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. ЕРЕВАН. YEREVAN

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

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

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

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

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

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

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

© Издательство “Гитутюн” НАН РА
© Медицинская наука Армении
2017 г.

Обзоры

УДК 616.61—008.6

Нефротический криз

Н.А. Ордян, З.Т. Джндоян, Э.А. Ананян

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

Ключевые слова: нефротический криз, нефротический синдром, патогенез, клиника, лечение

Нефротический криз – одно из наиболее грозных, нередко фатальных, осложнений нефротического синдрома. Нефротический криз диагностируется у взрослых больных с нефротическим синдромом в 6,2%, у детей – в 5,8% случаев [10, 11]. Это осложнение нефротического синдрома нефрологи называют “запрограммированным на смерть” в связи с высокой летальностью. Под нефротическим кризом понимают резкое ухудшение состояния больных с тяжелым нефротическим синдромом (анасарка, полостные отеки, гипоальбуминемия менее 10 г/л), при прогрессировании которого развивается гиповолемический шок [9].

Нефротический криз развивается преимущественно у больных с так называемым гиповолемическим вариантом нефротического синдрома вследствие резкого снижения объема циркулирующей крови (ОЦК < 50 – 60% нормы). По этой причине данное состояние называют также гиповолемическим кризом. Нефротический (гиповолемический) криз может возникать спонтанно и непредсказуемо, но в значительной части случаев его провоцируют состояния, сопровождающиеся потерей жидкости и натрия, в том числе ятрогенного характера (массивная диуретическая терапия). В связи с этим важное значение для выбора правильной тактики лечения нефротического синдрома и предупреждения развития его тяжелых осложнений приобретают понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе развития нефротического синдрома, и оценка факторов риска развития нефротического криза.

Патофизиологическими этапами нефротического криза являются: гипоальбуминемия, снижение онкотического давления, перераспределение воды в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей крови, централизация и децентрализация кровообращения, расстройства микроциркуляции, клеточные гипоксия и ацидоз [5].

Факторы риска развития нефротического криза четко не определены, трудно однозначно выделить почечные заболевания, при которых

он развивается чаще. Тем не менее можно утверждать, что нефротический криз развивается преимущественно при гиповолемическом варианте нефротического синдрома, который, по-видимому, несколько чаще наблюдается при хроническом гломерулонефрите (мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, волчаночный нефрит), а также при IV–V стадиях диабетической нефропатии [7, 8]. Гиповолемический вариант нефротического синдрома ориентировочно выделяют на основании оценки АД (типична ортостатическая, а в дальнейшем персистирующая артериальная гипотензия) и гипоальбуминемии, зачастую “критической”, кроме того, для него несколько чаще свойственно снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. Очевидно, что сама по себе величина экскреции белков, в том числе альбуминов, с мочой далеко не всегда является детерминантой гипоальбуминемии; при сохранной белково-синтетической функции печени и/или в ситуации, когда пул белков, попадающих в мочу, представлен не альбумином (например, протеинурия переполнения при парапротеинемии), даже очень большая протеинурия может не сопровождаться снижением концентрации альбумина в плазме крови [7, 8].

Нефротический криз может развиваться спонтанно и непредсказуемо. Тем не менее в значительной части случаев развитие нефротического криза провоцируют потеря жидкости и натрия, связанная с приемом или инфузией неадекватно большой дозы петлевого диуретика, диареей, а также инфекционное осложнение (инфицирование кожных покровов, пневмония, кишечная инфекция) с подъемом температуры тела и артериальной гипотензией [18].

Многие аспекты патогенеза нефротического криза остаются до конца не изученными. Вместе с тем можно предполагать, что развитие нефротического криза может быть обусловлено [2, 6, 13, 18]:

- практически полной утратой селективности гломерулярной базальной мембраной, наблюдающейся при тяжелом ее повреждении, типичном для тяжелого гломерулонефрита, IV стадии диабетической нефропатии и амилоидоза;
- значительными потерями альбумина с мочой, приводящими к дальнейшему снижению онкотического давления крови;
- снижением сывороточной концентрации натрия, обусловленным как избыточным выходом его из циркулирующей плазмы в тканевую отечную жидкость и в серозные полости, так и потерями с мочой, наблюдающимися при передозировке петлевых диуретиков;
- увеличением клиренса осмотически свободной и осмотически связанной воды (как правило, наблюдают при передозировке петлевых диуретиков).

У пациентов с гиповолемическим вариантом нефротического синд-

рома, у которых развивается нефротический криз, как правило, исходно снижена активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 15]. Вместе с тем далеко не всегда удается установить строгое соответствие между сывороточной концентрацией отдельных составляющих РААС (например, ангиотензина II или альдостерона) и выраженностью их локально-почечных эффектов, в частности способностью препятствовать экскреции натрия, поскольку именно на экспериментальных моделях нефротического синдрома было показано, что по мере увеличения его продолжительности в клетках-мишенях (эпителиоциты почечных канальцев и собирательных трубочек) значительно возрастает экспрессия субъединиц эпителиальных натриевых каналов (eNaC), в том числе основной – альфа-субъединицы (αENac), которую индуцируют также ангиотензин II, взаимодействующий с рецепторами типа 1, и альдостерон [6].

Хорошо известно, что при нефротическом синдроме значительно снижается эффективность фуросемида и именно отсутствие заметного прироста диуреза в ответ на парентеральное введение его первой большой дозы заставляет клинициста применять его повторно. Тем не менее следует иметь в виду, что фармакокинетика фуросемида при нефротическом синдроме характеризуется неравномерностью его распределения в плазме крови, связанной со значительным снижением плазменной концентрации альбумина – основного транспортера фуросемида к клеткам толстого восходящего сегмента петли Генле. Кроме того, большая (около 80 %) часть попавшего в организм человека фуросемида реализует свой диуретический эффект при взаимодействии с апикальным полюсом эпителиоцитов толстого восходящего сегмента петли Генле. Таким образом, для обеспечения постоянства диуретического эффекта фуросемида во времени необходима непрерывная фильтрация его в первичную мочу: у пациентов с гиповолемическим вариантом нефротического синдрома СКФ всегда снижена. При массивной протеинурии значительная часть фуросемида в первичной моче остается в связи с экскретируемым альбумином, не оказывая, следовательно, реального диуретического действия. В связи с этим диуретический эффект фуросемида при нефротическом синдроме, как правило, ослабевает, кроме того, отличается неравномерностью: отсутствие прироста диуреза непосредственно после перорального приема или внутривенного введения препарата может сменяться периодом форсированного диуреза (особенно если вслед за первой дозой фуросемида были введены еще несколько); именно в этот период опасность развития нефротического криза максимальна [2, 7, 8].

Гиповолемический нефротический синдром – одна из наиболее трудных ситуаций для подбора дозы петлевых диуретиков. Факторы, обусловливающие формирование резистентности к диуретикам при нефротическом синдроме, включают [6-8]:

- артериальную гипотензию (типична для амилоидоза почек и гиповолемического варианта нефротического синдрома другого происхождения; может усугубляться при передозировке антигипертензивных препаратов, развитии инфекционных осложнений с лихорадкой, тромбоэмболии ветвей легочной артерии);
- гипоальбуминемию (особенно существенно влияет на диуретическую эффективность фуросемида);
- снижение СКФ (может быть обусловлено активностью почечного поражения или связано с необратимой фибротической трансформацией почечной ткани, лежащей в основе хронической почечной недостаточности); потенциально обратимые причины снижения СКФ: гипоперфузия почечной ткани, в том числе вследствие системной артериальной гипотензии или при образовании тромбов во внутрипочечном сосудистом русле; обструкция почечных канальцев (например, кристаллами уратов), приводящая к уменьшению выраженности диуретического действия фуросемида и утрате эффективности тиазидовых диуретиков;
- тромбоз почечных вен;
- гипонатриемию любого происхождения.

