippocampus inhibition still dominated in the amygdala ($43+27,2=70,2\%$) and the equivalent balance of post-tetanic potentiation made $15,8+27,2=43\%$ and post-tetanic depression 43%, while in condition of glibenclamide application inhibition dominated during HFS ($55,2+22,1=77,3\%$) and the balance shifting of post-tetanic responses in favor of inhibition (post-tetanic depression – 55,2%). These findings suggest that glibenclamide may have a role in hippocampus-amygdala interaction.

Литература

1. *Исоян А.С.* Электрофизиологическое исследование воздействия глибенкламида на активность нейронов гиппокампа крыс на модели диабета второго типа. Мед. наука Армении, НАН РА, 2016, т. LVI, 1, с. 66-73.
2. *Akirav I., Sandi C., Richter-Levin G.* Hippocampus and amygdala involvement in spatial learning as a function of stress. Submitted, 2001.
3. *Akomolafe A., Beiser A., Meigs J.B., Au R.* Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease : results from the Framingham Study. Arch. Neurol., 2006; 63(11):1551–1555.
4. *Battaglia D., Lin Y-W., Brogna C., Crinò A., Grasso V., Mozzi A.F.* Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation. Pediatr. Diabetes, 2012; 13: 656–660.
5. *Bessadok A., Garcia E., Jacquet H., Martin S., Garrigues A., Loiseau N.* Recognition of sulfonylurea receptor (ABCC8/9) ligands by the multidrug resistance transporter P-glycoprotein (ABCB1): functional similarities based on common structural features between two multispecific ABC proteins. J. Biol. Chem., American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 2011; 286: 3552–3569.
6. *Biessels G.J., van der Heide, L.P., Kamal, A., Bleys, R.L., Gispen, W.H.* Ageing and diabetes: implications for brain function. Eur. J. Pharmacol., 2002, 441, p. 1 – 14.
7. *Canteras N. S. and Swanson L. W.* Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHALanterograde tract-tracing study in the rat. J. Comp. Neurol., 1992, 8, p. 180–194.
8. *De la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N., Plater M.Jr., Wands J.R.* Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. J. Alzheimer's Dis., 2006, 10(1):89–109.
9. *Duarte A.I., Candeias E., Correia S.C., et al* Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. Biochim. Biophys. Acta, 2013, Apr;1832(4):527-41.
10. *Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R.* Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. J. Aging Res., 2012, 2012:384017.
11. *Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A.* Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. Mol. Neurobiol., 2013, Jun; 47(3):1045-65.
12. *Gold S. M., Dziobek I.* Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. Diabetologia, 2007; 50(4): 711-9.
13. *Gribble F.M., Reimann F.* Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia. Springer-Verlag, 2003;46: 875–891.
14. *Gurgel L.C., Crispim F., Noffs M.H.S., Belzunces E., Rahal M.A., Moisés R.S.* Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene: improvement in glycemic control and neurological function. Diabetes Care, American Diabetes Association, 2007, 30.
15. *Henquin J.C.* The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work? Diabetologia, 1992,35: 907–912.

16. Hölscher C. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: insulin signalling impairment in the brain as an alternative model of Alzheimer's disease. *Biochem. Soc. Trans.*, 2011, Aug;39(4):891-7.
17. Islam M. S., Wilson R. D. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol. Biol.*, 2012, vol. 933, p.161–174.
18. Itoh S., Matsuoka H., Yasuda Y., Miyake N., Suzuki K., Yorifuji T. DEND syndrome due to V59A mutation in KCNJ11 gene: unresponsive to sulfonylureas. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2013, 26: 143–146.
19. Kremerskothen J., Wendholt D., Teber I., Barnekow A. Insulin-induced expression of the activity-regulated cytoskeleton-associated gene (ARC) in human neuroblastoma cells requires p21(ras), mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated kinase and SRC tyrosine kinases but is protein kinase C-independent. *Neurosci. Lett.*, 2002, 321(3):153–6.
20. Mc Nay E.C., Ong C. T. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2010, 93(4): 546-53.
21. Mello L. E., Tan A. M., Finch D. M. GABAergic synaptic transmission in projections from the basal forebrain and hippocampal formation to the amygdala: an in vivo iontophoretic study. *Brain Res.*, 1992, 31, p.41–48.
22. Mello L. E., Tan A. M., Finch D. M. Convergence of projections from the rat hippocampal formation, medial geniculate and basal forebrain onto single amygdaloid neurons: an in vivo extra- and intracellular electrophysiological study. *Brain Res.*, 1992, 31, p.24–40.
23. Mielke J., C. Taghibiglou A biochemical and functional characterization of diet-induced brain insulin resistance. *Journal of Neurochemistry*, 2005, 93: 1568-78.
24. Ostroumov K., Grandolfo M., Nistri A. The effects induced by the sulphonylurea glibenclamide on the neonatal rat spinal cord indicate a novel mechanism to control neuronal excitability and inhibitory neurotransmission. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, Jan; 150(1): 47–57.
25. Puro D.G., Agardh E. Insulin-mediated regulation of neuronal maturation. *Science*, 1984, 225(4667):1170–2.
26. Richter-Levin G., Akirav I. Amygdala-Hippocampus Dynamic Interaction in Relation to Memory. *Molecular Neurobiology*, 2000, 22(1–3), P. 11-20.
27. Ross A. P., T. J. Bartmess A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2009, 92: 410-416.
28. Seino S., Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2003, 81: 133–176.
29. Shu H.J., Isenberg K., Cormier R.J., Benz A., Zorumski C.F. Expression of fructose sensitive glucose transporter in the brains of fructose-fed rats. *Neuroscience*, 2006;140: 889–895.
30. Slingerland A.S., Nuboer R., Hadders-Algra M., Hattersley A.T., Bruining G.J. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia*. Springer-Verlag; 2006;49: 2559–2563.
31. Strachan M.W., Deary I.J., Ewing F.M., Frier B.M. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care*, 1997;20:438–445.
32. Stranahan A.M., Norman E.D., Lee K., et al Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus.*, 2008,18:1085–1088.
33. Tournier N., Saba W., Cisternino S. et al Effects of selected OATP and/or ABC transporter inhibitors on the brain and whole-body distribution of glyburide. *AAPS J.* Springer US; 2013, 15: 1082–1090.
34. Xu W.L., Qiu C.X., Wahlin A., Winblad B., Fratiglioni L. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology*, 2004, 63(7):1181–1186.

-
35. *Zucker R.S., Regehr W.G.* Short-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.*, 2002, 64:355–405.
 36. *Zwaveling-Soonawala N., Hagebeuk E.E., Slingerland A.S., et al* Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia*, Springer-Verlag; 2011, 54: 469–471.

УДК 615.273 : 612.824

**Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի
մազանոթային ցանցի վրա ուղեղի արյան
շրջանառության խանգարման պայմաններում**

Ս.Տ. Քարամյան¹, Մ.Գ. Բալասանյան¹, Շ.Գ. Աֆրիկյան²

¹Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

*²Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմացիայի ամբիոն
0025, Կոռյուն փ., 2*

Բանալի բառեր. տրիֆլուզալ, ասպիրին, գլխուղեղի իշեմիկ խանգարում, գլխուղեղի մազանոթներ, էնդոթելիալ NO սինթազ

Ուղեղային արյան շրջանառության (ՈԻԱՇ) իշեմիկ խանգարումների ժամանակ արյունամատակարարման կարգավորման և վերականգնման հարցում ներկայումս մեծ նշանակություն է տրվում ուղեղի կեղևի մազանոթային հունի ֆունկցիոնալ վիճակին:

Ինչպես հայտնի է, բնականոն պայմաններում հստակ գործում են նյարդային ակտիվությանն համապատասխան ՈԻԱՇ կարգավորման մեխանիզմներ, որոնցում անկասկած մեծ դեր ունի ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառությունը ապահովող մազանոթային ցանցի բնութագիրը, հատկապես՝ էնդոթելի ֆունկցիոնալ վիճակը:

Ակնհայտ է, որ նախակաթվածային պայմաններում, որին նպաստում են ծերացումը, զարկերակային գերճնշումը, շաքարային դիաբետը, հիպերխոլեստերինեմիան և այլ քրոնիկ փոփոխություններ, ՈԻԱՇ կարգավորումը ի պատասխան ուղեղային հյուսվածքի փոփոխվող նյութափոխանակային պահանջների խափանվում է [14]: Նման նեյրովասկուլյար դիսֆունկցիայի պայմաններում նյարդային ակտիվությունը զուգահեռ ՈԻԱՇ կարգավորումը անբավարար է, և այս անբավարարության ախտաճնության մեջ առանցքային դեր ունի նաև էնդոթելիալ NO սինթազների ակտիվության նվազումը և պերօքսիդիտրիտների կուտակումը [8,14,19]:

Իշեմիայի պայմաններում պրո-օքսիդանտային ակտիվության բարձրացմամբ պայմանավորված նկատվում է գերօքսիդ անիոնի, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերսինթեզ, որոնք, փոխազդելով NO-ի հետ,

վերածվում են պերօքսիդիտիտների [3]: Ձևավորված NO անբավարարության արդյունքում խախտվում է անոթների տոնուսի կարգավորումն, իսկ առաջացած պերօքսիդիտները (ONOO⁻) խանգարում են հարթ մկանների կծկողունակությունը և ապակտիվացնում են հյուսվածքային պլազմինոգենի ակտիվատորին [8,16]: Բացի այդ, NO-ի անբավարարությունը, թթվածնի ռեակտիվ ձևերի և ONOO⁻ անվերահսկելի աճը խորացնում են անոթային հյուսվածքի վնասումը, նաև խթանում թրոմբոցիտների ագրեգացիան, լեյկոցիտների ադիզիան վնասված էնդոթելին [17,18]: Այս գործընթացներին համընթաց հյուսվածքաբանական և ֆունկցիոնալ փոփոխության են ենթարկվում նաև մազանոթները [19]: Թթվածնի ռեակտիվ ձևերի գերքանակները բերում են մազանոթներում պերիցիտների կծկման [23], էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուցի, որոնք հանդիսանում են հավելյալ խթան մազանոթների տրամագծի փոքրացման և խոչընդոտ էրիթրոցիտների շարժի համար՝ խանգարելով բուն գազափոխանակային գործընթացը [12]: Հատկանշական է, որ առաջացած թթվածնաքաղցը ինքնին ընկճում է էնդոթելիալ NO սինթազի (eNOS) ակտիվությունը և NO-ի սինթեզը՝ ստեղծելով արատավոր օդակ և խորացնելով նեյրոդեգեներացիան [1]:

Այս ամենը հուշում է, որ ՈԻԱՇ իշեմիկ խանգարումների բուժման և կանխարգելման համար կիրառվող դեղերից առավել խոստումնալից կլինեն այն միացությունները, որոնց ազդեցության մեխանիզմները համալրված են նաև էնդոթելիալ NO սինթազների ակտիվությունը խթանելու և NO կենսամատչելիությունը մեծացնելու ունակությամբ [19]:

Այսպես, չնայած հակաազդեցաններից գլխուղեղի կաթվածի երկրորդային կանխարգելման դեպքում առաջնային ընտրության դեղ և ոսկե ստանդարտ հանդիսացող ասպիրինի ապացուցված արդյունավետությանը (սիրտ-անոթային պատահարների ռիսկի նվազեցում 15-20%-ով, համեմատ պլացեբո էֆեկտի), դրա ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացումը կանխելու ունակության շուրջ կասկածներ և բազմաթիվ բանավեճեր են ծավալվում: Ասպիրինի ազդեցությամբ սուր փորձերում բազմիցս արձանագրվել է գլխուղեղի արյան շրջանառության նվազում [2], ստացվել են իրարամերժ տվյալներ հետինսուլտային շրջանում ուղեղային հյուսվածքի մեռուկացման սահմանափակման վերաբերյալ [9,15]: Այս երևույթը շատ հեղինակներ վերագրում են ասպիրինի էնդոթելիալ NO սինթեզի և ձերբազատման վրա ունեցած բացասական ազդեցությանը [13,15], ինչը դժվարեցնում է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի կարգավորումը և որոշակիորեն խափանում կոմպենսատոր արյունամատակարարման բարելավումը: Դրա կլինիկական

դրսևորում կարելի է համարել ասպիրինի կիրառման ցածր արդյունավետությունը ցածր ռիսկային խմբի հիվանդների մոտ ուղեղանոթային պատահարների կանխարգելման նպատակով [11] :

Այդ իսկ պատճառով ակտիվ հետազոտությունների առանցքում են ասպիրինի այն ածանցյալները, որոնք օժտված են eNOS մակաձող ակտիվությամբ կամ ինքնին հանդիսանում են NO դոնատոր: [4] Այս առումով մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում համեմատաբար նոր հակաագրեգանտ տրիֆլուզալը (2-ացետոքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), որը, հանդիսանալով ասպիրինի կառուցվածքային ածանցյալ, ունի մի շարք ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններ: Շնորհիվ բազմաթիրախային ազդեցության մեխանիզմի՝ տրիֆլուզալը և նրա ակտիվ մետաբոլիտը (3-հիդրօքսի-4-եոֆտորմեթիլ բենզոյական թթու), ցուցաբերում են արտահայտված հակաագրեգանտային և նյարդապաշտպան ազդեցություն: [5] Գլխուղեղի կաթվածի երկրորդային կանխարգելման նպատակով որպես հակաագրեգանտ տրիֆլուզալի կիրառման արդյունավետությունը ապացուցված է բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններով: Կարևորվում է, որ բացի թրոմբոցիտար ՅՕԳ-1 անդարձելի պաշարումից, տրիֆլուզալի հակաագրեգանտային ազդեցությունը պայմանավորված է էնդոթելիալ NO-ի սինթեզի և ձերբագատման խթանմամբ, ինչպես նաև թրոմբոցիտար ֆոսֆոդիէսթերազի պաշարմամբ: Իսկ ինչ վերաբերում է նյարդապաշտպան ազդեցությանը, որը ապացուցված է հիմնականում նախակլինիկական հետազոտություններով [5], ապա այն պայմանավորված է տրիֆլուզալի հակաբորբոքային և հակաօքսիդանտային հատկություններով:

Տրիֆլուզալի վերոնշյալ յուրահատկությունները և նախկինում կատարված հետազոտությունները, որոք վկայում են տրիֆլուզալի խանգարված ՌԻԱՇ-ը բարելավելու [10], ինչպես նաև կաթվածից հետո ձևավորվող իշեմիկ օջախի ծավալը սահմանափակելու ունակությունների մասին [9,22], հիմք հանդիսացան հետագա ուսումնասիրությունների համար:

Հաշվի առնելով իշեմիկ խանգարումների ժամանակ գործող կարգավորիչ մեխանիզմներում մազանոթների հաստատված դերը, որոշվեց գնահատել իշեմիայի պայմաններում տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա:

Նյութն ու մեթոդները

Փորձերի համար օգտագործվել են ոչ ցեղական սպիտակ արու առնետներ (190-210գ, n=17): Կենդանիները պահվել են լաբորատոր

վիվարիումի պայմաններում. 12/12 լույս/մութ ռեժիմ, ջրի և սննդի անսահմանափակ առկայություն, վեցական առնետ յուրաքանչյուր վանդակում:

Գլխուղեղի արյունամատակարարման խանգարումն առաջացվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակի (ԸՔԶ) կապումով: Վիրահատական միջամտությունները կատարվել են ընդհանուր անզգայացման պայմաններում՝ 5% քլորալիդրատի ներորովայնային ներարկմամբ (0,6մլ/100գ): Առնետները անշարժացվել են հատուկ նախատեսված հարթակի վրա, որից հետո պարանոցի առաջնային մակերեսին կատարվել է մաշկի կտրվածք՝ ձախ կրծոսկրա-անրակապտկային մկանի առաջնային եզրի պրոյեկցիայով, բացազատվել և մերկացվել է ձախ ընդհանուր քնային զարկերակը և կապվել 6-0 չներծծվող մետաքսե թելով: ԸՔԶ կապումից 30 բուպե անց ներորովայնային ներմուծման եղանակով տրվել է համապատասխան դեղը (ասպիրին /n=4/ կամ տրիֆլուզալ /n=4/), իսկ հսկիչ խմբի առնետներին՝ ֆիզլուծույթ /n=4/: Կիրառվել է «USP» ստանդարտ նմուշի ասպիրին և «Grupo Uriach, Spain» արտադրության տրիֆլուզալ: Ասպիրինը և տրիֆլուզալը նախապես տրորվել են մի քանի կաթիլ սպիրտում (հաշվի առնելով դրանց հիդրոֆոբ հատկությունները) և լուծվել 0,9% NaCl-ի լուծույթում: Դեղերը ներմուծվել են ներորովայնային ճանապարհով, 3մգ/100գ հաշվարկով: Համապատասխան ներմուծումից 1 ժամ անց առնետները գլխատվել են: Գլխուղեղները ֆիքսվել են 5% ֆորմալինի լուծույթում հետագա հետազոտության նպատակով: ԸՔԶ կապման, դեղերի ներմուծման և գլխատման միջև ժամանակային պատուհանների ընտրությունը համապատասխանում է նախկինում մեր կողմից կատարված ուղեղի արյան շրջանառության վրա տրիֆլուզալի և ասպիրինի ազդեցությունը ուսումնասիրող հետազոտության մոտեցմանը [10]:

Գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի ուսումնասիրությունները կատարվել են կալցիում ադենոզինետրոսֆատային մեթոդով [25], որի հիմքում ընկած է կալցիումական ադերով ադենոզինետրոսֆորական թթվի հիդրոլիզի արդյունքում առաջացած ազատ անօրգանական ֆոսֆորի բարձր ընտրողականությունը անոթային հյուսվածքի կառույցների նկատմամբ: Միկրոցիրկուլյատոր հունի հայտնաբերումից զատ՝ այս մեթոդը հնարավորություն է տալիս նաև տարբերակել երակային, զարկերակային անոթները և մազանոթները միմյանցից: Ֆորմալինի 5% լուծույթում 1-3 օր ֆիքսված գլխուղեղները 30 բուպե լվացվել են հոսող ջրով: -14-16°C պայմաններում U25 հատիչով ստացվել են 90մկմ հաստությամբ գլխուղեղի երկայնական կտրվածքներ, որոնք ենթարկվել են հետագա մշակման՝ ըստ մեթոդի պահանջների:

Ստացված պրեպարատները ուսումնասիրվել են (Boeco BM-800) լուսային մանրադիտակով և ներդրված (B-CAM 14MP) թվային ֆոտոխցիկով ֆիքսվել է գլխուղեղի կեղևային շերտի անոթային ցանցը: Մազանոթների տրամագիծը չափվել է B-Viwe ծրագրով (Boeckel): Տվյալ մազանոթի տրամագիծը որոշվել է 2-6 չափումների միջինացմամբ և արտահայտվել միկրոմետրերով:

Դիտարկված 153 դիտարկված դաշտերում միկրոցիրկուլյատոր հունի գնահատման համար որոշվել է մազանոթների միջին տրամագիծը, ինչպես նաև բաշխումը ըստ տրամագծի՝ գործող (4-10մկմ), նեղացած (2,5-4մկմ) և թափանցելի միայն արյան պլազմայի համար (<2,5մկմ):

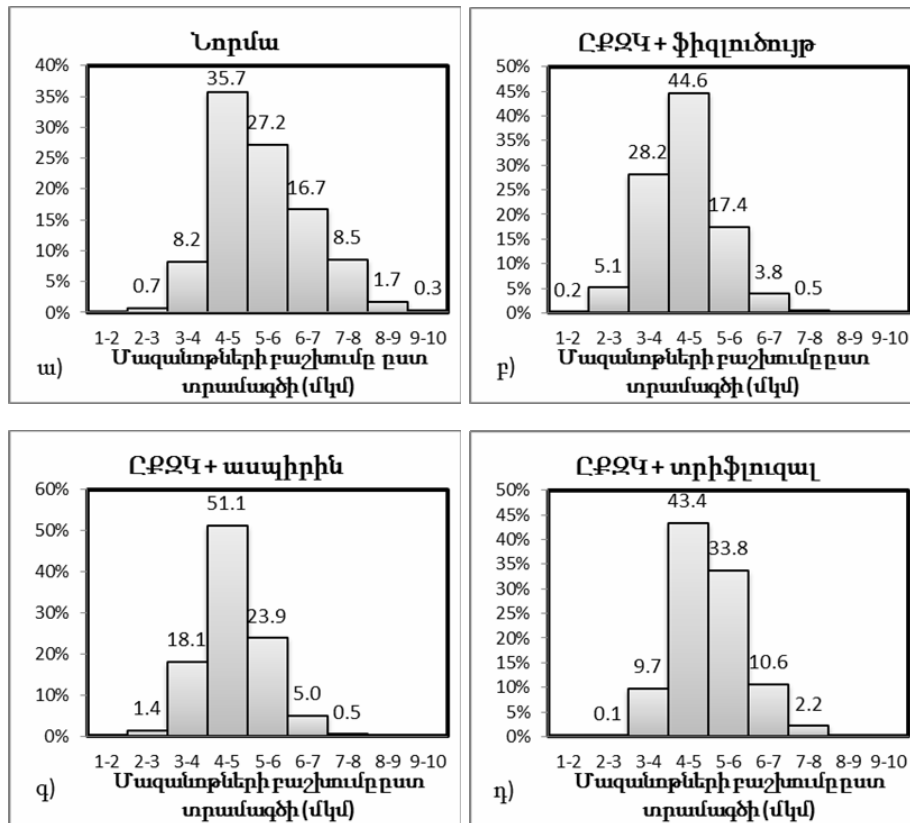
Համեմատման համար ուսումնասիրվել է նաև «առողջ, ինտակտ» առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցը:

Տարբեր խմբերում գրանցված արժեքների միջխմբային համեմատական վերլուծությունը կատարվել է ANOVA, հաջորդիվ նաև Bonferroni թեստերով: Վիճակագրական հավաստիությունը ենթադրվել է $p < 0,05$ մակարդակում:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Իրականացված չափագրումների արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸՔԶ կապման պայմաններում թե՛ ասպիրինի, և թե՛ տրիֆլուզալի կիրառումը փոխում են գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթային ցանցի բնութագրերը:

Այսպես, նորմայում, ինչպես վկայում են նախկինում մեր կողմից ստացված արդյունքները, առնետների գլխուղեղի կեղևային շերտում հիմնական մաս են կազմում գործող մազանոթները (91,2%), որոնց միջին տրամագիծը տատանվում է $5,55 \pm 1,06$ մկմ միջակայքում (նկ. 2): Ավելի փոքրաթիվ են նեղացած մազանոթները (8,2%), իսկ պայմանականորեն չգործող մազանոթները հանդիպում են խիստ հազվադեպ (0,7%): Հատկանշական է, որ մազանոթների բաշխումը ըստ տրամագծի զբաղեցնում է գրեթե ամբողջ 1-10մկմ տիրույթը, որում 16,7% և 8,5% են կազմում համեմատաբար մեծ՝ 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցողները (նկ. 1, ա): Մազանոթային ցանցի ստացված բնութագիրը միանգամայն բնորոշ է ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառության առանձնահատկություններին, ըստ որոնց ի տարբերություն այլ հյուսվածքների գլխուղեղում մազանոթները մեծամասամբ բաց են և դրանց տրամագիծը բնականոն պայմաններում ակտիվ փոփոխությունների քիչ է ենթարկվում [24]:



Նկար 1. Գլխուղեղի կեղևային շերտի մագանորների բաշխումը ըստ տրամագծի, արտահայտված տոկոսներով՝ նորմայում (ա), ընդհանուր քնային զարկերեկի կապումից հետո (բ), նույն պայմանում ներերակային 30 մգ/կգ ասպիրինի (գ) կամ տրիֆուզալի (դ) ներմուծումից հետո

Հսկիչ խմբի կենդանիների ուղեղային հյուսվածքից ստացված կտրվածքների ուսումնասիրության արդյունքում արձանագրվեց, որ ԸՔԶ կապումը բերում է գլխուղեղի իպսիլատեռալ կիսագնդի կեղևային շերտի մագանոթային ցանցի արտահայտված փոփոխությունների: Այսպես, ուսումնասիրվող մոդելում արյան շրջանառության խափանումը ուղեկցվում է ինչպես բոլոր, այնպես էլ միայն գործող մագանոթների միջին տրամագծի հավաստի նվազեցմամբ՝ համապատասխանաբար 17,2%-ով ($5,38 \pm 1,15$ -ից մինչև $4,38 \pm 0,87$ մկմ) և 12,6%-ով ($5,55 \pm 1,06$ -ից մինչև $4,85 \pm 0,65$ մկմ) համեմատ նորմայի (Աղյուսակ):

Իշեմիկ փոփոխությունների մասին են խոսում նաև գործող մագանոթների քանակի կրճատումը (91,2%-ից մինչև 66,5%), նեղացած մագանոթների (8,2%-ից մինչև 31,3%) և 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ

Աղյուսակ

Ընդհանուր քնային զարկերակի կապման պայմաններում, ասպիրինի և տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևային շերտի մազանոթների տրամագծի վրա (թվաբանական միջին±ստանդարտ շեղում)

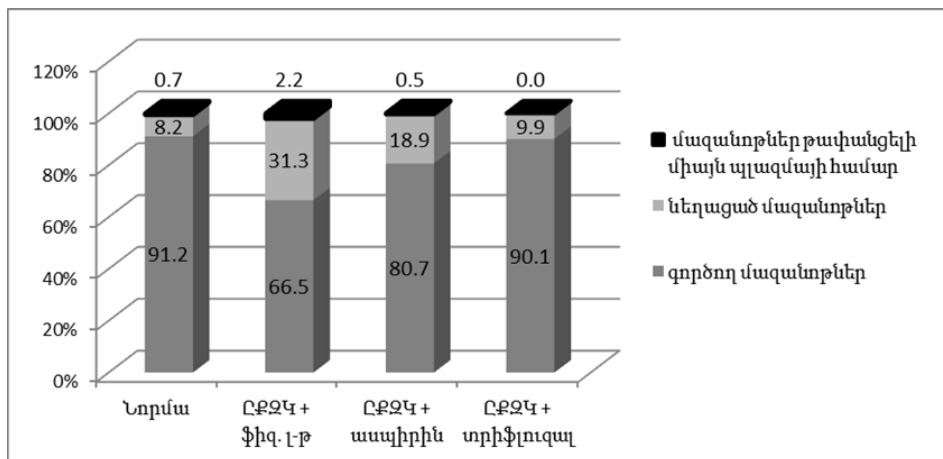
Մազանոթներ	Նորմա n1=294	ԸՔԶԿ n2=2708	ԸՔԶԿ+ասպիրին n3=2044	ԸՔԶԿ+տրիֆլուզալ n4=2694
Ընդհանուր	5,38±1,15	4,39±0,87 ¹	4,64±0,78 ^{1,2}	5,02±0,85 ^{1,2,3}
Գործող	2,41±0,01	2,29 ±0,16	2,35±0,13	0
Նեղացած	3,73±0,19	3,5±0,36	3,62±0,31	3,71±0,24 ^{2,3}
Թափանցելի միայն պլազմայի համար	5,55±1,06	4,85±0,65 ¹	4,9±0,64 ¹	5,16±0,77 ^{1,2,3}

n1, n2, n3, n4՝ չափված անոթներ ընդհանուր թիվը

¹ p<0,05 համեմատ նորմայի, ² p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ խմբի,

³ p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ+ասպիրին խմբի, ⁴ p<0,05 համեմատ ԸՔԶԿ+տրիֆլուզալ խմբի

ունեցող մազանոթների (0,7%-ից մինչև 2,2%) քանակի ավելացումը համեմատ նորմայի (նկ. 2): Համանման փոփոխություններ են գրանցվել նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բաշխումը դիտարկելիս. կտրուկ կրճատվել է 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող մազանոթների թիվը կազմելով ընդհանուր թվի 3,8% և 0,5% համապատասխանաբար, իսկ ավելի մեծ մազանոթներ դիտարկված դաշտերում չեն հայտնաբերվել (նկ. 1, բ):



Նկար 2. Գործող, նեղացած և միայն պլազմայի համար թափանցելի մազանոթների տոկոսային հարաբերությունը համապատասխան խմբերում

Նկարագրված փոփոխությունները, որոնք գրանցվել են նաև մի շարք այլ հետազոտողների կողմից [21,24], կարելի է մեկնաբանել ընդունված դասական մոտեցմամբ, ըստ որի ենթադրվում է, որ մազանոթները, չունենալով հարթ մկանային շերտ, զուրկ են ինքնուրույն կծկման կամ թուլացման հնարավորություններից, և դրանց տրամագծի կարգավորումը հանդիսանում է պասիվ պրոցես, կախված մի շարք գործոններից՝ ավելի խոշոր անոթների տոնուսի փոփոխություն, իշեմիայով պայմանավորված մազանոթների էնդոթելիալ բջիջների և հարակից աստրոցիտների այտուց, թրոմբոզով պայմանավորված հետմազանոթային երակների խցանում և երակային կանգ [20]: Բացի պասիվ կարգավորման մեխանիզմներից որոշ գիտնականներ պնդում են նաև կարգավորման ակտիվ մեխանիզմների առկայությունը, մասնավորապես մատնանշելով կծկողունակ պերիցիտների մասնակցությունը տրամագծի կարգավորման գործընթացին [6]: Մինչդեռ կան նաև գիտնականներ, որոնք պնդում են, որ ի տարբերություն այլ հյուսվածքների, գլխուղեղի մազանոթների պերիցիտները զուրկ են կծկման ունակությունից [7]:

ԸԲԶ կապման պայմաններում ասպրինի ազդեցությունը իպսիլատեռալ կիսագնդի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա ուսումնասիրելիս արձանագրվեց, որ վերջինս որոշ ցուցանիշներով մեղմում է իշեմիայով հարուցված փոփոխությունները: Այսպես, ասպիրին ստացած առնետների մոտ համեմատ հսկիչ խմբի հավաստիորեն շատացել է գործող մազանոթների (80,7%) , քչացել է նեղացած (18,9%) և նաև 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցողների թիվը (0,5%), իսկ դրանց միջին տրամագծերը հավաստի փոփոխության չեն ենթարկվել (նկ. 2): Ընդհանուր միջին զարկերակային տրամագիծը հավաստիորեն մեծացել է կազմելով $4,65 \pm 0,78$ մկմ: Ինչ վերաբերում է մազանոթների բաշխման ըստ տրամագծի՝ պատկերը, համեմատ հսկիչ խմբի, մեծ փոփոխության չի ենթարկվել, մասնավորապես՝ համեմատաբար խոշոր (6-7 և 7-8 մկմ) տրամագիծ ունեցող մազանոթների մասնաբաժինը մնացել է նույնը (նկ. 1, գ):

Նույն պայմաններում տրիֆլուզալի ազդեցությունը ուսումնասիրելիս արձանագրվեց, որ դրա կիրառումը բավականին մեղմում է իշեմիայով պայմանավորված միկրոշրջանառության խանգարումները: ԸԲԶ կապումից հետո տրիֆլուզալ ստացած առնետների մոտ գրանցվել է բոլոր մազանոթների միջին տրամագծի մեծացում մինչև $5,02 \pm 0,85$ մկմ, ինչը հավաստիորեն տարբերվում է հսկիչ և ասպիրին ստացած խմբերում գրանցված արժեքներից: Նույն պատկերն է ստացվել նաև գործող և նեղացած մազանոթների միջին տրամագծի դեպքում՝ դիտվել է գրանցված արժեքների հավաստի տարբերություն թե հսկիչ, թե

ասպիրին ստացած խմբերի համեմատ (Աղյուսակ): Բացի այդ, դիտարկվել է գործող մազանոթների քանակի ավելացում (90,1%), նեղացած մազանոթների քանակի նվազում (9,9%), իսկ 2,5 մկմ-ից փոքր տրամագիծ ունեցող մազանոթներ չեն հայտնաբերվել (նկ. 2): Հատկանշական է, որ դիտարկված կտրվածքներում նեղացած մազանոթների միջին տրամագիծը չի տարբերվում նորմայում գրանցված արժեքից, իսկ գործող և նեղացած մազանոթների հարաբերությունը գրեթե համընկնում է նորմայում գրանցված արժեքների հետ: Բարելավվել է նաև ըստ տրամագծի մազանոթների բախշման պատկերը, գրանցվել է 6-7 և 7-8 մկմ տրամագիծ ունեցող անոթների թվի աճ, համապատասխանաբար կազմելով 10,6% և 2,2% (նկ. 1, դ):

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունը թույլ տվեց բացահայտել տրիֆլուզալի ուղեղային հյուսվածքի միկրոշրջանառությունը խթանելու հատկությունը, ինչը կարող է ծառայել որպես վերջինիս նյարդապաշտպան ազդեցության ևս մեկ ապացուցողական հիմք: Ուշագրավ է, որ տրիֆլուզալ ուղեղի մազանոթային ցանցի գործունեությունը բարելավելու հատկությամբ գերազանցում է ասպիրինին: Այս երկու ածանցյալների արդյունավետության տարբերությունները հավանաբար պայմանավորված են տրիֆլուզալի ազդեցության մեխանիզմների առանձնահատկություններով: Ներառյալ էնդոթելիալ NO սինթազի խթանումը, թրոմբոցիտար COX նկատմամբ ավելի մեծ խնամակցությունը, ինչպես նաև ակտիվ մետաբոլիտի (3-հիդրօքսի-4-էոֆտորմեթիլ բենզոյական թթու) առաջացումը: Բացի այդ ավելի արտահայտված է տրիֆլուզալի ազդեցությունը իշեմիայով պայմանավորված նեյրոդեգեներացիոն գործընթացներին մասնակցող միջնորդանյութերի և գործոնների՝ NF-κB, TNFα, iNOS, nNOS ակտիվության վրա: Բերված առանձնահատկությունների միասնությամբ է հավանաբար պայմանավորված տրիֆլուզալի կողմից էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի կարգավորման ավելի մեծ արդյունավետությունը համեմատ ասպիրինի:

Ստացված տվյալները համալրում և հարստացնում են տրիֆլուզալի նախակլինիկական հետազոտության արդյունքները և ստեղծում հիմնավորված նախադրյալներ ՈԻԱՇ խանգարումներով ուղեկցվող այլ ախտաբանական վիճակների դեպքում վերջինիս կիրառման համար:

Поступила 08.09.16

Влияние трифлузала на капиллярную сеть коры головного мозга крыс в условиях нарушения церебрального кровоснабжения

С.Т. Карамян, М.Г. Баласанян, Ш.Г. Африкян

Изучены эффекты трифлузала и аспирина на капиллярную сеть коры головного мозга крыс в условиях нарушения мозгового кровообращения, вызванного односторонней окклюзией левой общей сонной артерии (ОЛСА).

Полученные результаты показали, что введение трифлузала через 30 мин после оперативного вмешательства (в дозе 30мг/кг в/б), позволяет достоверно предотвратить наблюдаемые на фоне ОЛСА нарушения в микроциркуляторном русле, изученные безынъекционным кальций-аденозинтрифосфатным методом выявления внутриорганных сосудистого русла. Под влиянием препарата отмечается статистически значимое увеличение среднего диаметра всех и, особенно, функционирующих капилляров по сравнению с показателями не только контрольной группы, но и группы животных, получавших аспирин. Кроме того, по сравнению с контрольной группой, выявляется достоверное превалирование количества функционирующих капилляров над количеством суженных, соизмеримое с тем же показателем нормы.

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружена способность трифлузала улучшать микроциркуляцию коры головного мозга, что может служить доказательным обоснованием применения препарата для вторичной профилактики инсультов.

Influence of triflusal on rat's cerebral capillary network under the condition of brain ischemia

S.T. Karamyan, M.G. Balasanyan, Sh.G. Afrikyan

We examined the effects of triflusal and aspirin on rat's cerebral cortex capillary network under the conditions of ischemia, caused by ligation of the left common carotid artery (ICCA).

The data obtained show that intraperitoneal injection of triflusal 30 minutes after ligation at the dose of 30mg/kg significantly prevented the disturbances of microcirculation in rat's cerebral cortex which appear after ICCA. For triflusal-treated group, using noninjective Ca^{2+} -adenosine triphosphate method, it was registered a significant ($p<0.05$) increase in mean diameter of all and especially of functioning capillaries compared to not only vehicle, but also aspirin treated groups. Besides, it was detected a significant increase in functioning capillaries quantity and

significant decrease in constricted capillaries quantity, moreover, the correlation between these two parameters was near to intact group correlation.

Thus, our investigation has allowed to reveal the property of triflusal to stimulate the microcirculation of cerebral tissue, which can be supposed to be an additional base for its neuroprotective activity.

Գրականություն

1. Attwell D., Buchan A.M., Charpak S. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 2010; 468: 232–243.
2. Bendar M.M., Gross C.E. Aspirin reduces experimental cerebral blood flow in vivo. *Neurological Research*, 1999, 21(5), p. 488-490.
3. Dawson V.L., Dawson T.M. Nitric oxide neurotoxicity. *J. Chem. Neuroanat.*, 1996; 10: 179–190.
4. Fredduzzi S., Mariucci G., Tantucci M. et al. Nitro-aspirin (NCX4016) reduces brain damage induced by focal cerebral ischemia in the rat. *Neurosci. Lett.*, 2001 Apr 20;302(2-3):121-4.
5. González-Correa J.A., De La Cruz J.P. Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? *Cardiovasc. Drug. Rev.*, 2006 Spring; 24(1):11-24.
6. Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., Hamilton N.B. et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*, 2014, vol. 508 p. 55-70.
7. Hill R.A., Tong L., Yuan P. et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. *Neuron*, 2015 Jul 1;87(1):95-110
8. Iadecola C., Davisson R.L. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab.*, 2008; 7: 476–484.
9. Karamyán S.T., Balasanyan M.G., Topchyan H.V., Poghosyan V.H. Improvement of experimental focal ischemic outcomes by triflusal. *Medicine, Science and Education*, 2016, June, 21: p. 40-45.
10. Karamyán S.T. Influence of triflusal on cerebral blood flow. *Med. Sci. of Armenia*, 2015; LV; 2: 70-77.
11. Kim Y.J. et al., Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2015 Feb 15;7:8. doi: 10.1186/s13098-015-0002-y. eCollection 2015.
12. Kuschinsky W., Paulson O.B. Capillary circulation in the brain. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1992; 4: 261–286.
13. Madajka M., Korda M., White J., Malinski T. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO. *Thromb. Res.*, 2003;110:317–321.
14. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 2010; 67: 181–198.
15. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 2011 Sep;42(9):2571-2577.
16. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2007; 87: 315–424.
17. Schulz E., Jansen T., Wenzel P. et al. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid. Redox Signal*, 2008; 10: 1115–1126.
18. Shah K., Qureshi S.U., Johnson M. et al. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2009; 7: 250–261.

19. *Srivastava K., Bath P.M., Bayraktutan U.* Current therapeutic strategies to mitigate the eNOS dysfunction in ischaemic stroke. *Cell Mol. Neurobiol.*, 2012 Apr;32(3): 319-136.
20. *Sutherland B. A., Papadakis S. M., Chen R., Buchan A .M.* Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischemia. *J. of Physiology*, 2011, vol. 589, 17, p. 4105-4114.
21. *Taguchi Y., Takashima Sh., Sasahara E., Inoue H., Ohtani O.* Morphological changes in capillaries in the ischemic brain in Wistar rats. *Archives of histology and cytology*, 2004, vol. 67, 3, p. 253-261.
22. *Whitehead S.N. et al.* Effects of Triflusal and Aspirin in a Rat Model of Cerebral Ischemia. *Stroke*, 2007; 38:381-387.
23. *Yemisci M., Gursoy-Ozdemir Y., Vural A. et al.* Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat. Med.*, 2009; 15: 1031–1037.
24. *Баласанян М. Г., Африкян Ш. Г., Топчян А. В.* Влияние ноопепта на морфофункциональное состояние капиллярной системы коры большого мозга крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015, т. 78, 5, с. 3-7.
25. *Чилингарян А.Н.* Кальций-аденозинтрифосфатный метод и перспективы безынекционного выявления интраорганного микроциркуляторного русла. Журнал экспериментальной и клинической медицины, 1977, 5, с.19-28.

УДК 577.115

Разработка компьютерной программы для изучения связывания радиолиганда в биологических структурах по методу Скетчарда

А.М. Микаелян, А.Г. Геворкян, Г.А. Геворкян

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

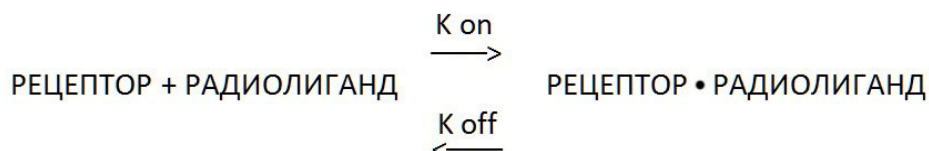
Ключевые слова: радиолиганд, метод Скетчарда, рецептор, компьютерная программа

Радиолигандом является радиоактивно меченный препарат, который можно связать с рецептором, транспортером, ферментами или другими биологическими структурами. Измерение скорости и степени связывания предоставляет информацию о количестве сайтов связывания, их близость и доступность для различных препаратов.

Связывания радиолиганда могут быть использованы для характеристики рецепторов в их естественной среде или трансформироваться в клеточных линиях, для динамического исследования рецепторов и их локализации, идентификации новых химических структур, которые взаимодействуют с рецепторами, а также определить активность лиганда и селективность в нормальных и пораженных тканях.

Рецепторы в тканях существуют в очень малых концентрациях. Наиболее распространенным способом обнаружения рецепторов в мембранных препаратах, срезах тканей в очищенной форме является метод Скетчарда, использующий радиоактивный препарат, который обладает высоким сродством и высокой степенью селективности [5,6]. Для получения достоверных результатов необходимо инкубировать ткани с радиоактивными препаратами при соответствующих условиях эксперимента, когда радиоактивный препарат (РП) будет связываться с рецептором (Р) с образованием лиганд-рецепторного (ЛР) комплекса, сохраняя понятие «закона действия масс» [3].

Закон действия масс



$$\text{Равновесие} \frac{[\text{Лиганд}] \cdot [\text{Рецептор}]}{[\text{Лиганд} \cdot \text{Рецептор}]} = \frac{K_{\text{off}}}{K_{\text{on}}} = K_d,$$

где

K_{off} — константа скорости диссоциации,

K_{on} — константа скорости ассоциации,

K_d — константа диссоциации лиганд-рецепторного комплекса.

В нашем случае для считывания связывания радиолиганда с мембранными белками саркоплазматического ретикулума (СР) использовали сцинтилляционный спектрометр SL-4221 (Roche-Bioelectronique Kontron, France), снабженный встроенным микропроцессором с рабочим «языком» LEM-II, который представляет собой разговорный программный язык. Это означает, что он использует символы из повседневных математических и арифметических функций, а также разговорного языка. Некоторые функции для легкости обозначены в виде аббревиатур. После составления программа хранится в памяти с помощью строчки “Program mode”, которая находится на клавиатуре принтера. Каждая строчка имеет возможность выполнять одну или несколько команд. Как только система запускается (Execution mode), строчки маркируются и их функции начинают выполняться по очереди. Порядковый номер строчки (label) дает возможность системе выполнять функции в любой последовательности. Обычно программа изначально составляется таким образом, чтобы между двумя последующими строчками разница составляла 5 или 10, чтобы при необходимости добавить между строчками новые инструкции, которые в программе не рассматривались, но позже могут понадобиться [1, 4].

В дополнение к выполненным математическим операциям, LEM позволяет пользователю контролировать on-line операции спектрометра, давая полноценный контроль над спектрометром, образцами изменений и стандартными функциями. Эти функции могут быть введены в любом порядке, повторяться любое количество раз и в любых комбинациях.

Методика

Метод Скетчарда состоит в определении специфического связывания радиолиганда, для чего отбираются 6 триплетов, содержащих только радиоактивный лиганд в 6 концентрациях для построения калибровочной кривой. После чего готовят 8 образцов-триплетов, где первые 2 образца содержат нерадиоактивный – «холодный» лиганд, инкубационную среду, радиоактивный лиганд и исследуемый биологический образец, в

данном случае «вывернутый» саркоплазматический ретикулум. Специальная обработка СР и получение «вывернутых» органелл позволяют открыть доступ радиолганда к рецепторам СР по отношению к данному лиганду, в нашем случае к $^{45}\text{CaCl}_2$ [2]. Присутствие в исследуемом образце «холодного» и радиоактивного лиганда определяет неспецифическое связывание, соответствующее 3-й и 6-й точкам на калибровочной (по концентрации) кривой. Остальные 6 триплетов, отдельно по одному триплету на каждую точку, дают суммарный результат по специфическому и неспецифическому связыванию. Программа разработана по принципу выбраковки результатов, отличных на 10%, после чего продолжают считать по среднему значению от дуплета, и дальнейшие расчеты ведутся от средних значений дуплексов. По 0, 3 и 6 концентрациям строится кривая неспецифического значения и рассчитывается коэффициент корреляции кривой. Если это значение составляет менее 92%, то машина распечатывает !!!!! о предупреждении возможной ошибки. Затем продолжается считывание значения неспецифического связывания. Из оставшихся 6 триплетов высчитываются значения неспецифического связывания. Продолжая расчеты, машина автоматически рассчитывает $F=G-SB$, где G – значения калибровки первых шести концентраций, а SB – значения специфического связывания. После этого считывается SB/F и распечатываются 6 пар значений для SB (специфическое связывание) и SB/F , где F – концентрация неспецифического лиганда.

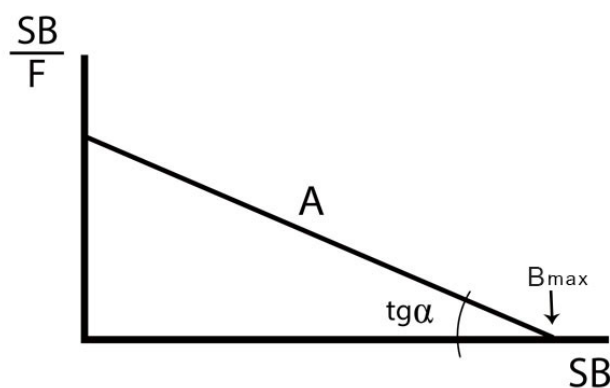


Рисунок. Рабочая кривая Скетчарда, по которой считываются специфическое связывание и коэффициент корреляции

Затем строится прямая (или прямая с разломом, если точки связывания бывают более одной) и по наклону угла $\text{tg}\alpha$ вычисляется специфическое связывание – точка пересечения A (B_M – специфическое связывание) и K_d – константа диссоциации (рис.). Эти две величины, B_M и K_d , являются искомыми величинами эксперимента. После чего поочередно исключаются каждая из 6 точек и снова считываются данные, но без одной

точки. Тем самым, по 5 точкам рассчитывается коэффициент корреляции. Если значение коэффициента корреляции меньше 92%, то результаты эксперимента считаются по двум точкам одинаковой концентрации. Если же результаты эксперимента не соответствуют 92% корреляции, то эксперимент считается статистически недостоверным.

Полученные результаты выдаются в виде таблицы, в которой указаны B_{max} – величина связавшегося лиганда ($nM \text{ ligand} \cdot mg^{-1} \text{ protein}$) в точках с низким сродством (low affinity) и в центре с высоким сродством (high affinity), величина константы диссоциации лиганд-рецепторного комплекса – K_d ($nmol \text{ ligand} \cdot mg^{-1} \text{ protein}$).

Рабочая программа для расчета величины специфического связывания по графикам Скетчарда составлена для работы с радиолигандами на сцинтилляционных спектрометрах, в данном случае на жидкостном сцинтилляционном спектрометре SL-4221 (Roche-Bioelectronique, France), и состоит из следующих блоков:

Main 3397 (название блока и объем)

Loma 127

Solv 359

Prog 464

Tape 154

Scet 1834

Inpu 83

Hist 602

Считывание результатов уровня радиоактивности протекает в следующей последовательности: сначала считывается относительная радиоактивность (импульс/мин), затем эти результаты пересчитываются в абсолютную радиоактивность (распад/мин), необходимую для достоверного сопоставления одних результатов с другими. Только после начальной обработки результатов данные проходят по остальным блокам и окончательно распечатываются в следующем виде:

Experimental groups	B max nmol ligand $\cdot$ mg ⁻¹ protein		Kd nM ligand $\cdot$ mg ⁻¹ protein	
	Center of low affinity	Center of high affinity	Center of low affinity	Center of high affinity

Создание программы машинной обработки результатов специфического и неспецифического связывания лиганда с рецептором, а также определение константы диссоциации лиганд-рецепторного комплекса дают возможность для широкого изучения процессов действия медицин-

ских препаратов, изучения свойств новых препаратов, экспериментального исследования развития патологий различных этиологий, а также выбора наиболее эффективных методов лечения.

Поступила 08.04.16

Սկետչարդի մեթոդով կենսաբանական կառուցվածքներում ռադիոլիգանդի խնամակցության ուսումնասիրման համակարգչային ծրագրի մշակումը

Հ.Մ. Միքայելյան, Ա.Գ. Գևորգյան, Գ.Ա. Գևորգյան

Ռադիոլիգանդի խնամակցությունը կարող է օգտագործվել ռեցեպտորների բնական միջավայրում բնութագրման կամ բջջային գծերում տրանսֆորմացման համար:

Հյուսվածքներում ռեցեպտորները /ընկալիչները/ գոյություն ունեն շատ փոքր խտությամբ: Թաղանթներում, հյուսվածքների կտրվածքներում մաքուր ռեցեպտորների հայտնաբերման և բնութագրման համար առավել տարածված մեթոդը Սկետչարդի մեթոդն է, որն օժտված է ռադիոակտիվ պրեպարատի նկատմամբ մեծ խնամակցությամբ և ընտրողականության բարձր աստիճանով:

Ներկա աշխատանքում ներկայացված մեքենայական մշակմամբ ծրագիրը և Սկետչարդի մեթոդով ռադիոլիգանդի ռեցեպտորների հետ կապը հնարավորություն են ընձեռում ստանալ մեծ հավաստիությամբ արդյունքներ:

Development of computer program for study of radioligand binding in biological structures by the Scatchard's method

H.M. Mikaelyan, A.G. Guevorgyan, G.A. Kevorkian

Radioligand binding can be used for receptors' characterization in their natural environment or transformation in cell lines. Receptors in cells exist in very small concentrations. The most common method for the detection of receptors in the membrane preparations, the tissue sections in a purified form is with the help of a radioactive substance, which has a high affinity and high selectivity (Scatchard's method).

The computer program developed and suggested by the authors gives highly reliable and accurate results of the characteristics of radioligand binding to receptors using Scatchard's method.

Литература

1. *Симоне К. Л., Пелерен С.А.* Руководство по сцинтилляционным спектрометрам. 1979, Internechnique Publ. (France).
2. *Guevorgyan A. G.* Alterations in Calcium-Binding Properties of Sarcoplasmic Reticulum Membrane Proteins Following Cardiac Injury. International Journal of Biochemistry Research & Review, 2014, 4(6), p. 574-583.
3. *Katsumata M., Baker M.K., Goldman A.S.* A method of curve fitting analysis for cooperative-type Scatchard plots. J. Biochem., 1979, 86(4):963-70.
4. LEM-II. Computer language, users manual. Ref. 1-75-501. 2nd Edition. Internechnique Publ. (France), 1977.
5. *Scatchard G.* The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. NY Acad. Sci., 1949; 51: 660- 672.
6. *Voet D.* Scatchard equation. Biochemistry. 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., 1995.

УДК 616-001.17+612.82+577.115

**Действие некоторых лечебных мазей на изменения
фракционного состава фосфолипидов и перекисное
окисление липидов при термических ожогах**

**С.С. Овакимян, Г.В. Гаспарян, Сур.С. Овакимян,
А.Г. Мелконян, С.А. Булоян, Н.А. Пагутян**

*Научно-технологический центр органической и
фармацевтической химии НАН РА
0014, Ереван, пр. Азатутян, 26*

Ключевые слова: фосфолипиды, перекисное окисление липидов, термические ожоги, фецилин

Тяжелая ожоговая травма характеризуется увеличением расхода энергии, катаболизма во внутренних органах и скелетных мышцах, повышением зависимости от жировых запасов организма. Утилизация глюкозы в организме нарушается, что приводит к снижению ее энергетической роли при одновременном возрастании значимости липидов как энергетических субстратов[2,3].

При таком длительном стрессорном воздействии на организм, каким является ожоговая болезнь, очень важно вовремя установить истощение компенсаторно-восстановительных механизмов и оценить степень участия липидных компонентов в поддержании гомостаза.

Современный анализ механизмов развития альтерационных сдвигов при термической травме включает рассмотрение свободнорадикальных нарушений, как одного из первостепенных факторов патогенеза ожоговой болезни, вызывающего изменения в клеточном метаболизме и, тем самым, затрагивающего все стороны обмена веществ [1,6,7]. В связи с этим актуальна проблема изучения механизмов и коррекции свободнорадикальных процессов при нарушении функции организма человека.

Термическая травма является тяжелой формой патологии и проявляется не только развитием локальных стереотипных сосудисто-тканевых изменений, но и формированием синдрома системного воспалительного ответа, сопровождающегося усилением образования активных форм кислорода [9]. В числе последствий активации свободнорадикальных механизмов – перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран, направленное на адаптивное в условиях гиперметаболизма повышение клеточной проницаемости, что может привести к системному поражению органов и тканей [4].

Учитывая известные литературные данные, мы решили провести исследования по изучению ПОЛ и количества различных фракций фосфолипидов(Фл) в мозговой ткани при ожоговой болезни под действием различных мазей, к ним относятся: дермафен, фецилин, левомеколь и синтомицин.

Материал и методы

Для выявления противоожоговой активности использована предложенная нами мазь, в состав которой входило активное вещество 6-(1-фецилциклопентил-1-карбамида)–натриевая соль пенициллина (феницилин), синтезированная в ИТОХ НАН РА, и известный в медицинской практике местноанестезирующий препарат—анестезин. Для приготовления мази использовали ланолиновую основу, где кристаллы фецилина и анестезина составляли по 5% соответственно. Полученная нами мазь апробировалась под условным названием дермафен.

Для оценки противоожоговой активности мази дермафен исследования проводились на половозрелых крысах линии Вистар массой 180-200г. Для сравнения использовали известные в медицинской практике противоожоговые мази – левомеколь и синтомицин.

Все группы животных содержались на едином пищевом рационе.

Термический ожог осуществляли прибором, состоящим из сверхточного электронного терморегулятора, соединенного с металлическим стержнем.

Ожоги наносили в течение 5-6 сек при $70 \pm 5^{\circ}\text{C}$. В результате животные получали термические ожоги II-III степени. Подопытных животных подразделяли на следующие группы:

- 1 – интактная группа (здоровые животные);
- 2 – контрольная группа (термический ожог без лечения);
- 3 – термический ожог + ежедневное смазывание синтомицином;
- 4 – термический ожог+ежедневное смазывание левомеколем;
- 5 – термический ожог + ежедневное смазывание мазью дермафен;
- 6 – термический ожог + ежедневное смазывание фецилином.

В каждую группу входило по 8 белых крыс. Кровь для исследования брали на 3, 7, 15 и 21-й дни после ожога.

Для изучения процессов ПОЛ изолированный мозг промывали физ. раствором и гомогенизировали в трис-HCL буфере (pH 7.4).

Количественное определение малонового диальдегида (МДА) как конечного продукта свободнорадикального окисления (СРО) липидов производилось спектрофотометрически. Об антиоксидантной активности (АОА) исследованных лечебных мазей судили по их способности тормозить процесс ПОЛ. Инициирование СРО липидов проводилось добавлением к 10% гомогенату мозга раствора соли Мора. АОА лечебных мазей

определяли в неферментативной аскорбатзависимой системе процентным изменением количества МДА в опытных пробах по сравнению с контрольными (ожог без лечения) из расчета на 1 мг предварительно определенного количества белка.

Экстракцию Фл и их количественное определение производили по Фолчу[10].

Фракционирование индивидуальных Фл проводили методом одномерной восходящей тонкослойной хроматографии[5,8,11] с использованием системы растворителей: хлороформ-метанол-аммиак(65:35:5). Экстракты ацетоновых порошков наносили на пластины в трех точках, удаленных от нижнего края пластины на 2 см. Пластины высушивали на воздухе и окрашивали в парах йода. Пятна Фл желтого цвета идентифицировали с помощью соответствующих стандартных свидетелей „Sigma”. После элюирования подкисленным метанолом элюаты выпаривали досуха и сжигали в среде серной и азотной кислот для минерализации органического фосфора, количественное определение которого производили по измерению оптической плотности синего окрашивания раствора, развивающегося в результате инкубирования его в присутствии молибденово-кислого аммония и витамина С при $t=37^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5ч. После охлаждения пробы фотометрировали на СФ-26 при длине 830 нм.

Результаты и обсуждение

Исходя из результатов исследований, представленных в табл.1, наибольшее подавление ПОЛ наблюдается при использовании фецилина на 3-й и 7-й день после ожога на 70,0 и 65,5% соответственно, несколько меньше подавляет ПОЛ (на 51,1 и 47,7%) дермафен.

Таблица 1
Изменение содержания МДА (нм/мг белка) в мозговой ткани после 3- и 7-дневных термических ожогов под действием различных лечебных мазей

Лечебная мазь	Контроль (ожог без леч.)	3-й день после ожога		7-й день после ожога	
		опыт n=8	% разн. от контроля	опыт n=8	% разн. от контроля
Фецилин	4,6±0,2	1,38±0,01	-70,0	1,59±0,03	-65,5
Дермафен	---	2,25±0,02	-51,1	2,42±0,03	-47,4
Синтомицин	---	3,35±0,02	-27,2	3,43±0,02	-25,5
Левомеколь	---	4,10±0,01	-11,0	4,20±0,04	-8,7

Таблица 2

Изменение содержания МДА (нм/мг белка) в мозговой ткани после 15- и 21-дневных термических ожогов под действием различных лечебных мазей

Лечебная мазь	Контроль (ожог без леч.)	15-й день		21-й день	
		опыт n=8	% разн. от контроля	опыт n=8	% разн. от контроля
Фецилин	4,6±0,2	3,8±0,03	-17,4	4,2±0,02	-8,7
Дермафен	---	3,9±0,02	-17,9	4,1±0,02	-10,9
Синтомицин	---	4,3±0,01	-6,6	4,6±0,04	0,0
Левомеколь	---	4,5±0,02	-2,2	4,55±0,01	-1,1

Синтомицин и левомеколь на 15-й день после ожога действуют на ПОЛ очень незначительно, а на 21-й день практически прекращают действие (табл. 2).

Исходя из результатов исследований, можно прийти к заключению, что при термических ожогах в мозговой ткани повышается уровень липидной перекисидации. Наибольшим лечебным эффектом обладает мазь фецилин, действие которого продолжается до последнего дня (21-й день) исследования.

Известно, что основное количество свободных радикалов образуется из ненасыщенных жирных кислот Фл биомембран. Этот процесс имитируется со стороны эндогенных антиоксидантов, главным образом α-Т, органически встроенного в структуру биологической мембраны. α-Т в сочетании с Фл принимает важное участие в определении степени вязкости клеточной мембраны.

Ожоговая травма – сильный стрессорный фактор, следовательно, вместе с определением липидной перекисидации интересно также проследить за изменениями количества Фл в мозговой ткани.

Фосфолипиды определяли методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинках, результаты исследований приведены в табл.3.

Таблица 3

Содержание Фл в мозговой ткани крыс в норме и в различные периоды после ожоговой травмы (в мкг на 1 г свежей ткани)

Фракции	Контроль	О ж о г и			
		3-й день	7-й день	15-й день	21-й день
ЛФХ	10,5±1,5	18,0±1,0	11,0±2,5	10,0±2,0	10,0±1,0
ФИ	80,7±3,0	70,0±2,5	75,0±2,0	80,0±1,0	80,8±2,0
Сфм	98,5±4,0	93,0±5,3	97,0±2,0	96,0±3,0	99,0±3,0
ФХ	552,0±2,5	450,0±4,0	520,0±1,0	540,0±1,5	560,0±2,0
ФЭ	280,5±14,0	240,5±10,0	270,3±2,0	280,0±3,0	282,0±7,0
ФС	99,2±4,5	80,3±5,5	97,3±3,8	99,0±3,2	100,0±1,5
Кл	80,0±4,5	72,5±1,5	77,0±2,0	78,0±1,6	81,0±2,0
Сумма	1201,4	1024,3	1147,6	11830	1212,8

На основании проведенных исследований при лечении фецилином количество лизофосфатидилхолинов на 3-й день после ожоговой травмы резко увеличивается, что служит поводом для осмысления роли указанных соединений в формировании соответствующих механизмов, лежащих в основе этиологии различных болезненных состояний организма.

Уже на 7-й день после травмы под действием фецилина количество лизоформ фосфатидилхолинов(ФХ) приходит к норме. Диссонанс в количественных изменениях отдельных представителей нейтральных ФЛ, обусловленный увеличением уровня лизофосфатидилхолинов(ЛФХ), служит поводом для изучения роли указанных соединений в формировании соответствующих патобиохимических механизмов. Последнее воспринимается как проявление тревожного сигнала, свидетельствующего о чрезмерном повышении активности фосфолипазы A_2 , катализирующей реакцию деацилирования ФХ с образованием ЛФХ, свободных жирных кислот, вовлекающихся в реакции СРО с образованием продуктов перекисления токсического действия.

Обобщая результаты исследований можно прийти к заключению, что ожоговая травма усиливает процесс липидной пероксидации, что сопровождается снижением уровня ФЛ или активированием реакции их расщепления под действием фосфолипаз.

Введение фецилина регулирует эти изменения уже на 7-й день после ожогов.

Поступила 15.06.16

Որոշ բուժիչ քսուկների ազդեցությունը լիպիդների ֆրակցիոն կազմի փոփոխության և լիպիդների գերօքսիդացման վրա՝ ջերմային այրվածքների ժամանակ

**Ս.Ս. Հովակիմյան, Հ.Վ. Գասպարյան, Սուր.Ս. Հովակիմյան,
Ա.Գ. Մելքոնյան, Ս.Ա. Բուլոյան, Ն.Հ. Պահուտյան**

Աշխատանքի ընթացքում հետազոտվել են ՀՀ ԳԱԱ ՆՕՔԻ-ում պատրաստված մի քանի քսուկների ազդեցությունը ֆոսֆոլիպիդների տարբեր ֆրակցիաների և լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների վրա:

Հետազոտության արդյունքներից ելնելով կարելի է եզրակացնել, որ ջերմային այրվածքների ժամանակ ուղեղային հյուսվածքում լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսների քանակն ավելանում են:

Ֆոսֆոլիպիդների՝ հատկապես ֆոսֆատիդիլիտինների քանակը պակասում է: Սա բերում է լիզոֆոսֆատիդիլիտինների քանակի ավելացմանը, որոնք ունեն մեմբրանատոքսիկ և մեմբրանաքայքայիչ հատկություններ:

Մեր հետազոտությունները բերեցին այն եզրահանգման, որ բուժքնի ուսումնասիրված քսուկներից ամենաարդյունավետ բուժիչ հատկություններով օժտված է ֆեցիլինը, որն էապես բարելավում է կենդանիների ընդհանուր վիճակն ու բարձրացնում է գոյատևման աստիճանը:

The action of certain medicinal ointments on changes in fractional composition of phospholipids and lipid peroxidation in thermal burns

**S.S. Hovakimyan, H.V. Gasparyan, Sur.S. Hovakimyan,
A.G. Melkonyan, S.A. Buloyan, N.H. Pahutyan**

We studied the changes of various fractions of phospholipids and lipid peroxidation using some of the ointments prepared in NAS RA IFOC.

Based on the research results, we can conclude that the level of lipid peroxidation in the brain tissue increases in thermal burns. The amount of phospholipids, basically phosphatidylcholine is reduced. This increases the amount of lysophosphatidylcholine which has membrane-destructory and membrane-toxic effects.

Our research led us to the conclusion that among all of the investigated ointments, fecilin possesses the highest therapeutical effect. It greatly improves the general condition of the animals and increases their survival rate.

Литература

1. *Азолов В.В., Пономарева Н.А., Беляков В.А. и др.* Анализ основных результатов научных исследований по проблеме ожоговой болезни. В кн.: Актуальные вопросы патогенеза, клиники и лечения ожоговой болезни. Горький, 1991, с.3-81.
2. *Аристархова С.А., Бурлакова Е.Б., Храмова Н.Т.* В кн.: Липиды в организме животных и человека. М., 1974, с. 20-23.
3. *Аристархова С.А., Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б. и др.* Докл. АН СССР, 1976, т. 228, 1, с. 215-218.
4. *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И., Козлов А.В.* В кн.: Свободные радикалы в живых системах. ВИНТИ. 1991, т. 29, с. 126-130.
5. *Кейтс М.* Техника липидологии. М., 1975.
6. *Перстягин С.П.* Индивидуальный выбор антиоксиданта при проведении комплексной терапии ожоговых больных. Н. Новгород, 2001.
7. *Рябинин В.Е., Лившиц Р.И., Чарная Р.Ф. и соавт.* Функциональное состояние митохондрий в период ожоговой токсемии и при воздействии среднемолекулярных пептидов крови. Вопросы медицинской химии, 1990, 3, с. 113-116.
8. *Шталь Э.* Хроматография в тонких слоях. М., 1965.
9. *Эмануэль Н.М., Сокогуб В.К., Бурлакова Е.Б. и др.* В кн.: Всесоюзная конференция по проблеме "Глубокие и обширные ожоги", 2 (тезисы). М., 1979, с. 30-31.
10. *Folch J., Less M., Sloan-Stanley G.H. J.* Biol.chem., 1957, vol.226, p. 497-509.
11. *Freman C.P., Vest D.* Complete separation of lipid classes on single thin layer plate. J. Lipid. Res., 1966, vol.7, p.324-327.

УДК 595.576

Членистоногие фауны Армении – возбудители природноочаговых болезней человека

В.С. Оганесян, К.П. Дилбарян

*Научный центр зоологии и гидроэкологии НАН РА
0014, Ереван, ул. П. Севака, 7*

Ключевые слова: членистоногие, мошки, клещи, возбудители, кровососы

Доказано, что кровососущие членистоногие наносят большой вред человеку и животным, в том числе и сельскохозяйственным. При их массовом нападении снижается работоспособность людей и уменьшается продуктивность животных. Многие виды мошек (Diptera, Simuliidae) [3,6,8,9,12-17,19,20] и клещей (Acarina, Ixodidae) [1,2,4,5,7,10,11,14,18,21] являются переносчиками опасных заболеваний: туляремии, сибирской язвы, проказы. Они являются также промежуточными хозяевами и специфическими переносчиками микрофилярий онхоцеркоза, трипаномозов и др. Следует также отметить, что эти мошки и клещи вместе со слюной кровососов вводят в кровь человека ядовитые вещества, вызывающие местные и общие аллергические явления в организме [4,12,13].

По нашим и литературным данным известно исключительное значение мошек и иксодовых клещей, как переносчиков особо опасных заболеваний человека. Становится очевидной необходимость всестороннего изучения этих кровососов.

Актуальность данной работы повышается также в условиях глобальных климатических изменений, особенно в марзах с высокой среднегодовой температурой (Арагатский, Армавирский, Тавушский). В случае потепления климата повысится опасность распространения патогенных заболеваний и в других марзах (Гегаркуникский, Котайкский), где низкая среднесуточная температура препятствует развитию патогенов.

Исследования переносчиков-кровососов крайне важны также для разработки эффективных и экологически грамотных методов борьбы и защиты людей и животных от их укусов.

Материал и методы

Работа выполнена в Научном центре зоологии и гидроэкологии

НАН РА за период 1995-2013 гг. Материалом для настоящей работы послужили представители мошек и клещей, собранные из разных пунктов, расположенных в различных физико-географических зонах Армении, а также коллекции клещей, содержащихся в лаборатории генетики нашего центра. Для транспортировки, разборки, извлечения и учета клещей использованы как известные методы, принятые в акарологии [2, 20], так и предложенный нами метод акароценологических исследований [1], суть которого заключается в комплексном исследовании всех компонентов определенного ценоза, т.е. все предполагаемые станции обитания клещей.

Сбор мошек и обработка собранного материала проводились по общепринятой методике [12,13,15,19] в местах их выплода (водные бассейны различного типа и около животных).

Следует отметить, что полученные данные по фауне, систематике, экологии кровососущих членистоногих дадут общее представление об их медицинском значении, кроме того, исследования такого рода позволят обнаружить новые виды, способные передавать и хранить возбудителей различных болезней человека, незарегистрированных до настоящего времени в республике.

Отряд Двукрылые – Diptera

Семейство: Мошки – Simuliidae

В Армении известно 56 видов мошек, самки которых (самцы мошек нектарофаги) являются потенциальными переносчиками возбудителей онхоцеркоза филяриоза и лейкоцитозоонозов домашних птиц и диких уток, а также механическими переносчиками туляремии, сибирской язвы, проказы и др. [3,13,15,21]. Переносчиками онхоцеркоза в Армении являются мошки *Simulium ornatum caucasicum*, *S. ornatum kiritshenkoi* и *S. bergi*, распространенные в бассейне оз. Севан.

В настоящей работе приводятся некоторые данные по видовому составу, биологии и экологическим особенностям наиболее широко распространенных видов мошек.

Под. *Wilhelmia* Enderlein, 1922

***Wilhelmia mediterranea* (Puri), 1925.** В Армении встречается повсеместно. Самки откладывают яйца на растениях и на камнях. В высокогорных условиях (1900 -1950 м над ур. м., Апаран, бассейн оз.Севан) мошки зимуют в фазе яйца, а в южных водоемах (в водоемах долины Аракса) – в фазе личинки V-VI стадии.

Лет мошек в долине Аракса начинается с конца апреля и продолжается до конца сентября. В высокогорных условиях лет *T. condici* начинается во II-III декаде апреля-мая и продолжается до середины сентября.

Дневная активность в долине Аракса, при температуре воздуха 12-15°C, начинается с 8-9 ч. и продолжается до 20 ч., а в высокогорных районах с 10 ч. до 19 ч.

***Wilhelmia turgaica* (Rubz.), 1940.** Широко распространен по Армении. Самки откладывают яйца на растениях. Особенно многочисленны в реках Раздан [8,15] и Апаран. В высокогорных условиях (1800 -1950 м над ур. м., Апаран, Артик, Ахурян, Сисиан, бассейн оз. Севан) мошки зимуют в фазе яйца, а в южных водоемах (долина Аракса) – в фазе личинки.

Лет мошек в долине Аракса начинается с конца апреля и продолжается до середины октября. В высокогорных условиях лет *W. turgaica* начинается в I-II декаде апреля и продолжается до конца сентября.

Дневная активность в долине Аракса начинается при температуре воздуха 13-15°C, с 8-9 ч. и продолжается до 20 ч., а в высокогорных районах с 9-10 ч. до 19 ч.

Род. *Tetisimulium* Rubzov, 1963

***Tetisimulium condici* (Bar.), 1926.** В Армении встречается повсеместно, в водоемах средних и мелких размеров. Самки откладывают яйца на растениях и на камнях. В высокогорных условиях (1800 -1950 м над ур. м., Цахкадзор, Сисиан, бассейн оз.Севан) мошки зимуют в фазе яйца, а в южных водоемах (долина Аракса) – в фазе личинки.

Лет мошек в долине Аракса начинается с начала марта и продолжается до середины ноября. В высокогорных условиях лет *T.condici* начинается во I-II декаде апреля и продолжается до середины сентября.

Дневная активность в долине Аракса, при температуре воздуха 10-12°C, начинается с 7-8 ч. и продолжается до 20-21 ч., а в высокогорных районах с 9-10 ч. до 19ч. В сезон развиваются 2-3 поколения.

Род *Simulium* latreille, 1802

Подрод *Odagmia* Enderlein, 1921

***Simulium*(*Odagmia*) *ornatum* Mg., 1818.** В Армении встречается в реках, речках и ручьях на высоте 1500-2500 м над ур. м. В год дает 1-3 поколения. Самки откладывают яйца на нижней поверхности камней в несколько слоев. Зимуют в фазе личинки III-IV стадии.

Лет мошек в физико-географическом районе Хосровского заповедника начинается во II-III декаде апреля – начале мая и продолжается до конца сентября [8,15]. В высокогорных участках лет многих видов мошек прекращается в середине августа.

Дневная активность мошек в Хосровском заповеднике, при температуре воздуха 12-15°C, в низинных участках начинается с 8-9 ч. и продолжается до 20-21 ч., а в высокогорных участках с 10 ч. до 19³⁰-20 ч.

***Simulium* (*Odagmia*) *ornatum caucasicum* (Rubz.), 1940.** Распространен преимущественно в горно-степных и лесных участках Армении, на высоте от 1400 до 2200 м над ур. м.

Лет мошек в горно-степных районах: бассейн оз. Севан (Гегаркуниский марз), Апаран (Арагацотнийский марз.), Личк-таштун (Сюникский марз) начинается в II половине мая и продолжается до середины сентября. В лесных участках: Джермук (Вайоцзорский марз), Капан, Цав

(Сюникский марз) лет *S.(Od.) ornatum caucasicum* начинается во II-III декаде апреля – начале мая и продолжается до конца сентября [15].

Дневная активность мошек в горно-степных районах начинается при температуре воздуха 19-23°C, в низинных участках с 9-10 ч. и продолжается до 19-20 ч., а в лесных участках с 9 ч. до 19-20 ч. вечера.

Simulium (Odagnia) ornatum Kiritshenkoi (Rubz.), 1940. Широко распространен в водоемах долины Аракса и ее предгорий, на высотах 700-1600 м над ур.м. Особенно многочисленны в окрестностях Еревана, в ущелье р. Джрвеж, в Вайоцзорском и Сюникском марзах.

Лет *S.(Od.) ornatum Kiritshenkoi* в долине Аракса начинается с конца марта и продолжается до середины ноября.

Дневная активность мошек весной в долине Аракса, при температуре воздуха 10-12°C, начинается с 8-9 ч. и продолжается до 19 ч., а летом до 20-21 ч. В лесных участках активность мошек начинается с 9 ч. и продолжается до 19-20 ч. вечера. В сезон развиваются 4-5 поколений.

В статье представлены виды клещей из 4 родов семейств Ixodidae и Argasidae, выявленных нами в республике и имеющих эпидемиологическое значение.

Под. *Rhipicephalus Koch, 1844*

Rhipicephalus (Dignus) bursa Can. et Fanz., 1877.

R. (Rhipicephalus) turanicus B. Pom., 1940.

R. (R.) sanguineus (Latr., 1806).

R.rossicus Jakinoff et Kohi-Jakinoff, 1911.

***Rhipicephalus (Dignus) bursa* Can. et Fanz., 1877** – распространен в Южной Африке, Америке (кроме Северной Америки), Европе, России, на Южном Кавказе (Грузия, Армения, Азербайджан), в Туркмении, Казахстане (Западный Казахстан). Клещ приурочен к теплomu и мягкому климату, не примиряется с избыточной влажностью, так же как и с чрезмерной сухостью [10]. Хозяевами для взрослых фаз являются: крупные млекопитающие, а для личинок и нимф – крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, обнаружены и на зайцах. В Армении клещ обнаружен в полынно и полынно-солянково-солянковых полупустынях Арагаца на крупном рогатом скоте, лошадях, овцах. Встречается также в Котайкском, Тавушском и Сюникском марзах, паразитируя на овцах, козах и крупном рогатом скоте. Взрослые фазы клеща на животных обнаруживаются в начале весны (апрель – май) и начале лета и встречаются до конца лета. Самцы клеща остаются на хозяевах неопределенное время. Спаривание самки и самца происходит на теле хозяина.