Универсальный молекулярный механизм формирования резистентности к диуретикам – снижение чувствительности эпителиоцитов почечных канальцев к натрийуретическим пептидам – предсердному, мозговому, а также их паракринным аналогам (урогуанилин) [6]. Показано, что в сопоставлении со здоровыми лицами у больных нефротическим синдромом наблюдается достоверно меньший прирост экскреции натрия после инфузии предсердного натрийуретического пептида [19]. Снижение чувствительности клеток-мишеней к натрийуретическим пептидам при нефротическом синдроме определяется постепенным истощением экспрессии цГМФ – универсального вторичного мессенджера для этих гормонов. При инфузии цГМФ у пациентов с нефротическим синдромом не удается отметить повышения его мочевой экскреции: очевидно, цГМФ полностью потребляется эпителиоцитами почечных канальцев [16].

Формирование характерных признаков нефротического криза – мигрирующей болезненной кожной эритемы и болей в животе – связано с локальной гиперпродукцией кининов, подтвержденной обнаружением повышенного содержания калликреина и брадикинина в отечной жидкости, особенно полученной из эритематозных участков кожи, а также из экссудата, локализующегося в серозных полостях [1, 10, 13]. При гиповолемическом варианте нефротического синдрома, особенно при развивающейся резистентности к диуретикам, вместе с повышением концентрации компонентов калликреин-кининовой системы наблюдается очень низкая активность ферментов, разрушающих кинины (кининазы, α1-антитрипсин, нейтральная эндопептидаза, активность которой может

также быть подавленной при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). Установлено, что достоверное по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы повышение экскреции с мочой калликреина наблюдают у больных нефротическим синдромом как при нормальной, так и при повышенной активности ренина плазмы. Следовательно, при нефротическом синдроме постепенно исчезает физиологическая взаимосвязь между активностью РААС и калликреин-кининовой системы [17]. Более того, активация калликреин-кининовой системы, играющей одну из главных ролей в патогенезе нефротического криза, наблюдается именно при нефротическом, но не при других “больших” нефрологических синдромах. Показано, что при хроническом гломерулонефрите с мочевым синдромом экскреция с мочой калликреина снижается более чем в 2,5 раза по сравнению со здоровыми, а при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом возрастает более чем в 2 раза [14]. Обследование больных нефротическим синдромом, позволило выделить параллели между показателями, характеризующими активность калликреин-кининовой системы, и клиническими проявлениями нефротического синдрома [10]. Увеличение концентрации и продолжительности действия компонентов калликреин-кининовой системы обусловливает формирование болезненной кожной эритемы, болей в животе, а также усугубление вазодилатации, обусловливающее нарастание артериальной гипотензии.

Артериальная гипотензия, возникающая или нарастающая при нефротическом кризе, обусловлена как вазодилатирующим действием кининов, так и гиповолемией, связанной со снижением онкотического давления крови, а также, возможно, гипонатриемией. Артериальная гипотензия приводит к снижению перфузии почечной ткани, в связи с чем при нефротическом кризе наблюдают снижение СКФ, нередко сопровождающееся олигоанурией [2, 7, 8].

Нередко развитие нефротического криза происходит под действием названных выше провоцирующих факторов (например, при передозировке петлевых диуретиков), а иногда бывает и спонтанным. В целом всех больных нефротическим синдромом с тенденцией к артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, но особенно при гипоальбуминемии < 2 г/л следует относить к группе высокого риска развития нефротического криза.

В развитии клинической картины нефротического криза выделяют несколько стадий:

1) абдоминальный болевой синдром (криз),

2) мигрирующие рожеподобные эритемы (кининовые кризы),

3) гиповолемический шок [5].

Возможно сочетание абдоминального криза и мигрирующих рожеподобных эритем [4, 9, 12].

Патогенетическими механизмами развития абдоминального болевого синдрома служат спазм сосудов кишечника как проявление централизации кровообращения в ответ на резкую гиповолемию, действие кининов и ионов калия и водорода на нервные окончания, которыми очень богат кишечник (мейснеровское и ауэрбаховское нервные сплетения) и брюшина [5]. Клинически на фоне выраженных отеков возникают анорексия, тошнота, рвота и боли в животе, чаще – схваткообразные, интенсивные, нелокализованные, реже – постоянные. Кроме этого, иногда отмечается жидкий стул и повышение температуры тела.

Абдоминальные боли обычно не имеют определенной локализации, нередко сопровождаются симптомами раздражения брюшины, субфебрильной температурой, лейкоцитозом, лейкоцитурией. Эти признаки требуют дифференциации от ряда ургентных состояний, которые также могут иметь место при нефротическом синдроме, особенно на фоне глюкокортикоидной или цитостатической терапии. К ним относятся бактериальный перитонит (в том числе у детей пневмококковой этиологии), прободная язва желудка, тромбоз мезентериальных сосудов, почечных вен или других ветвей нижней полой вены, туберкулезный мезаденит, карбункул почки, криз локальной внутрисосудистой коагуляции. При диагностической абдоминальной пункции получают прозрачную пенящуюся от присутствия в ней белка стерильную жидкость со всеми свойствами транссудата, в котором определяется высокое содержание гистамина, серотонина и брадикинина [13].

Появление мигрирующих болезненных рожеподобных эритем связывают с экстравазальным образованием кининов, которые способствуют расширению сосудов и повышению их проницаемости и образованию экстравазатов. Клинически рожеподобная эритема выглядит как розовое пятно без четкой границы с нормальной кожей, интенсивность цвета которого усиливается при охлаждении. Пятно горячее на ощупь, не имеет постоянной локализации, в течение суток эритема может мигрировать на другое место. Пятно размером не более 10 см в диаметре при пальпации чаще незначительно болезненное, может быть чувство жжения. Типичная локализация: кожа бедер, живота, голеней. Появление эритемы обычно сопровождается повышением температуры тела, подкожным отеком.

Во всех случаях рожеподобных эритем следует проводить дифференциальный диагноз прежде всего с рожей. К развитию рожистого воспаления – острого инфекционного процесса – при нефротическом синдроме предрасполагают угнетение иммунитета, снижение фагоцитарных функций лейкоцитов крови и макрофагов, подавление интерферонообразования, дистрофия и трещины эпидермального покрова. Подобную клиническую картину может дать и острый флебит поверхностных вен [13].

При роже эритема локализована на конечностях (чаще нижних),

имеет склонность к распространению (ползущая), болезненность более выражена, гипоальбуминемия отсутствует, артериальная гипотензия не характерна. Рожистая эритема с четкими контурами приподнимается над уровнем кожи, ее появление обязательно сопровождается нарастанием симптомов интоксикации, гипертермией. Характерен регионарный лимфангит и лимфаденит. Местные симптомы рожи на фоне терапии пенициллином исчезают через 5–15 дней, оставляя пигментацию и шелушение. Рожеподобная эритема при нефротическом кризе исчезает бесследно на фоне лечения в течение 1–3 дней, не оставляя пигментации и шелушения [5].

Для нефротического криза весьма характерно появление быстро нарастающей гиповолемии с резким уменьшением объема циркулирующей крови (иногда до 50 % от нормального) и возникновением гиповолемического (нефротического) шока (коллапса) с резким падением артериального давления. Первичным патогенетическим звеном нефротического шока является гиповолемия вследствие снижения онкотического давления плазмы крови из-за гипоальбуминемии. Имеет значение также накопление в крови и отечной жидкости высокоактивных веществ (гистамина, брадикинина и др.), оказывающих сосудорасширяющее действие и резко повышающих сосудистую и капиллярную проницаемость. В результате из сосудистого русла происходит усиленная транссудация жидкой части плазмы крови с развитием выраженной гиповолемии. Гиповолемия ведет к развитию циркуляторной недостаточности. Гиповолемический коллапс иногда приобретает необратимый фатальный характер. Определение ОЦК при тяжелом нефротическом синдроме помогает предсказать угрозу нефротического криза: снижение этого показателя до 55–60% от нормы свидетельствует о высоком риске развития гиповолемического шока и является показанием для проведения необходимых лечебных мероприятий.

Лечение нефротического криза включает восполнение объема циркулирующей крови введением плазмозамещающих растворов, применение глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов, антикоагулянтов, антибиотиков, ингибиторов кининовой системы и антикининовых препаратов.

Основу лечения нефротического криза составляет коррекция объема циркулирующей крови [1, 10, 13]. Единственный подход, эффективный при нефротическом кризе, – трансфузия плазмы крови. Инфузии альбумина заведомо менее эффективны.

Селективные антикининовые препараты не разработаны. Свойствами антагониста брадикинина обладает пармидин, ранее используемый также как антигиперлипидемический препарат. Пармидин имеет только дополнительное значение в лечении нефротического криза [7].

Больные нефротическим кризом характеризуются максимальным риском венозных тромбозов и эмболий. В связи с этим им может быть

показано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, однако безопасность этих препаратов именно при нефротическом кризе (обоснованность их назначения больным нефротическим синдромом не вызывает сомнения) требует дальнейшего уточнения.

С точки зрения лечения нефротического криза особое значение приобретают создание и клиническая апробация препаратов, селективно и управляемо уменьшающих проницаемость гломерулярной базальной мембраны для альбумина. Эффективность лечения нефротического криза сегодня во многом определяется своевременностью его распознавания. Еще большую актуальность имеет своевременное выделение групп риска и проведение в них соответствующих профилактических мероприятий, в том числе оптимизация приема диуретиков.

Поступила 16.09.16

Նեֆրոտիկ կրիզ

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

Հոդվածում ներկայացված է գրականության տվյալների վերլուծություն, որը վերաբերում է նեֆրոլոգիական հիմնական համախտանիշներից մեկի՝ նեֆրոտիկ համախտանիշի ամենածանր, հաճախ մահացու ելքով, բարդությանը՝ նեֆրոտիկ կրիզին: Վերլուծության մեջ ներկայացված են նեֆրոտիկ կրիզի զարգացման պաթոգենետիկ օղակները, նրա առաջացման ռիսկի գործոնները, ինչպես նաև կլինիկական դրսևորումները և բուժման սկզբունքները:

Nephrotic crisis

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

The article presents an analysis of the literature data relating to nephrotic crisis, which is the most severe, often fatal complication of one of the nephrological syndromes – nephrotic crisis. The analysis includes the pathogenetic mechanisms of the development of nephrotic crisis, risk factors as well as the clinical manifestations and treatment principles.

Литература

1. *Козловская Л.В., Фомин В.В.* Протеинурия и нефротический синдром. Нефрология. Учебное пособие для послевузовского образования. Под. ред. Шилова Е.М., М., 2007, с.147–154.
2. *Козловская Л.В., Бабкова И.Н., Чеботарева Н.В., Фомин В.В., Рощупкина С.В.* Нефротический криз – неотложное состояние у больных с нефротическим синдромом. Тер. архив, 2012, 6, с.68–73.

3. *Кутырина И.М., Клепиков П.В., Тареева И.Е.* О роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе нефротического синдрома. Тер.архив, 1988, 6, с. 32–34.
4. *Лучанинова В.Н., Хоменко Т.Г., Рыженкова Т.П. и др*. Неотложные состояния у детей. Мат. VI конгресса педиатров России. М., 2000.
5. *Лучанинова В.Н.* Неотложная помощь при нефротическом кризе. Тихоокеанский медицинский журнал, 2007, 1, с.44–46.
6. *Мухин Н.А., Фомин В.В*. Отечный синдром: современное понимание проблемы. Врач. 2008, 6, с. 7–12.
7. Нефрология: Неотложные состояния . Под ред. Н.А. Мухина. М., 2010, с.32–41.
8. Нефротический криз. Клиническая нефрология, 2010, 5, с.15–17.
9. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей. СПб., 1997.
10. *Полянцева Л.Р*. Клиника и дифференциальный диагноз нефротического криза. Тер. архив, 1985, 6, с. 46–49.
11. *Рябов И.С.* Нефротический синдром. СПб., 1992.
12. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Нефротический синдром в практике педиатра: руководство для врачей. СПб., 1999.
13. *Тареева И.Е., Полянцева Л.Р*. Протеинурия и нефротический синдром. Нефрология. Руководство для врачей. Под. ред. Тареевой И.Е. М., 2000, с. 124–131.
14. *Cumming A.D., Robson J.S.* Urinary kallikrein excretion in glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Nephron, 1985; 39(3): 206–210.
15. *Cumming A.D., Jeffrey S., Lambie A.T., Robson J.S.* The kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in nephrotic syndrome. Nephron, 1989; 51(2):185–191.
16. *Jespersen B., Eiskjaer H., Mogensen C.E. et al.* Reduced natriuretic effect of natriuretic peptide in nephrotic syndrome: a possible role of decreased cyclic guanosine monophosphate. Nephron, 1995; 71 (1): 44–53.
17. *Nakamura K., Kazama M., Morioka M. et al.* Mechanism and significance of kinin formation in nephrotic syndrome. Adv. Exp. Med. Biol., 1986; (198 Pt.B): 253–262.
18. *Schrier R.W., Fasset R.G.* A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retension in the nephrotic syndrome. Kidney Int., 1998; 53: 1111–1147.
19. *Valentin J.P., Ying W.Z., Couser W.G. et al*. Extrarenal resistance to atrial natriuretic peptide in rats with experimental nephrotic syndrome. Am. J.Physiol., 1998; 274 (3 Pt.2): 556–563.

УДК 615.03

Сравнительный анализ методов определения йода в биологических жидкостях

А. В. Гиносян, А.С. Оганесян

Институт общей и неорганической химии НАН РА
0051, Ереван, ул. Аргутяна, 10, II переулок

Ключевые слова: йод, йодид анион, фармакокинетика, методы определения йода

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 2 млрд человек, в том числе 285 млн детей школьного возраста, имеют дефицит йода. Согласно данным ООН, около 740 млн людей страдают йододефицитными заболеваниями, а более 50 млн из них страдают от повреждения головного мозга [3]. С другой стороны, известно, что употребление большого количество йода может блокировать способность щитовидной железы производить гормоны и ухудшить инфильтрацию щитовидной железы лимфоцитами.

В начале XXI века была доказана определенная роль йода в поддержании здоровья, защите против инфекций и лечении различных заболеваний, в том числе отдельных форм рака и диабета [3,9,11]. Многочисленными исследованиями, проведенными в 2000-2010 гг., было доказано, что эффективность йода не связана с воздействием на специфические органы и ткани, и показано, что воздействие на клетки человеческого организма коррелирует с концентрацией йод/йодида в биологических жидкостях, а также доказано, что концентрация йода в моче является основным индикатором состояния йододефицита [1-4].

Стало очевидным, что для изучения роли йода в живых организмах необходим мониторинг его концентрации в организме и исследование его фармакокинетики, что подразумевает наличие мощных аналитических методов определения концентрации йода в биологическом материале [7,8]. В связи с этим представляет определенный интерес провести сравнительный анализ методов определения йода.