Эпидемиологическое значение. *Rh.bursa* является переносчиком вируса весенне-летнего и японского энцефалита.

***Rhipicephalus turanicus* B. Pom., 1940** – распространен на Южном Кавказе (Армения, Азербайджан, Грузия), Узбекистане, Таджикистане, Казахстане, Иране, Турции. Клещ приурочен к климату сухих субтро-

пиков. Хозяевами для взрослых фаз служат копытные: крупный рогатый скот, козы, буйволы, лошади, свиньи, кабаны; собаки, лисицы. Личинки и нимфы паразитируют на грызунах и насекомоядных. В Армении клещ встречается в Гегаркуникском, Араратском, Армавирском, Арагацотнийском марзах и окрестностях Еревана на крупном рогатом скоте, овцах, козах и собаках.

Эпидемиологическое значение. Клещи могут хранить и переносить возбудителя клещевой возвратной лихорадки и вируса клещевого и японского энцефалитов.

***Rhipicephalus sanguineus* Latreille, 1806** – распространен на всех материках земного шара [10], хозяевами клеща служат в основном собаки, а другие животные (лошади, крупный рогатый скот, кошки, зайцы, ежи) являются не характерными хозяевами. Известны случаи находки клеща на человеке. На собаках клещи развиваются во всех активных фазах. В Республике клещ встречается повсеместно, высокая численность его отмечена в начале мая и середине июня. Второй пик численности клещей характерен для июля – августа. Зимуют все подвижные фазы клеща.

Эпидемиологическое значение. В патологии человека клещ имеет большое значение, передавая возбудителя марсельского сыпного тифа и спирохеты испано-африканского клещевого возвратного тифа.

***Rhipicephalus rossicus* Jakinoff et Kohi-Jakinoff, 1911** – распространен в России, в Украине, Казахстане, Предкавказье, на Южном Кавказе (Грузия, Азербайджан, Армения). Клещ известен из пограничных с Арменией районов Турции и Ирана. *Rh. rossicus* является типичным представителем степных и горно-степных ландшафтов. В Армении клещ встречается в Котайкском, Тавушском, Сюникском, Армавирском, Араратском и Ширакском марзах на крупном рогатом скоте, овцах, козах, лошадях. Взрослые фазы клеща обнаруживаются в Тавушском марзе на сельскохозяйственных животных (коровы, овцы) в апреле и встречаются до конца сентября. Высокая численность самок и самцов отмечена в июне, при этом численность самцов по отношению к самкам выше. Самцы клеща встречаются на хозяинах вместе с самками, спаривание которых происходит на теле хозяина. Вредоносность *Rh. rossicus* не выяснена.

Под *Dermacentor* Koch, 1844

***Dermacentor marginatus* (Sulz., 1776) Sulz., 1929** – распространен в Южной Европе и островах Средиземного моря, Украине, Кавказе (Северный Кавказ, Южный Кавказ), Казахстане, Узбекистане, Киргизии, Таджикистане, Иране. Клещ, в основном, приурочен к равнинно-степной и горно-степной зонам, хотя может встречаться и в лесостепных и горнолесных участках. В Армении распространен в горно-степной и лесной зонах, а также и в предгорье. В бассейне озера Севан (Гегаркуникский марз) наиболее распространенный и многочисленный вид. Обнаружен также и в

Арагатской долине. Взрослые клещи паразитируют на крупных млекопитающих (крупный и мелкий рогатый скот), лошадях, а также собаках, волках, лисицах, зайцах, ежах. Личинки и нимфы паразитируют на насекомоядных грызунах и мелких хищниках. Сроки паразитирования взрослых фаз клещей в условиях Армении отмечены с начала марта по октябрь, а молодых фаз – с мая по сентябрь.

Эпидемиологическое значение. Клещ является переносчиком возбудителей клещевого сыпного тифа человека, вероятно и чумы [14].

Род *Hyalomma* Koch, 1844

Hyalomma plumbeum plumbeum (Panzer, 1795) – распространен в Украине, в Крыму, на Кавказе (включая Южный Кавказ), в Южной Европе, сев. Африке, Азии. Хозяевами для взрослых клещей служат сельскохозяйственные животные, но паразитируют они и на зайцах, мохноногом сыче и серой куропатке. Личинки и нимфы паразитируют на птицах и зайцах [7,10, 14]. В Республике клещи в основном обнаружены в бассейне озера Севан на мелком и крупном рогатом скоте.

H.plumbeum переносит возбудителей геморрагической лихорадки человека [14].

Под *Argas* Latreille, 1796

Argas (Carios) vespertilionis (Latreille, 1802) – в условиях Армении *A. vespertilionis* обнаружен в окрестностях Еревана, на берегу реки Раздан в пещере, на большом подковоносе (*Rhinolophus ferrumequinum*), на ночницах (*Myotis oxygnathus*, *M.nattereri*, *M.myotis*), обыкновенном длиннокрыле (*Miniopterus schreibersii*), встречается в Арагатском, Тавушском, Гегаркуническом и Сюникском марзах.

A. vespertilionis часто концентрируется в щелях жилищных помещений и известны случаи, когда присасывались к людям [19].

Argas (Argas) vulgaris Fillippova, 1966 – в Армении встречается в окрестностях Еревана [11], Арагатском марзе. Клещ населяет равнинные и предгорные лугостепи, сухие степи. Хозяевами *A.vulgaris* являются: воробьи (домовый и каменный), каменка белоспинная, обыкновенный скворец, деревенская ласточка, сизоворонка и др. птицы, ведущие норовый образ жизни.

Эпидемиологическое значение. Возможно спонтанное носительство риккетский Бернета [5]. Известна возможность присасывания личинок, нимф и взрослых клещей к человеку, укусы которых сопровождаются сильным зудом.

Argas (Persicargas) persicus (Oken, 1918) – клещ в основном заселяет пустынную и степную зоны. В Армении встречается в окрестностях Еревана, Арагатском, Тавушском, Гегаркуническом, Сюникском и Котайкском марзах. Хозяевами являются куры, гуси и прочие домашние птицы. Обитает в птичниках любого типа, заселяет также местообитания диких птиц.

Эпидемиологическое значение. Клещ переносит некоторые патогенные риккетсии, бактерии, гемоспоридии [19].

Поступила 10.05.16

Մարդու բնական օջախային հիվանդություններ հարուցող Հայաստանի ֆաունայի հոդվածոտանիները

Վ.Ս. Հովհաննիսյան, Կ.Պ. Դիլբարյան

Աշխատանքում տրվում է Հայաստանում լայնորեն տարածված, համաճարակաբանական նշանակություն ունեցող մթեղների 5 տեսակների (Diptera, Simuliidae) և տզերի 9 տեսակների (Acarina, Ixodidae) ֆաունայի ժամանակակից իրավիճակի և կենսա-էկոլոգիական առանձնահատկությունների գնահատականը:

Arthropods of Armenian fauna causing human natural-focal diseases

V.S. Hovhannisyan, K.P. Dilbaryan

The work presents the evaluation of nowadays condition of fauna and bio-ecological characteristics of 5 species of Black flies' (Diptera, Simuliidae) and 9 species of Acari's (Acarina, Ixodidae), which are widespread in Armenia and have epidemiological importance.

Литература

1. Арутюнян Э.С., Дилбарян К.П. Паразитиформные клещи (Acarina: Parasitiformes Reuter, 1909) Республики Армения и их значение в различных ценозах. Ереван, 2006.
2. Гиляров М.С. (ред.), Методы почвенно-зоологических исследований. М., 1975.
3. Джафаров Ш.М. Мошки (сем. Simuliidae). Фауна Азербайджана. Двукрылые насекомые, 1960.
4. Дилбарян К.П., Оганесян В.С. Членистоногие (Arthropoda) Армении медицинского значения, их биоэкологические особенности. Мед. наука Армении НАН РА, 2016, т. LVI, 1, с. 81-89.
5. Жмаева З.И. и др. Эпидемиологическое значение эктопаразитов птиц в природном очаге лихорадки Ку на юге Средней Азии. Докл. АН СССР, 1955, 101 (2), с. 387-389.
6. Качворян Э.А., Оганесян В.С., Петрова Н.А., Зеленцов Н.И. Видовой состав хиромид и мошек (Diptera, Chironomidae, Simuliidae) р. Раздан в Армении и гидрохимические особенности водоема. Энтомол. обозр. СПб., 2007, т. 86, 1, с. 73-82.

7. *Оганджян А.М.* Фауна иксодовых клещей бассейна озера Севан (Acarina, Ixodidae). Биол. журн. Армении, 1982а, т.35, 2, с. 127-133.
8. *Оганесян В.С., Хачатрян К.С., Хачатрян А. Г., Мирумян Л. С.* Восстановление популяций кровососущих мошек (Diptera, Simuliidae) в реке Раздан. Мат.докл. II Всероссийской научн.конф. с международным участием. Чебоксары, 2012, с.105-109.
9. *Оганесян В.С., Мирумян Л.С.* Фауна и экология двукрылых Хосровского заповедника. Научные труды Государственного природного заповедника «Приуссурский». Чебоксары, 2015, т.30, вып. 1, с.197-202.
10. *Померанцев Б.И.* Иксодовые клещи (Ixodidae). В кн.: Фауна СССР. Паукообразные М.-Л., 1950.
11. *Постоян С.Р.* Новые очаги клещевого рецидива в Армянской ССР. Изв. АН АрмССР, Биол. науки, 1963, т.16, 10, с. 77-85.
12. *Рубцов И.А.* Мошки Севана и Предкавказья. Тр.Севан.гидробиол. ст., 1940, 6, с.79-85.
13. *Рубцов И.А.* Мошки фауны СССР, т.6,6, 1956.
14. *Сердюкова Г. В.* Иксодовые клещи фауны СССР. Определитель по фауне СССР, М.-Л., 1956.
15. *Тертерян А.Е.* Фауна мошек Армении, Ереван,1968.
16. *Усова З.В.* Фауна мошек Карелии и Мурманской области. М.-Л.,1961.
17. *Янковский А. В.* Определитель мошек (Diptera: Simuliidae) России и сопредельных стран. СПб., 2002.
18. *Hoogstra H.* African Ixodoidea.1.Ticks of the Sudan. Dep.Med.Zool.U.S.Naval Med.Res., Unit 3, Cairo, 1956, p. 10-98.
19. *Karagezian K. G., Chubareva L. A., Kachvoryan E. A., Adler P. H., Petrova N. A., Kyureghyan T.N., Harutyunova L.D., Hovhannisyan V. S. Simonjan M.A.* Ecological conditions of Hrazdan river (Armenia). Вестник МАНЕБ, СПб., 2003, т. 8, 4, p. 30-33.
20. *Krantz G. W.* A manual of acarology. Corvallis, O. S. U. Book Stores. Inc., 1978.
21. *Crosskey R.V.* Infection of Simulium damnosum with Onchocerca volvulus during the wet season in Northern Nigeria. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 1954, 48, 2, p. 152-159.

УДК 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Effects of curcumin on hippocampal neural activity in rats

L. V. Darbinyan

*Orbeli Institute of Physiology NAS RA
Sensorimotor Integration Laboratory
0028 Yerevan, 22 Orbeli Bros. st.*

Keywords: curcumin, hippocampus, neuronal spike activity

Curcuma rhizome, belonging to the Zingiberaceae family, is the root of *Curcuma longa* plant. Curcuma has a long history of use in traditional medicine of China and India, and it is used as a curry spice in food preparation [33]. Of the three main curcuminoids found in the turmeric root, curcumin is the most abundant and the most biologically active. Curcumin (C₂₁H₂₀O₆) is the main pharmacologically active ingredient of the *Curcuma rhizome*. It is safe, with little to no toxicity, and possesses antitumor [27], antioxidant [30, 2], anti-inflammatory [4, 15], antiapoptosis, and lipid-reducing pharmacological effects [19]. As an anticarcinogen, an important target of curcumin is the Keap1 protein, which normally binds and sequesters Nrf2 in the cytoplasm. Curcumin can directly act on Keap1 to release Nrf2, which then translocates to the nucleus, where it heterodimerizes with small Maf proteins and binds to antioxidant response elements, inducing the expression of a large number of cytoprotective genes [11]. It was shown that curcumin can attenuate diabetes-induced apoptosis in retinal neurons by reducing the glutamate level and downregulating calcium/calmodulin-dependent protein kinase I [14].

There are literature data stating that curcumin significantly prevented the stress-induced decrease in 5-HT (1A) mRNA and BDNF (brain-derived neurotrophic factor) protein levels in the hippocampal subfields, two molecules involved in hippocampal neurogenesis [34]. Recent studies have shown that curcumin inhibits β -secretase and acetylcholinesterase in A β -induced animal model of Alzheimer's disease [7]. Curcumin has been reported to inhibit the activity of a variety of signaling enzymes in cells, such as NF- κ B, mitogen-activated protein kinases, cyclooxygenase-1, Bcl-2, Bcl-xL and cyclin D1, that contribute to cellular survival and proliferation [1]. In Parkinson's disease rat model curcumin increased the contents of monoaminergic neurotransmitters, such as dopamine and norepinephrine [37].

Animal studies, in which researchers simulated depression by exercising animals to the point of exhaustion, have indicated that these remedies may work. They have shown that curcumin inhibits the enzyme monoamine oxidase

in the brain. Monoamine oxidase neutralises neurotransmitters, and administration of curcumin therefore boosts the concentration of serotonin, dopamine and noradrenalin in the brain. The neurochemical assays have shown that curcumin produces a marked increase of serotonin and noradrenaline levels at 10 mg/kg in both the frontal cortex and hippocampus [35].

In the animal study it was shown that doses of 10 and 20 mg curcumin per kg per day resulted in hippocampus growth by boosting the synthesis of the neural growth hormone BDNF [34]. An increase in BDNF synthesis is the result of the enzyme extracellular signal-related kinase being activated in brain cells [39]. Curcumin has been shown to have the ability to block or reverse the stress-induced changes typical of hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction to a level comparable to a typical tricyclic antidepressant including increases in corticosterone levels, reduced glucocorticoid receptor mRNA expression, and reduced levels of phosphorylated CREB (cAMP response element-binding protein) [36].

Dopamine is a special neurotransmitter because it is considered to be both excitatory and inhibitory. The origin of the dopaminergic afferents to the rat hippocampal formation has been investigated by measuring dopamine and DOPAC (3, 4-dihydroxyphenylacetic acid) contents in this area after electrolytic or chemical lesion of the ventral tegmental area (A10) or substantia nigra (A9). The dopaminergic afferents to the hippocampal formation originate from the A10 and A9 dopaminergic cell groups. The *anterior* hippocampal formation receives a major input from the A10 area whereas the *posterior* hippocampal region receives dopaminergic afferents from both A9 and A10 cell groups. The dopaminergic afferents are entering the hippocampal region mainly through the dorsal route [24]. Several lines of evidence suggest that dopaminergic (DA) neurotransmission influences hippocampal plasticity [13, 23] and function [22], but some recent works question whether these effects arise from direct dopaminergic afferents or from co-release of DA from noradrenergic fibers within the hippocampus [28]. There have been a number of studies supporting the functional role of dopaminergic D1/D5 receptors that are expressed in the hippocampus. Immunohistochemistry has revealed that these receptors are expressed in the dentate gyrus, CA1, and CA3 of the hippocampal formation [20], and on excitatory neurons [12]. DA enhances the excitability of hippocampal neurons by decreasing the calcium activated potassium conductance, thereby reducing the after hyper polarization of the action potential [16]. Further, inhibition of D1-type receptors prevented nicotine-induced in vivo synaptic potentiation measured in the dentate gyrus [31]. In addition, the amplitude of the dendritic action potential is enhanced by D1/D5 neurotransmission [9]. Recordings from hippocampal brain slices showed that D1/ D5 receptor neurotransmission supports induction of late phase long term potentiation in CA1 synapses, an effect that is dependent upon protein synthesis [10]. Furthermore, it was shown that D1/D5 neurotransmission is important for

the consolidation or persistence of long term memories [3]. Some previous studies have indicated that a larger proportion of norepinephrine terminals are located in the CA3 and dentate gyrus [18].

In the course of the current study the modulatory effects of curcumin on rats' hippocampal neuronal activity have been demonstrated under high frequency stimulation of ipsilateral entorhinal cortex.

Materials and Methods

Adult male albino rats (n=4) weighing 200 ± 20 g were purchased from the experimental center of Orbeli Institute of Physiology. The animals were maintained at 25 ± 2 °C and 12 h light – dark cycle, lights on 07:00 – 19:00 h. The animals were provided food and water ad libitum. All of the experimental protocols were approved by the Committee of Ethics of the Yerevan State Medical University (YSMU) (Yerevan, Armenia), followed the “Principles of laboratory animal care” and were carried out in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC).

Reagents

Curcumin was purchased from Sigma-Aldrich. Curcumin (200 mg/kg) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO, 1 ml/kg).

In vivo electrophysiology and data analysis

In acute experiment the animals were anesthetized (Urethan 1.2 g/kg), immobilized with 1 % ditiline (25 mg/kg i/p), fixed in a stereotaxic head frame and were transferred to artificial respiration. The sample of isolated rat brain was obtained by transection of spinal cord (T2 – T3). The stimulating electrode was inserted into the ipsilateral entorhinal cortex (EC) according to stereotaxic coordinates [21] (AP – 9, L ± 3.5 , DV +4.0 mm) and a glass recording electrode (1–2 μ m tip diameter) filled with 2 M NaCl was inserted into the hippocampal field at coordinates (AP–3.2–3.5; L ± 1.5 –3.5; DV +2.8–4.0 mm) for recording spike activity flow of single neuron. High frequency stimulation (HFS) (100 Hz during 1 sec) was performed by means of rectangle pulses of 0.05 ms duration and 0.08–0.16 mA amplitude. Recording and mathematical analysis of spike activity were carried out on the basis of the program (worked by V.S Kamenetski) providing selection of spikes by amplitude discrimination, which pinpoints spikes and excludes artifacts during HFS, allowing not only post-tetanic, but also tetanic activity evaluation [38]. For statistical evaluation we used t-criteria of Student's t -test, the reliability of differences of interspike intervals before, after and during HFS. To increase reliability of statistical evaluations, we also used the non-parametric method of verification by application of Wilcoxon two-sample test, taking into account the asymptotic normality of this criterion and allowing comparison of the calculated values

with the table values of the standard normal distribution (at the significance levels 0.05, 0.01, and 0.001).

Results and Discussion

In single neurons of hippocampus treated with intraperitoneal (i.p.) injection of curcumin (200 mg/kg, once) (n=4), recording of background and evoked spike activities was carried out in the dynamics (from 1 to 63, 115 minutes) after curcumin exposure (after 5 minutes). The main effects lasted up to 30 and 80 minutes. The analysis revealed inhibitory (Fig. 1a, Fig. 2 a) and excitatory (Fig. 1 b, Fig. 2 a, b) effects of curcumin and restoring of the initial frequency of spike activity. The effects of single injection of curcumin are demonstrated in detail in the form of spike activity, expanded in real time (from -20 to 0 seconds) and after (0 to 20 sec) to HFS (High Frequency Stimulation) of entorhinal cortex: obviously slowing of pre- and post-stimulus frequency of neuron spiking 5-60, 71-99 minutes (Fig. 1a, Fig. 2b) and after curcumin administration in comparison with the initial rate (noted 0 min). Thus, in acute electrophysiological experiments, in hippocampal neurons the inhibitory and excitatory effects were identified with a single intraperitoneal injection of curcumin (200 mg / kg, once), but it should be noted the characteristic fluctuation / oscillation in spike activity during the manifestation biased mix effects and variability of the beginning and the end of the mentioned effect, unlike persistent and reproducible effects (Fig. 2, 13-41 min, a, 16-38 min, b) of curcumin (200 mg / kg, i.p.). Curcumin effects on electrophysiological mechanisms such as synaptic plasticity are still unclear. In vitro studies in rat cerebral cortical neurons [29, 32] reported that curcumin has a concentration- and time-dependent neuroprotective effect against glutamate toxicity. In another study, curcumin attenuated glutamate levels and concentrations in the hippocampus and increased GABA and dopamine levels in several brain regions.

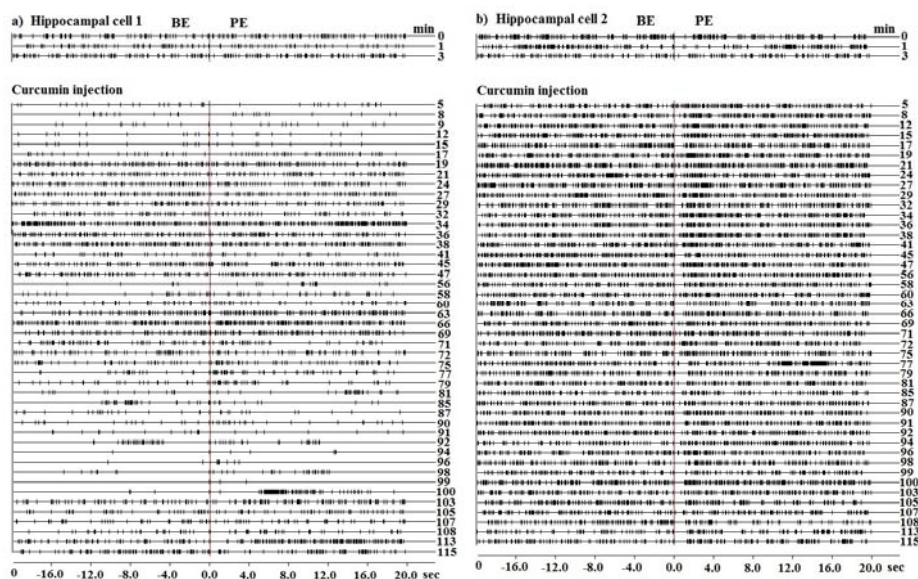


Figure 1. The picture of neuronal spike activity expanded in real time (40 sec), in the initial state (0 sec). In the right side it is shown the minute at which the activity was recorded after administration of curcumin; below – from 20 to 20 recording time (sec). Before stimulation (BE – before event) and post stimulation (PE – post event) spike activity of single neurons of hippocampus in dynamics of 0-115 min after administration of curcumin (200 mg/kg, i.p.)

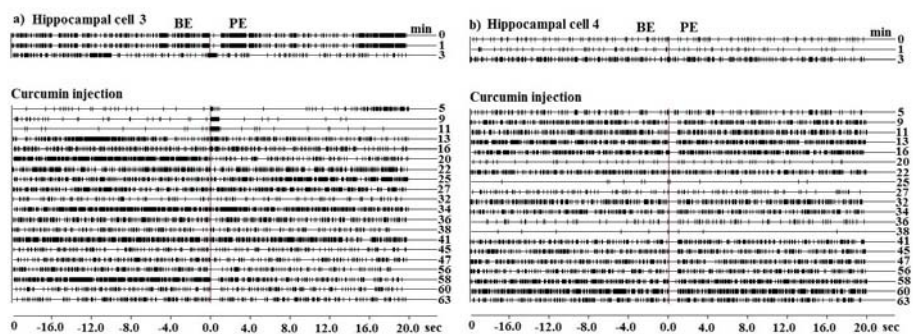


Figure 2. The picture of neuronal spike activity expanded in real time (40 sec), in the initial state (0 sec). In the right side it is shown the minute at which the activity was recorded after administration of curcumin; below – from 20 to 20 recording time (sec). Before stimulation (BE – before event) and post stimulation (PE – post event) spike activity of single neurons of hippocampus in dynamics of 0-63 min after administration of curcumin (200 mg/kg, i.p.)

Many previous studies have reported the protective effect of curcumin on the central nervous system, which improves damaged neurons by anti-oxidant

and anti-inflammatory mechanisms as well as inhibits the expression of nuclear factor-kappaB [5]. In addition, curcumin, a plant based medicine, is well tolerated and has a low incidence rate of side effects. No previous studies have shown that high-dose curcumin causes toxic effects on humans or animals [8, 25]. The early studies [6] have indicated that curcumin protects rat hippocampal neurons from apoptosis. L-type Ca^{2+} channels are important ion channels existing in the postsynaptic membrane playing a major role in synaptic plasticity. It has been shown that curcumin decreases Ca^{2+} concentration in hippocampal synaptosomes [26]. Curcumin can also cross the blood-brain barrier [17].

Thus, the obtained data may serve as a basis for the further investigations of the neuroprotective action of curcumin against various neurodegenerative diseases.

Поступила 07.07.16

Կուրկումինի ազդեցությունը առնետների հիպոկամպի նեյրոնային ակտիվության վրա

Լ.Վ.Դարբինյան

Կուրկումինը *Curcuma longa*-ի ակտիվ բաղադրիչն է, և նրա նեյրոպրոտեկտիվ ազդեցությունը ցույց է տրվել առնետների և մկների մոդելներում:

Սույն հետազոտության նպատակն է հանդիսացել էլեկտրաֆիզիոլոգիական եղանակով գնահատել կուրկումինի ազդեցությունը էնտորինալ կեղևի բարձր հաճախականությամբ դրոման պայմաններում առնետների հիպոկամպի նեյրոնային ակտիվության վրա: Նյարդային ակտիվության փոփոխությունները գրանցվել են սուր փորձերի ժամանակ կուրկումինի ներարկումից անմիջապես հետո (200 մգ/կգ, ներորովայնային):

Կուրկումինի ազդեցությունները փոխկապակցված են բջջային գլյուտամատային մակարդակներում տեղի ունեցող փոփոխությունների հետ: Կուրկումինի չափաբաժնի ավելացմանը զուգընթաց հայտնաբերվել են նաև արգելակող ազդեցություններ: Բացի այդ, մենք ևս ենթադրում ենք, որ կուրկումինի էլեկտրաֆիզիոլոգիական ազդեցությունները կապված են ուղեղից ստացված ներքին նեյրոսնուցող ֆակտորների մակարդակների կարգավորման և առնետների մոտ հիպոկամպում ֆոսֆորիլացված ցիկլիկադենոզինմոնոֆոսֆատ-կապված պրոտեինի նվազեցված հարաբերակցության հետ:

Այսպիսով, առնետների մոտ կուրկումինի կարգավորիչ ազդեցությունը պայմանավորված է նեյրոփոխադրիչ մակարդակում տեղի ունեցող փոփոխություններով:

Воздействие куркумина на активность гиппокампальных нейронов у крыс

Л. В. Дарбинян

Куркумин является активным компонентом куркумы, и его нейро-протекторное действие было показано в моделях крыс и мышей. В данном исследовании мы оценивали способность куркумина модулировать электрическую активность гиппокампальных нейронов.

Изменения нейрональной активности были зарегистрированы при введении куркумина (200 мг / кг, внутривентриально). Эффекты куркумина коррелируются с изменениями клеточного уровня глутамата. Ингибирующие эффекты также были увеличены в отношении дозы куркумина. Мы полагаем, что электрофизиологические эффекты куркумина обусловлены снижением уровня нейротропного фактора мозга – протеина, который способствует выживанию существующих нейронов, появлению и дифференцированию новых соотношений концентрации цАМФ-элементсвязывающего белка в гиппокампе крыс.

Таким образом, модулирующие эффекты куркумина у нормальных крыс обусловлены колебаниями уровня нейротрансмиттеров.

References

1. *Aggarwal B.B. and Sung B.* Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2009, 30:85–94.
2. *Antonio A.M., Druse M.J.* Antioxidants prevent ethanol-associated apoptosis in fetal rhombencephalic neurons. *Brain Res.*, 2008, 1204:16–23.
3. *Bethus I., Tse D., Morris R.G.* Dopamine and memory: modulation of the persistence of memory for novel hippocampal NMDA receptor-dependent paired associates. *J. Neurosci.*, 2010, 30: 1610-1618.
4. *Biswas S.K., McClure D., Jimenez L.A., Megson I.L., Rahman I.* Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid. Redox Signal.*, 2005,7:32–41.
5. *Cashman J.R., Ghirmai S., Abel K.J., Fiala M.* Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development. *BMC Neurosci.*, 2008, 9 Suppl. 2:S13.
6. *Deng Q.Y., Huang T., Tang H.M., Zhong X.M., Xia S.J., Wei X.C., Dong J.* Curcumin protects against interleukin-6-induced rapid Ca^{2+} influx in rat hippocampal neurons. *Neural Regen. Res.*, 2011, 6:1850–1854.

7. Gil V., Nicolas O., Mingorance A., Urena J.M., et al. Nogo-A expression in the human hippocampus in normal aging and in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 65: 2006, 433-444.
8. He L.F., Chen H.J., Qian L.H., Chen G.Y., Buzby J.S. Curcumin protects pre-oligodendrocytes from activated microglia in vitro and in vivo. *Brain Res.*, 2010, 1339:60-69.
9. Hoffman D.A., Johnston D. Neuromodulation of dendritic action potentials. *J. Neurophysiol.*, 1999, 81: 408-411.
10. Huang Y.Y., Kandel E.R. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92: 2446-2450.
11. Kang E.S., Kim G.H., Kim H.J., Woo I.S. et al. Nrf2 regulates curcumin-induced aldose reductase expression indirectly via nuclear factor-kappa B. *Pharmacol. Res.*, 2008, 58:15-21.
12. Khan Z.U., Gutierrez A., Martin R., Penafiel A. Rivera A., et al. Dopamine D5 receptors of rat and human brain. *Neuroscience*, 2000, 100: 689-699.
13. Kulla A., Manahan-Vaughan D. Depotentiation in the dentate gyrus of freely moving rats is modulated by D1/D5 dopamine receptors. *Cereb. Cortex*, 2000, 10:614-620.
14. Li J., Wang P., Zhu Y., Chen Z., Shi T., Lei W., Yu S. Curcumin Inhibits Neuronal Loss

in the Retina and Elevates Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Activity in

Diabetic Rats. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2015, 31(9):555-562.

15. Lim C.S., Jin D.Q., Mok H., Oh S.J. Antioxidant and antiinflammatory activities of xanthorrhizol in hippocampal neurons and primary cultured microglia. *J. Neurosci. Res.*, 2005, 82:831-838.
16. Malenka R.C., Nicoll R.A. Dopamine decreases the calcium-activated afterhyperpolarization in hippocampal CA1 pyramidal cells. *Brain Res.*, 1986, 379: 210-215.
17. McClure R., Yanagisawa D., Stec D., Abdollahian D. et al. Inhalable curcumin: offering the potential for translation to imaging and treatment of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.*, 2015, 44(1):283-295.
18. Milner T.A., Bacon C.E. Ultrastructural localization of tyrosine hydroxylase-like immunoreactivity in the rat hippocampal formation. *J. Comp. Neurol.*, 1989, 281: 479-495.
19. Motterlini R., Foresti R., Bassi R. and Green C.J. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2000, 28: 1303-1312.
20. Mu Y., Zhao C., Gage F.H. Dopaminergic modulation of cortical inputs during maturation of adult-born dentate granule cells. *J. Neurosci.*, 2011, 31: 4113- 4123.
21. Paxinos G., Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5-th Edition. New York: Academic Press., 2005; p.367.
22. Rossato J.I., Bevilaqua L.R., Izquierdo I., Medina J.H., Cammarota M. Dopamine controls persistence of long-term memory storage. *Science*, 2009, 325: 1017-1020.
23. Sajikumar S., Frey J.U. Late-associativity, synaptic tagging, and the role of dopamine during LTP and LTD. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2004, 82: 12-25.
24. Scatton B., Simon H., Le Moal M., Bischoff S. Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation. *Neurosci. Lett.*, 1980, 18(2):125-131.
25. Shankar T.N., Shantha N.V., Ramesh H.P., Murthy I.A., Murthy V.S. Toxicity studies on turmeric (*Curcuma longa*): acute toxicity studies in rats, guinea pigs & monkeys. *Indian J. Exp. Biol.*, 1980, 18:73-75.
26. Shen L.L., Jiang M.L., Liu S.S., Cai M.C. et al. Curcumin improves synaptic plasticity impairment induced by HIV-1 gp120 V3 loop. *Neural Regen. Res.*, 2015, 10(6):925-931.

27. *Singh S., Khar A.* Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2006, 6:259–270.
28. *Smith C.C., Greene R.W.* CNS dopamine transmission mediated by noradrenergic innervation. *J. Neurosci.*, 2012, 32: 6072–6080.
29. *Suh H.W., Kang S., Kwon K.S.* Curcumin attenuates glutamate-induced HT22 cell death by suppressing MAP kinase signaling. *Mol. Cell. Biochem.*, 2007, 298:187–194.
30. *Suryanarayana P., Satyanarayana A., Balakrishna N., Kumar P.U., Reddy G.B.* Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. *Med. Sci. Monit.*, 2007, 13:BR286–292.
31. *Tang J., Dani J.A.* Dopamine enables in vivo synaptic plasticity associated with the addictive drug nicotine. *Neuron*, 2009, 63: 673–682.
32. *Wang J., Zhang Y.J. and Du S.* The protective effect of curcumin on Aβeta induced aberrant cell cycle reentry on primary cultured rat cortical neurons. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2012, 16:445–454.
33. *Wang R., Li Y.B., Li Y.H., Xu Y., Wu H.L., Li X.J.* Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB. *Brain Res.*, 2008, 1210:84–91.
34. *Xu Y., Ku B., Cui L., Li X., Barish P.A., Foster T.C., Ogle W.O.* Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.*, 2007, 1162:9–18.
35. *Xu Y., Ku B.S., Yao H.Y., Lin Y.H., Ma X., Zhang Y.H., Li X.J.* The effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005, 518(1):40–46.
36. *Xu Y., Ku B., Tie L. et al.* Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Research*, 2006, vol. 1122, 1, p. 56–64.
37. *Yang J., Song S., Li J., Liang T.* Neuroprotective effect of curcumin on hippocampal injury in 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat. *Pathol. Res. Pract.*, 2014, 210(6):357–362.
38. *Yenkoyan K., Safaryan K., Chavushyan V., Meliksetyan I.* Neuroprotective action of proline-rich polypeptide-1 in β -amyloid induced neurodegeneration in rats. *Brain Res. Bull.*, 2011, 86:262–271.
39. *Zhang L., Xu T., Wang S., Yu L., Liu D., Zhan R., Yu S.Y.* Curcumin produces antidepressant effects via activating MAPK/ERK-dependent brain-derived neurotrophic factor expression in the amygdala of mice. *Behav. Brain. Res.*, 2012, 235(1):67–72.

Клиническая медицина

УДК – 617-001.28; 613.169.16(07)

Контроль за состоянием здоровья жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

**Н.М. Оганесян, А.Г. Карапетян, К.В. Асрян,
М.И. Мириджанян, М.Г. Шахмурадян**

*Научный центр радиационной медицины и ожогов МЗ РА
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25*

Ключевые слова: ионизирующая радиация, ликвидаторы, заболеваемость, диагностика, лечение, реабилитация, качество жизни

В апреле 2016 года исполнилось 30 лет с момента крупнейшей в мире техногенной радиационной аварии на Чернобыльской АЭС. Эта авария оказала огромное влияние на общественное сознание во многих странах и явилась причиной ряда социально-экономических проблем. В ликвидации последствий этой катастрофы, наряду с представителями других республик бывшего Советского Союза, активное участие приняли жители Республики Армения, которые составили большую группу риска (более 3000 человек).

Интерес к изучению этой проблемы обусловлен не только общими для всех пострадавших стран факторами аварии (радиационные и нерадиационные), но и факторами, специфическими для жителей Армении, такими как национальная принадлежность, географическое место проживания, происходившие в тот период переустройства социально-экономической и политической систем и др. Немаловажное значение в развитии медицинских последствий аварии на ЧАЭС сыграло наложение тяжелых социально-экономических условий, связанных с катастрофическим землетрясением в 1988г. и распадом Советского Союза, что отразилось на экономической ситуации в Республике и привело к резкому понижению жизненного уровня населения, потере работы, ухудшению питания, изменению привычного уклада жизни. Если к этому добавить отсутствие электроэнергии, массовое употребление алкоголя и курение, особенно среди ликвидаторов, то становится очевидным мультифакторное влияние на состояние здоровья не только радиационных, но и различных нерадиационных факторов.

Вот уже на протяжении 30 лет контроль за состоянием здоровья этой когорты осуществляет Научный центр радиационной медицины и

ожогов МЗ РА. Проведение долговременного мониторинга за состоянием здоровья участников ликвидации последствий аварии с анализом различных показателей заболеваемости, по данным диспансеризации, позволило реально оценить тенденции и дать прогноз на будущее, определить стратегию и тактику диспансерного наблюдения, осуществить разработку и проведение профилактических программ, направленных на сохранение здоровья этого контингента.

Материал и методы

Впервые разработана и внедрена в практику система диспансерного наблюдения за лицами, принимавшими участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, которая может быть использована для всех лиц, подвергшихся воздействию радиации. На этой основе создан «Республиканский государственный регистр», создающий возможности для объективной оценки состояния здоровья и динамики развития отдаленных последствий у ликвидаторов, развивающихся под влиянием радиационных и нерадиационных факторов Чернобыльской аварии.

Под динамическим наблюдением на протяжении 30 лет в НЦРМО находятся 2500 ликвидаторов Чернобыльской аварии. Наблюдение за ними проводится по разработанной нами 3-ступенчатой системе, включающей диспансерный, стационарный и реабилитационный этапы. Возраст ликвидаторов в период аварии был в пределах 20-55 лет (в возрасте 20-30 лет находилось 12,6%; 31-40 лет – 32,7%; 40-50 лет – 38,5% и старше 50 лет – 16,2%). Основное количество ликвидаторов находилось в зоне аварии в 1986г. – 51,2%; в 1987г. – 33,8%, в 1988г. – 14,3% и в 1989г. – 0,7%. Все ликвидаторы были распределены на 3 группы: первую составили лица с дозой внешнего облучения (ДВО) до 10 сГр, вторую – 10-20 сГр и третью – более 20 сГр.