Целью данного обзора является сравнительный анализ имеющейся информации о методах определения йода в биологического образцах, в аспекте их оптимального использования для определения роли йода в биологических жидкостях.

Выбор биоматериала для определения йода в организме

Для определения йода в клинической практике наиболее часто используемым биоматериалом являются моча и сыворотка крови.

В моче, крови и биологических тканях йод в подавляющем количестве случаев определяется в виде йодид аниона (I^-) [9,10]. Несмотря на широкий выбор доступных аналитических методов, определение йодид аниона в биологических матрицах остается трудной задачей.

Биологические образцы относятся к так называемым сложным образцам (с комплексными матрицами). В таких образцах содержание анализируемого вещества, как правило, гораздо ниже по сравнению с другими сопроводительными макрокомпонентами и в этих случаях, помимо необходимости выбора соответствующего чувствительного метода, не менее важно соблюдать условия предварительной обработки и сохранения биоматериала, а также условия экстракции и приготовления образца для инструментального анализа [20,21].

Выбору оптимального метода определения йода (I^2 и I^-) мешают большие различия в эндогенных концентрациях йода в моче и крови отдельных индивидуумов, которые связаны с многочисленными переменными, такими как возраст, пол, привычки питания и состояние внешней среды [17,28,32].

Таким образом, для того, чтобы достичь успешных и удовлетворительных результатов, перед применением соответствующего метода определения йода необходимо правильно выбрать конкретную задачу. Вместе с тем в связи с неинвазивным способом отбора проб моча является наиболее часто анализируемой биологической жидкостью, как в фармакокинетических, так и в популяционных исследованиях [4,12,13].

Условно методы определения йода в моче и крови можно разделить на две группы: аналитические методы, используемые для изучения фармакокинетики, и методы, предназначенные для анализа состояния дефицита йода в популяциях.

Фармакокинетические исследования

Основными аналитическими методами, используемыми для изучения фармакокинетики йода, являются потенциометрические методы. Один из первых валидированных методов, применяемых для исследования фармакокинетики йода в крови и моче, был предложен А.Г. Паносян с соавторами в 2000 г. Метод был использован для изучения кинетики изменения концентрации йодид аниона в моче и крови животных и человека после применения внутривенной инфузии йодсодержащего препарата «Арменикум». Метод примечателен тем, что в нем были использованы классические методы подготовки проб крови и мочи для проведения титрометрического определения йодид аниона в биожидкостях [5]. В частности, после отделения крови ее смешивали с сапонином и инкубировали при 37 °C в течение 16 час для проведения гемолиза. Затем к 10

мл полученной смеси добавляли 20 мл деионизированной воды, свободной от йода и 2 мл 15% азотной кислоты и проводили титрацию с использованием 0,009319 N нитрата серебра. Определение йодид аниона проводили с применением комбинированного серебряного электрода на автоматическом титрометре.

Для определения йода в моче использовали 2 мл мочи, к которой добавляли 15% азотную кислоту и проводили потенциометрическое определение йодид аниона по методу, указанному выше. Чувствительность метода составляла 5 мкг/мл, точность – 95%, систематическая ошибка метода – 3,2%. Недостатками метода являлись в первую очередь низкая чувствительность и избирательность [14,22].

Данные проблемы удалось решить в 2004 г. группе ученых, возглавляемой Гай Абраамом [6-13]. Авторы использовали первоначальную очистку сыворотки крови от белков и других галогенов, применяя специальные ионообменные порошки. После пропускания биологической жидкости через порошок, помещенный в шприц, галогены элюировались раствором азотнокислого натрия ($NaNO_3$). В дальнейшем авторы перешли на метод твердофазной экстракции. Наилучшие результаты были получены при использовании картриджей, наполненных сильным анионообменным порошком с концевыми триметиламмониевыми группами и покрытым специальным защитным слоем из дивинилбензола. Картриджи такого типа позволяли при пропускании биожидкости связывать более 75% йода и проводить его отделение, используя градиентное элюирование $NaNO_3$ разной нормальности. Метод позволял освободить йодид анион из связи с белками и одновременно последовательно очищать сыворотку от фторидов, хлоридов и бромидов. Несмотря на то, что основным галогеном, мешающим точно определять анион йода, является бромид, для освобождения которого достаточно проводить двукратную очистку, авторы доказали, что четырехкратная очистка ионообменного картриджа более эффективна, чем двукратная. Концентрацию йодид аниона определяли с помощью йодочувствительного электрода. Чувствительность метода определения йодид аниона составляла 20 нг/мл, точность – 96%, воспроизводимость – 97%. С помощью разработанного и валидированного метода была в дальнейшем изучена фармакокинетика йода после применения различных доз препарата йодорал [6-8,10,13].

Данный метод в дальнейшем был усовершенствован А.Г. Абраамян с соавторами и оказался пригодным как при анализе йода в крови, так и моче [1]. Для обнаружения йодид аниона 5 мл мочи или сыворотки крови в полном объеме пропускали через картриджи для твердофазной ионообменной экстракции. Затем картриджи промывали, используя градиентное элюирование. Элюент, содержащий иодид анион, собирали в пробирки, добавляли 10 мл воды, перемешивали и измеряли количество иодид аниона методом потенциометрии, используя йодоселективный электрод. Кон-

центрацию йодид аниона определяли по калибровочному графику, который сохранял линейность для растворов стандарта в диапазоне концентраций йодид аниона от 0,006 до 50 мкг/мл (r =0,9988). Предел детектирования в сыворотке крови составлял 0,001 мкг/мл, предел количественного обнаружения – 0,001 мкг/мл. Точность метода составляла 95±2%, селективность метода – 99±2%. Специфичность, повторяемость и воспроизводимость метода характеризовались коэффициентом вариации менее 5%, что соответствует валидационным требованиям для методов определения препаратов в биожидкостях [1,13].

В дальнейшем для изучения фармакокинетики йодид аниона в моче и крови этими же авторами был предложен метод высокоэффективного капиллярного электрофореза (ВЭКЭ), который значительно увеличил селективность и специфичность метода [13]. Количественное определение проводилось на основе калибровки методом внешнего стандарта с помощью детектора с диодной матрицей (по основному сигналу при 225/8 нм, сигнал сравнения – 500/100 нм). Для определения йодид аниона использовали 0,9 мл сыворотки крови, к которой добавляли 0,1 мл водного раствора внутреннего стандарта (калия йодид 5 мкг/мл). После перемешивания к смеси добавлялся 1 мл метанола, и смесь интенсивно встряхивалась в течение 30 сек. Затем добавлялся 1 мл перекиси водорода (10% раствор) и после повторного встряхивания смесь центрифугировалась при 2000g в течение 15 мин для осаждения белков. Безбелковый супернатант отделялся и анализировался методом ВЭКЭ. Для определения йодид аниона в моче к 0,9 мл мочи добавлялся 0,1 мл водного раствора внутреннего стандарта (калия йодида 5 мкг/мл) и проводился анализ методом ВЭКЭ. Анализ проводился на приборе Hewlett Packard Capillary Electrophoresis System, consisting of $HP^{3D}CE$. Образцы анализировали в следующих условиях: *подвижная фаза* – 50 мМ фосфатный буфер pH – 7,0; *капилляр* – HP № G 1600-61232; *температура* – 25°C; *вольтаж* – 25 кВ. Селективность и специфичность метода характеризуется величиной коэффициента вариации (CV) менее 2%. Правильность и точность определения йодид аниона составляла не менее 90%. Методика была линейна в диапазоне 0,25–20 мкг/мл. Предел количественного определения 150 нг/мл. Установлено, что стабильность маточного (100 мкг/мл) и рабочего растворов (10 мкг/мл) йодид аниона после их хранения в холодильнике при -20^0 C в течение 12 недель характеризуется разницей между средними значениями свежеприготовленных и хранившихся в холодильнике растворов менее 3%. Разница в величинах средних значений анализа свежеприготовленных образцов сыворотки и подвергнутых трехкратному замораживанию и размораживанию образцов составляла менее 5% [13].

Таким образом, можно заключить, что метод ВЭКЭ является самым эффективным и надежным для исследования фармакокинетики йодид аниона в моче и крови. Однако относительная дороговизна метода делает

более предпочтительным применение потенциометрического метода с использованием твердофазной экстракции.

Популяционные исследования

В настоящее время для проведения популяционных исследований используются несколько различных аналитических методов определения йода. Эти методы различаются по надежности, точности, доступности, пределу обнаружения, пропускной способности, расходу реагентов и стоимости анализа. Все эти факторы играют определенную роль в выборе наиболее подходящего метода, исходя из того, является ли это рутинный анализ или исследование уровня йода в конкретной популяции. В обоих случаях одним из первых факторов, принимаемых во внимание, является предел количественного определения йодид аниона (чувствительность метода) [17,23,31] .

Титрометрический метод используется в основном для образцов без сложных матриц (вода или моча) при этом этот метод используется также для проверки других методов. Как правило, титрометрические методы включают подкисление раствора образца, чтобы определить йод, освобожденный путем титрования тиосульфатом натрия [5,16,18,21]. Однако, несмотря на многочисленные преимущества титрометрических методов, очень немногие из них широко используются в популяционных исследованиях из-за очень высокой стоимости аппаратуры, программного обеспечения и технического обслуживания.

В отличие от титрометрических методов при проведении популяционных исследований спектрофотометрические и хроматографические методы используются очень часто для анализа йода и его различных химических форм.

В последние годы наибольшую популярность приобрели методы, основанные на окислительно-восстановительной реакции Санделла-Кольтхоффа между церием и мышьяком (III), который позволяет определять йод в моче в микрограммовых концентрациях [25,27]. Определение микроколичеств йода (в виде йодид аниона) основано на каталитическом действии мышьяка на процесс восстановления церия (реакция Санделла-Кольтхоффа) [14,19]. Скорость уменьшения интенсивности окраски раствора церия зависит от содержания йода и измеряется методом спектрофотомерии при длине волны 405 нм. В данном методе подготовка проб заключается в последовательной обработке образцов окислительной смесью (раствор персульфата аммония) при повышенной температуре, что способствует разложению всех органических компонентов мочи до неорганического состояния и позволяет высвободить связанный йод. В большинстве случаев анализируемый раствор нагревают в течение 60 мин в термоблоке. По окончании нагрева раствор оставляют в вытяжном шкафу при комнатной температуре на 10–15 мин. При этом закрытые проб-

ками пробирки могут храниться в течение суток до начала анализов. Далее к раствору добавляют арсенидный раствор (по 0,9 мл) и инкубируют при комнатной температуре 15 мин. Затем в каждую пробирку поочередно вносят раствор церия сульфата (по 0,06 мл). Через 30 мин после внесения раствора церия сульфата в первую калибровочную пробу проводят измерение оптической плотности образцов с интервалом в 30 с. Чувствительность метода составляет 11 мкг/л, коэффициент вариации – не более 5%.

Большинство аналитических методов, основанных на спектрофотометрической реакции восстановления Санделла-Кольтхоффа, отличаются лишь применением различных реагентов [25,32]. В частности, Bílek et al. использовали метод, который был основан на щелочном озолении образцов мочи, предшествующий реакции Санделла-Кольтхоффа с использованием бруцина в качестве колориметрического маркера [15]. Предел обнаружения метода составлял 2,6 мкг/л, при этом предел количественного определения составлял 11,7 мкг/л, систематическая погрешность метода составляла 4%, а точность анализа – 95%. С помощью данного метода в течение 1994–2002 гг. в Институте эндокринологии в Чешской Республике определяли концентрацию йода в моче у 29 612 исследуемых [15].

Gurkan et al. был разработан метод, который позволял определять йодид анион в водных средах с помощью кинетического спектрофотометрического метода, в среде слабой кислоты [19]. Главным преимуществом этого метода были изменения на стадии предварительной обработки образцов. Чувствительность метода составляла 1,2 нг/мл и позволяла проводить определения йодид аниона в диапазоне 2-35 нг/мл. К сожалению, несмотря на свои явные преимущества этот метод не получил широкого распространения в популяционных исследованиях.

В то время как основным преимуществом каталитических спектрофотометрических методов является низкая стоимость необходимого оборудования, хроматография, вероятно, наиболее широко используемый метод определения йода в современных аналитических лабораториях. Быстрая, простая, надежная и чувствительная хроматографическая система в сочетании с различными детекторами стала основным инструментом во многих аналитических лабораториях. Рутинный анализ соединений йода может осуществляться с помощью газовой хроматографии (ГХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Методы разделения позволяют проводить прямое определение различных видов йода в присутствии различных видов сложных компонентов с пределом обнаружения в нанограммах [31].

Метод ионообменной хроматографии позволяет определять йодид анион с помощью анионообменной колонки. Обычно используются спектрофотометрические и электрохимические детекторы, а также импульсные амперометрические детекторы, которые, как правило, оборудованы золотом, серебром, платиной и стекло-углеродными электродами [24,25].

В дальнейшем объединение селективной ионной хроматографии и тандемного масс-спектрометрического детектора позволило разработать быстрый и надежный метод определения йода в диапазоне концентраций 1,7-170 мкг/л, который позволяет анализировать до 75 образцов в день, без необходимости предварительной очистки мочи. При этом в физиологическом диапазоне концентраций йодид аниона аналитический ответ был линейным [29].

К сожалению, хроматографические методы не являются достаточно чувствительными, чтобы измерить все виды йода, в том числе органический йод в биологических образцах [30]. Предварительная окислительная обработка биологических материалов ограничивает применение описанных способов, так как йодид анион и IO^{3-} могут в кислой среде переходить в I^2. Для того чтобы проанализировать органические формы йода в том же образце, хроматографию используют совместно с масс-спектроскопией [26,27,30]. Более того, соединение высокоэффективной хроматографии с масс-спектроскопическими детекторами значительно увеличивает чувствительность при одновременном снижении к абсолютному минимуму возможного влияния матрицы биологического образца. Наиболее простой хроматографический метод для рутинного анализа йодида в моче был разработан Odink et al., который и послужил основой для последующих популяционных исследований [29]. Йодид анион был отделен с помощью ион-парной хроматографии с обращенной фазой и обнаружен электрохимическим методом с помощью детектора, снабженного серебряным электродом. Коэффициент вариации одного анализа иодида в обобщенном образце мочи при концентрации 530 нмоль/л был равен 7,6%. Предел обнаружения составлял 0,06 мкмоль/л, извлечение добавленного в мочу йодида аниона – 96±7% [29].

Таким образом, можно заключить, что существует много аналитических методов, доступных для обнаружения и измерения йода и его различных видов в сложных биологических матрицах. К сожалению, не существует идеального метода, который будет точным, чувствительным, дешевым и быстрым.

Из вышеизложенного видно, что для достижения более низких пределов обнаружения хроматографические методы могут быть соединены с другими более сложными методами (например, масс-спектрометрия). С другой стороны, ручной метод с использованием персульфата аммония может быть применен в любой обычной клинической лаборатории для анализа йода в моче. Хотя эти два метода имеют свои собственные ограничения, связанные главным образом с предварительной обработкой анализируемого биологического образца, обычно требующей много времени, литературные данные показывают непрерывный прогресс в поиске лучших спектрофотометрических и хроматографических условий определения йода в биоматериале. Еще одним преимуществом описанных методов

является возможность обрабатывать большое количество образцов с высокой точностью и с минимальными затратами времени.