В обследованиях ликвидаторов был использован практически весь традиционный арсенал современных клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Помимо данных этих исследований, отражающих многолетнюю динамику развития функциональных расстройств и их соматизацию у ликвидаторов, в работе приводятся также результаты исследований, направленных на изучение медико-социальных аспектов качества жизни (КЖ) и проблем ускоренного биологического старения ликвидаторов [1-4,7]. Для статистической обработки цифрового материала использованы программные пакеты MS Excel и StatSoft Statistica.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных многолетних исследований показали, что патологические процессы у ликвидаторов Чернобыльской аварии, форми-

ровавшиеся, как правило, в результате длительного, но малоинтенсивного воздействия ионизирующей радиации (ИР), эволюционировали в дальнейшем на фоне патогенного влияния на организм множества нерадиационных факторов, приводящих к активации его компенсаторно-приспособительных механизмов, что в итоге привело к исчезновению симптоматики, характерной для острого радиационного поражения [21-23, 25-28].

По результатам исследований установлено, что показатели здоровья ликвидаторов ухудшались в течение всего наблюдаемого периода, что в общем соответствует существующим литературным данным [18,21,23,24]. Сравнительный анализ позволил выявить, что, с одной стороны, отмечался значительный рост патологических состояний, нетипичных для радиационных поражений и отражающих морфофункциональные расстройства полиэтиологической природы в защитных и регуляторных системах организма, с другой стороны, выявлено увеличение числа заболеваний, которые можно рассматривать как радиационно обусловленные.

Как показывает анализ данных исследований, у ликвидаторов Армении имело место постепенное нарастание заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем (НС, ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), органов дыхания и других систем (табл. 1). При этом установлено, что у 70% ликвидаторов основное заболевание впервые выявлено после работ по ликвидации аварии на ЧАЭС. Важно отметить, что среднее число диагнозов на 1 ликвидатора за прошедшие годы увеличилось с 1,5 в 1987г. до 7-8 в последние годы.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что преобладающими у ликвидаторов являются заболевания НС, которые, постепенно нарастая, в общей структуре заболеваемости в 2000г. составили более 94,6%. Повидимому, именно эти заболевания, проявляющиеся в первые годы после аварии, в основном, в виде функциональных нервных и нейропсихических расстройств, в дальнейшем соматизируясь сами (кардиоцеребральные патологии), сыграли важную роль и в соматизации заболеваний других органов и систем.

Нами изучена зависимость частоты патологии НС у ликвидаторов от периода пребывания в зоне, где четко видно, что наибольшая прямая зависимость выявляется у лиц, работавших в аварийной зоне в 1986г., особенно в первые 4 месяца после аварии. Заболеваемость НС у лиц, работавших в зоне ЧАЭС в 1986г. составила 51,3%, в 1987г. – 35,0% и в 1988г. – 13,7% (рис.1), что свидетельствует о наличии дозовой зависимости неврологических изменений. Известно, что наиболее высоким дозам облучения ликвидаторы подверглись в 1986г., когда средняя ДВО составила 16,9 сГр [27].

Таблица 1

Динамика развития заболеваемости ликвидаторов, по данным диспансерного наблюдения (%)

Заболеваемость по органам и системам	Год наблюдения						
	1987	1990	1995	2000	2005	2010	2015
Нервная система	32,0	60,4	78,0	94,6	68,0	69,2	68,1
Сердечно-сосудистая система	13,7	10,8	48,1	81,8	82,0	72,1	72,5
Органы дыхания	15,0	26,1	39,0	57,0	76,0	47,7	42,4
Органы пищеварения	16,3	30,8	27,4	59,4	55,0	40,1	38,7
Болезни костно-мышечного аппарата	21,9	23,8	30,1	23,2	49,0	50,3	32,6
Мочеполовая система	2,5	4,1	6,3	10,1	15,0	18,2	17,8
Новообразования	0,1	0,2	1,3	2,5	3,0	3,4	3,7

Примечание. Цифры соответствуют процентным долям ликвидаторов, у которых обнаружены представленные в таблице заболевания органов и систем

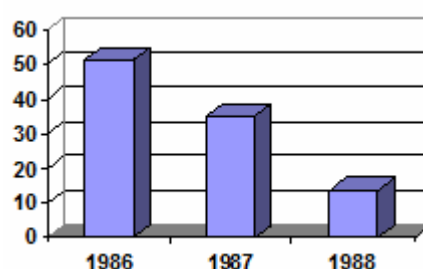


Рис. 1. Зависимость заболеваемости НС от периода нахождения в зоне ЧАЭС

В общей структуре неврологической заболеваемости ведущее место занимает синдром вегетативной дистонии. Как показали наши клинические исследования, в течение первых десяти лет после аварии отмечалось нарастание пограничных нервно-психических расстройств и вегетативной дистонии, которые предшествовали развитию церебро-васкулярной недостаточности. Известно [13-15 и др.], что синдром вегето-сосудистой дистонии является следствием нарушения регуляторных функций, обусловленных как непосредственным поражением сосудов и нейронов, так и гипоталамуса. Известно, что вегето-сосудистая дистония, сопровождающаяся функциональными изменениями в сосудистой системе мозга, способна при тяжелом кризовом течении индуцировать перманентную неполноценность кровоснабжения мозга с развитием не только нейродинамических, но и структурных изменений, однако, как правило, нерезко выраженных [15,16]. Органическая патология нервной системы, которая представлена в виде нарушения мозгового кровообращения и энцефалопатии, увеличилась с 14% в 1987г. до 58,4% в 2005г. и далее прогрессировала. Церебральный атеросклероз составил 28,7%, дисциркуляторная энцефалопатия – 14%, нарушения мозгового кровообращения – 15,7%.

Одновременно с увеличением органической патологии наблюдалось параллельное уменьшение функциональных заболеваний с 86% в 1987г. до 41,6% в 2005г., то есть происходил постепенный переход функциональных изменений в органические. Среди функциональных заболеваний вегето-сосудистая дистония занимает ведущее место и составила – 36,0%, невротизация – 3,3%, астенический синдром – 2,3%. Среди заболеваний НС преобладающими являются церебро-васкулярные расстройства, которые обнаруживаются более чем у половины участников ликвидации последствий аварии (УЛПА). Если в первые годы после аварии доминировали функциональные нарушения, то в последние годы основными причинами церебро-васкулярной недостаточности стали органические заболевания.

Причина церебро-васкулярных расстройств у ликвидаторов трактуется различными авторами не одинаково. Одни исследователи связывают манифестацию астеновегетативного синдрома у ликвидаторов с отдаленными последствиями воздействия малых доз радиации [6,8], поражением сосудов головного мозга. При этом психогенные вегетативные нарушения рассматриваются как сопутствующие основному нарастающему процессу [17]. Другие – основной причиной считают психоэмоциональный стресс [9-12]. Наиболее обоснованной представляется точка зрения, согласно которой церебро-васкулярные расстройства обусловлены комбинированным влиянием радиационного и психогенного факторов, в первую очередь психогенного. Недостаточность системы регуляции мозгового кровотока, являющаяся отражением общего нарушения вегетативной регуляции деятельности ССС, по-видимому, является одной из причин дисциркуляторной энцефалопатии у лиц с лучевыми повреждениями.

У большинства ликвидаторов с органической патологией (92%) выявлены астенический и депрессивный синдромы, проявляющиеся выраженной слабостью, сонливостью, неустойчивостью настроения, снижением умственной работоспособности, расстройствами памяти, снижением сексуальной активности. ЭЭГ показатели при этом свидетельствовали о десинхронизации биоэлектрической активности коры головного мозга с нарушением корково-подкорковых функциональных взаимоотношений. Допплерографически было выявлено снижение мозгового кровотока, в большинстве случаев в вертебро-базиллярном бассейне, сочетающееся с остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Отметим, что, и по данным других авторов, в структуре госпитальной заболеваемости ликвидаторов одно из ведущих мест занимает церебро-васкулярная патология, которая характеризуется ранним развитием и тяжелым прогрессирующим течением, часто приводящим к формированию психотических нарушений и когнитивных расстройств [18,24,27].

Многолетнее наблюдение за армянским контингентом ликвидаторов выявило у них нарастание также сердечно-сосудистых заболеваний – с 13,7% в 1987г. до 82% в 2005г. Причем, как и в случае с нервными рас-

стройствами, отмечена коррелированность от года пребывания ликвидаторов в зоне аварии, что свидетельствует о дозовой зависимости заболеваний ССС. Наряду с этим, анализ полученных результатов, в том числе и анамнестических, свидетельствует о том, что одной из основных причин, способствующих росту заболеваний ССС и смертности, по-видимому, являлось состояние хронического стресса. Известно [24,25,27], что именно психоэмоциональное напряжение часто является тем пусковым механизмом, который приводит к развитию приступов стенокардии, инфаркта миокарда и других заболеваний ССС. Психический стресс еще более снижает потенциал реактивности организма больного с ишемической болезнью сердца (ИБС), способствует нарушению холестеринового гомеостаза и повышению артериального давления, нарушению согласованности во взаимодействии нейровегетативных функций.

При сравнении усредненных данных функциональных расстройств и органических изменений (рис. 2) выявлено, что если в начальном периоде нейроциркуляторная дистония (НЦД) встречалась в 3 раза чаще органической патологии, то в отдаленном периоде, наоборот, гипертоническая болезнь (ГБ) и ИБС превалировали над НЦД и встречались в 1,5 раза чаще последнего. Периодически наблюдаемое незначительное снижение заболеваемости ССС мы связываем с восстановительными процессами организма и проведенными лечебными мероприятиями.

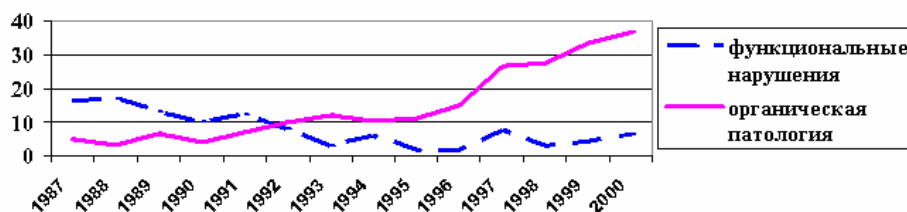


Рис. 2. Динамика функциональных нарушений и органической патологии ССС

Патология органов дыхания у ликвидаторов развивалась по типам обструктивного бронхита, необструктивного бронхита, бронхиальной астмы, пневмонии и др. Однако анализ клинико-функциональных сдвигов у ликвидаторов выявил превалирование хронического бронхита в структуре заболеваний органов дыхания по всем годам наблюдения. Динамика развития хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у лиц, находившихся на лечении и подвергшихся более тщательному обследованию показала, что заболеваемость органов дыхания увеличилась с 15% в 1987г. до 54% в 2000г. Превалирующим в структуре заболеваний органов дыхания является хронический обструктивный бронхит, который увеличился с 38% в 1987г. до 41% в 2000г. Необходимо отметить, что изучение

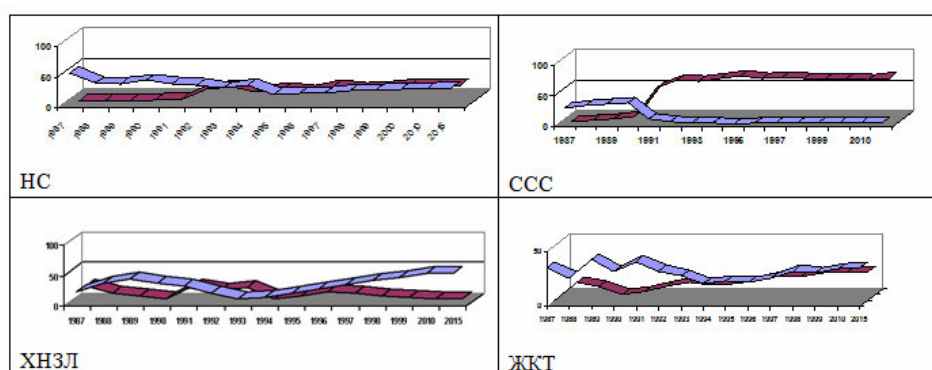
зависимости заболеваемости дыхательной системы от года пребывания в зоне ЧАЭС также выявило прямую зависимость.

При исследовании функционального состояния легких у ликвидаторов в динамике с 1990 по 1999гг. выявлено прогрессирование смешанных вентиляционных нарушений с 49,1% в 1990г. до 87,1% в 1999г. Процент больных с обструктивными рестриктивными изменениями уменьшился с 50,9% до 12,9%. В раннем послеаварийном периоде количество смешанных вентиляционных нарушений, постепенно нарастая, в 1995г. составило 91,4%, что со всей очевидностью свидетельствует о нарастании органической патологии бронхолегочной системы.

Таким образом, для лиц, работающих в зоне аварии на Чернобыльской АЭС, характерно наличие бронхолегочной патологии в виде ХНЗЛ (в основном хронического бронхита) с целым рядом клинических, патогенетических и структурных особенностей, что требовало дальнейшего изучения этой проблемы для выработки методов диагностики онкологической предпатологии, разработки адекватных методов лечения и реабилитации данной категории больных.

В развитии заболеваемости армянских ликвидаторов, помимо общих для всего контингента ликвидаторов аварийных воздействий, был задействован и целый ряд дополнительных факторов, которые в еще большей степени стимулировали развитие болезней хронического стресса. Свидетельством наличия стрессогенных факторов в развитии заболеваемости ликвидаторов являются также значительное подавление у них иммунного статуса и активация процессов ПОЛ. Подтверждением сказанному являлись также результаты двухфакторного дисперсионного анализа, с помощью которого были выявлены доли влияния радиационного и ряда нерадиационных факторов на развитие заболеваемости нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем (рис.3). Было показано, что по классам заболеваний нервной системы, органов дыхания и ЖКТ можно говорить как о раннем, так и отдаленном послеаварийном воздействии ИР на развитие заболеваемости. Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то дозовая зависимость для них наблюдается только в раннем послеаварийном периоде, тогда как в отдаленном – преобладающим становятся влияния нерадиационных факторов и возраста.

С помощью двухфакторного дисперсионного анализа были выявлены доли влияния радиационного и нерадиационного факторов (возраст) на развитие заболеваемости по классам нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем в 30-летней динамике. Показано, что по классам нервной системы, органов дыхания и ЖКТ можно говорить как о раннем, так и отдаленном послеаварийном воздействии ИР на развитие заболеваемости.



■ - доля влияния возрастного фактора (%),
 ■ - доля влияния радиационного фактора (%)

Рис.3. Изменение значений долей влияния радиационного и нерадиационного факторов на процент заболеваемости НС, CCC, ХНЗЛ и ЖКТ в динамике

Что касается сердечно-сосудистых заболеваний, то дозовая зависимость для них наблюдается только в раннем послеаварийном периоде, тогда как в отдаленном – преобладающим становится влияние нерадиационных факторов (курение, алкоголь) и возраста. Анализ результатов показал, что дозовая зависимость смертности отсутствует или скрывается на фоне значительных факторов, влияющих на продолжительность жизни.

Среди них важное значение приобретает изменение различных физиологических и биохимических показателей, в частности, иммунодефицит клеточного типа, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и антиинфекционной резистентности, что проявлялось выраженными дисбиотическими явлениями в составе аутомикрофлоры кожи, полости рта и кишечника и способствовало развитию заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют иммунные механизмы.

С комплексом указанных факторов связывают также нарушения внутренней среды организма и регуляторных механизмов у ликвидаторов [18], обнаруживаемые в течение длительного времени после завершения аварийных работ. Речь идет об иммунодефицитных состояниях, оксидативном стрессе, гормональном дисбалансе, расстройствах микроциркуляции, вегетативных дисфункциях и т.д., являющихся благоприятной основой для развития различных патологических процессов, в том числе и в ЖКТ.

Среди заболеваний ЖКТ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС преобладают заболевания желудка и 12-перстной кишки. По данным некоторых авторов [18], они составляют до 60-70 % всех болезней пищеварительной системы. Хронические гастриты, дуодениты диагностируются в 35 – 50 %,

язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – в 20-30 % случаев. Третье место по частоте (20-25%) занимают заболевания печени и желчных путей. По данным Иванова Н.В. с соавт. [12], патология поджелудочной железы составляет до 30 %, однако эти данные не подтверждаются другими. Патология кишечника часто является сопутствующей.

Ряд характерных для ликвидаторов изменений был обнаружен и при анализе многолетних данных лабораторных исследований различных физиолого-биохимических показателей. Так, выяснилось, что у ликвидаторов наблюдается иммунодефицит клеточного типа, увеличение числа 0-лимфоцитов, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, комплементарной активности сыворотки крови и антиинфекционной резистентности, что проявлялось выраженными дисбиотическими явлениями в составе аутомикрофлоры кожи, полости рта и кишечника и способствовало развитию заболеваний, в патогенезе которых существенную роль играют иммунные механизмы.

Результаты цитогенетического анализа лимфоцитов свидетельствуют о том, что процент хромосомных aberrаций (ХА) ликвидаторов, постепенно нарастая, по сравнению с контрольным уровнем ($1,2 \pm 0,3$), в 1994г. составил $10,2 \pm 0,2$ ($p < 0.001$) и с незначительными колебаниями сохранялся на этом уровне в течение всего срока наблюдения. С 1994г. выявлялись также мультиабберрантные клетки. Исследования, проведенные в течение 2000-2009гг., свидетельствуют о дальнейшем нарастании уровня ХА. На этом фоне важное значение приобретает нарастание кластогенных факторов (КФ), а также нарушения функции мужских гонад, которые выражались в увеличении тератоидных форм сперматозоидов. Полученные данные указывают на некоторую зависимость сперматогенеза от цитогенетических изменений и, по-видимому, свидетельствуют о проявлении мутагенного эффекта малых доз ИР.

Изучение онкозаболеваемости ликвидаторов в сопоставлении с данными, полученными у общего населения, свидетельствует о зависимости процессов онкогенеза от фактора облученности организма. Сопоставляя данные о сравнительной динамике заболеваемости ликвидаторов и общего населения Республики по классу *злокачественные новообразования*, мы обнаружили, что если доля онкозаболеваний в период от 1988 по 2005гг. у общей популяции населения была практически постоянна, составляя в среднем 0,25-0,27%, то у ликвидаторов за тот же период происходил неуклонный рост количества онкологических заболеваний, достигая в 2015г. почти 3,7% и продолжая расти в дальнейшем, что, по-видимому, связано со старением ликвидаторов.

Кривая логарифмической регрессии, наиболее точно описывающая динамику онкозаболеваемости ликвидаторов, свидетельствует о возможном дальнейшем повышении уровня онкозаболеваемости. Проведенный двухфакторный дисперсионный анализ показал, что в повышении уровня

онкозаболеваемости ликвидаторов определенная роль принадлежит как возрастному, так и радиационному факторам. При этом показатель «избыточный относительный риск» [27], по данным мультирегрессионного анализа, в 1,5 раза выше, чем у ликвидаторов без онкопатологии.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований показали, что заболеваемость ликвидаторов имеет полиэтиологический характер, где определенную роль играет радиационный фактор, взаимодействующий с другими неблагоприятными факторами нерадиационной природы. При этом дозовая зависимость смертности отсутствует или скрывается на фоне более значительных факторов, влияющих на продолжительность жизни. В этом плане значительный интерес представляет оценка КЖ у ликвидаторов в динамике 30-летнего послеаварийного периода.

Сферы применения КЖ и биологического возраста (БВ) в медицине многомерны. По мнению ряда авторов [19, 20], радиационное воздействие, психоэмоциональный стресс и ряд других факторов аварии на ЧАЭС, способствовали снижению защитных свойств организма ликвидаторов и изменению темпов естественного старения. Поэтому выявление причин ускорения темпов старения является актуальной проблемой, особенно по прошествии более 20-30 лет, когда ликвидаторы перешли в другую возрастную категорию.

Оценка КЖ проведена нами в 2 группах ЛПА: ликвидаторы, у которых БВ выше календарного (КВ) и у которых БВ<КВ. Для изучения взаимосвязи ускоренного старения, КЖ, уровня облучения, заболеваемости мы определили средний возраст в 2 группах, отличающихся по темпу биологического старения: группа 1 – с ускоренным темпом старения и группа 2 – с замедленным темпом старения (табл.2).

Таблица 2

Распределение ликвидаторов по биологическому и календарному возрасту

Группа ликвидаторов (1) БВ>КВ (%)		Группа ликвидаторов (2) БВ<КВ (%)	
календарный возраст	расчетный биологический возраст	календарный возраст	расчетный биологический возраст
51,5±2,13	54,3±2,42	59,4±0,96	48,6±1,13
p>0.5		p<0.01	

Полученные данные показали, что самооценки ликвидаторов по всем восьми шкалам КЖ значительно уступают нормативным данным SF-36, но межгруппового различия не было обнаружено (кроме RE p<0,5). Была найдена регрессионная зависимость БВ и показателей дополнительных шкал: PCS (суммарное физическое здоровье) и MCS (суммарное психическое здоровье). Используя метод линейной регрессии, мы получили

формулы, описывающие изменение PCS и MCS у ликвидаторов с повышенным (1) и пониженным (2) значением БВ относительно КВ.

$$PCS=40,995-0,127x$$

$$PCS=42,57-0,17x$$

$$MCS=19,775+0,25x$$

$$MCS=23,79+0,172x$$

(с ускоренным темпом старения)

(с замедленным темпом старения)

Из формул (где x – биологический возраст) видно, что у многих ликвидаторов, независимо от БВ, сравнительно высокие оценки физического здоровья сочетаются со сравнительно низкими оценками психического благополучия и наоборот – низкие уровни психического не всегда предполагают низкий уровень физического здоровья. Было замечено также, что значения шкалы PCS разнятся не только в зависимости от того, в какой группе, связанной с темпом старения, находится ликвидатор, но и от того, к какой возрастной категории он относится. Так, если в возрасте 35-40 лет эти различия незначительны, с возрастом они становятся достоверно отличны.

Параллельно с проведением диспансерного наблюдения за ликвидаторами и при необходимости их стационарного лечения важное значение придавали проведению реабилитационных мероприятий, с целью скорейшего возвращения их к активной трудовой жизни. Реабилитационные мероприятия включали весь доступный в конкретных условиях арсенал лечебно-профилактических мероприятий, включающих аутогенные тренировки, лечебный массаж, лечебную физкультуру, а также дозированные нагрузки, прогулки на свежем воздухе, специальные физические упражнения. В зависимости от патологии назначали различные физиотерапевтические процедуры и лечебные препараты.

Возможности фармакологической коррекции патологических состояний очень широки и включают огромное количество препаратов, способных влиять на многие звенья сердечно-сосудистых, нервных и других заболеваний. Вместе с тем, особенно на реабилитационном этапе наблюдения, мы широко использовали антиоксидантные препараты (АОП). Нами были апробированы различные АОП, в том числе α -токоферол, аэвит, аскорутин, элеутерококк, об эффективности которых судили по изменению ПОЛ, липидного обмена, показателям крови (общее и абсолютное число лейкоцитов, показатели Т- и В-лимфоцитов).

Совместно с французской группой исследователей под руководством профессора И. Эмери (Кордильерский институт биомедицины Университета им. Кюри, Париж VI) нами были изучены новые АОП, предоставленные фирмами для клинических испытаний, – Танакан фирмы «Ибсен», антиоксидантный биофактор (АОБ) фирмы АОА (Япония, Co Ltd), отечественный «Лоштак» (Brionia Alba).

Наши многолетние исследования показали, что почти все использованные нами препараты обладают положительным влиянием на липид-

ный обмен и ПОЛ. Под влиянием этих препаратов в организме ликвидаторов происходили существенные изменения ряда жизненно важных функций: повышение фибринолитической активности крови, уменьшение количества холестерина, повышение фонового ПОЛ. Иммунологические показатели с тенденцией к нормализации Т-клеточного иммунитета свидетельствуют о стимулирующем и корригирующем эффекте АОП.

В связи с полученными данными, применение АОП представляется перспективным. Поэтому эти и другие АОП нами широко используются на лечебном и реабилитационном этапах наблюдения.

Заключение

В течение 30 лет все жители Армении, принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, находятся под постоянным медицинским наблюдением в Научном центре радиационной медицины и ожогов МЗ РА. Для динамических наблюдений за состоянием их здоровья в центре была разработана компьютерная база медико-биологических и оцененных дозиметрических данных, «Республиканский регистр», включающая около 2500 человек, а также специальная программа, позволяющая проводить эпидемиологический и прогностический анализ имеющихся данных.

Результаты многолетних исследований показали, что у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с течением времени прогрессируют различные патологические изменения органов и систем, при этом заболевания функционального круга (различные неврозы, НЦД, другие функциональные нарушения) постепенно перерастают в органические заболевания (ИБС, нарушения мозгового кровообращения, ГБ, заболевания легких, ЖКТ и другие органические расстройства). С помощью различных методов статистической обработки данных выявлены долевые соотношения радиационного и нерадиационных факторов в развитии заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем в долгосрочной динамике. Полученные результаты свидетельствуют как о раннем, так и отдаленном поставарийном влиянии ИР на развитие заболеваемости у ликвидаторов, хотя в последнем случае эффекты ИР часто оказываются замаскированными под влиянием других неблагоприятных факторов нерадиационной природы.

Так, для заболеваний ССС достаточно четкая дозовая зависимость выявлена только для раннего поставарийного периода, тогда как в более поздние сроки ведущую роль в генезе заболеваний этого класса играет возрастной фактор. Показано, что в послеаварийном периоде происходят также аддитивные взаимодействия радиационного фактора с нерадиационными, в первую очередь с такими, как возраст, курение и алкоголь. Анализ данных показал, что дозовая зависимость смертности отсутствует

или скрывается на фоне более значимых факторов, влияющих на продолжительность жизни. Применение в работе двухфакторного дисперсионного анализа позволило выявить отчетливую зависимость иммунологического статуса ликвидаторов от времени их участия в ликвидации последствий аварии, свидетельствуя о существенной иммунодепрессивной роли радиационного фактора на протяжении всего периода наблюдений.

Биологическая возрастная паспортизация ликвидаторов показала, что у значительной их части наблюдаются процессы ускоренного старения. Эти процессы коррелированы с такими показателями, как наличие различных функциональных и органических заболеваний, степень истощенности адаптивных резервов организма, уровень деструктивных изменений в нервной, иммунной и эндокринной системах. Все это находит отражение и в таком интегральном показателе физической, психической и социальной дееспособности, как индекс качества жизни ликвидаторов, существенно пониженный по сравнению с нормой.

Несмотря на давность Чернобыльской катастрофы, ее последствия до сих пор остаются ощутимыми. Вместе с множеством других манифестаций они материализованы также в надломленном здоровье, психической травмированности и социальной неприспособляемости огромного количества людей, участвовавших в ликвидации последствий этой катастрофы. Результаты 30-летних научно-медицинских исследований, – как наших, проведенных в Армении, так и в других центрах, – не утешительны. Ликвидаторы, как и прежде, нуждаются в особом медицинском и социальном внимании. Вопросы их лечения, психологической коррекции и социальной реабилитации, – как чисто практической, так и научной направленности, – по-прежнему остаются актуальными проблемами современной радиационной медицины.

Поступила 24.06.16

ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած ՀՀ բնակիչների առողջական վիճակի հսկողությունը

**Ն.Մ. Հովհաննիսյան, Ա.Գ. Կարապետյան, Կ.Վ. Ասրյան,
Մ.Ի. Միրիջանյան, Մ.Գ. Շահմուրադյան**

ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացման մասնակիցների /լիկվիդատորների/ բազմամյա հսկողության և մեր կողմից ստացված կլինիկալաբորատոր հետազոտությունների արդյունքները վկայում են նրանց հիվանդացության պոլիէթիոլոգիկ բնույթի մասին: Հավանաբար այստեղ որոշակի դեր է խաղում ճառագայթային գործոնը, որը փոխկապակցված է այլ ոչնադիագիոն անբարենպաստ գործոնների հետ:

Այս անձանց մոտ առաջատար պաթոլոգիա են հանդիսանում նյարդային, սրտանոթային համակարգերի, շնչառական և ստամոքսաղիքային օրգանների հիվանդությունները: Ընդհանուր մահացության կառուցվածքում իր ներդրումն ունեն նույն պաթոլոգիաները:

Բազմամյա հսկողության արդյունքները ցույց տվեցին, որ ՉԱԷԿ-ի վթարից 30 տարի անց լիկվիդատորների մոտ զարգացան պաթոլոգիկ փոփոխություններ՝ ճառագայթային և ոչճառագայթային բազմաթիվ ռիսկային գործոնների մասնակցության շնորհիվ:

ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած անձանց բուժման և ռեաբիլիտացիայի նպատակով օգտագործվել են տարբեր կենսախթանիչ դեղամիջոցներ, այդ թվում հակաօքսիդանտներ /Տանական՝ Ֆրանսիա; հակաօքսիդանտային բիոֆակտոր՝ Ճապոնիա: Լոշտակ՝ Հայաստան և այլն/: Արդյունքում ստացվել է, որ ուսումնասիրվող կենսախթանիչ դեղամիջոցները դրական ազդեցություն են թողնում հիվանդությունների ընթացքի վրա և կարող են օգտագործվել ճառագայթային վնասվածքներով անձանց ռեաբիլիտացիայի և բուժման ժամանակ:

The control over the state of health of liquidators of Chernobyl accident – inhabitants of Armenia

**N.M. Hovhannisyan, A.G. Karapetyan, K.V. Asryan,
M.I. Mirijanyan, M.G. Shahmuradyan**

The results of long-term observations over liquidators of the Chernobyl accident and the results of our clinical and laboratory studies have shown that the disease incidence in the mentioned cohort is polyetiologic in character. Apparently, a definite role belongs to the radiation factor that interacts with other unfavourable factors of non-radiation nature. The leading pathology in liquidators of the Chernobyl accident involves diseases of nervous and cardiovascular systems, respiratory and gastrointestinal tracts. These pathologies have made the greatest contribution to the structure of total mortality.

The results of long-term observations showed that in 30 years after the Chernobyl accident pathological changes caused by numerous risk factors of radiation and non-radiation nature developed in the mentioned liquidators group.

For treatment and rehabilitation of individuals, who had taken an immediate participation in liquidation of Chernobyl NPP accident aftermaths, there were used various biostimulating preparations, including antioxidant drugs (Tanakan, France; antioxidant biofactor – AOB, Japan; Loshtak, Armenia, etc.).

It is shown that the studied biostimulating drugs render positive influence on the course of diseases and can be used for treatment and rehabilitation of individuals with radiation injuries.

Литература

1. *Амирджанова В.Н. с соавт.* Научно-практическая ревматология, 2008, 1, с.36-48.
2. *Александров С.Н.* Проблемы радиационной геронтологии. М., 1978.
3. *Алхутова Н.А. с соавт.* Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2007, т.52, 5, с. 26-34.
4. *Белозерова Л.М.* Успехи геронтологии, 2003, вып. 3, т. 4, с.108-112.
5. *Бримкулов Н.Н., Абдуллина А.А.* Исследование качества жизни у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Вестник КРСУ, 2002, 1, с. 51–54.
6. *Бурлакова Е.Б.* Круглый стол "Актуальные вопросы радиационной медицины". Мед.радиология, 1996, 6, с.72.
7. *Войтенко В.П. с соавт.* В сб.: Геронтология и гериатрия. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение, Киев, 1984, с.133-137.
8. *Волошин П.В., Крыженко Т.В., Здесенко И.В.* Клинические и клинко-физиологические особенности цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию. Мат.Всесоюз.науч.конф. "Изменение нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации". М., 1990, с.86-90.
9. *Гуськова А.К., Шакирова И.Н.* Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее облучение. Журн. невропатологии и психиатрии. 1989, т.89, 2, с.138-142.
10. *Гуськова А.К.* Радиация и мозг человека. В мат.межд.конф. "Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после катастрофы в Чернобыле". Киев, 1995, с.22-23.
11. *Гуськова А.К.* Уроки Чернобыля: медицинские последствия и задачи на будущее. Ж."Врач", 1999, 6, с.35-37.
12. *Иванов В.К., Цыб А.Ф.* Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков. М., 2002.
13. *Красильников И.А. с соав.* Цит. по Никифорову А.М., 2002.
14. *Ливанов М.Н.* Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. М., 1962.
15. *Логановский К.Н.* Психопатологические особенности синдрома вегетативной дисфункции у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в малых дозах. Врачебное дело, 1991, 6, с.68-72.
16. *Логановский К.Н., Нягу А.И.* Характеристика психиатрических расстройств у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы в свете МКБ-10. Социальная и клиническая психиатрия, 1995, 5(2), с.15-23.
17. *Морозов А.М.* Биологические аспекты пограничных нервно-психических расстройств у лиц с отдаленными последствиями радиационного воздействия. Радиобиол.съезд: Тез.докл. Пущино, 1993, т.2.
18. *Никифоров А.М.* Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. СПб., 2002.
19. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. под ред. Ю.Л. Шевченко, М., 2007.
20. *Теплякова О.В.* Исследование качества жизни ликвидаторов аварии на ЧАЭС в отдаленном периоде. Медицинская психология, 2007, т. 8, с. 161-168.
21. *Ярмоненко С.П.* Мед. радиология и радиационная безопасность, 2000, 3, с.12.
22. *Brazier J., Harper R., Jones N.* The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. Brit. Med. J., 1992, vol. 305, p.160-164.
23. *Burlakova E.B.* Medical, biologic and genetic consequences of Chernobyl accident. Med. Radiologia, 1996, vol. 23, p. 72-77. (Rus).
24. 'Chernobyl ten years after'. IAEA Assessment Report, OECD, Paris, 1995.

25. Gus'kova A.K. Radiation and health: reflexions of the doctor-expert. *Vrach*, 1999, 6, p. 35-37. (Rus).
26. Gus'kova A.K. Reaction of nervous system to damaging ionising radiation. *Zh. Nevropatologii i Psikiatrii*, 1989, vol. 89(2), p. 138-142. (Rus).
27. *Ivanov V.K. and Tsyib A.F.* Medical Radiological Consequences of the Chernobyl Accident for the Population of Russia: Assessment of Radiation Risks, Moscow, 2002. (Rus).
28. *Sushkevich G.N. and Tsyib A.F.* International consequences of the Chernobyl accident. IFECA IHO Scientific Report, Geneva, 1995.