Подводя итог, можно заключить, что будущие направления в разработке методов определения йода в биоматериале лежат скорее в упрощении методик и их обширной доступности, а не в тенденции к снижению предела обнаружения. При этом в основе новейших методов лежат уже существующие и наиболее распространенные методологии, использованные в основном для определения йодид аниона в моче и крови.

Поступила 26.10.16

Կենսաբանական հեղուկներում յոդի որոշման մեթոդների համեմատական վերլուծություն

Ա. Վ Գինոսյան, Ա.Ս. Հովհաննիսյան

Աշխանաքում ներկայացված է կենսաբանական հեղուկներում յոդի որոշման ժամանակակից անալիտիկ մեթոդների համեմատական վերլուծությունը: Քննարկվում են ինչպես յոդի ֆարմակոկինետիկան ուսումնասիրելու, այնպես և բնակչության մոտ յոդի անբավարարության որոշման համար կիրառվող մեթոդների առավելություններն ու թերությունները: Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ առավել ծախս-արդյունավետ, զգայուն և ճշգրիտ են մեզի և արյան մեջ յոդի որոշման պոտենցաչափական և սպեկտրաֆոտոչափական մեթոդները: Պոտենցաչափական մեթոդը՝ յոդ-ընտրողական էլեկտրոդի և կարծրաֆազ մաքրման հետ զուգակցված, առավել նպատակահարմար է կիրառել յոդի ֆարմակոկինետիկայի, իսկ սպեկտրաֆոտոչափական մեթոդը՝ բնակչության մոտ յոդի անբավարարության որոշման համար: Վերջին 10 տարիների ընթացքում վերը նշված մեթոդները կատարելագործվում են՝ դառնալով առավել արդյունավետ: Այս աշխատանքը կարող է որպես ուղեցույց ծառայել՝ կախված հետազոտման նպատակից, յոդի որոշման մեթոդի ընտրության համար:

Comparative analysis of the methods for determining the iodine in biological fluids

A. V. Ginosyan, A. S. Hovhannisyan

An analysis of the latest analytical methods for determination of iodine in biological fluids has been conducted. The article discusses the advantages and

disadvantages of the methods for studying of the iodine pharmacokinetics, as well as the methods used for study of iodine deficiency in population.

The results of the research have shown that the most cost-effective, sensitive and accurate methods for the determination of iodine in urine and blood are the potentiometric and spectrophotometric methods. The potentiometric method using iodine-selective electrode and solid phase extraction is more convenient to study the pharmacokinetics of iodine, and the spectrophotometric method can be used for population-based studies. Appeared in the last 10 years these methods modifications have greatly increased the efficiency of the above mentioned methods. This work could serve as a guideline for selection of the best method for determining the iodine, depending on the study field and purpose.

Литература

1. *Абраамян А.Г. Оганесян А.С.* Исследование фармакокинетики йодид аниона при однократном и многократном применении препаратов «Арменикум» (концентрат) и «Арменикум» (капсулы). Лекарства и медицина, 2009, т. 3, 4, с. 60-68.
2. *Абраамян А.Г., Мурадян Р.Е., Казарян А.В., Оганесян А.С.* Фармакокинетика препарата «Арменикум паста для наружного применения». Вестник МАНЭБ, 2009, т. 14, 4, вып. 2, с.75-79.
3. *Абраамян А.Г., Оганесян А.С.* Препараты йода и их использование в медицине XXI века. Мед. наука Армении НАН РА, 2009, т. XLIX, 4, с. 3-14.
4. *Оганесян А.С.* Фармакокинетика йода. Вестник МАНЭБ, 2007, 12, 4(2), с.53-58.
5. *Паносян А.Г., Оганесян А.С., Тиракян М.Р. и др.* Фармакокинетика йодид иона при внутривенном введении препарата «Арменикум» кроликам и добровольцам. В кн.: «Арменикум, экспериментальные исследования», Ереван, 2000, с.33-49.
6. *Abraham G.E., Brownstein D.* Validation of the orthoiodosupplementation program: A rebuttal of Dr. Gaby's editorial on iodine. The Original Internist, 2005, 12(4), p. 184-194.
7. *Abraham G.E., Brownstein D., Flechas J.D.* The saliva/serum iodide ratio as an index of sodium/iodide symporter efficiency. The Original Internist, 2005, 12(4), p.152-156.
8. *Abraham G.E., Flechas J.D., Hakala J.C.* Measurement of urinary iodide levels by ion-selective electrode: Improved sensitivity and specificity by chromatography on anion-exchange resin. The Original Internist, 2004, 11(4), p. 9-32.
9. *Abraham G.E., Flechas J.D., Hakala J.C.* Optimum levels of iodine for greatest mental and physical health. The Original Internist, 2002, 9(3), p.5-20.
10. *Abraham G.E., Handal R.C., Hakala J.C.* A simplified procedure for the measurement of urine iodide levels by the ion selective electrode assay in a clinical setting. The Original Internist, 2006, 13(3), p.125-135.
11. *Abraham G.E.* Iodine: The universal nutrient. Townsend Letter, 2005, 269, p. 85-88.
12. *Abraham G.E.* Serum inorganic iodide levels following ingestion of a tablet form of Lugol solution: Evidence for an enterohepatic circulation of iodine. The Original Internist, 2004, 1(3), p. 29-34.
13. *Abrahamyan H., Hovhannisyan A., Gabrielyan E.* The determination and quantification of iodide ion in drug form by high performance capillary electrophoresis. 16th International symposium on Capilliary Electroseparation techniques, Aug-Sep 2008, Catania, Italy, p.12.
14. *Afkhami A. & Zarei A. R.* Spectrophotometric determination of periodate and Iodate by a differential kinetic method. Talanta, 2011, Vol.53, p. 815–820.
15. *Bílek R., Bednár J. ,Zamrazil V.* Spectrophotometric determination of urinary iodine by the Sandell-Kolthoff reaction subsequent to dry alkaline ashing. Results from the Czech Republic in the period 1994-2002. Clin. Chem. Lab. Med., 2005, 43(6), p.573-580.