УДК 612.821

Նարդոսի եթերայուղի ազդեցությունը ուսանողների սրտանոթային համակարգի ցուցանիշների վրա ուսումնական գործընթացի պայմաններում

Է.Ս. Գևորգյան, Ն.Ն. Քսաջիկյան, Ս.Մ. Մինասյան,
Կ.Վ. Բաղդասարյան

*Երևանի պետական համալսարան, կենսաբանության ֆակուլտետի
մարդու և կենդանիների ֆիզիոլոգիայի ամբիոն
0025, ք. Երևան, Ալեք Մանուկյան, 1*

Բանալի բառեր. հարմարողականություն, հոտաբուժություն, նարդոսի
յուղ, սրտի ռիթմի սպեկտրալային ցուցանիշներ

Վերջին տարիների ընթացքում սովորողների, հատկապես ուսանողների շրջանում, դիտվում է տարատեսակ հոգեմարմնական հիվանդությունների զգալի աճ: Սովորողների հոգեֆիզիոլոգիական վիճակի վրա ազդում են ինչպես սուբյեկտիվ, այնպես էլ օբյեկտիվ գործոնները՝ առողջական վիճակը, տարիքը, սեռը, աշխատունակությունը, պատասխանատվությունը, հարմարվողականությունը, օրվա ռեժիմը, բարձր ուսումնական ծանրաբեռնվածությունը, ուսումնական գործընթացի մեջ նոր տեղեկատվական տեխնոլոգիաների ներդրումը և այլն: Ուսանողների համար լուրջ փորձություն է հանդիսանում նաև տեղեկատվական գերբեռնվածությունը, որը հաճախ հանգեցնում է ժամանակի պակասի և որպես հետևանք՝ զարգացող հոգնածությամբ պայմանավորված աշխատունակության անկման: Բազմաթիվ գրական տվյալների համաձայն՝ ուսանողների աշխատունակությունը ենթարկվում է դինամիկ փոփոխությունների ինչպես ուսումնական օրվա, շաբաթվա, ամսվա ընթացքում, այնպես էլ ստուգաթյուների և քննությունների հանձնման ժամանակ [3,6,8]: Շաբաթական ուսումնական գործընթացում մտավոր աշխատունակությունը բնութագրվում է օրգանիզմի գործառական համակարգերի ներգրավմամբ՝ ուսումնական օրվա և շաբաթվա սկզբում, և համապատասխանաբար հոգնածության զարգացմամբ՝ վերջում [5]: Ամբողջ ուսումնական օրվա և շաբաթվա ընթացքում ուսանողների աշխատունակության բարձրացման նպատակով կարող են օգտագործվել օրգանիզմի գործառական հնարավորու-

թյունների բարձրացմանն ուղղված տարբեր՝ ոչ դեղորայքային միջոցներ, ինչը նաև կնպաստի ուսումնական գործընթացի մեջ վերջիններիս ներգրավմանը: Դրանց շարքում ուրույն տեղ են զբաղեցնում երաժշտա-, բուսա-, հոտաբուծության մեթոդները, մերսումը, ֆիզիկական կուլտուրան և սպորտը և այլն: Գիտական գրականության մեջ լայնորեն քննարկվում է բուսական ծագման հոտավետ նյութերի կիրառման դերը մարդկանց հանգստի և աշխատանքի գործընթացներում, վերջիններիս տրամադրության, աշխատանքի արդյունավետության բարձրացման մեջ [7]: Հոտավետ նյութերի կարգավորիչ ազդեցությունը կապվում է օրգանիզմի հարմարողական և գործառական հնարավորությունների մոբիլիզացման հետ: Հոտաբուծության միջոցով տազնապայմանության մակարդակի իջեցմանն ուղղված գիտական հետազոտությունների վերլուծությունը ապացուցել է տվյալ մեթոդի արդյունավետությունը և նրա օգտագործման ժամանակ օրգանիզմի վրա կողմնակի ազդեցությունների բացակայությունը [9]: Այլ ուսումնասիրությունների տվյալները ցույց են տվել նաև հոտաբուծության կիրառման արդյունավետությունը սթրեսի հոգեհուզական հետևանքների շտկման գործընթացում [8]:

Սրտի ռիթմի վարիացիոն վերլուծությունը հնարավորություն է տալիս գնահատել ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ հանգույցների լարվածության և ակտիվության մակարդակները, նրանց փոխազդեցությունը տարբեր գործառական վիճակներում:

Վերը նշվածով պայմանավորված, տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել կարդիոինտերվալագրերի վերլուծության եղանակով ուսումնասիրել ուսանողների սրտի ռիթմի կարգավորիչ մեխանիզմների ակտիվությունը բնորոշող ցուցանիշների փոփոխությունները՝ ուսումնական ծանրաբեռնվածության ընթացքում նարդոսի եթերայուղով արոմաշտկման պայմաններում: Նարդոսի եթերայուղի ընտրությունը պայմանավորված է եղել օրգանիզմի վրա նրա ազդեցության լայն ասպարեզով: Այն պարունակում է մեծ քանակությամբ դաբադեցնող նյութեր, որոնք են լինալոլը և նրա բարդ եթերային թթուները, եռտերպենային միացությունները և կումարինները:

Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտվել են ԵՊՀ-ի կենսաբանության և քիմիայի ֆակուլտետների 18-19 տարեկան 40 կամավոր ուսանողներ: Բոլոր հետազոտվողները եղել են հարաբերականորեն առողջ կամ գտնվել են ամբողջական ռեմիսիայի վիճակում, սակայն ունեցել են որոշ հոգեսոմատիկ բողոքներ՝ որոշակի տազնապայմանություն, անհանգստություն,

լարվածություն և այլն: Հետազոտությունն իրականացվել է երկու փուլով՝ նարդոսի եթերայուղի ներգործությունից առաջ և հետո: Արոմաշտկումը իրականացվել է 15 րոպեի ընթացքում սառը ինհալացիայի միջոցով: Օգտագործվել է նարդոսի մաքուր եթերայուղ (արտադրող՝ ՕՕՕ <<Բնական յուղեր>>, քաղաք Սոլնեչնոգորսկ, ТУ 9158-004-08628011-00): Ուսումնասիրությունները իրականացվել են երկուշաբթի օրերին, առավոտյան ժամը 10⁰⁰-12⁰⁰: Սրտանոթային համակարգի գործառական հնարավորությունների գնահատման համար իրականացվել է ԷՍԳ-ի գրանցում և վերլուծություն վարիացիոն պուլսաչափման եղանակով: Այդ նպատակով կիրառվել է ապարատաձրագրային համալիր, որն իր մեջ միավորում է “Bio-Arm 001” մոդելի շարժական էլեկտրասրտագրիչ և համակարգիչ՝ օժտված ԷՍԳ-ի ավտոմատ գրանցման և սրտի ռիթմի վարիացիոն պուլսաչափման վերլուծության ծրագրերով: Յուրաքանչյուր հետազոտական իրավիճակում ամեն հետազոտվողի համար վերլուծվել են ԷՍԳ-ի երեքական 5 րոպեանոց հատվածներ: Ուսումնասիրվել են **ստատիստիկ՝ pNN50** (միմյանցից ավելի քան 50 մվ-ով տարբերվող իրար հաջորդող R-R ինտերվալների տոկոսը); և **RMSSD** (արտացոլում է պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը և շնչառությամբ պայմանավորված սինուսային առիթմիան); **հիստոգրաֆիկ՝ Vk** (կարդիոինտերվալների հետազոտվող զանգվածի վարիացիայի գործակից); **Mo** (մոդա, կարդիոինտերվալների առավել հաճախ հանդիպող մեծությունը վայրկյաններով); **Amo** (մոդայի տատանասահման՝ մոդային հանդիպման հաճախությունը տոկոսով, որն արտացոլում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի ակտիվության մակարդակը); **Δx** (վարիացիոն թափ, կարդիոինտերվալների մաքսիմալ և մինիմալ նշանակությունների միջև տարբերությունը); **ինտեգրալային՝ L3** (լարվածության ցուցիչ); **ՎՀ3** (վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչ), **ԿԳԱՅ** (կարգավորող գործընթացների ադեկվատության ցուցիչ); **ՌՎ3** (ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչ) և **սպեկտրալ՝ HF** (մվ², %, բարձր հաճախության տիրույթում սպեկտրի հզորությունը (0,15-0,4 Հց), որը կապված է շնչառության ակտի հետ և արտացոլում է սրտի ռիթմի կարգավորման գործընթացում պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության մակարդակը); **LF** (մվ², %, ցածր հաճախության տիրույթում սպեկտրի հզորություն (0,04-0,15 Հց), կապված է զարկերակային ճնշման համակարգի հետ և գլխավորապես արտահայտում է սրտի ռիթմի կարգավորման սիմպաթիկ օղակի ակտիվության աստիճանը); **VLF** (մվ², %, շատ ցածր հաճախությունների տիրույթում սպեկտրի հզորությունը (0,003-0,04 Հց), ցույց է տալիս սրտանոթային համակարգի ենթակեղևային կենտրոնի վրա բարձրագույն վեգետատիվ կենտրոնների ազդեցությունը); **TP**(մվ²,

սպեկտրի ընդհանուր հզորություն, որը բնութագրում է սրտի ռիթմի տատանողականության աստիճանը): Պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվացումը հանգեցնում է TP-ի արժեքի մեծացմանը, իսկ սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ազդեցության դեպքում դիտվում է հակառակ արդյունք: **LF/HF** (վեգետատիվ փոխհարաբերության՝ սիմպաթո-պարասիմպաթիկ հավասարակշռության ցուցիչ, պայմանականորեն բնութագրում է սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ ազդեցությունների տոկոսային ներդրումը սրտի ռիթմի ինքնավար կարգավորման մեխանիզմներում); **SD1**, **SD2** (ավտոռեգրեսիոն ամպլի չափերը); **ԿՀԱՑ** (կարգավորող համակարգերի ակտիվության ցուցիչ):

Հետազոտությունների արդյունքների մաթեմատիկա-վիճակագրական վերլուծությունը ներառում էր միջինի և նրա սխալների ($M \pm m$) հաշվումը: Ուսումնասիրված ցուցանիշների միջին թվաբանականի և իրավիճակային փոփոխությունների հավաստիության գնահատումը իրականացվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշը:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ նարդոսի եթերայուղով սառը ինհալյացիան ուսանողների սուբյեկտիվ զգացողությունների և գործառական վիճակի վրա ունի ներդաշնակեցնող ազդեցություն, որի վկայությունն է հանդիսանում փորձնական խմբի հետազոտվողների սրտի ռիթմի ուսումնասիրված ցուցանիշների դինամիկան: Մինչ հետազոտությունների սկիզբը պարզվել էր, որ հետազոտվողների մեծ մասին բնորոշ են հուզական լարվածության հատկանիշներ: Նարդոսի եթերայուղով 15 րոպե ազդեցությունից հետո, համաձայն անցկացված հարցմանը, ուսանողների մեծ մասի մոտ նկատվել էր հոգեհուզական լարվածության մակարդակի անկում, լավացել էր ինքնազգացողությունը, բարձրացել աշխատունակությունը: Սրտի ռիթմի տատանողականության դինամիկ բնութագրերի վերլուծությունը ցույց է տվել, որ կեսժամյա ուսումնական ծանրաբեռնվածությունից հետո (ներգրավման շրջան) ուսանողների մեծ մասի մոտ նկատվել է սրտի ռիթմի կարգավորիչ մեխանիզմների լարվածություն, ինչը դրսևորվել է վեգետատիվ կարգավորման գործընթացում հավասարակշռության փոփոխմամբ դեպի սիմպաթիկ ակտիվության գերակայություն, որի վկայությունն է L3-ի որոշակի բարձր մակարդակը (209.0 ± 24.02), AMo (77.14 ± 5.14) և սրտի ռիթմի ցածր հաճախականությամբ բաղադրյալների արտահայտվածությունը սպեկտրի ընդհանուր միջակայքում ($LF=62.0 \pm 3.59\%$): Սպեկտրալ ցուցանիշների դինամիկայի վերլուծությունը ցույց է տվել, որ նարդոսի եթերայուղի ազդե-

ցությունից հետո հետազոտվողների խմբում նկատվել է TP-ի՝ սրտի ռիթմի գումարային սպեկտրի հզորության հավաստի աճ 47.7%-ով, $p<0,01$: Սպեկտրի ընդհանուր կառուցվածքում նկատվել է ցածր- (LF) և շատ ցածր- (VLF) հաճախականության ալիքների սպեկտրի աննշան, բայց հավաստի աճ, ինչը ցույց է տալիս, որ տվյալ պարագայում սրտի ռիթմի կարգավորումը տեղի է ունենում այլ՝ վեգետատիվ կարգավորման պարասիմպաթիկ օղակի հաշվին, ինչն էլ ապահովում է վեգետատիվ հավասարակշռության տեղաշարժ նորմոտոնիայի ուղղությամբ: Սրա ապացույցն է հանդիսանում ընդհանուր կառուցվածքում HF բարձր հաճախությամբ բաղադրիչի սպեկտրի արտահայտված աճը 87.5%-ով, $p<0,05$ (Աղյուսակ): Կարելի է ենթադրել, որ HF բաղադրիչի հզորության գրանցված աճը պայմանավորված է թափառող նյարդի ազդեցության ուժեղացմամբ և ՎՆՀ-ում պարասիմպաթիկ բաժնի ակտիվացմամբ: Դիտվող տեղաշարժերով էր պայմանավորված նաև սիմպաթո-վագուսային հավասարակշռության շեղումը նորմոտոնիայի ուղղությամբ ($LF/HF=1.77\pm0.76$, իջեցում 27.2%-ով): Նարդոսի եթերալի ազդեցության դեպքում դիտվել է նաև ՄԿՀ-ի մակարդակի նվազում մինչև 77.77 ± 2.15 (5.5%, $p<0,01$) զարկ/րոպե, ինչը կարող է մեկնաբանվել որպես օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունների ընդլայնման ապացույց, քանի որ սրտի հարմարողական հնարավորությունները մեծ մասամբ կախված են կենտրոնական նյարդային համակարգի վեգետատիվ բաժիններում գրգռման և արգելակման գործընթացների բնույթից: Սրտի ռիթմի ուսումնասիրման ստատիստիկ մեթոդի կիրառմամբ դիտվել է նաև RMSSD և pNN50 ցուցիչների աճ նախնական մակարդակների համեմատ, համապատասխանաբար 11.3%-ով ($p<0,01$) և 43.9%-ով ($p<0,01$): Հոտաբուժությունից հետո RMSSD և pNN50 ցուցիչների աճը վկայում է սրտի ռիթմի կարգավորման մեխանիզմների օպտիմալացման և ինքնավար կոնտուրի պարասիմպաթիկ օղակի ներգրավման մասին: Բացահայտվել է նաև, որ նարդոսի յուղի արոմաշտկող ազդեցությունից հետո դիտվում է L3-ի, ԿԳԱՑ-ի, ՎՀՑ-ի, ՌՎՑ-ի ակտիվության և AMo-ի մակարդակների նվազում համապատասխանաբար 35.3%-ով ($p<0,001$), 24.2 ($p<0,001$), 39.2 ($p<0,001$), 15.9 ($p<0,001$), 24.1%-ով ($p<0,001$) ուսումնական գործընթացի մեջ ներգրավման ժամանակ դիտվող իրենց արժեքների համեմատ (Աղյուսակ): Գրական տվյալների համաձայն՝ վարիացիոն պուլսաչափման այլ ցուցանիշների հետ մեկտեղ L3-ի նշանակալի փոքրացումը վկայում է հետազոտվողների օրգանիզմի կարգավորիչ համակարգերի լարվածության մակարդակի անկման և վեգետատիվ կարգավորման պարասիմպաթիկ օղակի ակտիվության բարձրացման մասին [1]: Միաժամանակ դիտվել է ՊՆՀ-ի ակտիվությունը արտացոլող ցու-

ցիչների՝ Mo, Δx, Vk արժեքների բարձրացում համապատասխանաբար 4.0%-ով ($p<0,01$), 24.0 ($p<0,001$), 19.3%-ով ($p<0,01$): Վերջին տեղաշարժերը ուղեկցվել են ավտոռեգրեսիոն ամպի չափսերի մեծացմամբ, կարդիոինտերվալազրերի ցուցանիշներում դեպրեսիայի բարձրացման հաշվին՝ SD_1 , SD_2 –ն այդ ժամանակ մեծացել են համապատասխանաբար 13,9 և 13,4%-ով: Հոտավետ յուղերի շտկողական ազդեցությունը օրգանիզմի գործառական վիճակի վրա կարող է պայմանավորված լինել նրանով, որ հոտերի ընկալման և հոտառական ինֆորմացիայի մշակման մեջ մեծ դեր են կատարում գլխուղեղի ամենակարևոր հատվածները՝ ճակատային կեղևը, հիպոթալամուսը, նշահամալիրը և այլն, որտեղ տեղակայված են նաև օրգանիզմի բարձրագույն վեգետատիվ կենտրոնները:

Աղյուսակ

Ուսանողների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները նարդոսի եթերայուղի ազդեցությունից հետո

Ցուցանիշ	Նորմա	Նարդոսի ազդեցությունից հետո
ՄԿՀ (գ/ր)	82.31±2.55	77.77±2.15**
ԼՑ (պ.մ.)	209.0±24.02	135.2±11.90***
AMo(%)	77.14 ±5.14	58.54 ±3.02***
ΔX(վ.)	0.25 ±0.01	0.31 ±0.10***
Mo(վ.)	0.75 ±0.03	0.77 ±0.03*
R-R cp.(վ.)	0.75 ±0.02	0.78 ±0.02
RMSSD	36.77 ±6.71	40.92 ±7.66**
pNN ₅₀	12.48 ±1.91	17.96 ±3.27**
Vk	7.30 ±0.79	8.71 ±0.91**
IC	13.56±1.34	8.63±1.86
ԿԳԱՑ (պ.մ.)	104.5 ±7.01	79.31 ±3.90***
ՎՀՑ (պ.մ.)	318.2 ±34.29	196.6±18.87***
ՌՎՑ (պ.մ.)	4.85 ±0.45	±0.44***
ԿՀԱՑ (պ.մ.)	5.23 ±0.23	3.29 ±0.31***
Трианг.инд.	2.39 ±0.19	2.73 ±0.15***
TP(մվ ²)	1830±194.9	2685 ±274.5**
VLF %	13.30 ±2.82	11.13 ±1.63**
VLF(մվ ²)	243.39±18.32	298.84±21.16**
LF %	62.01 ±3.59	56.6 ±2.28
LF(մվ ²)	1124.60±40.36	1514.71±46.18*
HF %	25.41 ±3.65	32.48 ±3.19
HF(մվ ²)	465.0±34.22	872.09±38.46*
LF/HF4.08	2.43 ±1.05	1.77 ±0.77**
SD ₁	40.38 ±7.37	46.0 ±8.76
SD ₂	75.69 ±5.96	85.86 ±6.90

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

Վ. Ն. Նիկոլանսկու տվյալների համաձայն [4]՝ հոտավետ միջոցներով հոտառական սենսոր համակարգի գրգռումը կարող է ուղեկցվել ԿՆՀ-ի միդիատորային կատեխոլամին-, սերոտոնին-, էնդորֆիներգիկ օղակների ակտիվության փոփոխմամբ: Վերջինիս հետ կապված հնարավոր է հոտերի ազդեցության անմիջական քիմիական մեխանիզմը: Հոտավետ նյութերի մոլեկուլները ներծծվում են քթի լորձաթաղանթի մազանոթների, իսկ այնտեղից ընդհանուր արյան մեջ: Բավականին շատ հրապարակումներում ցույց է տրվել, որ եթերայուղերի օգտագործումը նվազեցնում է սթրեսի ինչպես հոգեբանական, այնպես էլ հորմոնալ դրսևորումները [10]: Նաև բացահայտվել է, որ նարդոսի հոտը կանխում է հանրահաշվական խնդիրների լուծման ժամանակ ուսանողների թքի մեջ սթրեսի քիմիական բաղադրիչների մակարդակի բարձրացումը:

Ս. Ն. Բիտկոն, Վ. Գ. Բիտկոն ուսումնասիրել են նարդոսի յուղի երկարատև ներագդման արդյունքները բասկետբոլիստների ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը հարմարման վրա [2]: Ցույց է տրվել, որ նարդոսի յուղի երկարատև ինհալյացիոն կուրսից հետո բարելավվում է մարզիկների հարմարումը պարապմունքային և մրցույթային ծանրաբեռնվածությանը, բարձրանում է խաղային գործունեության ճշգրտությունն ու շարժունակությունը, դիտվում է սրտանոթային համակարգի կարգավորիչ մեխանիզմների հարմարում [2]:

Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքում պարզվել է, որ նարդոսի եթերայուղի կանխարգելիչ կիրառումը նպաստում է ուսանողների օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունների բարձրացմանը, կարգավորիչ մեխանիզմների օպտիմալացմանը, հոգեհուզական ծանրաբեռնվածությունների հանդեպ դիմադրողականության բարձրացմանը: Նարդոսի եթերայուղի ազդեցության պայմաններում օրգանիզմի հարմարումը ուսումնական ծանրաբեռնվածությանը իրականանում է սրտանոթային համակարգի առավել տնտեսող պարասիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվացման եղանակով:

Поступила 26.01.16

Влияние эфирного масла лаванды на показатели сердечно-сосудистой системы студентов в условиях учебного процесса

Э.С. Геворкян, Н.Н. Ксаджикян, С.М. Минасян, К.В. Багдасарян

Целью данной работы явилось исследование активности показателей регуляторных механизмов сердечного ритма студентов по анализу кардиоинтервалограммы в течение учебной нагрузки и в условиях арома-

терапии эфирным маслом лаванды. Применение эфирного масла лаванды помогает увеличению адаптивных возможностей организма студентов, оптимизирует регуляторные и укрепляет защитные механизмы при психоэмоциональной нагрузке.

Effect of lavender essential oil on the cardiovascular system indices of students in conditions of the educational process

E.S. Gevorkyan, N.N. Ksadjikyán, S.M. Minasyan, K.V. Bagdasaryan

The aim of this work was to study the activity indices of the regulatory mechanisms of the cardiac rhythm by analysis of cardiointervalograms of students in conditions of academic load and aromatherapy with lavender oil. It was found out that the use of lavender essential oil helps to increase the adaptive capacity of the students' organism, optimizes and strengthens the regulatory defense mechanisms at the psycho-emotional stress.

Գրականություն

1. *Бирюкова Е.А., Чуян Е.Н.* Вариабельность сердечного ритма у испытуемых с разным типом вегетативной регуляции под влиянием управляемого дыхания с индивидуально подобранной частотой. Ученые записки Таврического национального ун-та им. В.И. Вернадского, 2010, т.23(62), 4, с.34-44.
2. *Битко С.Н., Окинчак В.Г.* Влияние пролонгированного воздействия эфирного масла лаванды на показатели игровой деятельности и адаптацию к физической нагрузке у баскетболистов. Вестник Черкасского университета, 2002, вып.39, с.9-14.
3. *Кашина Ю.В.* Регуляторно-адаптивный статус у студентов в начале и в конце учебного года. Ж.Фундаментальные исследования, 2011, 7,с.76-78.
4. *Николаевский В.В.* Ароматерапия. М., 2000.
5. *Осадчая Е.А.* Особенности адаптации студентов к учебному процессу в зависимости от психофизиологического статуса. Автореф.дис...канд.биол.наук. Орел, 2004.
6. *Самаров В.В., Гулин А.В., Засядько К.И.* Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы организма учащихся из стран юго-восточной Азии и Африки в процессе адаптации к процессу обучения в вузе. Вестник ТГУ, 2012, т.17, вып.4, с.1303-1305.
7. *Шутова С.В.* Немедикаментозная оптимизация функций мозга у студентов при адаптации к условиям обучения в вузе. Тамбов, 2012.
8. *Butje A., Repede E., Shattell M.M.* Healing scents: an overview of clinical aromatherapy for emotional distress. J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv., 2008, vol. 46 (10), p. 46-52.
9. *Lee M.S., Choi J., Posadzki P., Ernst E.* Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. Maturitas, 2012, vol. 71 (3), p. 257-260.
10. *Takeda H., Tsujita J., Kaya M., Takemura M., Oku Y.* Differences between the physiologic and psychologic effects of aromatherapy body treatment. J. Altern. Complement. Med., 2008, vol. 4 (6), p. 655-661.

УДК 614(479.25)

Ժամանակակից հանրային առողջապահության հիմնական հասկացությունների մասին

Հ.Յ.Ասլանյան

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

Բանալի բառեր. առողջություն, առողջապահություն, հանրային առողջապահություն, հիմնական գործառույթներ, հասկացություններ, սահմանումներ, տերմիններ, տերմինաբանական բառարան

Անցյալ դարի 90-ականների շեմին Արևելյան Եվրոպայի երկրներում սկիզբ առած չափազանց դինամիկ քաղաքական և սոցիալ-տնտեսական զարգացումները լուրջ մարտահրավեր նետեցին տարածաշրջանի առողջապահական համակարգերին: Ինչպես մյուս երկրների, այնպես էլ Հայաստանի Հանրապետության (ՀՀ) անկախության առաջին տարիներն ուղեկցվեցին տնտեսական անկմամբ: Առողջապահության ոլորտին հատկացվող ռեսուրսները զգալիորեն նվազեցին, հանգեցնելով հիմնական առողջապահական ծառայությունների վատթարացման: Տուժեց նաև հանրային առողջապահության ոլորտը՝ երկրներում գրանցվեց որոշ վարակիչ հիվանդությունների վերադարձի ալիք: Ավելին, ծագեցին նոր հիմնախնդիրներ, պայմանավորված ՄԻԱՎ/ՁԻԱՀ-ի աճող համաճարակով և դեղակայուն տուբերկուլոզի առաջացմամբ: Մահացության և հաշմանդամության բարձր մակարդակների համար պատասխանատու ոչ վարակիչ հիվանդությունները (ՈՎՀ) միայն վերջերս սկսեցին ընկալվել որպես հանրային առողջապահության կարևորագույն հիմնախնդիր [3, 29, 38]:

Տնտեսության վերականգնմանը զուգահեռ, պայմաններ ձևավորվեցին նաև առողջապահության համակարգի բարեփոխումների համար: Միջազգային կազմակերպությունների և երկկողմ դոնորների աջակցությամբ, ՀՀ առողջապահության նախարարությունը զգալի առաջընթաց արձանագրեց առողջության առաջնային պահպանման ցանցի ամրապնդման, երեխաների վակցինացման ծրագրերի ներդրման և վարակիչ հիվանդությունների արդյունավետ կանխարգել-

ման, ինչպես նաև համակարգի օպտիմալացման և հաստատությունների արդիականացման բնագավառներում: Մակայն, նույնքան պատշաճ ուշադրության չարժանացան հանրային առողջապահության ժամանակակից մոտեցումները, հատկապես, միջոլորտային գործողությունների և առողջության ամրապնդման որոշիչ դերակատարությունը, աշխատանքի և շրջակա միջավայրի հիգիենայի բնագավառները, առողջության սոցիալական որոշիչները [3, 27]: Հանրային առողջապահության քաղաքականության և պրակտիկայի գիտական հիմնավորման համար անհրաժեշտ հետազոտությունների ոլորտը շարունակեց անկում ապրել:

Հետխորհրդային երկրներում, նախորդ ժամանակաշրջանից ժառանգած սանիտարա-համաճարակաբանական համակարգի բարեփոխումներն ընթացան երեք տարբեր ուղղություններով: Որոշ երկրներ (Հայաստան, Բելառուս, Ռուսաստանի Դաշնություն և Ուկրաինա) հիմնականում պահպանեցին դրա խորհրդային մոդելը, որն, ըստ համեմատական վերլուծությունների, առանձնանում է հիերարխիկ կառուցվածքով և որի գործունեությունը հիմնականում կենտրոնանում է վարակիչ հիվանդությունների դեմ պայքարի և սանիտարական նորմերի ու կանոնակարգերի կիրարկման վրա: Ղազախստանում, Դրոգստանում, Տաջիկստանում և Ուզբեկստանում ստեղծվեցին հանրային առողջապահության լրացուցիչ կառույցներ: Մյուս երկրները (մասնավորապես, Վրաստանը և Մոլդովան) նախընտրեցին հրաժարվել նշված մոդելից և ձևավորել հանրային առողջապահության նոր ենթակառուցվածքներ [23, 27, 31, 32]: Ընդհանուր առմամբ, տարածաշրջանում առկա է հանրային առողջապահության կարողությունների և ծառայությունների բավականին խայտաբղետ պատկեր և դեռևս չի ձևավորվել հանրային առողջապահության հասկացության, ծառայությունների և դրանց գործառույթների միասնական ըմբռնում (առանձին երկրներում «ընդդիմանում են» հենց *հանրային առողջապահություն* հասկացությանը, քանի որ տերմինը դժվար է թարգմանել ազգային լեզուներով՝ խնդիր, որը ծառացել է նաև Արևմուտքի որոշ երկրների, օրինակ, Գերմանիայի առջև): Հնացած պարադիգմի պահպանումը, միջոլորտային գործակցության անկատարությունը, ֆինանսների սղությունը, հանրային առողջապահության բնագավառում ուսուցման և գիտական հետազոտությունների սահմանափակ հնարավորությունները նվազեցնում են բնակչության շրջանում իրականացվող միջամտությունների արդյունավետությունը [5, 37, 38]:

Հայաստանում ոլորտը կանոնակարգվում է դեռևս 1992 թվականին ընդունված և մինչև օրս գործող «ՀՀ բնակչության սանիտարա-համաճարակային անվտանգության ապահովման մասին» օրենքով

(Հ.Ն-0732-Ի), որի շրջանակներում ստեղծված կառույցը՝ ՀՀ պետական հիգիենիկ և հակահամաճարակային ծառայությունը (ՊՀՀԾ) հետագայում (2002թ.) վերակազմավորվեց, դառնալով Պետական հիգիենիկ և հակահամաճարակային տեսչություն (ՊՀՀՏ): Վերջինիս գործառնությունները էական փոփոխություններ չկրեցին. տեսչության պարտականությունների շրջանակին ավելացվեց ոչ վարակիչ հիվանդությունների կանխարգելման խնդիրը, սակայն կառույցի աշխատանքում շարունակեց գերակշռել վարակիչ հիվանդությունների վերահսկումը [29]: 2013 թվականին մեկնարկած ավելի արմատական բարեփոխումները միտված են նախկինից ժառանգած «սան-էպիդ» ծառայությունը դարձնել ավելի ընդգրկուն հանրային առողջապահության ծառայություն, որն ի վիճակի կլինի հաղթահարել արդի հանրային առողջապահության հիմնախնդիրները: Նորաստեղծ կառույցներից մեկը՝ Առողջապահության պետական տեսչությունը (ԱՊՏ) հանդիսանում է առողջապահության համակարգի շրջանակներում վերահսկման (կիրարկման) կոնկրետ գործառնություն իրականացնող մարմին, իսկ մյուսը՝ Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոնը (ՀՎԿԱԿ), որպես հանրային առողջապահության գլխավոր կառույց, կրում է հանրային առողջապահության ռազմավարությունների մշակման և իրականացման պատասխանատվությունը: «Հանրային առողջապահության մասին» ՀՀ նոր օրենքի նախագծի մշակումը կավարտվի 2016 թվականի տարեվերջին: Ակնկալվում է, որ նոր օրենքի հիմնադրույթները համահունչ կլինեն ԱՀԿ «Եվրոպայում հանրային առողջապահության բնագավառի օրենսդրության զարգացման շրջանակային հիմունքներին» [5]: Ընդհանուր առմամբ, հանրային առողջապահության ոլորտի բարեփոխումների արդյունավետությունը, ինչպես այլուր, այնպես էլ Հայաստանում, կախված է այն բանից, թե որքանով են ընկալվում ժամանակակից հանրային առողջապահության գիտականորեն հիմնավորված ռազմավարությունները, գործառնություններն ու կառավարման մեխանիզմները, դրանց հիմքում ընկած հայեցակարգերը, հասկացությունները և տերմինները:

2010 թվականին, ԱՀԿ Եվրոպական տարածաշրջանային կոմիտեն (ԵՏԿ) հանձնարարեց Տարածաշրջանային գրասենյակին (ԵՏԳ) ձեռնամուխ լինել տարածաշրջանի հանրային առողջապահության ծառայությունների ամրապնդմանը: Աշխատանքի ռազմավարական կոնտեքստը և հիմունքներն ապահովելու նպատակով, ԱՀԿ ԵՏԳ-ն, Դուրհամի (Անգլիա) համալսարանի հետ համատեղ, գրականության ուսումնասիրության և լայն խորհրդակցությունների հիման վրա մշակեց և 2011 թվականին հրապարակեց «Եվրոպայում հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների ամրապնդման

հայեցակարգը» [25]՝ մի հիմնարար ակնարկ-զեկույց, որը ներկայացնում է հանրային առողջապահության հասկացությունների սահմանումները և հանրային առողջապահության ծառայությունների, առողջապահական համակարգերի և ավելի լայն պետական քաղաքականության փոխհարաբերությունները: Փաստաթղթի հավելվածում ներկայացված հանրային առողջապահության հիմնական գործառույթների (ՀԱՀԳ) նախագիծը հավանության արժանացավ, ընդունվեց որպես հիմք տարածաշրջանում հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների գնահատման համար: Փաստաթղթում հանրային առողջապահությունը բնորոշվում է որպես ամբողջ հասարակության գործառույթ, նկարագրվում են հանրային առողջապահության ծառայությունների բնույթը, արժեհամակարգը, առաքելությունը և գործառույթը [25]: Ջեկույցը վերլուծում է 1920 թվականից ի վեր «հանրային առողջապահություն» հասկացության համար ԱՀԿ Կենտրոնակայանի և տարածաշրջանային գրասենյակների, Եվրահանձնաժողովի, Համաշխարհային բանկի, հանրային առողջապահության ինստիտուտների, ասոցիացիաների և մասնագետների կողմից տրված ավելի քան 20 սահմանումները (նախապատվությունը տալով սրբ Դոնալդ Աչետոնի խմբագրած սահմանմանը, բերված ստորև՝ բառարանում):

2012 թվականի սեպտեմբերին կայացած ԱՀԿ-ԵՏԿ 62-րդ նստաշրջանում, ԱՀԿ Եվրոպական տարածաշրջանի 53 անդամ երկրներն ընդունեցին Եվրոպայում առողջության և բարեկեցության բարելավմանն ուղղված նոր ընդհանուր քաղաքականության՝ «Առողջություն 2020. Եվրոպական քաղաքականության հիմունքների և ռազմավարության» փաստաթուղթը [17] և, միաժամանակ, հաստատեցին «Հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների ամրապնդման գործողությունների Եվրոպական պլանը (ԳԵՊ)» [11]: Հանդիսանալով Առողջություն 2020-ի հիմնասյուներից մեկը, ԳԵՊ-ն արտացոլում է Առողջություն 2020-ում ամրագրված արժեքներն ու սկզբունքները, ներկայացնում է 10 ՀԱՀԳ-երի վերանայված ցանկը և յուրաքանչյուր ՀԱՀԳ-ում ներառված ծառայությունները: ԳԵՊ-ը պետք է ծառայի որպես հիմք՝ հանրային առողջապահության բնագավառի բարեփոխմանն ու կատարելագործմանն ուղղված քաղաքականության մշակման, ռազմավարությունների և գործողությունների իրականացման, մշտադիտարկման և գնահատման համար [11]: Փաստաթղթերում ներկայացված հայեցակարգերի, հասկացությունների և հիմնական տերմինների միասնական ըմբռնման ու մեկնաբանման նպատակով, ԱՀԿ ԵՏԳ-ն կազմել և հրապարակել է համապատասխան անգլերեն տերմինաբանական բառարաններ [17, 22]:

ՀՀ առողջապահության համակարգի և, հատկապես, հանրային

առողջապահության ծառայությունների ոլորտի բարեփոխումների ներկայիս փուլը նպատակ ունի, ի թիվս այլոց, համադրել և ներդաշնակեցնել ոլորտում մշակվող քաղաքականությունն ու ռազմավարությունները ԱՀԿ «Առողջություն 2020. Եվրոպական քաղաքականության հիմունքների և ռազմավարության» փաստաթղթի և «Հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների ամրապնդման գործողությունների Եվրոպական պլանի» հետ: Հետևաբար, նշված փաստաթղթերում կիրառվող տերմիններն ու հասկացությունները հայերենում նույնպես պետք է ունենան միասնական ըմբռնում: ԱՀԿ փաստաթղթերի և այլ աղբյուրների հիման վրա կազմված տերմինների սահմանումները ներակայացվում են ստորև:

Անգլերեն-հայերեն տերմինաբանական բառարան

(Առողջություն 2020. Եվրոպական քաղաքականության հիմունքների և ռազմավարության» փաստաթղթի և «Հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների ամրապնդման գործողությունների Եվրոպական պլանի» համար)

Burden of disease/ Հիվանդությունների բեռ

Խզում/բաց (որա չափը) բնակչության ընթացիկ առողջական վիճակի և մի այնպիսի իդեալական իրավիճակի միջև, որի պարագայում յուրաքանչյուր ոք ապրում է /կապեր/ մինչև իր խոր ծերության տարիքը, զերծ մնալով հիվանդություններից և հաշմանդամությունից: Սույն տերմինը բնութագրում է առողջության հետ կապված խնդրի թողած ազդեցությունը /հետևանքը/, ելնելով ֆինանսական ծախսերից, մահացության, հիվանդացության կամ այլ ցուցանիշներից: Քանակապես գնահատվում է հիվանդության պատճառով կյանքից կորցրած տարիների թվով [2]:

Civil society / Քաղաքացիական հասարակություն

Պետական կառավարման մարմնի (ապարատի) մաս չկազմող անհատ մարդիկ և կազմակերպություններ, ներառյալ, բայց ոչ միայն, համայնքային (հանրային) կազմակերպությունները և ոչ պաշտոնական խմբերը, ոչ կառավարական կազմակերպությունները, կամավոր գործակալությունները, ինքնուրույն փոքրածավալ ծառայություններ տրամադրողները, մասնավոր հատվածը, լրատվական կազմակերպությունները և մասնագիտական կառույցներ [30].

Community health / Համայնքային առողջապահություն (Համայնքի առողջության պահպանման համակարգ)

Գիտության, հմտությունների և համոզմունքների համակցություն, որն ուղղված է կոլեկտիվ կամ հասարակական գործողությունների

միջոցով բոլոր մարդկանց առողջության պահպանմանն ու բարելավմանը: Սույն գործընթացում ներգրավված ծրագրերը, ծառայություններն ու հաստատությունները առանձնահատուկ նշանակություն են տալիս հիվանդությունների կանխարգելմանը և, ամբողջությամբ վերցրած, բնակչության կարիքներին: Տեխնոլոգիաների և սոցիալական արժեքների փոփոխման հետ զուգընթաց, փոխվում են նաև համայնքային առողջության պահպանմանն ուղղված միջոցառումները, բայց նպատակները մնում են նույնը [2]:

Disability-adjusted life year (DALY) / Կյանքի տարիներ, հաշվի առնելով ոչ լիարժեք առողջությունը

Վաղաժամ մահվան կամ հաշմանդամության պատճառով կյանքից կորցրած /պակասած/ առողջ տարիների թիվը [35]: Հանդիսանում է հիվանդությունների բեռի ինտեգրալ ցուցանիշ, որի հաշվարկման ժամանակ հաշվի են առնում վաղաժամ մահվան հետևանքով կյանքի կորցրած տարիների թիվը, ինչպես նաև առողջության և օրգանիզմի ֆունկցիաների այս կամ այն սահմանափակման առկայությամբ ապրած տարիները [34]:

Empowerment / Իրավունքների և հնարավորությունների (լիազորությունների) ընդլայնում

Դասական իմաստով, սույն տերմինը սահմանվում է որպես «գործընթաց, որը նպաստում և հնարավորություն է ընձեռում մարդկանց ձեռք բերել հմտություններ, գիտելիքներ և համոզվածություն, որոնք անհրաժեշտ են պատասխանատու որոշումների (ողջամիտ ընտրության) կայացման և իրականացման համար. այն օգնում է ստեղծել ինքնակառավարման շրջանակներ» [30]:

Իրավունքների և հնարավորությունների ընդլայնման տերմինին տրվում են բավականին լայն իմաստներ, սահմանումներ և մեկնաբանություններ: Ընդհանուր առմամբ, խոսքը գնում է անձնական և կոլեկտիվ հանգամանքների վերաբերյալ որոշումներ կայացնելու կարողության մասին: Առողջություն 2020-ի համատեքստում, **իրավունքների և հնարավորությունների ընդլայնումը** գործընթաց է, որը թույլ է տալիս մարդկանց առավելագույն վերահսկողություն ունենալ այն որոշումների և գործողությունների նկատմամբ, որոնք ազդում են իրենց առողջության վրա: Սեփական հնարավորությունները (լիազորությունները) գործնականում լիարժեքորեն և արդյունավետորեն օգտագործելու համար մարդիկ և համայնքները պետք է զարգացնեն որոշակի հմտություններ, օգտվեն հասանելի ինֆորմացիայից և ռեսուրսներից, ունենան ձայնի իրավունք և ներգործելու հնարավորություն այն գործոնների նկատմամբ, որոնք ազդում են իրենց առողջության և բարեկեցության վրա [17, 18]:

Essential public health operations / Հանրային առողջապահության հիմնական գործառույթներ

Գործունեության կարևորագույն տեսակներ, որոնք պետք է իրականացվեն հասարակության շրջանում, նպատակ ունենալով առավելագույն մակարդակի հասցնել բնակչության առողջության և բարեկեցության մակարդակները, ինչպես նաև ապահովել սոցիալական արդարության սկզբունքի լիակատար պահպանում առողջությանը վերաբերվող խնդիրներում: ԱՀԿ Եվրոպական տարածաշրջանում դրանք են՝ (i) բնակչության առողջական վիճակի և բարեկեցության էպիդեմիոլոգիայի և գնահատում, (ii) առողջության համար վտանգավոր գործոնների և առողջապահության բնագավառում արտակարգ իրավիճակների մշտադիտարկում և դրանց հանդեպ արձագանքման ապահովում, (iii) առողջության պաշտպանություն, ներառելով շրջակա և աշխատանքային միջավայրերի, սննդամթերքի և այլ գործոնների անվտանգության ապահովումը, (iv) առողջության ամրապնդում, ներառելով սոցիալական որոշիչների վրա ազդեցության և առողջության պահպանման հարցերում անհավասարության կրճատման գործողությունները, (v) հիվանդությունների կանխարգելում, ներառելով առողջության խանգարման վաղ հայտնաբերումը, (vi) առողջության և բարեկեցության բարելավմանն ուղղված ռազմավարական ղեկավարման ապահովում, (vii) բանիմաց աշխատուժով հանրային առողջապահության ոլորտի ապահովում, (viii) կազմակերպական կառույցների և ֆինանսավորման ապահովում, (ix) առողջության բարելավմանն ուղղված քարոզչություն, հաղորդակցություն և սոցիալական մոբիլիզացիա, (x) աջակցություն հանրային առողջապահության բնագավառում քաղաքականության և պրակտիկայի գիտական հիմնավորմանն ուղղված հետազոտությունների զարգացմանը [11]:

Gender equity in health / Գենդերային արդարություն (անաչառություն) առողջությանն առնչվող հարցերում

Գենդերային արդարությունն ինքնին սահմանվում է որպես «Կանանց և տղամարդկանց միջև բարիքների, իրավագործությունների և պարտականությունների արդարացի և անաչառ բաշխման ապահովում»: Հասկացությունը հաշվի է առնում այն հանգամանքը, որ կանանց և տղամարդկանց կարիքներն ու ներուժը միատեսակ չեն և որ այդ տարբերությունները պետք է բացահայտվեն և ուշադրության արժանանան, նպատակ ունենալով շտկել սեռով պայմանավորված անհամաչափություններն ու անհավասար վերաբերմունքը [24]:

Առողջություն 2020-ի համատեքստում, **գենդերային արդարություն առողջությանն առնչվող հարցերում** հասկացությունը սահմանվում է

որպես կանանց և տղամարդկանց միջև բարիքների, իրավագործությունների, ռեսուրսների և պատասխանատվության ոլորտների բաշխման գործում իրավահավասարության ապահովում, որը նրանց հնարավորություն է տալիս նվաճել իրենց առողջության ողջ ներուժը: Այս հայեցակարգը հաշվի է առնում, որ կանայք և տղամարդիկ ունեն տարբեր կարիքներ և հնարավորություններ, որոնք ազդում են նրանց առողջական վիճակի, նրանց համար ծառայությունների հասանելիության, ինչպես նաև առողջապահության կադրային ռեսուրսներում նրանց ներգրավվածության վրա: Այդ տարբերությունները պետք է բացահայտվեն և հաշվի առնվեն, նպատակ ունենալով շտկել սեռով պայմանավորված անհամաչափություններն ու անհավասար վերաբերմունքը [12, 24]:

Governance / Ղեկավարում, Ռազմավարական ղեկավարում, Ռազմավարական կառավարում

Կազմակերպության գործերի կառավարման շրջանակներում՝ քաղաքական, տնտեսական և վարչական լիազորությունների իրականացում՝ բոլոր մակարդակներում. վերջիններս ներառում են բարդ մեխանիզմներ, գործընթացներ, փոխհարաբերություններ և հաստատություններ, որոնց միջոցով քաղաքացիներն ու նրանց խմբերն արտահայտում են իրենց շահերն ու հետաքրքրությունները, իրականացնում են իրենց իրավունքներն ու պարտականությունները և հարթում են իրենց տարաձայնությունները [15]: Ռազմավարական ղեկավարումը վերաբերվում է ժամանակակից բարդ ու գլոբալիզացված աշխարհում պետական իշխանության մարմինների և հասարակության մյուս կազմակերպությունների փոխազդեցության մեխանիզմներին, նրանց և քաղաքացիների փոխհարաբերություններին և որոշումների կայացման գործընթացներին [16]:

Governance for health / Ռազմավարական ղեկավարում հոգուտ առողջության

Պետական կառավարման մարմինների (կառավարությունների) և այլ կառույցների գործողություններ, որոնց նպատակն է առաջնորդել համայնքների, առանձին կամ խումբ երկրների ջանքերը, ուղղված առողջության՝ որպես բարեկեցության անքակտելի բաղադրիչի նվաճմանը, կիրառելով ինչպես «համապետական», այնպես էլ «ողջ հանրության մասնակցության» մոտեցումները [14]: Հայերեն փաստաթղթերում «Ռազմավարական ղեկավարում հոգուտ առողջության» տերմինի համար կիրառվել է նաև նրա հետ փոխադարձաբար փոխարինելի «Առողջության բարելավմանն ուղղված ռազմավարական ղեկավարում» բառակապակցությունը:

Health / Առողջություն

Առողջությունը հանդիսանում է լիարժեք ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական բարեկեցության վիճակ և ոչ թե սոսկ հիվանդության կամ հաշմանդամության բացակայություն [8]:

Health asset / Առողջության ռեսուրս

Լայն իմաստով, **առողջության ռեսուրս** հասկացությունը սահմանվում է որպես ցանկացած գործոն (կամ ռեսուրս, միջոց), որը բարձրացնում է մարդկանց, համայնքների և բնակչության հնարավորությունները պաշտպանելու, ամրապնդելու և պահպանելու իրենց առողջությունը և բարեկեցությունը: Այդպիսի ռեսուրսները գործում են անհատական, խմբային, համայնքային և բնակչության մակարդակներում որպես բուֆերային գործոններ, պաշտպանելով մարդկանց սթրեսներից, ինչպես նաև որպես նպաստավոր գործոններ՝ առողջության պահպանման ու ամրապնդման հնարավորությունները առավելագույն մակարդակի հասցնելու համար [17]:

Health determinant / Առողջության որոշիչ (դետերմինանտ)

Գործոն, որն ազդում է անհատական և համայնքային /հանրության/ առողջության վրա և որի ազդեցությամբ պայմանավորված են առողջության մակարդակի տարբերությունները կամ անհավասարությունները [39]: Տերմինը վերաբերում է մարդու կամ բնակչության առողջության վիճակը պայմանավորող զանազան անհատական, սոցիալական, տնտեսական և էկոլոգիական գործոններին [6]:

Health equity (and equity in health) / Սոցիալական արդարություն առողջությանն առնչվող հարցերում (Անաչառություն կամ հավասարություն առողջությանն առնչվող հարցերում)

Սոցիալական արդարությունը (equity) բնորոշվում է որպես մարդկանց խմբերի միջև կանխելի /խուսափելի/, անարդար կամ շտկելի տարբերությունների բացակայություն, անկախ այն բանից, զատվում են արդյոք այդ խմբերը սոցիալական, տնտեսական, ժողովրդագրական կամ աշխարհագրական հատկանիշներով, թե ոչ: Առողջությանն առնչվող հարցերում «սոցիալական արդարությունը/հավասարությունը» ենթադրում է, որ իդեալապես, բոլորը պետք է ունենան հավասար հնարավորություն՝ նվաճելու /իրացնելու/ իրենց առողջության ողջ ներուժը և, ավելի գործնական իմաստով, որ ոչ ոք չպետք է զուրկ լինի այդ ներուժը նվաճելու հնարավորությունից (այլ կերպ՝ չպետք է գտնվի պակաս նպաստավոր պայմաններում, քան մյուսները) [6, 19]:

Health for All / Առողջություն բոլորի համար

Ռազմավարական նպատակ, որը կայանում է նրանում, որպեսզի աշխարհում բոլոր մարդիկ նվաճեն առողջության այնպիսի մակարդակ, որը թույլ կտա նրանց վարել սոցիալապես և տնտեսապես ար-

դյունավետ կյանք [13]: Health governance/ Առողջապահության ռազմավարական ղեկավարում Առողջապահության /առողջության պահպանման/ համակարգերի և դրանց ամրապնդման գործընթացի ռազմավարական ղեկավարում և կառավարում [14]: Health in All Policies (HiAP) / Առողջության հիմնահարցերը բոլոր ռազմավարություններում Սույն տերմինը կարող է նաև տրվել ավելի ընդարձակ/ճշգրիտ բառակապակցությունների օգնությամբ «Հաշվի առնել առողջության հիմնահարցերը բոլոր ռազմավարություններում» կամ «Հաշվի առնել առողջության հիմնահարցերը քաղաքականության բոլոր ուղղություններում»: Առողջության հիմնահարցերը բոլոր ռազմավարություններում հասկացության համար գոյություն ունեն բազմաթիվ սահմանումներ: Ըստ էության, դրանք հանգում են այն գաղափարին, որ առողջության հիմնահարցերը պետք է հստակորեն ներառվեն յուրաքանչյուր ոլորտում իրականացվող քաղաքականության մեջ: Առողջություն 2020-ի համատեքստում, «Առողջության հիմնահարցերը բոլոր ռազմավարություններում» սկզբունքը նպատակ ունի առողջության և բարեկեցության բարելավմանն ուղղված ռազմավարական ղեկավարումը դարձնել առաջնահերթ խնդիր ոչ միայն առողջապահության, այլ նաև մյուս ոլորտների համար: Այն գործում է երկու ուղղությամբ, ապահովելով, որ բոլոր ոլորտները գիտակցեն իրենց դերը առողջության պահպանման հարցում և միաժամանակ ընկալեն, թե ինչպես է առողջությունն ազդում այլ ոլորտների վրա: Հետևաբար, առողջապահության համակարգը կարող է ակտիվորեն աջակցել պետական կառավարման մյուս հատվածներին՝ իրենց սեփական ոլորտներում քաղաքականության մշակման և առաջադրված նպատակների նվաճման գործում: Առողջության և բարեկեցության ամրապնդման նպատակով, կառավարությունները պետք է ձեռնարկեն կանոնակարգված գործընթացներ, որոնք արժևորում են միջոցառումներին մակարդակում հիմնախնդիրների լուծման սկզբունքը և նպաստում են իրավագործությունների բաշխման անհամաչափությունների վերացմանը: Սույնը նախատեսում է ապահովել առաջնորդություն, մանդատ, խթաններ, բյուջետային պարտավորություններ և կայուն մեխանիզմներ, որոնք օգնում են պետական մարմիններին համալիր լուծումների շուրջ աշխատել համատեղ [1]: Հասկացությունը հակիրճ սահմանվում է, որպես <u>քաղաքականու-</u>

թյուն կամ բարեփոխումների ռազմավարություն, որի նպատակն է ձևավորել բարենպաստ միջավայր՝ առողջության բարելավմանն ուղղված գործընթացների նախաձեռնումը հնարավոր կամ դյուրին դարձնելու համար, հստակորեն ներառելով առողջության և սոցալական արդարության հետ կապված մտահոգությունները (հիմնախնդիրները) այնպիսի ոլորտների ռազմավարություններում, ինչպիսիք են գյուղատնտեսության, կրթության, բնապահպանության, ֆինանսների, բնակարանաշինության և տրանսպորտի ոլորտները [22]:

Health inequality/ Անհավասարություն առողջության մակարդակի առումով

Տերմինը նշում է մարդկանց կամ նրանց խմբերի միջև առողջական վիճակի տարբերությունը, օգտագործելով այնպիսի ցուցանիշներ, ինչպիսիք են, օրինակ, կյանքի սպասվող տևողությունը, մահացությունը, հիվանդացությունը: Առողջության մակարդակների անհավասարությունները իրենցից ներկայացնում են քաղաքացիների և բնակչության խմբերի առողջության դինամիկ ցուցանիշների տարբերությունները, տատանումները և անհամաչափությունները: Որոշ տարբերություններ կապված են կենսաբանական կամ այլ անխուսափելի գործոնների, օրինակ, տարիքի հետ. մյուս տարբերությունները, ընդհակառակը, խուսափելի են [6, 20]:

Health inequity / Անհավասարություն (կամ անարդարություն) առողջությանն առնչվող հարցերում, Առողջությանն առնչվող անհավասարություն

«Առողջությանն առնչվող անհավասարությունը» վերաբերում է առողջության մակարդակի (ցուցանիշների) առումով առկա այն տարբերությանը կամ անհավասարությանը, որը համարվում է խուսափելի (կանխելի), անարդար (անարդարացի) կամ ծագում է սոցիալական արդարության սկզբունքի այս կամ այն խախտման հետևանքով: Առողջական վիճակի սոցիալապես անարդար տարբերություններ կարող են տեղ գտնել ինչպես մարդկանց խմբերի միջև և/կամ առանձին վերցրած երկրների սահմաններում, այնպես էլ տարբեր երկրների միջև: **Առողջությանն առնչվող անհավասարությունները** կամ անարդարությունները ծագում են հասարակությունների (հանրային խմբերի) միջև ռեսուրսների ու լիազորությունների (իրավասությունների) բաշխման տարբերություններից: Անարդարությունները, դրանք առողջության մակարդակների այն տարբերություններն են, որոնք ծագում են ոչ թե պատահաբար և ոչ թե մարդու գիտակցված որոշման արդյունքում, այլ պայմանավորված են սոցիալական, տնտեսական և էկոլոգիական փոփոխականների տարբերություններով (ապրելու և աշխատելու պայմաններ, կրթու-

թյուն, մասնագիտական գործունեություն, եկամուտներ, որակյալ բուժօգնության, հիվանդությունների կանխարգելման և առողջության ամրապնդման ծառայությունների հասանելիություն), որոնք հիմնականում դուրս են անհատական վերահսկողությունից և կարող են շտկվել միայն համապատասխան պետական քաղաքականության իրականացման շնորհիվ:

Անգլերեն մասնագիտական գրականության մեջ **health inequalities** (հայերենում՝ անհավասարություն առողջության մակարդակի առումով) և **health inequities** (հայերենում՝ առողջությանն առնչվող անհավասարություն կամ անարդարություն) տերմինները հաճախ կիրառվում են որպես հոմանիշներ, մինչդեռ այլ լեզուներում այդպիսի տարբերություններ նկարագրելու համար գոյություն ունի միայն մեկ տերմին: Այդպիսով, **health inequalities** տերմինը կիրառվում է, նպատակ ունենալով նշել առողջական վիճակի այն տարբերությունները, որոնք համարվում են կանխելի և անարդար և որոնք գտնվում են պետական կառավարման մարմինների, շահագրգիռ կողմերի և հանրության գործողությունների ուժեղ ազդեցության տակ, և կարող են շտկվել համապատասխան պետական քաղաքականության իրականացման միջոցով: Ուստի, «Առողջության առումով անհավասարություն» և «Առողջությանն առնչվող անհավասարություն» եզրույթները սովորաբար կիրառվում են հենց անարդար և խուսափելի տարբերությունները հատկանշելու համար [6, 20]:

Health literacy / Բժշկա-սանիտարական (բժշկական, առողջապահական) գրագիտություն

Ճանաչողական և սոցիալական հմտությունների ամբողջություն, որը հատկանշում է մարդու շարժառիթներն ու հնարավորությունը (ունակությունը) գտնելու, հասկանալու և օգտագործելու առողջության պահպանման և ամրապնդման համար անհրաժեշտ ինֆորմացիան [18]:

Health promotion / Առողջության ամրապնդում

Գործընթաց, որը հնարավորություն է տալիս մարդկանց ընդլայնել առողջության և դրա որոշիչների վերահսկումը և, այդպիսով, բարելավել սեփական առողջությունը [18]:

Health system / Առողջապահության համակարգ, Առողջության պահպանման համակարգ

Պետական և մասնավոր կազմակերպությունների /կառույցների/, հաստատությունների և ռեսուրսների ամբողջություն, որոնք կոչված և լիազորված են բարելավել, պահպանել կամ վերականգնել մարդկանց առողջությունը: **Առողջապահական** համակարգերը ներառում

են ինչպես անհատական, այնպես էլ հանրային ծառայությունների տրամադրումը, ինչպես նաև ձեռնարկում են գործողություններ այլ ոլորտների քաղաքականության և գործունեության վրա ներգործելու ուղղությամբ, նպատակ ունենալով ազդել առողջության սոցիալական, էկոլոգիական և տնտեսական որոշիչների վրա: Անգլերենում **Health system**-ից գատ կիրառվում է **Health care system/ Առողջապահության համակարգ** տերմինը, որը սահմանվում է որպես կառավարության խոշոր համակարգ, որը հանրության զգալի հատվածներին ապահովում է համապատասխան առողջապահական ծառայություններով, դրանց անմիջական/ուղղակի տրամադրման միջոցով [25]: Հայերենում և ռուսերենում, վերոհիշյալ երկու անգլերեն տերմիններին համարժեք կիրառվում է «**Առողջապահության համակարգ**» տերմինը, որն մեկտեղում է հասկացության բոլոր ասպեկտները: (Պայմանական տարանջատումը, օրինակ, «առողջապահական» և «առողջապահության» բառերի միջոցով, կարող է ունենալ գործնական նշանակություն):

Intersectoral action / Միջոլորտային (միջճյուղային) գործողություններ

Սույն տերմինը վերաբերվում է առողջապահության ոլորտի բոլոր այն ջանքերին, որոնք ուղղված են այլ սոցիալական ոլորտների (բնագավառների) հետ համագործակցության զարգացմանը, նպատակ ունենալով բարելավել բնակչության առողջության ցուցանիշները [21]:

Հայերեն տեքստերում, ելնելով կոնկրետ նախադասության կառուցվածքից, «**ցուցանիշ**» բառի փոխարեն կարող է կիրառվել «**արդյունք**» բառը (համարժեք՝ անգլերեն **outcome** բառին): Օրինակ, տարբեր ոլորտների համագործակցությունը առողջության պահպանման և ամրապնդման հարցերում հնարավորություն է տալիս ձեռք բերել ավելի լավ **արդյունքներ**:

Life-course approach / “Կյանքի բոլոր փուլերի ընդգրկման” մոտեցում (սկզբունք)

Սույն մոտեցումը ենթադրում է, որ մարդու և հանրության /համայնքի/ առողջության ցուցանիշները մարդկանց ողջ կյանքի ընթացքում կախված են բազմաթիվ պաշտպանիչ և ռիսկի գործոնների փոխազդեցությունից: «Կյանքի բոլոր փուլերի ընդգրկման» մոտեցումը ավելի ամբողջական պատկերացում է տալիս առողջության և նրա որոշիչների մասին և կենտրոնանում է բոլոր այն միջամտությունների վրա, որոնք պետք է իրականացվեն մարդու կյանքի այս կամ այն տարիքային փուլում [17]:

Policy avenue / Քաղաքականության մայրուղի

Ղեկավար մարմնի գործունեության /գործողությունների/ ուղղություն, որն արտացոլում է լուծում պահանջող խնդիրների հստակ ըմբռնումը և դրանց լուծման համար անհրաժեշտ մոտեցումներն ու ռազմավարությունները [33]:

Primary health care/ Առողջության առաջնային պահպանում

Բժշկա-սանիտարական ապահովման (բուժ-կանխարգելիչ օգնության) շատ կարևոր մաս, որը խարսխվում է պրակտիկ, գիտականորեն հիմնավորված և սոցիալապես ընդունելի մեթոդների վրա և հասանելի է այնպիսի ծախսերի սահմաններում, ինչպիսիք կարող են իրենց թույլ տալ համայնքները/հանրությունը և երկիրն, ընդհանուր առմամբ [9]:

Public health / Հանրային առողջապահություն , Հանրային առողջության պահպանում

Հասարակության կողմից ձեռնարկվող գործողությունների միջոցով հիվանդությունների կանխարգելման, կյանքի տևողության երկարացման և առողջության բարելավման գիտություն և պրակտիկա [25]:

Public health capacities/ Հանրային առողջապահության ներուժ

Հանրային առողջապահության հիմնական գործառույթների իրականացման համար անհրաժեշտ ռեսուրսներ/կարողություններ (նյութական, ֆինանսական, կադրային և այլն) [10]:

Public health services / Հանրային առողջապահության ծառայություններ

Հանրային առողջապահության հիմնական գործառույթների իրականացման հետ կապված ծառայություններ: Այս ծառայությունները կարող են տրամադրվել առողջապահության համակարգի շրջանակներում կամ այլ ոլորտներում (առողջապահության համակարգից դուրս), որոնց գործունեությունը որոշակի ազդեցություն է թողնում առողջության վրա [10]:

Public health workforce / Հանրային առողջապահության կադրային ռեսուրսներ

Բոլոր այն մարդիկ, ովքեր հիմնականում զբաղված են ողջ բնակչության կամ նրա կոնկրետ հատվածների (առանձին խմբերի) առողջության պահպանմանն ու ամրապնդմանն ուղղված գործունեությամբ (ի տարբերություն անհատ անձանց խնամքի հետ կապված գործունեության) [4]:

Resilience / Կայունություն (արտաքին ազդակների նկատմամբ), դիմացկունություն, ամրություն

Լուրջ մարտահրավերների (անբարենպաստ հանգամանքների), ինչպես օրինակ, տնտեսական ճգնաժամի, հոգեբանական սթրեսի,

վնասվածքների, ողբերգական իրադարձությունների, սպառնալիքների և սթրեսի այլ էական աղբյուրների նկատմամբ արդյունավետ հարմարվողության և անհատական ու կոլեկտիվ արձագանքման **դինամիկ գործընթաց**: Այն կարող է բնութագրվել որպես նմանատիպ հանգամանքներին դիմանալու, դրանց հաղթահարելու կամ թողած ազդեցությունից հետո վերականգնվելու **կարողություն** և որպես անհրաժեշտ ռեսուրսների ու նպաստավոր գործոնների բացահայտման գործընթաց: Առողջություն-2020 քաղաքականության մեջ առանձնահատուկ նշանակություն է տրվում դիմացկուն համայնքների ստեղծման կարևորությանը և մարդկանց ինքնօգույնության ներուժի ամրապնդմանը: «Դիմացկուն համայնքներ» տերմինը հաճախ նաև կիրառվում է աղետների ռիսկերի կրճատման (օրինակ, ջրհեղեղների) և համապատասխան ենթակառուցվածքների, համակարգերի և որոշումների կայացման գործընթացների կարևորության համատեքստում [7, 17, 22]:

Social capital / Սոցիալական կապիտալ

Սոցիալական կապիտալը ներկայացնում է հանրության շրջանում գոյություն ունեցող սոցիալական համախմբվածության աստիճանը: Խոսքը վերաբերվում է մարդկանց միջև ցանցերի ստեղծման, հասարակական նորմերի և վստահության մթնոլորտի ձևավորման գործընթացներին, որոնք նպաստում են համակարգման ապահովմանը և համագործակցության զարգացմանը՝ ի բարօրություն բոլորի [18]:

Social determinants of health/ Առողջության սոցիալական որոշիչներ

Առողջության սոցիալական որոշիչները դրանք այն պայմաններն են, որոնցում մարդիկ ծնվում, աճում, ապրում, աշխատում և ծերանում են, ներառյալ առողջապահության համակարգը: Այդ հանգամանքների ձևավորումը կախված է գլոբալ, ազգային և տեղական մակարդակներում դրամական միջոցների, իշխանական լիազորությունների և ռեսուրսների բաշխումից, որն իր հերթին պայմանավորված է որդեգրված քաղաքականությամբ: Հենց առողջության սոցիալական որոշիչներն են հիմնականում պատասխանատու առողջությանն առնչվող անհավասարությունների, այն է, առողջության վիճակի անարդարացի և խուսափելի տարբերությունների համար, որոնք նկատվում են երկրներում և երկրների միջև [6]:

Social gradient in health/ Առողջության սոցիալական գրադիենտ

Գրադիենտ (թեքվածք), որն արտացոլում է սոցիալ-տնտեսական կացության (վիճակի) բարելավմանը զուգընթաց առողջության ցուցանիշների աստիճանական բարելավումը: Որպես գրադիենտի հաշվարկման սանդղակ կիրառվում են այնպիսի ցուցանիշներ, ինչպիսիք են

մարդու եկամուտները, զբաղմունքը կամ կրթության մակարդակը: Նմանապես, առողջության սոցիալական գրադիենտը կարող է նկարագրվել որպես առողջության ցուցանիշների աստիճանական կամ գծային նվազում, որն առաջանում է սոցիալական վիճակի վատթարացմանը զուգընթաց [17, 22]:

Social network / Սոցիալական ցանց

Հասարակական փոխհարաբերություններ և միջանձնային կապեր, որոնք կարող են ապահովել մարդու առողջության բարելավմանն ուղղված սոցիալական աջակցության ստացում կամ հավաքագրում [18]:

Stakeholder / Շահագրգռո կողմ

Ֆիզիկական անձ (մարդ/անհատ), խումբ կամ կազմակերպություն, որը ներգրավված է որոշակի գործընթացում կամ ենթակա է դրա ազդեցությանը [22]:

Sustainability / կայունություն

Ժամանակի փորձությանը դիմանալու կարողություն, ամրություն/հարատևություն: Շրջակա միջավայրի և զարգացման հարցերին նվիրված գրականության մեջ «կայունություն» և «կայուն զարգացում» տերմինները հաճախ կիրառվում են որպես հոմանիշներ: «Կայուն զարգացում» հասկացության առավել հայտնի սահմանումը պատկանում է Շրջակա միջավայրի և զարգացման միջազգային հանձնաժողովին, համաձայն որի, այն սահմանվում է որպես զարգացում, որը «բավարարում է ներկա սերնդի կարիքները, առանց վտանգելու ապագա սերունդների հնարավորությունները՝ բավարարելու իրենց սեփական կարիքները»: «Կայունություն» տերմինն օգտագործվում է նաև առողջապահության էկոնոմիկայի բնագավառում, բնորոշելով առողջության բարեպատեհ ցուցանիշների պահպանման ներուժը՝ նախորոք համաձայնեցված ժամանակահատվածի համար, ռեսուրսների ընդունելի մակարդակի ապահովման պարագայում և կազմակերպական ու համայնքային հանգամանքների շրջանակներում: Առողջապահության և կայուն զարգացման քաղաքականության օրակարգերի միջև գոյություն ունի սիներգիա (դրական փոխազդեցություն) [28]:

Well-being/ Բարեկեցություն

Բարեկեցության հասկացությունը հանդիսանում է ԱՀԿ կողմից «Առողջության» համար տրված սահմանման անքաքտելի բաղադրիչը՝ «Առողջությունը լիարժեք ֆիզիկական, հոգեկան և սոցիալական բարեկեցության վիճակ է և ոչ թե սոսկ հիվանդության կամ հաշմանդամության բացակայություն»: Հասկացությունը գոյություն ունի երկու հարթության մեջ՝ սուբյեկտիվ և օբյեկտիվ: Այն ներառում

է անձի կենսափորձը և նրա կենսական հանգամանքների համեմատությունը գոյություն ունեցող սոցիալական նորմերի և արժեքների հետ: Սուբյեկտիվ բարեկեցությունը կարող է դրսևորվել բավարարվածության /կյանքից գոհ լինելու/ ընդհանուր զգացումով, արդյունավետ հոգեբանական գործառնությամբ, ինչպես նաև բարենպաստ հուզական վիճակով: Օբյեկտիվ բարեկեցության և կենսական հանգամանքների ցուցանիշները ներառում են առողջությունը, կրթության մակարդակը, զբաղվածությունը, սոցիալական հարաբերությունները, շրջակա միջավայրը (արհեստական և բնական), անձնական անվտանգությունը, մասնակցությունը հասարակական կյանքում և որոշումների ընդունման գործընթացում, բնակարանային պայմանները և ժամանցի/հանգստի հնարավորությունները [8, 26]:

Whole-of-government approach / Համապետական մոտեցում

«Համապետական մոտեցում» իրենից ներկայացնում է ղեկավարման/կառավարման (գործընթացի) **ուղղահայաց բաշխում**՝ պետական մարմինների տարբեր մակարդակների և կառավարման բնագավառների միջև, ինչպես նաև **հորիզոնական բաշխում**՝ ոլորտների միջև: Համապետական միջոցառումներն ունեն բազմամակարդակ բնույթ, ընդգրկելով տեղականից մինչև ընդհանուր կառավարման գործունեությունը և գործող անձանց /սուբյեկտներին/, ինչպես նաև հարաճուն կերպով ներգրավելով պետական կառավարման համակարգից դուրս գտնվող խմբերին: Համապետական մոտեցման օրինակ կարող է ծառայել «Առողջության հիմնահարցերը բոլոր ռազմավարություններում» մոտեցման կիրառումը, նպատակ ունենալով «Առողջության և բարեկեցության բարելավմանն ուղղված ռազմավարական ղեկավարումը» դարձնել առաջնահերթ խնդիր ոչ միայն առողջապահության, այլ նաև մյուս ոլորտների համար: Սկզբունքը միաժամանակ գործում է երկու ուղղությամբ, հաշվի առնելով այլ ոլորտների ազդեցությունը առողջության վրա և առողջության ազդեցությունը այլ ոլորտների վրա [14]:

Whole-of-society approach / Ողջ հանրության մասնակցության սկզբունք (մոտեցում)

Մոտեցում (սկզբունք), որի նպատակն է ընդլայնել համապետական մոտեցումը, հավելյալ ուշադրություն հատկացնելով մասնավոր հատվածի, քաղաքացիական հասարակության և քաղաքական գործիչների, մասնավորապես պառլամենտների պատգամավորների դերակատարությանը: Մասնավոր հատվածի, քաղաքացիական հասարակության, համայնքների և անհատ քաղաքացիների ընդգրկման շնորհիվ, այս մոտեցումը կարող է ամրապնդել համայնքների դիմացկու-

նությունը՝ իրենց առողջությանը, անվտանգությանը և բարեկեցությանը սպառնացող վտանգների հանդեպ: Ողջ հանրության մասնակցության սկզբունքը չի սահմանափակվում առանձին հաստատություններով և գերատեսչություններով՝ այն համախմբող ազդեցություն է թողնում տեղական և համընդհանուր մշակույթի և զանգվածային լրատվամիջոցների, գյուղական և քաղաքային համայնքների և քաղաքականության բոլոր ոլորտների, ինչպես օրինակ կրթության համակարգի, տրանսպորտային ոլորտի, շրջակա միջավայրի պահպանման և նույնիսկ քաղաքաշինության վրա [14]:

Եզրակացություն

Հանրային առողջապահության ժամանակակից հասկացությունների վերաբերյալ ԱՀԿ փաստաթղթերի, բառարանների և այլ հրապարակումների վերլուծության հիման վրա առաջարկվում է անգլերեն-հայերեն տերմինաբանական բառարան, որն ընդգրկում է ԱՀԿ «Առողջություն 2020. Եվրոպական քաղաքականության հիմունքների և ռազմավարության» փաստաթղթի և «Հանրային առողջապահության ներուժի և ծառայությունների ամրապնդման գործողությունների Եվրոպական պլանի» հիմքում ընկած առավել նշանակալի և, հնարավոր է, հայերենում մասամբ անծանոթ հասկացությունների սահմանումները: Բառարանը կրում է նկարագրական բնույթ՝ առանձին սահմանումներ ուղեկցվում են բացատրական ծանոթագրություններով: Անգլերեն-հայերեն տերմինաբանական բառարանի առկայությունը կարող է նպաստել ԱՀԿ փաստաթղթերում կիրառվող հասկացությունների և տերմինների միասնական ըմբռնմանն ու մեկնաբանմանը, թույլ կտա խուսափել անճշտություններից, հասկանալ ու հստակորեն արտացոլել միջազգայնորեն ընդունված ժամանակակից հայեցակարգերն ու հասկացություններն ազգային ծրագրերում, ապահովել որակյալ թարգմանություն և, ի վերջո, ձևավորել ստանդարտ տերմինաբանություն:

Поступила 28.07.16

Об основных понятиях современного общественного здравоохранения

Г.Ц. Асланян

На основании анализа документов, словарей ВОЗ и других публикаций, предлагается англо-армянский терминологический словарь основных понятий современного общественного здравоохранения, включающий

наиболее важные термины и определения, лежащие в основе новой Европейской политики «Здоровье-2020: Основы политики и стратегия» и «Европейского плана действий по укреплению потенциала и услуг общественного здравоохранения». Словарь может способствовать единому пониманию и интерпретации понятий и терминов, используемых в документах ВОЗ, позволит обеспечить качественный перевод документов, избежать неточностей в толковании международно признанных концепций, четко отразить их в национальных программах и, наконец, формулировать стандартную терминологию.

About basic concepts of modern public health

H.Ts. Aslanyan

Based on review of the WHO documents and glossaries and using some other relevant publications, an English-Armenian glossary of basic concepts of modern public health is compiled that includes most important terms and concepts underlying the new European policy “Health 2020: European Health Policy Framework and Strategy” and the “European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services”. The glossary is expected to promote a common understanding of terms and concepts used in the the WHO documents, ensure quality translation, avoid inaccuracies in interpretation of internationally accepted concepts, duly reflect them in national programmes and, eventually, formulate a standard terminology.

Գրականություն

1. Adelaide Statement on Health in All Policies. Geneva, World Health Organization, 2010. (http://www.who.int/social_determinants/hiap_statement_who_sa_final.pdf).
2. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Ageing and Health Technical Report, vol. 5, Geneva, WHO, 2004. (http://whqlibdoc.who.int/wkc/2004/WHO_WKC_Tech.Ser._04.2.pdf)
3. *Armenian H.K., Crape B., Grigoryan R.* Analysis of public health services in Armenia. 2009, Yerevan, American University of Armenia. [http://aau.am/chsr/UserFiles/File/PHA_Final%20English_2010\(2\).pdf](http://aau.am/chsr/UserFiles/File/PHA_Final%20English_2010(2).pdf)
4. *Beaglehole R., Dal Poz M.R.* Public health workforce: challenges and policy issues. Human Resources for Health, 2003, 1 (4). <https://human-resources-health.biomed-central.com/articles/10.1186/1478-4491-1-4>.
5. *Chichevalieva S.* Developing a Framework for Public Health Law in Europe. WHO, Copenhagen, 2011. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/151375/e95783.pdf?ua=1
6. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva, WHO, 2008 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563703_eng.pdf).
7. Community resilience and co-production. Getting to grips with the language. A briefing paper. Edinburgh, Scottish Community Development Centre, 2011.
8. Constitution of the World Health Organization. Geneva, 1946, Official Records of the WHO, no. 2, p. 100 (<http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/constitution-en.pdf>).

9. Declaration of Alma-Ata. Int. Conf. on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR. Geneva, WHO, 1978 (http://www.who.int/publications/almaata_declaration_en.pdf).
10. Developing a framework for action for strengthening public health capacities and services in Europe. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2011 (doc. EUR/RC61/Inf.Doc./1).
(http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/148266/RC61_einfdoc01.pdf).
11. European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services. Regional Committee for Europe, 62nd session (EUR/RC62/12 Rev.1), Malta, 2012.
(http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/171770/RC62wd12rev1-Eng.pdf?ua=1)
12. Gendermainstreaming for health managers: a practical approach. Geneva, WHO, 2011.
(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44516/1/9789241501071_eng.pdf)
13. Glossary of terms used in Health for All series No 1-8. Geneva, WHO, 1984.
(<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39565/1/9241800097.pdf>).
14. Governance for health in the 21st century: a study conducted for the WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, WHO/EURO (EUR/RC61/Inf.Doc./6), 2011.
(http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/148951/RC61_InfDoc6.pdf).
15. Governance for sustainable human development. A UNDP policy document. New York, United Nations Development Programme, 1997.
(<http://www.pogar.org/publications/other/undp/governance/undppolicydoc97-e.pdf>).
16. *Graham J., Amos B., Plumptre T.* Principles for good governance in the 21st century. Ottawa, Institute on Governance, 2003 (Policy Brief No.15).
(<http://unpan1.un.org/intradoc/groups/public/documents/UNPAN/UNPAN011842.pdf>)
17. Health 2020 policy framework and strategy. Regional Committee for Europe, 62nd session (EUR/RC62/8), Malta, 2012.
(http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/170093/RC62wd08-Eng.pdf?ua=1)
18. Health promotion glossary (WHO/HPR/HEP/98.1). Geneva, WHO, 1998.
(<http://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf?ua=1>).
19. Health systems topics – Equity [web site]. Geneva, World Health Organization, 2012.
(<http://www.who.int/healthsystems/topics/equity/en>) and Glossary: Health equity [web site]. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012
(<http://www.euro.who.int/observatory/Glossary/TopPage?phrase=Equity>).
20. *Kawachi I., Subramanian S. V., Almeida-Filho N.* A glossary for health inequalities. J. Epidemiol. Com. Health, 2002, vol. 56, 9. p. 647-652.
21. *Kickbusch I., Buckett K.* (eds.) Implementing health in all policies. Adelaide 2010. Adelaide, Department of Health, Government of South Australia, 2010.
(<http://www.who.int/sdhconference/resources/implementinghiapadel-sahealth-100622.pdf>).
22. *Krauss M.K. von.* Glossary for European Health Policy Framework and Strategy (Health 2020) and the European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012.
23. *Maier C.B., Martin-Moreno J.M.* Quo vadis SANEPID? A cross-country analysis of public health reforms in 10 post-Soviet states. Health Policy, 2011, vol.102, 1, p. 18–25.
24. Mainstreaming gender equity in health: the need to move forward (Madrid Statement). Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002.
(http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/76508/A75328.pdf)
25. *Marks L., Hunter D.J., Alderslade R.* Strengthening Public Health Capacity and Services in Europe. A Concept Paper. WHO Regional Office for Europe, 2011.
(www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/152683/e95877.pdf).
26. Measurement of and target-setting for well-being: an initiative by the WHO Regional Office for Europe. 2nd meeting (Paris, France, 25–26 June 2012). Copenhagen, WHO/EURO, 2013.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0009/181449/e96732.pdf?ua=1
27. *Rechel B., Ahmedov M., Akkazieva B. et al.* Lessons from two decades of health reform in Central Asia. Health Policy and Planning. 2012, vol. 27, 4, p. 281–287.

28. Report of the World Commission on Environment and Development. GA Resolution A/RES/42/187, 11 December 1987. New York, United Nations, 1987, (<http://www.un.org/documents/ga/res/42/ares42-187.htm/>); Health System Strengthening Glossary, WHO, 2011. (http://www.who.int/healthsystems/Glossary_January2011.pdf).
29. Richardson E. Armenia: Health system review. Health Systems in Transition, 2013, vol. 15, 4. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/234935/HiT-Armenia.pdf?ua=1).
30. Sanitation and hygiene promotion: Programming guidance. Geneva, WSSCC and WHO 2005. (http://www.who.int/water_sanitation_health/hygiene/sanhygpromo.pdf).
31. Self-assessment of public health services in the Republic of Uzbekistan. Copenhagen, WHO, Regional Office for Europe, 2011. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/148377/PHSS_report_MAH.pdf).
32. Sluzhby obshchestvennogo zdavookhraneniya Kyrgyzstana. Copenhagen, WHO, 2011. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/149634/PHS_assess_KGZ.pdf
33. The Copenhagen declaration on health policy. Copenhagen, WHO, Reg. Office for Europe, 1994. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/114936/E93948.pdf).
34. The European health report 2009: health and health systems. Copenhagen, WHO, 2009. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/82386/E93103.pdf).
35. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, WHO, 2008. (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)
36. The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2008. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/88613/E91438.pdf).
37. *Tragakes E., Brigis G., Karaskevica J. et al.* Latvia: Health system review. Health Systems in Transition. 2008, Vol. 10, 2. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/95124/E91375.pdf).
38. Trends in health systems in the former Soviet countries (eds. Rechel B., Richardson E. and McKee M.). Observatory Studies Series 35. WHO, Copenhagen, 2014.
39. Whole-of-society pandemic readiness: WHO guidelines for pandemic preparedness and response in the non-health sector. Geneva, WHO, 2009.

УДК [614.2+615.1](479.25)

Հայաստանի Հանրապետությունում դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության համակարգի ներդրման մեխանիզմների մշակումը

Մ.Կ. Շաքարյան, Հ.Վ. Թոփչյան, Ա.Ե.Սահակյան,
Լ.Ֆ.Ղազարյան

*Ակադեմիկոս Էմիլ Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոն
0051, Երևան, Կոմիտասի փ., 49/4*

Բանալի բառեր. պատշաճ արտադրական գործունեություն (ՊԱԳ), որակի ապահովում, որակի կառավարման համակարգ, պատշաճ բաշխման գործունեություն (ՊԲԳ), ՊԱԳ/ՊԲԳ համապատասխանության դիտարկումներ, ակտիվ դեղագործական բաղադրիչ (ԱԴԲ)

Դեղերի որակի ապահովումը առողջապահական համակարգի գլխավոր հիմնահարցերից է, քանի որ դրա հետ ուղղակիորեն կապված են նաև դեղի արդյունավետությունը և անվտանգությունը: Դեղի որակը երկրի դեղային քաղաքականության համաձայն հաստատված ցուցանիշներին դրա մշտական համապատասխանությունն է, որի ապահովման առանցքային բաղադրիչներից է պատշաճ արտադրական գործունեության (ՊԱԳ) կանոնները [18]: Դեղի՝ սերիայից սերիա որակի ապահովման համատեքստում ՊԱԳ-ը հանդիսանում է պետական դեղային քաղաքականության իրականացման հիմնարար միջոցը, իսկ տնտեսվարող սուբյեկտի համար արտադրությունը հաստատված սկզբունքների և կանոնների համաձայն կազմակերպելու ուղղորդիչ հնարավորություն: Այսպիսով, երկրում ՊԱԳ կանոնները, որոնք արտացոլում են գիտության ու տեխնիկայի վերջին նվաճումները և պատշաճորեն ներդաշնակեցված են միջազգային պահանջների հետ, հանդիսանում է միակ գործիքը դեղերի՝ սերիայից սերիա որակը երաշխավորելու և դեղերի արտահանումը խթանելու համար, քանի որ ցանկացած երկիր, որտեղ ներդրված են դեղերի կանոնակարգման տարրական սկզբունքները, ՊԱԳ համապատասխանությունը դեղի զրանցման նախապայմաններից է [5]:

Դեղերի արտադրության կանոնների տարրեր ներդրված են եղել դեռևս մ.թ. առաջին դարում, երբ արաբական երկրների իշխանությունները սահմանել են դեղերի պատրաստման նկատմամբ հսկողություն, իսկ մ.թ. XI-XII դարերում Եվրոպայի երկրներում օրենքի ուժով ռեգլամենտավորվում է դեղերի պատրաստման գործընթացը: 1540 թվականին Մեծ Բրիտանիայում ընդունվել է դեղերի, բժշկական նշանակության պարագաների և դեղատնային աշխատակիցների մասին օրենք, որի համաձայն բժիշկներին տրվում էր դեղատանը պատրաստվող դեղախառնուրդները ստուգելու լիազորություններ՝ դրանց անորակ, ժամկետանց և անպիտան լինելու հանգամանքը բացառելու նպատակով [11]: Այսպիսով, ակնհայտ է, որ դեղերի պատրաստման և արտադրության մեջ հաստատված բաղադրակազմերի և հրահանգների կիրառումը, ինչպես նաև որակի հսկման անկախությունը դեղերի որակի ապահովման կարևորագույն բաղադրիչներն են, որոնք և կազմում են ՊԱԳ սկզբունքների հիմնառանցքները:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության կողմից 1968 թվականին առաջին անգամ հրատարակվեց արտադրվող դեղերի որակի հսկման ամբողջական փաթեթը: Դրա համաձայն առանձին եվրոպական երկրներ հիմնեցին ՊԱԳ համապատասխանության համակարգեր, ինչպես տեղական արտադրողների, այնպես էլ օտարերկրյա հայտատուների գնահատման նպատակով: ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման փորձը ցույց տվեց, որ այդ գործընթացը ժամանակատար և ծախսատար է, անհարկի կրկնվում է տարբեր երկրների իրավասու մարմինների կողմից: Ուստի ռեսուրսների արդյունավետ կառավարման նպատակով 1971 թվականին երկրների կողմից նախագծվեց և արագորեն ստորագրվեց Դեղագործական տեսչությունների համագործակցության կոնվենցիան՝ հնարավորություն ստեղծելով դեղագործական տեսչական ստուգումները ներդաշնակեցնելու և վերաբեռնական մակարդակում տեսչական այցերի արդյունքները ճանաչելու համար: Կոնվենցիային միանալու բարդ ընթացակարգերը շրջանցելու նպատակով ստեղծվեց Դեղագործական տեսչությունների համագործակցության սխեման (ԴՏՀ/Մ՝ PIC/S), որին միանում են ոչ թե առանձին երկրներ, այլ երկրների դեղագործական տեսչություններ իրականացնող կազմակերպությունները:

Նորանկախ Հայաստանում շուրջ 20 տարի դեղերի արտադրությանը ներկայացվող առանձին պահանջներ հաստատված չեն եղել, իսկ արտադրողներին դրանց պարտադրման փորձերը՝ արտադրությունը ՊԱԳ կանոններին համապատասխանեցնելու միայն վերջնաժամկետներ սահմանելով, բազմիցս խափանվել են: Մի կողմից երկրի առողջապահական համակարգի առջև ծառացած դեղերի որակի

ապահովման հարցը, իսկ մյուս կողմից ՊԱԳ պայմանների ներդրման ու դրանց ապահովման հետ կապված միջոցների սուղ լինելը երկար տարիների ընթացքում դժվարացրել են Հայաստանում ՊԱԳ կանոնների ներդրման գործընթացը: Ինչպես հետխորհրդային մյուս երկրներում, այնպես էլ Հայաստանում, դեղերի որակի ապահովման և ՊԱԳ համակարգի ներդրման հիմնահարցը դեռևս մնում է արդիական [6]:

Սույն հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել Հայաստանի Հանրապետությունում դեղերի արտադրության կարգավորման իրավիճակը, վեր հանել հիմնախնդիրները և մշակել ՊԱԳ համակարգի ներդրման մեխանիզմները:

Նյութը և մեթոդները

Սույն հետազոտության համար ուսումնասիրության օբյեկտ են հանդիսացել դեղերի արտադրության կանոնակարգման առաջավոր փորձ ունեցող երկրների (Եվրոպական Միության անդամ երկրներ) ու միությունների իրավական ակտերն ու ուղեցույցները, Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱՀԿ) ու ԴՏՀ/Մ երաշխավորությունները [12, 16], ՊԱԳ համակարգի ներդրման արդյունքները, ԱՀԿ առաջատար մասնագետների հետ անցկացված զրույցների արդյունքները:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է միջազգային փորձը և ԱՀԿ և ԴՏՀ/Մ դեղերի արտադրության և բաշխման կարգավորման իրավիճակի գնահատման ինդիկատորների հիման վրա մեր կողմից մշակված հարցաշարի միջոցով հետազոտվել են Հայաստանի Հանրապետության դեղերի արտադրության ու բաշխման ոլորտի օրենսդրությունը և իրավիճակը՝ հաշվի առնելով նաև միջազգային կառույցներին, մասնավորապես ԱՀԿ դեղերի հավաստագրման համակարգին ու ԴՏՀ/Մ անդամակցության հարցերը:

Ուսումնասիրությունների ընթացքում կիրառվել են համակարգային, փաստաթղթային, փորձագիտական, պատմական և համեմատական վերլուծության մեթոդներ:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Հանրապետությունում ՊԱԳ համակարգի ներդրման պատմության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մինչև 2010 թվականը Հայաստանում ՊԱԳ համակարգի ներդրման ուղղությամբ փորձեր են արվել միայն ՊԱԳ համապատասխանության վերջնաժամկետներ ամ-

րագրելու ճանապարհով՝ առանց ներդրման համապատասխան ծրագրի մշակման և իրականացման (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

ՊԱԳ համակարգի ներդրման պատմությունը

Հ/Հ	Իրավական ակտը	Ընդունման տարեթիվը	ՊԱԳ ներդրման վերջնաժամկետը	Ներդրման ծրագիրը	ՊԱԳ համակարգի ներդրումը
1.	ՀՀ կառավ. N 616 որոշում	1998թ	1998թ	-	-
2.	ՀՀ կառավ. N 867 որոշում	2002թ	2005թ	-	-
3.	ՀՀ կառավ. N 747 որոշում	2007թ	2008թ	-	-
4.	ՀՀ կառավ. N 1603 որոշում	2010թ.	2013թ	+	+

Այսպես, ՀՀ կառավարության 1998 թվականի N 616 որոշմամբ առաջին անգամ Հայաստանում հաստատվեցին դեղերի արտադրության լիցենզավորման կանոնները և դեղերի արտադրությամբ զբաղվող ընկերությունների նկատմամբ սահմանվեց ՊԱԳ կանոններին համապատասխանության պահանջ [2]: Սակայն այդ ժամանակ Հայաստանում սահմանված չէին ոչ ՊԱԳ կանոնները, ոչ էլ դրանց համապատասխանության գնահատման ընթացակարգը և պահանջները չկատարելու դեպքում՝ հետևանքները: Դրանից հետո, ՀՀ կառավարության 2002 թվականի N867 որոշմամբ ընդունված դեղերի արտադրության լիցենզավորման կարգով սահմանվեց, որ դեղերի արտադրության լիցենզիա ստանալ ցանկացող ընկերությունները իրենց արտադրությունները պետք է կազմակերպեն ՊԱԳ պահանջներին համապատասխան, իսկ արդեն գործող ընկերությունները համապատասխանեցնեն ՊԱԳ պահանջներին՝ մինչև 2005 թվականի հունվարի 1-ը [1]: Նույն բնույթի թերություններ մնացին նաև այդ տարիներին: Վերոհիշյալ որոշման մեջ 2007 թվականին փոփոխություն կատարվեց և ՊԱԳ համապատասխանության վերջնաժամկետը գործող արտադ-

բությունների համար երկարաձգվեց մինչև 2008 թվականի հուլիսի 1-ը, սակայն կրկին չշտկվեցին թերությունները [3]:

Այսպիսով, անցած տարիների փորձը ցույց տվեց, որ ՊԱԳ համապատասխանության վերջնաժամկետներ ամրագրելը անարդյունավետ է հատկապես այնպիսի մի իրավիճակում, երբ երկրում սահմանված չեն ՊԱԳ կանոնները, ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման ընթացակարգը և, նույնիսկ, “դեղերի արտադրություն” հասկացության բնորոշումը: Պակաս կարևոր չէր նաև ճանապարհային քարտեզի բացակայությունը:

Առաջին անգամ Հայաստանում 2010 թվականին ՀՀ կառավարության 1603-Ն որոշման շրջանակներում հաստատվեցին ՊԱԳ պահանջները, իսկ ՊԱԳ համապատասխանության վերջնաժամկետ սահմանվեց 2013 թվականի հունվարի 1-ը [4]: ՊԱԳ համակարգի ներդրումը մասնակիորեն հաջողվեց, քանի որ առաջին անգամ միջազգային փորձի ուսումնասիրության արդյունքում մշակվեց և հաստատման ներկայացվեց ՊԱԳ համակարգի ներդրման համար անհրաժեշտ իրավական ակտերի և այլ միջոցառումների համալիր ծրագիր:

Հանրապետությունում դեղերի արտադրության օրենսդրական դաշտի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ներկայում դեղերի արտադրության կարգավորման համակարգում առկա են լուրջ բացթողումներ և թերություններ, մասնավորապես՝ դեղերի արտադրության կանոնակարգման համար անհրաժեշտ լիցենզավորման ու տեսչական հսկողության, կանոնակարգիչ լծակների, դեղերի արտադրության ստանդարտի, ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման համար անհրաժեշտ ռեսուրսների ու ընթացակարգերի, պատժամիջոցների կիրառման, ահազանգերի ստացման ու ձգնաժամերի կառավարման, դեղերի շուկայի պարբերական դիտարկման և ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագիտական բաժնի որակի կառավարման համակարգերի իրավական կարգավորումների բացակայությունը: Հայտնաբերված թերությունները դասակարգվել են կրիտիկական, խոշոր և այլ թերությունների [10] (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

Դեղերի արտադրության կանոնակարգման թերությունները

	Կրիտ.	Խոշոր	Այլ
Լիցենզավորման և հսկողության իրավական հիմքեր			
Դեղերի ներկրման լիցենզավորում	+	-	-
Մեծածախ իրացման լիցենզավորում	+	-	-
Որակի հսկման լիցենզավորում	+	-	-
ԱԴԲ արտադրության լիցենզավոր-	+	-	-

	բում			
	ԱԴԲ ներկրման լիցենզավորում	+	-	-
	ԱԴԲ մատակարարման լիցենզավորում	+	-	-
	Բալք արտադրանքի ներկրման լիցենզավորում	+	-	-
	Դեղատներում դեղերի պատրաստման լիցենզավորում	+	-	-
	Հիվանդանոցային դեղատների լիցենզավորում	+	-	-
	Ազատ մաքսային պահեստների ստուգում	+	-	-
Կանոնակարգիչ լծակներ				
	ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագետի նկատմամբ պահանջներ	-	+	-
	Կանոնակարգիչ պատժամիջոցներ	-	+	-
	Կազմակերպչագործառնական կառուցվածք	-	+	-
ՊԱԳ ստանդարտ				
	ՀՀ-ում ՊԱԳ պահանջների արդիականացում	+	-	-
	Գործընթացի վալիդացիայի գնահատում	+	-	-
ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման գործընթաց				
	ՊԱԳ համապատասխանության ընթացակարգ	+	-	-
	Հետդիտարկումային գործընթացներ	+	-	-
ՊԱԳ համապատասխանություններից շեղումներ				
	Որակի ստանդարտներին չհամապատասխանող դեպքերի կառավարում	+	-	-
Որակի կառավարման համակարգ				
	ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագիտական բաժնի որակի կառավարման համակարգ	+	-	-

Հայտնաբերված թերությունները մեր կողմից խմբավորվել են, գնահատվել և տրվել է դրանց վերացման առաջարկություններ կարճաժամկետ ու երկարաժամկետ ծրագրերի տեսքով: Երկարաժամկետ ծրագրի մեջ են ընդգրկվել այն բացթողումները, որոնց վերացման դրույթները ենթադրում են համապատասխան օրենքներում լրացումներ և փոփոխություններ: Դրանք կրիտիկական թերությունների մի մասն են՝

- 1) դեղերի, դեղանյութերի ու բալք արտադրանքի ներմուծման լիցենզավորումը,
- 2) ակտիվ դեղագործական բաղադրիչի (ԱԴԲ)՝ դեղանյութի արտադրության լիցենզավորումը,
- 3) դեղատնեքում (ներառյալ հիվանդանոցային) դեղերի պատրաստման լիցենզավորումը,
- 4) դեղերի որակի հսկման առանձնացված գործունեության (որպես արտադրական գործունեություն) լիցենզավորումը,
- 5) տեսչական ստուգումների իրականացումը ազատ մաքսային պահեստներում:

Նշված կարգավորումները բացակայում են գործող օրենսդրության մեջ:

Դեղերի, դեղանյութերի ու բալքի ներկրումը միջազգային կանոնակարգման դաշտում լիցենզավորվում է ՊԱԳ ընդհանուր սկզբունքներից ելնելով, քանի որ դրանք պահանջում են, որ երկրում իրացվող յուրաքանչյուր դեղի ու դեղանյութի սերիա արտադրված, հսկված ու բացթողնված լինի *որակավորված անձի* կողմից [4, 7]:

ԱԴԲ-ի արտադրությունը ենթակա է լիցենզավորման՝ հիմք ընդունելով ԱԴԲ-ի արտադրության համապատասխանությունը ՊԱԳ կանոններին [7]:

Այն դեպքերում, երբ ընկերությունը իրականացնում է միայն դեղերի որակի հսկում, այսինքն՝ հանդիսանում է պայմանագրային հիմունքներով դեղերի որակի հսկման գործունեություն իրականացնող լաբորատորիա, ապա այն համարվում է արտադրական գործունեություն, իսկ ոլորտը կանոնակարգվում է դեղերի արտադրության վերաբերյալ օրենսդրությանը համապատասխան:

Վերոնշյալ հիմնահարցերի կանոնակարգման նպատակով՝ միջազգային սկզբունքների համաձայն, մեր կողմից մշակված առաջարկությունների հիմնական մասը ընդգրկվել է «*Դեղերի մասին*» նոր օրենքում:

Կրիտիկական և խոշոր թերությունների մյուս խումբը ներառվել է իրավական բարեփոխումների կարճաժամկետ ծրագրում, ընդգրկելով հետևյալ միջոցառումները:

Դեղերի արտադրության դիտարկման ենթակառուցվածքի ստեղծումը

Դեղերի ոլորտի արդյունավետ կարգավորման առանցքային գործիքներից մեկը, դեղերի արտադրության լիցենզավորման հետ մեկտեղ, հանդիսանում է դեղերի արտադրության պարբերական դիտարկումը [18]: Դիտարկումների իրականացումը ապահովում է համապատասխան կազմակերպագործառնական ստորաբաժանումը,

որի կազմակերպչական կառուցվածքի, որակի կառավարման համակարգի, գործունեության փաստաթղթավորման, արձանագրությունների, անձնակազմի վերապատրաստումների, ներքին գնահատման և բազմաթիվ այլ հարցերի համար սահմանվում են որոշակի պահանջներ [8, 15, 17]:

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ պատշաճ կանոնակարգում ունեցող բոլոր երկրներում (ԱՄՆ, Ֆրանսիա, Միացյալ Թագավորություն, Նիդերլանդներ, Իռլանդիա, Գերմանիա, Ավստրալիա) և մի շարք զարգացող երկրների (Մալազիա, Կուբա, Կիպրոս, Ուգանդա, Զիմբաբվե, Վենեսուելա, Թունիս), ինչպես նաև ԱՊՀ որոշ երկրներում (Բելառուս, Ուկրաինա, Ռուսաստան) դեղերի ոլորտը կարգավորող կառույցներում առկա է ՊԱԳ և ՊԲԳ համապատասխանության դիտարկման բաժին, որը պատասխանատու է դեղերի արտադրության ու մեծածախ իրացման գործունեության լիցենզավորման, ինչպես նաև ՊԱԳ/ՊԲԳ համապատասխանության պարբերական գնահատման համար: Բաժինը իրականացնում է նաև համապատասխան գործառույթներ դեղերի ոլորտը կարգավորող մարմնի ստանձնած միջազգային պարտավորությունների շրջանակներում՝ տեղեկատվության փոխանակում ու համագործակցություն [18]:

Այսպիսով, ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա մեր կողմից կատարված առաջարկությամբ Առողջապահության նախարարության կողմից որոշում է ընդունվել՝ Դեղերի փորձագիտական կենտրոնի կազմում ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագիտական բաժին ստեղծելու վերաբերյալ:

Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների հաստատումը

Հանրապետությունում գործող ՊԱԳ կանոնների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ՀՀ կառավարության 2010 թվականի նոյեմբերի 25-ի N 1603 որոշմամբ հաստատված “Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններ”-ում առկա են բազմաթիվ թերություններ, որոնք գործող իրավական ակտերի պահանջներին համապատասխանեցնելու, ոչ ամբողջական և սխալ թարգմանությունների հետևանք են: Դրանք, երբեմն, արտադրողի համար դժվարություններ են ստեղծում և անհնարին դարձնում ՊԱԳ պահանջների կատարումը: Մինչդեռ, միջազգային փորձը ցույց է տալիս, որ ՊԱԳ կանոնները երկրների կողմից ընդունվում են ամբողջապես՝ չխախտելով ինչպես կառուցվածքը՝ պարբերությունների համարակալմամբ, այնպես էլ բովանդակությունը, որն էապես նպաստում է ՊԱԳ փորձագետների

գործունեության արդյունավետության բարձրացմանը, հատկապես ՂՏՀ/Ս-ի անդամության շրջանակներում:

Գիտության և տեխնիկայի զարգացման պայմաններում ՊԱԳ կանոնների մշտական արդիականացումը ունի չափազանց կարևոր նշանակություն: Վերջին 5 տարիների ընթացքում Եվրամիության ՊԱԳ կանոնների հիմնական գլուխներում կատարվել են մի շարք փոփոխություններ, որոնք մեր կողմից դասակարգվել են 3 խմբի՝ հիմնարար, էական և ոչ էական (աղ. 3):

Աղյուսակ 3

Եվրամիության ՊԱԳ կանոնների փոփոխությունները

Գլուխ №	ԳԼՈՒԽԸ	ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ	ԲՆՈՒՅԹԸ
I	Որակի համակարգ	31 հունվար 2013թ.	էական
II	Անձնակազմ	16 փետրվար 2014թ.	էական
III	Տարածքներ ու սարքավորումներ	01 մարտ 2015թ.	էական
IV	Փաստաթղթավորում	01 հունվար 2011	էական
V	Արտադրություն	01 մարտ 2015թ.	հիմնարար
VI	Որակի հսկում	01 հոկտեմբեր 2014թ.	էական
VII	Արտապատվիրված գործառույթներ	31 հունվար 2013թ.	ոչ էական
VIII	Բողոքներ ու հետկանչ	01 մարտ 2015	ոչ էական
IX	Ինքնատեսչություն	փոփոխություն չի կրել	-

Ընդհանուր առմամբ, փոփոխության են ենթարկվել փաստաթղթի բաժինների 89%-ը, որոնցից առնվազն 13%-ը հիմնարար փոփոխություններ են, 45%-ը էական, իսկ մնացածը՝ ոչ էական: Հիմնարար են արտադրություն բաժնում տեղ գտած փոփոխությունները, որոնց համաձայն պահանջվում է իրականացնել թունաբանական հետազոտություններ այն դեպքերում, երբ միևնույն արտադրատարածքում այլ դեղերի հետ միասին նախատեսվում է արտադրել նաև թունավոր ազդեցություն ունեցող դեղեր: Դրա հետ կապված Հայաստանի արտադրատարածքներից մեկում մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ այնտեղ կոլիսիցինի արտադրությունը համատեղված էր այլ դեղերի հետ՝ առանց համապատասխան պայմանների

և պահանջների ապահովման: Եվ դա այն պատճառով, որ օրենսդրության մեջ հստակ սահմանված չեն այն պայմաններն ու պահանջները՝ տվյալ դեպքում թունաբանական հետազոտությունների իրականացումը, որոնք անհրաժեշտ է բավարարել, որպեսզի ընկերությունը միևնույն արտադրատարածքում իրականացնի թունավոր ազդեցություն ունեցող և այլ դեղերի արտադրություն:

Ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա Հայաստանում ՊԱԳ կանոնների արդիականացման ապահովման նպատակով մեր կողմից առաջարկվել է՝ օրենսդրորեն ամրագրել Հայաստանում Եվրամիության ՊԱԳ և ՊԲԳ կանոնների ընդունումը և դրանց մշտական արդիականացման ապահովումը:

ՊԱԳ փորձագետի նկատմամբ պահանջների ներկայացումը

ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման գործընթացի պատշաճ իրագործման կազմակերպման առաջավոր փորձի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՊԱԳ փորձագետի նկատմամբ գոյություն ունեն հստակ սահմանված նվազագույն պահանջներ, ընդ որում ՊԱԳ փորձագետին ու **որակավորված անձին** ներկայացվող պահանջները նույնն են: Պահանջները վերաբերում են ՊԱԳ փորձագետի որակավորմանը, նախնական ու շարունակական վերապատրաստմանը, նոր փորձագետների դիտարկումներ անցկացնելու թույլտվությանը, ինչպես նաև փորձագետի անձնական հատկանիշներին: ՊԱԳ փորձագետի նկատմամբ ներկայացվող պահանջների սահմանումը պարտադիր է նաև միջազգային համագործակցության տեսանկյունից Հայաստանի ՊԱԳ համակարգի փոխճանաչման շրջանակներում [8, 10, 15]:

Ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա մեր կողմից կատարված առաջարկությունը հաշվի է առնվել և ՀՀ առողջապահության նախարարի հրամանով հաստատվել են ՊԱԳ փորձագետին, նրա որակավորմանը և վերապատրաստմանը ներկայացվող պահանջները:

Դեղերի փորձագիտական կենտրոնի ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագիտական բաժնի որակի կառավարման համակարգի ներդրումը

ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման գործընթացը պատշաճորեն և վերաբարեկցողորեն իրականացնելու երաշխիքը փորձագիտական բաժնի գործունեության համար ընթացակարգերի հաստատումն է, որը հանդիսանում է նաև նախապայման միջազգային համագործակցության համար և հնարավորություն ընձեռում ենթակառուցվածքի գործունեության գնահատման համար՝ այդ թվում նաև միջազգային գնահատողների կողմից: Միջազգային փորձի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ առկա են մի շարք փաստաթղթեր, որոնք

նկարագրում են ՊԱԳ և ՊԲԳ կանոններին համապատասխանության գնահատման կառույցի որակի կառավարման համակարգերի նկատմամբ ներկայացվող պահանջները [8,9,14,15,17]: Փաստաթղթերում առկա պահանջները հիմնականում վերաբերում են բաժնի կազմակերպչական կառուցվածքին, անձնակազմին, գործունեության փաստաթղթավորմանը, դիտարկման գործունեությանը, որակի ձեռնարկին, տվյալների գաղտնիության պահպանմանը, հրապարակումներին, բողոքարկման գործընթացներին, ներքին աուդիտներին և պարբերական վերանայմանը, բողոքների հետ իրականացվող աշխատանքներին, ինչպես նաև հնարավոր հետհավաքներին:

Որպես օրինակ մեր կողմից ընտրվել է Էստոնիան և այդ երկրի Դեղերի գործակալությունում կատարվել են ուսումնասիրություններ, ինչի արդյունքում պարզ է դարձել, որ ՊԱԳ տեսչական բաժնի որակի կառավարման համակարգի բաղադրիչները ամբողջությամբ համապատասխանում են վերը նշված փաստաթղթերի պահանջներին: Մինչդեռ, Հայաստանում ուսումնասիրությունների ժամանակ համապատասխան կառույցի ՊԱԳ/ՊԲԳ տեսչական բաժնի որակի կառավարման համակարգի բաղադրիչները ամբողջությամբ բացակայել են:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա ՀՀ առողջապահության նախարարի հրամանով հաստատվել է ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագիտական բաժնի որակի կառավարման համակարգի ներդրման ծրագրի և անհրաժեշտ իրավական ակտերի ցանկը:

ՊԱԳ/ՊԲԳ համապատասխանության դիտարկումների իրականացումը

ՊԱԳ կանոնների համապատասխանության հավաստումը անհրաժեշտ է իրականացնել գրավոր հաստատված ընթացակարգի համաձայն՝ հաշվի առնելով նաև, որ դրանք առնչվում են պետություն-տնտեսվարող սուբյեկտ փոխհարաբերություններին, իրավունքներին, պարտականություններին: Մեր ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման գործընթացում առանձնակի կարևորություն ունեն դիտարկման նախապատրաստման, իրականացման և հետդիտարկումային փուլերը [8, 10, 13]: Նախապատրաստման փուլում ՊԱԳ փորձագետը պետք է ծանոթանա արտադրատարածքի վերաբերյալ մանրամասն տվյալների՝ դիտարկման օրերի ընթացքում լիարժեք գնահատում իրականացնելու նպատակով: Դիտարկման համար անհրաժեշտ է սահմանել համապատասխան օրեր, դիտարկման մասին տեղեկացնել արտադրողին և համաձայնեցնել դիտարկման պլանը: Բուն դիտարկման փուլում ուսումնասիրվում են կատարված և ընթացիկ արտադրական գործընթաց-

ների փաստաթղթավորումը, տարածքներն ու սարքավորումները, ինչպես նաև ՊԱԳ մյուս պահանջները:

ՊԲԳ համապատասխանությունը գնահատելու համար կիրառվում են ընդհանուր, ընթացիկ և հատուկ դիտարկումներ [9]: Ընդհանուր դիտարկումը պետք է նախորդի լիցենզավորմանը, որից հետո որոշակի պլանավորված պարբերականությամբ իրականացվեն ընթացիկ դիտարկումներ՝ ՊԲԳ բոլոր բաղադրիչների համապատասխանության գնահատմամբ: Երբեմն, անհրաժեշտություն է առաջանալու ճշտել մատակարարի գործունեության հետ կապված որոշակի տվյալներ՝ կապված բողոքների, հետհավաքների, որակի խնդիրների, կեղծված դեղերի կասկածների հետ՝ իրականացնելով հատուկ դիտարկումներ:

ՊԱԳ և ՊԲԳ դիտարկումների արդյունքում հայտնաբերված թերությունները բաժանվում են 3 դասի՝ կրիտիկական, խոշոր և այլ [8,9,10,13] և երկու դեպքում էլ, երբ հայտնաբերված թերությունները այնպիսին են, որ դրանց պայմաններում արտադրված կամ մատակարարված դեղերը կարող են ռիսկ հանդիսանալ հիվանդի առողջության համար, ՊԱԳ/ՊԲԳ փորձագետը պարտավոր է դիմել անհապաղ միջոցների: Դիտարկումները պետք է ավարտվեն հաշվետվությամբ, որտեղ մանրամասնորեն նկարագրվում են դիտարկման գործընթացները և դրանց արդյունքները:

ՊԱԳ և ՊԲԳ դիտարկումների դրական արդյունքների դեպքում ընկերությանը տրամադրվում է հավաստագիր, որը հավաստում է ընկերության արտադրության համապատասխանությունը Հայաստանում հաստատված ՊԱԳ կամ ՊԲԳ կանոններին: Հավաստագրում նշվում են ընկերության անվանումը, գործունեության տարածքի հասցեն, իրականացվող գործունեության տեսակները, դիտարկման իրականացման ու հավաստագրի գործողության ժամկետները և այլ կարևոր տվյալներ:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքները իրենց արտացոլումն են գտել ՀՀ կառավարության համապատասխան որոշման մեջ:

Արտադրանքի հետհավաքման իրականացումը

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ նույնիսկ պատշաճ գործունեությունների ներդրման մեծ փորձ ունեցող երկրներում արտադրվում են որակի սպեցիֆիկացիաներին չհամապատասխանող դեղեր, իսկ անորակության պատճառը, երբեմն, հնարավոր է լինում պարզել միայն երկար փորձաքննություններից ու լաբորատոր հետազոտություններից հետո: Հաստատված որակական ցուցանիշներից շեղումների դեպքում անհրաժեշտ է անհապաղ դադար

րեցնել դեղերի շրջանառությունը և հետ հավաքել անորակ դեղերը՝ հանրության առողջությանը սպառնացող վտանգը կանխելու նպատակով: Հետևաբար, դեղերի շուկայից հետհավաքման ընթացակարգերը ՊԱԳ և ՊԲԳ համակարգերի կարևոր բաղադրիչներից է և հանդիսանում է հանրության առողջության պաշտպանության կարևոր գրավականներից մեկը: Ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ հետհավաքի ընթացակարգում անհրաժեշտ է ամրագրել մի շարք կարևոր դրույթներ՝ հայտնաբերված թերության դասակարգումը՝ հիմք ընդունելով հիվանդի առողջության համար հնարավոր վտանգի աստիճանը, թերությունից կախված հետհավաքման հնարավոր սեղմ ժամկետների սահմանումը, ինչպես նաև կոնկրետ իրավաբանական անձին հետհավաքման պատասխանատվության, իսկ կանոնակարգող մարմինն՝ հետհավաքման գործընթացի արդյունավետության գնահատման և համակարգման իրավասության ամրագրումը: Կարևոր է նաև որակի թերության, ինչպես նաև կեղծ դեղերի հայտնաբերման մասին այլ երկրների կանոնակարգիչ մարմիններին տեղեկացնելու դրույթը:

Ուսումնասիրությունների արդյունքների հիման վրա մեր կողմից մշակվել ու հաստատման են ներկայացվել դեղերի հետհավաքման կարգի նախագիծը:

ՊԱԳ համատեղ դիտարկումների իրականացումը

ՊԱԳ դիտարկումները և դրանց արդյունքները առանցքային նշանակություն ունեն երկրում ՊԱԳ համակարգի ներդրման համար ինչպես տնտեսվարողների, այնպես էլ պետական քաղաքականություն իրականացնող մարմինների համար: Դրա համար մեր կողմից կատարվեցին հանրապետության ՊԱԳ փորձագետների պատրաստվածության և ինքնուրույն ՊԱԳ դիտարկումներ իրականացնելու վերաբերյալ ուսումնասիրություններ, որոնք ցույց տվեցին, որ չնայած միջազգային առաջավոր դպրոցներում վերապատրաստումներին և համապատասխան հավաստագրերի առկայությանը, փորձագետները դեղերի արտադրություններում ինքնուրույն ՊԱԳ դիտարկումներ իրականացնելու անհրաժեշտ հմտություններ չունեն: Վերապատրաստման նկատմամբ գոյություն ունեցող միջազգային սկզբունքներից մեկը փորձառու մասնագետների կողմից իրականացվող դիտարկմանը որպես դիտորդ ՊԱԳ փորձագետի մասնակցելն է [10, 13]: Խնդիրը լուծելու նպատակով 2012 թվականին փորձ կատարվեց՝ իրականացնել միջազգային փորձագետի և Դեղերի փորձագիտական կենտրոնի մասնագետների համատեղ դիտարկումներ հանրապետության 6 առաջատար ընկերությունների արտադրություններում, որի արդյունքում հայտնաբերված թերությունների հիման վրա մշակվեց ուղղիչ ու

կանխարգելիչ աշխատանքների պլան՝ արտադրողի կողմից հայտնաբերված թերությունները շտկելու համար: Փորձագետների հետ զրույցներից պարզ դարձավ, որ միջոցառումը չափազանց կարևոր և ուսուցողական է, մեծապես նպաստում է ՊԱԳ դիտարկման փորձառության մեծացմանը, ՊԱԳ փորձագետների մասնագիտական հմտությունների բարելավմանը և վստահության բարձրացմանը:

Այսպիսով, ուսումնասիրություններից պարզ դարձավ, որ Հայաստանում ՊԱԳ համակարգի ներդրման անհրաժեշտ բաղադրիչ պետք է համարել նաև միջազգային մասնագիտական կառույցների փորձառու ՊԱԳ տեսուչների հետ համատեղ դիտարկումների իրականացումը:

Միևնույն ժամանակ, հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ՊԱԳ փորձագետների որակավորմանն ու վերապատրաստմանը ներկայացվող պահանջները նույնն են առաջադեմ երկրների համար, ինչպես նաև այն, որ Հայաստանի դեղերի ոլորտը կարգավորող կառույցի ռեսուրսները բավարար չեն բոլոր արտադրատարածքներում գնահատում իրականացնելու համար, անհրաժեշտ է օտարերկրյա ՊԱԳ հավաստագրերի և դիտարկումների հաշվետվությունները ճանաչել և հիմք ընդունել՝ այն ձևակերպելով համապատասխան իրավական ակտով:

Միջազգային համագործակցությունը

Հայաստանում ՊԱԳ համակարգը անհրաժեշտ է ոչ միայն Հայաստանում դեղերի արտադրություն իրականացնող տնտեսվարող սուբյեկտների նկատմամբ որակի ապահովման պահանջներ սահմանելու, այլ, ընդհանրապես, Հայաստանում շրջանառվող բոլոր դեղերի արտադրողների գնահատման համար՝ հատկապես հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ Հայաստանի դեղագործական շուկայում շրջանառվող դեղերի ավելի քան 90%-ը կազմում են ներմուծված դեղերը: Հայաստանում սահմանված ՊԱԳ պահանջները տարածվում են նաև օտարերկրյա արտադրողների վրա՝ որպես Հայաստանում դեղերի գրանցման նախապայման, իսկ ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման գործընթացի համաձայն՝ ռիսկերի վրա հիմնված որոշման արդյունքում, իրականացվում է նաև ՊԱԳ համապատասխանության գնահատում արտերկրում տեղակայված արտադրատարածքներում:

Աշխատանքի արդյունավետ կազմակերպման և հաշվետվությունների փոխձանաչման նպատակով էական է միջազգային համագործակցությունը: Առանձնակի կարևորություն ունի ԴՏՀ/Մ անդամակցությունը: Միջազգային այս կառույցին անդամակցում են ներկայում 43 երկրների դեղերի ոլորտը կարգավորող մարմիններ: Համագործակցությունը հնարավորություն է տալիս Հայաստանում ԴՏՀ/Մ

անդամ երկրներից ներկայացված դեղի գրանցման հայտում ներառված արտադրատարածքների ՊԱԳ համապատասխանության գնահատումը Հայաստանի տեսուչների կողմից իրականացնել առանց դիտարկումների՝ հիմք ընդունելով ԴՏՀ/Ս անդամ երկրի տեսչության հաշվետվությունը: Հայրենական արտադրողներն էլ արտերկրում դեղերի գրանցման ժամանակ հնարավորություն են ունենում ներկայացնել Հայաստանի իրավասու մարմնի ՊԱԳ դիտարկումների հաշվետվությունները, որը նույն հիմքով ճանաչվում է արտերկրում: Այսպիսով խնայվում են թե ժամանակ, թե միջոցներ: Այս իմաստով, Հայաստանի ՊԱԳ/ՊԲԳ համակարգի ներդրումը առանց ԴՏՀ/Ս անդամակցության հեռանկարի կորցնում է իր արժեքը:

Սույն աշխատանքում ներկայացված համակարգերի ներդրման պայմաններում այլ երկրների հետ համագործակցության և այդ երկրների ՊԱԳ համակարգերի մասին տվյալների ձեռքբերման նպատակով մեր կողմից հիմնավորվել է միջազգայնորեն ընդունված եղանակներով միջազգային համապատասխան կառույցներին (ԱՀԿ «Դեղագործական արտադրանքի հավաստագիր», «Դեղագործական տեսչությունների համագործակցության սխեմա» և այլ) անդամակցության գործընթացի ծրագրի վերաբերյալ իրավական ակտի ընդունման անհրաժեշտությունը:

Այսպիսով, ստացված տվյալների վերլուծության արդյունքում մեր կողմից հիմնավորվել են ՊԱԳ/ՊԲԳ համակարգի ներդրման ծրագրի հետևյալ բաղադրիչների օրենսդրական ամրագրումը.

1. Դեղերի, դեղանյութերի ու բալք արտադրանքի ներմուծման, ԱԴԲ-ի արտադրության, դեղատներում դեղերի պատրաստման, առանձնացված դեղերի որակի հսկման գործունեության լիցենզավորման պահանջի ամրագրումը համապատասխան օրենքներում,
2. ՀՀ առողջապահության նախարարության համակարգում դեղերի արտադրության դիտարկման ենթակառուցվածքի (տեսչական ծառայության) ստեղծումը,
3. Հայաստանում Եվրամիության ՊԱԳ և ՊԲԳ կանոնների ընդունումը և դրանց մշտական ներդաշնակության և արդիականացման ապահովումը և դրա որակի կառավարման համակարգի ներդրման ծրագրի հաստատումը,
4. Դեղերի ՊԱԳ փորձագետին, նրա որակավորմանը և վերապատրաստմանը ներկայացվող պահանջների սահմանումը,
5. ՊԱԳ դիտարկումների տեսակների և ՊԱԳ համապատասխանության գնահատման ընթացակարգի սահմանումը,

6. Դեղագործական շուկայից դեղերի հետհավաքման ընթացակարգերի սահմանումը,
7. Միջազգային մասնագիտական կառույցների փորձառու ՊԱԳ տեսուչների հետ համատեղ դիտարկումների իրականացումը,
8. Միջազգային համապատասխան կառույցներին, մասնավորապես՝ Դեղագործական տեսչությունների համագործակցության սխեմային անդամակացության հայտի ներկայացման ծրագրի հաստատումը:

Поступила 21.07.16

Разработка механизмов внедрения системы надлежащей производственной практики лекарств в Республике Армения

М.К. Шакарян, А.В. Топчян, А.Е. Саакян, Л.Ф. Казарян

Исследования, проведенные в сфере производства лекарств, показали, что в нормативно-правовом поле, регулирующем производство лекарств, существуют серьезные упущения. Внедрение системы НПП невозможно было осуществить из-за отсутствия дорожной карты процесса внедрения, а также не были проведены исследования международного опыта. В результате проведенных в республике исследований, а также изучения международных стандартов были предложены изменения, которые нашли свое отражение в новом “Законе о лекарствах” и в других соответствующих законах.

На основании результатов исследований были предложены научные обоснования программы внедрения системы надлежащей производственной и надлежащей дистрибуторской практики лекарств в Республике Армения. Были предложены программы – кратковременная и долгосрочная. В программу были включены методы устранения существующих в системе критических недостатков, принимая во внимание их приоритетность, для чего было предложено утвердить разработанные новые правовые акты, а также внести изменения в уже действующие правовые акты.

Elaboration of the mechanisms for implementation of good manufactruring practice system of medicinal products in the Republic of Armenia

M.K.Shakaryan, H.V.Topchyan, A.E.Sahakyan, L.F.Ghazaryan

The studies conducted in the field of manufacture of medicinal products have shown that there are certain serious gaps in the legal framework regulating

the medicined activities. Because of the absence of a road map and any studies concerning the international experience in this field, it was not possible to implement a proper manufacturing practice system for medicinal products in the Republic of Armenia. In result of the investigations carried out in the Republic of Armenia and the study of the international standards it has been suggested certain measures, which have been included already in the new Law on medicines and related legal acts.

Based on the analysis of the study results there have been proposed scientific justifications for the implementation of GMP/GDP system in the Republic of Armenia introducing a short term and a long term programs. In the program there have been suggested the ways for correction of the existing gaps and for this purpose it has been proposed to adopt several completely new legal acts as well as to make changes in the existing ones.

Գրականություն

1. Հայաստանի հանրապետության կառավարության 2002թ.-ի հունիսի 29-ի «Դեղերի արտադրության լիցենզավորման կարգը հաստատելու մասին», N867-ն որոշում:
2. ՀՀ կառավարության 1998թ.-ի հոկտեմբերի 7-ի' ՀՀ-ում արդյունաբերական եղանակով դեղերի արտադրության լիցենզավորման կարգը հաստատելու մասին N616 որոշում:
3. ՀՀ կառավարության 2007թ.-ի հունիսի 21-ի ՀՀ կառավարության 2002 թվականի հունիսի 29-ի n 867-Ն որոշման մեջ լրացումներ և փոփոխություններ կատարելու մասին N747-ն որոշում:
4. ՀՀ կառավարության 2010թ.-ի նոյեմբերի 25-ի Դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնները հաստատելու մասին 1603-Ն որոշում:
5. Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. GMP как элемент обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Ремедиум, 2014, с.18-24.
6. Трофимова Е.О. К вопросу о переходе на стандарты GMP, Ремедиум, 2014, с. 25-27.
7. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities EN, 28.11.2004, L-311, p.67-128:
8. European Commission, Health & consumer protection directorate-general Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, 2010.
9. Inspection of drug distribution channels, Annex 6, WHO Technical Report Series 885, 1999.
10. ISO 9011:2011 Guidelines for auditing management system, p.55.
11. Penn R.G. The state control of medicines: the first 3000 years. Br. J. Clin. Pharmacol., 1979, 8, p. 293–305.
12. Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme, ps/w 1/2005 (rev.) 13 audit checklist, December 2007.
13. Provisional guideline on the inspection of pharmaceutical manufacturers, Annex 2, WHO Technical Report Series 823, 1992.
14. Q10, Part III, Good manufacturing practice, Eudralex, Vol. 4, September 2015.

-
15. Quality systems requirements for national good manufacturing practice inspectorates. World Health Organization Technical Report Series No. 902, Annex 8, 2002.
 16. Questionnaire for competent authorities to be used for assessment, reassessment and selfevaluation, ps/w 1/2011 2 Annex 22, July 2011.
 17. Recommendation on quality system requirements for pharmaceutical inspectorates. Pharmaceutical inspection co-operation scheme, PI 002-3, 25 September 2007.
 18. WHO. Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy and quality. WHO policy perspectives on medicines N 7, December, Geneva, 2003.

УДК 613.6

Гигиеническая оценка некоторых индикаторных показателей состояния здоровья трудоспособных лиц города Каджарана

**М.С.Бархударян, М.А. Мкртчян, Р.Д. Ованесян,
Г.Т. Саркисян, В.Ю. Коган**

*НИИ гигиены и профзаболеваний им. Н.Б. Акопяна МЗ РА
0040, Ереван, ул. Ачаряна, 2*

Ключевые слова: микроклимат, адаптационный потенциал системы кровообращения (АП), биологический возраст (БВ), должный биологический возраст (ДБВ), темп старения (ТС)

Высокий уровень нагрузки на среду обитания и состояние здоровья населения отмечается прежде всего на урбанизированных территориях с развитой горнодобывающей, энергетической и другими отраслями промышленности [6,8,9]. В Армении горнодобывающая промышленность развита в различных климато-географических зонах, и одним из основных предприятий данной отрасли является Каджаранский медно-молибденовый комбинат (ММК), расположенный в Сюникском регионе и находящийся на высоте 1750-1800м над уровнем моря [4].

Известно, что приоритетными характеристиками среды обитания являются санитарно-гигиенические показатели: микроклимат, освещенность, уровень звукового давления, вибрация и т.д. как внешней среды, так и воздуха рабочей зоны [3].

Здоровье населения является интегральным показателем сложного взаимодействия факторов окружающей среды. С целью оценки индикаторных показателей состояния здоровья: адаптационного потенциала системы кровообращения, биологического возраста, темпа старения трудоспособных лиц, проживающих на территории, прилегающей к Каджаранскому ММК, нам представилась возможность проведения в переходный период года гигиенических исследований по изучению микроклиматических параметров внешней среды г. Каджарана в динамике дня и физиологических исследований с изучением вышеуказанных показателей состояния здоровья (АП, БВ, ТС) работающих. Поскольку количество обследуемых лиц было немногочисленным, считаем, что полученные результаты исследований являются предварительными, но представляющими большой интерес для проведения дальнейших физиолого-гигиенических исследо-

ваний непосредственно на рабочих местах Каджаранского ММК с изучением влияния условий труда на состояние здоровья работников основных профессий с целью дальнейшей разработки оздоровительных и профилактических мероприятий для улучшения условий труда, повышения адаптационных возможностей организма, укрепления и сохранения здоровья работающего населения г. Каджарана.

Материал и методы

Замеры микроклиматических параметров внешней среды г. Каджарана (температура – $T_B^{\circ}\text{C}$, относительная влажность – $\phi\%$, скорость движения воздуха – V м/с) проводили с помощью психрометра Ассмана и полупроводниковым термоанемометром типа ЭА – 1М.

Под наблюдением находились две возрастные группы трудоспособных мужчин и женщин: I группа – 20-35 лет и II группа – 40-65 лет. Для оценки уровня функциональных резервов организма рассчитывался адаптационный потенциал системы кровообращения по Баевскому Р.М. [1,2]. Биологический возраст и темп старения работников определены по методике Института геронтологии РАМН, по сокращенному варианту (БВ-3), предусмотренному при эпидемиологических обследованиях, а также приемлемому при проведении научно-исследовательских работ. Анкета для субъективной оценки состояния здоровья была несколько модифицирована нами с учётом возможности ее применения в РА [5,7,10].

Результаты и обсуждение

Замеры микроклиматических параметров наружного воздуха г. Каджарана в переходный период года (сентябрь) показали, что в динамике дня $T_B^{\circ}\text{C}$ колебалась в среднем от $20,6 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$ при относительной влажности $\phi - 66.5 \pm 1.86\%$ и скорости движения воздуха $V - 1.04 \pm 0.07$ м/с утром в 10 час. до $T_B^{\circ} 22.8 \pm 0.64^{\circ}\text{C}$ при $\phi - 68.0 \pm 1.73\%$ и $V - 1.14 \pm 0.14$ м/с в 13 час. дня. В 16 час. имело место лишь незначительное уменьшение $T_B^{\circ}\text{C}$ до $21.8 \pm 0.99^{\circ}\text{C}$ и $\phi -$ до $63.8 \pm 1.73\%$ и незначительное увеличение $V -$ до 1.33 ± 0.4 м/с. То есть микроклиматические параметры наружного воздуха г. Каджарана в сентябре в динамике дня характеризовались относительным постоянством показателей, соответствующих оптимальному уровню (табл. 1).

Таблица 1

Микроклиматические параметры наружного воздуха г. Каджарана в переходный период года (сентябрь)

Время замеров									
10 час.			13 час.				16 час.		
Стат. показатели	T _в °C	φ%	V м/с	T _в °C	φ%	V м/с	T _в °C	φ%	V м/с
М	20,6	66,5	1,04	22,8	68,0	1,14	21,8	63,8	1,33
±м	0,35	1,86	0,07	0,64	1,73	0,14	0,99	1,73	0,4

Изучение БВ и ТС у молодых мужчин, средний возраст которых составлял 30,5 лет, показало, что имело место превышение БВ над календарным возрастом (КВ) в среднем на 13,4 лет и превышение БВ над ДБВ (возраст, соответствующий стандарту той популяции, к которой принадлежит обследуемый) на 5,9 лет. Это указывает на то, что молодые мужчины функционально старше как своего календарного возраста, так и сверстников по данной популяции (ДБВ). Индекс постарения у этих мужчин с положительным знаком и равен 5,83 лет, что свидетельствует об ускоренном темпе старения. У женщин I возрастной группы (20-35 лет), средний возраст которых составлял 26,2 ± 3,44 лет, БВ опережает КВ всего на 3,6 лет, но отстает от ДБВ на 2,6 лет. Индекс постарения у этих женщин с отрицательным знаком, равен -2,62 лет, что указывает на замедленный темп старения (табл. 2).

Таблица 2

Индикаторные показатели состояния здоровья трудоспособных лиц г. Каджарана

Женщины (20- 35 лет)						Мужчины (28-33 года)				
Стат. показатели	КВ (лет)	БВ (лет)	ДБВ (лет)	ТС (лет)	АП (балл)	КВ (лет)	БВ (лет)	ДБВ (лет)	ТС (лет)	АП (балл)
М	26,2	29,8	32,4	-2,6	2,54	30,5	43,9	38,0	5,83	2,69
±м	3,44	0,81	2,0	-1,25	0,09					
Женщины (40-60 лет)										
М	54,2	40,4	48,6	-8,24	3,43					
±м	7,02	2,86	1,19	-5,28	0,24					

Можно сказать, что молодые мужчины более чувствительны и отличаются наибольшей уязвимостью по сравнению с молодыми женщинами. Эту закономерность мы наблюдали ранее почти у всех работающих молодых мужчин, выполняющих работу средней тяжести на некоторых

предприятиях машиностроительной и пищевой промышленности Армении.

Вместе с тем изучение адаптационного потенциала системы кровообращения, который указывает на уровень функциональных резервов организма человека, показало, что у обследуемых молодых мужчин и женщин АП составлял в среднем соответственно $2,69$ и $2,54 \pm 0,09$ балла. Эти данные, согласно существующей шкале общей оценки АП, свидетельствуют о напряжении механизмов адаптации у лиц I возрастной группы [1,2].

Из табл. 2 следует, что у всех женщин II возрастной группы, средний возраст которых составлял $54,2 \pm 7,02$ лет, БВ отстает от КВ на 13,8 лет и от ДБВ на 8,16 лет. Индекс постарения у всех женщин этой группы с отрицательным знаком и равен $-8,24$, что указывает на замедленный темп старения у последних.

У обследуемых мужчин II возрастной группы, средний возраст которых составлял $55,6 \pm 3,28$ лет, мы имеем разноречивые данные, вследствие чего в таблице они не приводятся. Так, исключение составляли двое мужчин, у которых БВ был выше КВ и выше ДБВ, в результате чего индекс постарения у них был с положительным знаком, что свидетельствовало об ускоренном темпе старения. Судя по полученным физиологическим показателям, необходимым для определения БВ и ТС, мы склонны считать, что ускоренный темп старения у этих двух мужчин обусловлен повышенным артериальным давлением, низкими значениями статической балансировки и низкой оценкой субъективного здоровья.

У остальных обследуемых мужчин II возрастной группы БВ был ниже КВ и ДБВ. Индекс постарения у них был с отрицательным знаком $-3,96$, что указывало на замедленный темп старения.

Наши исследования показали, что несмотря на замедленный темп старения у женщин и отчасти у мужчин II возрастной группы, у всех обследуемых лиц этого возраста наблюдается неудовлетворительная адаптация к факторам окружающей среды, о чем свидетельствует изучение адаптационного потенциала системы кровообращения у последних, который соответственно составлял $3,43 \pm 0,24$ балла у женщин и $3,45 \pm 0,16$ балла у мужчин. Следовательно, можно констатировать, что если у работающих молодых мужчин и женщин наблюдается напряжение механизмов адаптации, то у лиц пожилого возраста имеет место неудовлетворительная адаптация к факторам окружающей среды. Как показала сравнительная оценка полученных нами физиологических показателей у обследуемых, неудовлетворительная адаптация к факторам окружающей среды у лиц II возрастной группы обусловлена, по-видимому, повышенным артериальным давлением, учащенным пульсом и отчасти повышенной массой тела.

Таким образом, проведенные нами физиолого-гигиенические исследования по изучению адаптационного потенциала системы кровообращения, биологического возраста и темпа старения у работающих, по нашему мнению, позволят быстро и без особых затрат выявить группы лиц, по отношению к которым необходимо проведение оздоровительных и профилактических мероприятий с целью повышения адаптационных возможностей организма человека, укрепления и сохранения здоровья и замедления темпа старения.

Поступила 03.06.16

Քաջարան քաղաքի աշխատունակ անձանց առողջական վիճակի որոշ ինդիկատորային ցուցանիշների հիգիենիկ գնահատականը

**Մ.Ս. Բարխուդարյան, Մ.Ա. Մկրտչյան, Ռ.Դ. Հովհաննիսյան,
Գ.Թ. Սարգսյան, Վ.Յու. Կոգան**

Տարվա եղանակային անցումային շրջանում /սեպտեմբեր/ օրվա տարբեր ժամերին ուսումնասիրվել են Քաջարան քաղաքի շրջակա միջավայրի միկրոկլիմայական պայմանները և աշխատունակ մարդկանց առողջական վիճակի ինդիկատորային մի քանի ցուցանիշները՝ արյան շրջանառության ադապտացիոն ներուժը, կենսաբանական տարիքը և ծերացման տեմպը:

Ֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություններից ստացված արդյունքները թույլ են տալիս արագորեն և առանց էական ծախսերի բացահայտելու անձանց այն խմբերը, որոնց նկատմամբ անհրաժեշտ է անցկացնել որոշակի առողջական և կանխարգելիչ միջոցառումներ՝ ուղղված մարդկանց օրգանիզմի ադապտացիոն հնարավորությունների բարձրացմանը, առողջության պահպանմանն ու ամրապնդմանը և ծերացման տեմպի դանդաղեցմանը:

**Hygienic assessment of some indicators of the state of health
of ablebodied persons of Kadjaran city**

**M.S.Barkhudaryan, M.A. Mkrtchyan, R.D. Hovhannisyan,
G.T. Sarkisyan, V.Yu. Kogan**

Hygienic studies have been conducted for evaluation of microclimatic parameters of external environment of Kadjaran city in the transition period of a year in the dynamics of a day, as well as physiologic studies of the adaptation

potential of blood circulation system, the biologic age and rate of ageing of working people.

The results of the conducted physiologic and hygienic studies allow in our view revealing in a short time and without big expenses the group of persons, who need to undergo definite recreational and prophylactic measures to improve their adaptation abilities for strengthening and maintaining their health and slowing the rate of ageing.

Литература

1. *Апанасенко Г.А., Попова Л.А.* Медицинская валеология. Киев, 2000.
2. *Баевский Р.М., Берсенева А.П.* Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М., 1997.
3. *Губернский Ю.Д.* Физические факторы городской жилой среды в эколого-гигиеническом аспекте. Гигиена и санитария, М., 2009, 15, с. 11-15.
4. Документ аналитический. В кн.: Эколого-геохимическая оценка состояния окружающей среды г. Каджарана. Ереван, 2008.
5. Показатели тепловых состояний человека, Методики определения. М., 1987.
6. *Рахманин Ю.А., Новиков С.М.* Теоретические основы и прикладные решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха. М., 2003, с. 291-294.
7. *Саркисян Г.Т.* Материалы к оценке влияния ряда производственных факторов на биологический возраст, работоспособность и темп старения работников некоторых промышленных предприятий Армении. Канд. дис. Ереван, 2009.
8. *Суржиков В.Д., Суржиков Д. В.* Оценка и управление риском для здоровья от многокомпонентного загрязнения окружающей среды крупного центра металлургии (Новокузнецк). Гигиена и санитария, М., 2006, 5, с 32-35.
9. *Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А.* Роль генетических исследований при оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье человека. Гигиена и санитария, М., 2005, 6, с 59-62.
10. *Чеботарев Д.Ф., Войтенко В.П.* В кн.: Геронтология и гериатрия. Методика определения биологического возраста человека. Киев, 1984, с 133-137.

Юбилей

Григор Тер-Акопян
(к 130-летию со дня рождения)



Знаменитый психиатр, видный деятель здравоохранения и медицинской службы Армении, основатель кафедры психиатрии Ереванского медицинского института, заслуженный врач нашей республики, кандидат медицинских наук, профессор Григор Абрамович Тер-Акопян (Гро) родился 29 декабря 1886г. в г. Нахичеване в семье крестьянина. После окончания в 1905 г. Ереванской гимназии отправился в Москву, где учился на факультете естествознания Московского университета, затем на медицинском факультете Одесского университета. Здесь за революционную деятельность в 1910г. был аресто-

ван и посажен в тюрьму. В 1911 г. вернулся в Москву, сдал выпускные экзамены, получил диплом университета, работал в Клинике нервных болезней медицинского факультета ординатором. Под руководством профессора К. Сеппа работал над докторской диссертацией по теме “О сущности базедовой болезни”, которую не мог завершить из-за болезни. Вернувшись в Ереван, с 1914 по 1920гг. Г. Тер-Акопян занимал должности главного врача новой психиатрической больницы, ординатора военного госпиталя Еревана, главного врача 1-го лазарета Армянской стрелковой дивизии¹.

После установления Советской власти в Армении приказом Ревкома от 2 декабря 1920г. Г. Тер-Акопян был назначен временным комиссаром Наркомата социального обеспечения, 12 декабря того же года – заместителем Наркома здравоохранения ССРА, с октября 1921г. – заведующим культурно-просветительским отделом, с апреля 1922 г. по октябрь 1924г. – заведующим лечебным отделом Наркомата здравоохранения. В августе 1926г. он снова назначен главным врачом психиатрической клиники, по совместительству работал ассистентом кафедры психиатрии медицинского факультета Ереванского госуниверситета, преподавал курс судебной психиатрии в 1927 – 1929 гг. В 1930 г. назначен ассистентом кафедры психиатрии Ереванского медицинского института, а в 1932 –

¹ См. Архив Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци. Личное дело Г. Тер-Акопяна (№ 58). Л. 6 – 6 об.

1937 гг. возглавил эту кафедру. В 1931г. был также консультантом-психоневрологом Научно-исследовательского педологического института Наркомата просвещения².

В июне 1933 г. ему было присвоено звание доцента, а 16 мая 1936 г. постановлением квалификационной комиссии при Наркомздраве АрмССР без защиты диссертации – ученую степень кандидата медицинских наук и звание профессора³.

Г. Тер-Акопян – автор около 20 научных трудов, среди которых наиболее ценными являются «Клиника малярии», «Природен терапия шизофрении», «Лечение шизофрении сульфазинном», «О детских спастических параличах» (совместно с С. А. Чугуновым), «Положение дела психической помощи в ССРА» , «К вопросу о лечении шизофрении lygifer - ом».

В 1935г. вместе с врачом А. Меликяном перевел на армянский и редактировал «Учебник нервных болезней» профессора М. И. Аствацатурова, а в 1936 г. издал русско-армянский «Словарь неврологических терминов».

Годы сталинских репрессий временно прервали плодотворную научно-педагогическую деятельность заслуженного медика и видного организатора здравоохранения. Г. Тер-Акопян был арестован 29 октября 1937г. и привлечен в качестве обвиняемого по ст. 67-68 УК АрмССР с содержанием во внутренней тюрьме НКВД АрмССР⁴.

31 октября 1937г. приказом директора Ереванского мединститута под номером 851 он был освобожден от занимаемой должности заведующего кафедрой психиатрии. А 29 октября 1938 г. ему предъявлено дополнительное обвинение по ст. 19-65 УК АрмССР. Из показания обвиняемого Тер-Акопяна (Гро) от 4 марта 1938 г.: «В партию «социалистов-революционеров» я вступил в конце апреля 1905 г. в г. Одессе во время учебы на медицинском факультете госуниверситета. Вступлению моему предшествовали знакомство и ряд бесед с членом Одесского комитета ПСР, студентом юридического факультета Прошем Прошьяном*, который впервые вызвал во мне желание борьбы против царизма.... После подавления февральской авантюры 1921 г. вместе с Качазнуни, Шантом и др. эмигрировал в Иран, г. Тавриз. Во время моего пребывания в Тавризе я получил от правительства Армении два официальных приглашения вернуться в Армению. Решив вернуться к трудовой деятельности, я покончил с личными делами и вместе с наркоминделом Армении Бекзадяном вер-

² См. Там же. Л. 6 об. – 7.

³ См. Там же. Л. 1.

⁴ См. Национальный архив Армении. Ф. 1191. Оп. 4. Д. 233. Л. 47.

* Сын известного писателя Перча Прошьяна, один из лидеров Партии левых социалистов-революционеров (эсеров).

нулся в Ереван. Выехал в сентябре 1921 г.»⁵.

В обвинительном заключении, составленном 24 января 1939 г., по обвинению Г. Тер-Акопяна и 10 других лиц, и утвержденном военным прокурором 340-й военной прокуратуры, отмечалось, что Гро «1) С 1935 г. являлся участником антисоветской нелегальной организации ПСР Армении, ведшей активную работу, направленную на свержение Советской власти. 2) Являясь членом ЦК нелегальной организации, принимал активное участие в руководстве организацией, привлек к работе в организации Бабаяна, Чубаряна. 3) Принимал активное участие в деле подготовки террористического акта над членами Советского правительства, – т. е. в преступлениях, предусмотренных ст. ст. 59, 19 – 65, 67 и 68 УК Армянской ССР»⁶.

Выездная сессия Военного трибунала Закавказского военного округа в закрытом судебном заседании в г. Ереване 3 – 4 июня 1939 г. рассмотрела дело по обвинению 11 членов так называемой «контрреволюционной организации эсеров» и «Приговорила Тер-Акопяна Гро (Григория) Абрамовича к лишению свободы в исправительно-трудовых лагерях сроком на шесть лет с конфискацией половины лично принадлежащего ему имущества с поражением в политических правах на четыре года»⁷. Через 2 года, 31 мая 1941 г., Особое совещание при Народном комиссариате внутренних дел СССР постановило заключить Тер-Акопяна в исправительно-трудовой лагерь сроком на пять лет, считая срок с 30 октября 1937г.⁸ Гро свое наказание понес в лагерях городов Акмолинск (Целиноград) и Караганда Казахской ССР. Вернулся на родину в 1947г., продолжая врачебную деятельность в качестве заведующего кабинетом детской логопедии – до 1953г., а затем заведовал кабинетом психотерапии, являясь также консультантом в психиатрическом диспансере.

Судебная коллегия по уголовным делам Верховного суда Армянской ССР своим определением от 4 мая 1956г. отменила постановление Особого совещания при НКВД СССР от 31 мая 1941г. в отношении Тер-Акопяна и дело прекратила за недоказанностью обвинения⁹. Он полностью был оправдан. Григор (Гро) Тер-Акопян скончался 11 июня 1969г. в Ереване после продолжительной болезни.

*Степан Гарибджанян,
кандидат исторических наук*

⁵ Там же. Л. 207, 215.

⁶ Там же. Д. 234. Л. 185.

⁷ Там же. Л. 212, 214.

⁸ См. Там же. Д. 235. Л. 133.

⁹ См. Там же. Ф. 571. Оп. 4. Д. 2911.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

- Քնարյան Վ. Հ.*
Էքստրանիգրալ պաթոլոգիան և ողնուղեղի նեյրոդեգեներացիան Պար-
կինսոնի հիվանդության ժամանակ 3
- Անանյան Է. Ա., Ջնդոյան Ջ. Տ., Օրդյան Ն. Ա.*
Հիպերտոնիկ հիվանդության բուժումը 13

Փորձաքարական և կանխարգելիչ բժշկություն

- Հարությունյան Ն. Մ., Լալայան Ա. Ա., Ալեքսանյան Յու. Թ., Մելիք-Անդ-
րեսյան Գ. Գ.*
Աղիեզիվությունը որպես պայմանական ախտածին էնտերոբակտերիա-
ների ախտածնության գործոն 35
- Չավուշյան Վ. Ա., Բսոյան Ա. Մ., Ներոգովա Բ. Ա., Սիմոնյան Կ. Վ.*
Նշահամալիրի նեյրոնների ակտիվության վրա գլիբենկլամիդի ազդեցու-
թյան էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունը երկրորդ տիպի շաքա-
րախտով առնետների մոդելում 41
- Քարամյան Ս. Տ., Բալասանյան Մ. Գ., Աֆրիկյան Շ. Գ.*
Տրիֆլուզալի ազդեցությունը գլխուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցի վրա
ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման պայմաններում 52
- Միրայելյան Հ. Մ., Գևորգյան Ա. Գ., Գևորգյան Գ. Ա.*
Սկետչարդի մեթոդով կենսաբանական կառուցվածքներում ռադիոլիզան-
դի խնամակցության ուսումնասիրման համակարգչային ծրագրի մշակումը ... 64
- Հովակիմյան Ս. Ս., Գասպարյան Հ. Վ., Հովակիմյան Սուր. Ս., Մելքոնյան
Ա. Գ., Բուլոյան Ս. Ա., Պահուտյան Ն. Հ.*
Որոշ բուժիչ քսուկների ազդեցությունը լիպիդների ֆրակցիոն կազմի
փոփոխության և լիպիդների գերօքսիդացման վրա՝ ջերմային այրվածքների
ժամանակ 70
- Հովհաննիսյան Վ. Ս., Դիրարյան Կ. Պ.*
Մարդու բնական օջախային հիվանդություններ հարուցող Հայաստանի
ֆաունայի հոդվածոտանիները 76
- Դարբինյան Լ. Վ.*
Կուրկումինի ազդեցությունը առնետների հիպոկամպի նեյրոնային ալ-
տիվության վրա 84

Կլինիկական բժշկություն

- Հովհաննիսյան Ն. Ս., Կարապետյան Ա. Գ., Ասրյան Կ. Վ., Միրիջանյան
Մ. Բ., Շահմուրադյան Մ. Գ.*
ՉԱԷԿ-ի վթարի հետևանքների վերացմանը մասնակցած ՀՀ բնակիչների
առողջական վիճակի հսկողությունը 93
- Գևորգյան Է. Ս., Քսաջիկյան Ն. Ն., Մինասյան Ս. Ս., Բաղդասարյան Կ. Վ.*
Նարդոսի եթերայուղի ազդեցությունը ուսանողների սրտանոթային հա-
մակարգի ցուցանիշների վրա ուսումնական գործընթացի պայմաններում ... 109

<i>Ասլանյան Հ.Յ.</i> Ժամանակակից հանրային առողջապահության հիմնական հասկացու- թյունների մասին	117
<i>Շաքարյան Մ. Գ., Թովիցյան Հ. Վ., Մահակյան Ա. Ե., Ղազարյան Լ. Ֆ.</i> Հայաստանի Հանրապետությունում դեղերի պատշաճ արտադրական գործունեության համակարգի ներդրման մեխանիզմների մշակումը	138
<i>Բարխուդարյան Մ. Ս., Մկրտչյան Մ. Ա., Հովհաննիսյան Ռ. Դ., Մարգարյան Գ. Թ., Կոզան Վ. Յու.</i> Քաղաքային քաղաքի աշխատունակ անձանց առողջական վիճակի որոշ ինդիկատորային ցուցանիշների հիգիենիկ գնահատականը	156
Հոբելյաններ	
<i>Ղարիբջանյան Ս. Գ.</i> Գրիգոր Տեր-Հակոբյան (ծննդյան 130-ամյակի առթիվ)	162

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры	
<i>Княрян В. А.</i> Экстранигральная патология и нейродегенерация спинного мозга при болезни Паркинсона	3
<i>Ананян Э. А., Джандоян З. Т., Ордян Н. А.</i> Лечение гипертонической болезни	13
Экспериментальная и профилактическая медицина	
<i>Арутюнян Н. М., Лалаян А. А., Алексанян Ю. Т., Мелик-Андреасян Г. Г.</i> Адгезивность как фактор патогенности условнопатогенных энтеробактерий ...	35
<i>Чавушян В. А., Исоян А. С., Небогова К. А., Симонян К. В.</i> Электрофизиологическое изучение эффектов глибенкламида на нейрональную активность амигдалы на модели диабета второго типа у крыс	41
<i>Карамян С. Т., Баласанян М. Г., Африкян Ш. Г.</i> Влияние трифлузала на капиллярную сеть коры головного мозга крыс в условиях нарушения церебрального кровоснабжения	52
<i>Микаелян А. М., Геворкян А. Г., Геворкян Г. А.</i> Разработка компьютерной программы для изучения связывания радиолиганда в биологических структурах по методу Скетчарда	64
<i>Овакимян С. С., Гаспарян Г. В., Овакимян Сур. С., Мелконян А. Г., Булоян С. А., Пагутян Н. А.</i> Действие некоторых лечебных мазей на изменения фракционного состава фосфолипидов и перекисное окисление липидов при термических ожогах	70
<i>Оганесян В. С., Дилбарян К. П.</i> Членистоногие фауны Армении – возбудители природноочаговых болезней человека	76
<i>Дарбинян Л. В.</i> Воздействие куркумина на активность гиппокампальных нейронов у крыс ...	84

Клиническая медицина

<i>Оганесян Н.М., Карапетян А.Г., Асрян К.В., Мириджанян М.И., Шахмурадян М.Г.</i>	
Контроль за состоянием здоровья жителей Армении, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС	93
<i>Геворкян Э.С., Ксаджикян Н.Н., Минасян С.М., Багдасарян К.В.</i>	
Влияние эфирного масла лаванды на показатели сердечно-сосудистой системы студентов в условиях учебного процесса	109
<i>Асланян Г.Ц.</i>	117
Об основных понятиях современного общественного здравоохранения	
<i>Шакарян М.К., Топчян А.В., Саакян А.Е., Казарян Л.Ф.</i>	
Разработка механизмов внедрения системы надлежащей производственной практики лекарств в Республике Армения	138
<i>Бархударян М.С., Мкртчян М.А., Ованесян Р.Д., Саркисян Г.Т., Коган В.Ю.</i>	156
Гигиеническая оценка некоторых индикаторных показателей состояния здоровья трудоспособных лиц города Каджарана	
Юбилей	162
<i>Гарибджанян С.Г.</i>	
Григор Тер-Акопян (к 130-летию со дня рождения)	

CONTENTS**Reviews**

<i>Knaryan V.H.</i>	
Extranigral pathology and spinal cord neurodegeneration at Parkinson's disease	3
<i>Ananyan E.A., Indoyan Z.T., Ordyan N.A.</i>	
The treatment of hypertonic disease	13

Experimental and Preventive Medicine

<i>Harutyunyan N. M., Lalayan A. A., Aleksanyan Yu. T., Melik-Andreasyan G. G.</i>	
Adhesion as a factor of pathogenesis in conventional pathogen enterobacteria	35
<i>Chavushyan V. A., Isoyan A.S., Nebogova K.A., Simonyan K. V.</i>	
Electrophysiological study of the effect of glibenclamide on neural activity of amygdala in rat model of type 2 diabetes	41
<i>Karamyan S.T., Balasanyan M.G., Afrikyan Sh.G.</i>	
Influence of triflusal on rat's cerebral capillary network under the condition of brain ischemia.	52
<i>Mikaelyan H.M., Guevorgyan A.G., Kevorkian G.A.</i>	
Development of computer program for study of radioligand binding in biological structures by the Scatchard's method	64
<i>Hovakimyan S.S., Gasparyan H.V., Hovakimyan Sur.S., Melkonyan A.G., Buloyan S.A., Pahutyun N.H.</i>	

The action of certain medicinal ointments on changes in fractional composition of phospholipids and lipid peroxidation in thermal burns	70
<i>Hovhannisyan V.S., Dilbaryan K.P.</i>	
Arthropods of Armenian fauna causing human natural-focal diseases	76
<i>Darbinyan L. V.</i>	
Effects of curcumin on hippocampal neural activity in rats	84
Clinical Medicine	
<i>Hovhannisyan N.M., Karapetyan A.G., Asryan K.V., Mirijanyan M.I., Shahmuradyan M.G.</i>	
The control over the state of health of liquidators of Chernobyl accident – inhabitants of Armenia	93
<i>Gevorkyan E.S., Ksadjikyan N.N., Minasyan S.M., Bagdasaryan K.V.</i>	
Effect of lavender essential oil on the cardiovascular system indices of students in conditions of the educational process	109
<i>Aslanyan H.Ts.</i>	
About basic concepts of modern public health	117
<i>Shakaryan M.K., Topchyan H.V., Sahakyan A.E., Ghazaryan L.F.</i>	
Elaboration of the mechanisms for implementation of good manufacturing practice system of medicinal products in the Republic of Armenia	138
<i>Barkhudaryan M.S., Mkrtchyan M.A., Hovhannisyan R.D., Sarkisyan G.T., Kogan V.Yu.</i>	
Hygienic assessment of some indicators of the state of health of able-bodied persons of Kadjaran city	156
Jubilees	
<i>Gharibjanyan S.G.</i>	
Grigor Ter-Hakobyan (to the 130-th birthday anniversary)	162

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.