16. *Błażewicz A., Orlicz-Szczęsna G., Szczęsny P. et al.* A Comparative analytical assessment of Iodides in healthy and pathological human thyroids based on IC-PAD method preceded by microwave digestion. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 2011,15, 879 (9-10), p.573-578.
17. *Delange F., de Benoist B., Burgi, H.* Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. Bull. World Health Organ., 2002, 80, p.633-666.
18. *Gottardi W.* Redox-potentiometric/titrimetric analysis of aqueous iodine solutions Fresenius J. Anal. Chem., 1998,362, p.263–269.
19. *Gurkan R., Bicer N., Ozkan M. H., Akcay M.* Determination of trace amounts of Iodide by an inhibition kinetic spectrophotometric method. Turk. J. Chem., 2004, 28, p.181-191.
20. *Hu W., Haddad P. R., Hasebe K., Tanaka, K., Tong P., Khoo C.* Direct determination of bromide, nitrate, and iodide in saline matrixes using electrostatic ion chromatography with an electrolyte as eluent. Anal. Chem., 1999,71, p.1617-1620.
21. *Jooste P.L. Strydom E.* Methods for determination of Iodine in urine and salt. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2010,24, p.77-88.
22. *Kandhro G. A., Gul Kazi T. G., Sirajuddin Kazi et al.* Comparison of urinary Iodide determination in female thyroid patients by two techniques. Russian Journal of Electrochemistry, 2011, 47(12), p. 1355–1362.
23. *Kamavisdar A., Patel R. M.* Flow injection spectrophotometric determination of Iodide in environmental samples. Microchimica Acta, 2002, 140(1-2), p.119-124.
24. *Liang L., Cai Y., Mou S., Cheng J.* Comparisons of disposable and conventional silver working electrode for the determination of iodide using high performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. Journal of Chromatography, 2005,1085, p.37-41.
25. *Lin F.-M., Wu H.-L., Kou H.-S., Lin S.-J.* Highly Sensitive analysis of iodide anion in seaweed as pentafluorophenoxyethyl derivative by capillary gas chromatography. J. Agric. Food Chem., 2003,51, p.867–870.
26. *Lin L., Chen G., Chen Y.* Determination of iodine and its species in plant samples using ion chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry. Chinese Journal of Chromatography, 2011,29, p. 662-666.
27. *Mani D., Gnaneshwar Rao T., Balaram V. et al.* Rapid determination of iodine in soils using inductively coupled plasma mass spectrometry. Current Science, 2007, 93, p.1219-1221.
28. *Niedobová E., Machát J., Otruba V., Kanicky V.* Vapour generation inductively coupled plasma optical emission spectrometry in determination of total iodine in milk. J.Anal.Atom. Spectrom., 2005,20, p.945–949.
29. *Odink J., Bogaards J.J.P., Sandman H. et al.* Excretion of iodide in 24-h urine as determined by ion-pair reversed-phase liquid chromatography with electrochemical detection. Journal of Chromatography Biomedical Sciences and Applications, 1988, 431, p.309-316.
30. *Schwehr K. A., Santschi P. H.* Sensitive determination of iodine species, including organo-iodine, for freshwater and seawater samples using high performance liquid chromatography and spectrophotometric detection. Anal. Chim. Acta, 2003,482, p. 59-71.
31. *Teng W., Shan Z. Teng X.* Effect of an increased iodine intake on thyroid. In: Comprehensive Handbook of Iodine. Preedy (Ed.), Elsevier, USA,2009, p. 1213-1220.
32. *Tinggi U., Schoendorfer N., Davies P. S. W., Scheelings P., Olszowy H.* Determination of iodine in selected foods and diets by inductively coupled plasma- mass spectrometry. Pure Appl. Chem., 2012,84, 2, p. 291-299.

ՀՏԴ 631.589 (479.25)

Տիբեթյան հազազի (*Lycium barbarum L.*) ներմուծումը Հայաստան և Արցախ

Մ.Ա.Բաբախանյան[1], Լ.Է.Հովհաննիսյան[1], Վ.Ա.Չավուշյան[3], Ի.Մ. Ադամյան[2], Խ.Հ.Նահապետյան[3], Ռ.Ա.Հարությունյան[3], Ա.Գ. Ղուկասյան[4], Շ.Ս.Զաքարյան[5]

[1]ՀՀ ԳԱԱ Գ.Ս.Դավթյանի անվան հիդրոպոնիկայի պրոբլեմների ինստիտուտ
[2]ԼՂՀ գիտական կենտրոն
[3]ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա.Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ
[4]ՀՀ Գյուղ. նախ. Երկրագործության գիտական կենտրոն
[5]ՀՀ ԳԱԱ Երկրաբանական գիտությունների ինստիտուտ
0028, Երևան, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. ներմուծում, բացօթյա դասական հիդրոպոնիկա, հազազ, գերմանիում ուլտրամիկրոտարր, հակաուռուցքային օրգանոմիներալ

Տիբեթյան ծագում ունեցող "Հազազ սովորականը" (Дереза обыкновенная), *Lycium barbarum* L. /LbL/ միջազգային անվանմամբ մշակաբույսը պատկանում է մորմազգիների (Solanaceae–Пасленовые) ընտանիքին, հայտնաբերվել է մեր թվարկությունից առաջ 650-ական թվականներին: "1000 և 1" հիվանդությունների նկատմամբ կանխարգելիչ, բուժիչ, երիտասարդացնող, երկարակեցություն պարգևող, նրբագեղ կազմվածք հաղորդող և երջանկացնող հզոր բնական միջոց է [6,7]:

LbL դարեր շարունակ օգտագործվել է Տիբեթի վանականների և բնակիչների կողմից: Ներկայումս, շնորհիվ իր ակնհայտ կազդուրիչ ազդեցության, տարածվել է Չինաստանում, Մոնղոլիայում, Ճապոնիայում, Կենտրոնական Ասիայում, Եվրոպայում և այլուր: Հայտնի է, որ միայն Տիբեթում առկա են LbL-ի 40 տարատեսակներ և դրանցից միայն մեկն է առավել օժտված վերը նշված ազդեցություններով: Ներկայումս, կատարվում են ակտիվ և արդյունավետ տեսակների սելեկցիոն աշխատանքներ:

Հանրամատչելի գրականությունից հայտնի է, որ 5 տարի անընդմեջ (1938-1943թթ.) նացիստական Գերմանիան մասնագիտացված

էքսպեդիցիոն անձնակազմ է գործուղել Տիբեթ՝ վանականների և տեղաբնակների գերմարդկային հնարավորությունները, երկարակեցության գաղտնիքները տեղում բազմակողմանի ուսումնասիրելու ու բացահայտելու ակնկալիքով, այդ տեղեկատվությունը ռասայական նկրտումների իրագործման ճանապարհին օգտագործելու նպատակով: Նշված նյութերն առ այսօր լրիվ գաղտնազերծված չեն: Այնուհանդերձ, գերակայություն է տրվել LbL-ի բազմակողմանի օգտագործմանը սննդակարգում [14]:

Ներկայումս, մասնագիտական գրականության և համացանցային տեղեկատվական տվյալները [18,20-21,24] կարելի է խմբավորել և հավաստել, որ LbL ունի բազում ազդեցություններ, որոնք ենթակա են վերստուգման և վերագնահատման՝ կապված ներմուծման, նոր բնակլիմայական միջավայրի պայմանների փոփոխման գործոնի, ՀՀ-ում ու Արցախում կիրառված մշակումների ֆիտոտեխնոլոգիայի առանձնահատկությունների հետ [1,2,23]:

Ներկայացվում է LbL-ի ներգործությունը ըստ գրականության տեղեկատվության, հետևյալ ամփոփումների ձևով.

1. <u>Օրգանիզմի իմունային համակարգի ակտիվացում</u>: Վերականգնվում է ԴՆԹ-ի խախտված ստրուկտուրան (Տիբեթում ապրող տեղաբնակների կյանքի միջին տևողությունը 130 տարի է, որը, մասնակիորեն, բացատրվում է նրանց սննդակարգում LbL-ի բազմակողմանի ընդգրկումով):
2. <u>Հակաօքսիդանտային պաշտպանության խթանում</u>: LbL-ի պտղի մեջ առկա է կարոտինային հակաիօքսիդանտ "զեակսանտին" ճարպալուծ պիգմենտը, որի շնորհիվ խթանվում է ամբողջ օրգանիզմի իմունային համակարգը, ինչպես նաև ուղղակի կանխարգելիչ ազդեցություն է ունենում կատարակտայի առաջացման և զարգացման վրա:
3. <u>Արյան կազմի բարելավում</u>: Գլյուկոզայի և լիպիդների մակարդակի իջեցում և ստաբիլիզացում: Լեյկոցիտների, իմունագլոբուլինի և ինտերլեյկին-2-ի պարունակության մեծացում և խոլեստերինի նվազում: LbL-ի պտուղների կիրառումը սննդակարգում նպաստում է արյան ճնշման կարգավորմանը և հակամիկրոբային պաշտպանության աճին, խոչընդոտում է լեյկեմիկ բջիջների աճին:
4. <u>Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացում կանխարգելու</u>: LbL-ն, ազդելով բետա–ամիլոիդային սպիտակուցների տոքսիկ ներգործության վրա, պաշտպանում է ուղեղի նեյրոնային համակարգը, լավացնում քնի որակը և ակտիվացնում հակաբորբոքային էնզիմների ազդեցությունը:

5. **Ի հաշիվ LbL-ի պտուղների հակաբիոտիկ, հակավիրուսային, ինհիբիտորային, հակառուցքային, լյարդապաշտպան հատկությունների**, պոլիսախարիդների և մոնոսախարիդների, վիտամինների (հատկապես, բետակարոտինի) անհամեմատ մեծ պարունակության, մակրո- և միկրոտարրերի (հատկապես, էնդեմիկ ուլտրամիկրոտարրերի) հազվագյուտ կազմի, կարգավորվում է սրտանոթային համակարգի գործունեությունը: Տեղի են ունենում մաշկի առողջացում, քաշի նորմալացում, ճարպազերծում, ատամների պրոբլեմների և ոսկրակազմի հիվանդությունների նահանջ: Բարելավվում է երիկամների գործունեությունը, չեզոքացվում է քառաքլորային ածխաջրատների ներգործությունը լեղապարկում: Կանխարգելվում է լեղաքարային հիվանդությունը: Խթանվում են մոտորասեկրետոր և էվակուատորային ֆունկցիաները, օրգանիզմից հեռացվում են ռադիոնուկլիդները և ծանր մետաղները, իսկ պոլիսախարիդները, հանդիսանալով կեր սապրոֆիտ միկրոօրգանիզմների համար, ապահովում են հաստ աղիքի օպտիմալ գործունեությունը: Վերանում է խրոնիկ գլխացավը, արագ հոգնածության առաջացումը, կրծքավանդակի շրջանում ճնշվածության զգացումը, ախորժակը: Արդյունքում, տեղի է ունենում կենսաարթնացում՝ հիշողության լավացում, դիմադրողականություն բարձրացում տագնապի և սթրեսների հանդեպ, անբարենպաստ պայմանների հաղթահարման կայունություն, նահանջ վնասակար սովորություններից և կախվածություններից, առողջ ապրելակերպի դրսևորում, տեսողության լավացման տենդենց, սեքսուալ ակտիվություն, պայծառամտություն, աշխատունակություն, ընդհանուր ինքնազգացողության բարելավում և երկարակեցության երաշխավորում:

Մեր աշխատանքային խումբը վերոնշյալ ամփոփումներում ներառել է նաև LbL-ի պտուղների և տերևների պարունակության մեջ գերմանիում ուլտրամիկրոտարրի հայտնաբերումը, որը բնութագրվում է որպես հակառուցքային տարր: Այն, շնորհիվ իր ֆիզիկաքիմիական առանձնահատկությունների, արյան պլազմայի մեջ խոչընդոտում է ազատ էլեկտրոնների հոսքը դեպի ուղեղի նյարդային բջիջներ, որը բերում է միջավայրում առկա ուռուցքային բջիջների վնասազերծմանը:

Կարծում ենք, որ գերմանիում ուլտրամիկրոտարրի օրգանոմիներալ միացության հակառուցքային ազդեցության հետազոտությունը կարիք ունի ավելի խորը և մանրակրկիտ ուսումնասիրության: Այնուհանդերձ, փաստ է, որ այդ տարրով հարուստ էկոմիջավայրում,

ինչպես նաև տվյալ միջավայրի մթերքի օգտագործման դեպքում, ըստ վիճագրական տվյալների, տեղաբնակների մոտ դիտվում է ուռուցքային հիվանդությունների հաճախականության նվազում:

Հակաօքսիդանտային ցուցանիշների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ LbL-ի ոչ միայն թարմ պտուղները և տերևներն են օժտված հզոր հակաօքսիդանտային հատկություններով, այլ նաև նրանց օդաչոր նմուշները:

Բնականաբար, հարց է առաջանում, որոնք են այն բաղադրանյութերը, որոնց շնորհիվ LbL-ի պտուղները ձեռք են բերում թվարկված կենսակտիվ ազդեցությունները:

Հաշվի առնելով գիտական գրականության մեջ հայտագրված նյութերի ցանկը և մեր կողմից մասնակիորեն կատարված կենսաքիմիական վերլուծությունները, համառոտակի բերվում է ներկայումս հայտնի LbL-ի պտուղների բաղադրացանկը՝ 18 ամինաթթուներ (որոնցից 8-ը անփոխարինելի), 4 պոլիսախարիդներ (LBP-1, LBP-2, LBP-3, LBP-4, որոնք բացակայում են այլ սննդամթերքների մեջ), 6 մոնոսախարիդներ (որոնք հզոր ներբջջային էներգակիր են և ունեն ազդեցիկ հակաբիոտիկ, հակավիրուսային ներգործություն), 6 անհրաժեշտ վիտամիններ (B_1, B_2, B_6, E, C և D), 5 չհագեցած ճարպաթթուներ, 6 օրգանական թթուներ (մեր կողմից հայտնաբերված), 5 կարոտինոիդներ, 21 մակրո-, միկրո- և ուլտրամիկրոտարրեր (այդ թվում՝ յոդ, ցինկ և գերմանիում՝ մեր կողմից հայտնաբերված), ֆլավոնոիդներ, դաբաղանյութեր, հակաօքսիդանտներ (ֆիքսված մեր կողմից), ֆենոլներ, զեակսանտին, բետակարոտին և բազմաթիվ այլ կենսապես ակտիվ նութեր [18,21]:

Ավելի ամփոփ պտղի կազմը հետևյալն է՝

1. Ածխաջրատներ - 68% (օդաչոր նյութում)
2. Սպիտակուցներ -12%
3. Թաղանթանյութ -10%
4. Ճարպեր - 10%:

100գ պտղի կալորիականությունը կազմում է՝ 370 կկալ: Պտուղներից բացի, առանձին հետաքրքրության առարկա են նաև LbL-ի տերևները, արմատները, սերմերը և, նույնիսկ, թփի կեղևը: Ըստ մեր նախնական տեղեկատվության, կեղևն ունի իրեն բնորոշ հատուկ կենսակտիվություն, որպես հակաասթմատիկ, հակատուբերկուլյոզային և տոնուսը բարձացնող միջոց: Այսպիսով, LbL-ի ինտրոդուկցիան ՀՀ-ում և Արցախում արժանի է կարևորման:

Նյութը և մեթոդները

Մեր հայրենակիցների ջանքերով, հայթհայթվեցին (2013թ.) տիբեթյան ծագում ունեցող LbL-ի սերմերը՝ բնավայրից: Աճեցվեցին բուսակներ, որոնցից լավագույնները տնկարկվեցին բացօթյա պայմաններում: Հաջորդ տարում, ձմեռումից հետո, լավագույն արմատակալներից անջատվեցին 3-4 աչքանի (12-15սմ երկարությամբ) կտրոններ՝ վեգետատիվ բազմացման նպատակով: Հետագայում պարզվեց, որ կտրոնների լավագույն արմատակալման և համեմատաբար արագ լիարժեք ռեպրոդուկցիան ապահովելու նպատակով, ցանկալի է կտրոնները վերցնել ծաղկող մայրացու թփերից:

Նշենք, որ LbL-ը տերևաթափվող թուփ է, կարող է բազմանալ սերմերով, կտրոններով, կիսափայտացած թփային հատվածներով և ստորգետնյա ճյուղավորումներով: Այն իր բնավայրում դիմանում է մինչև -32°C ցրտին, չորադիմացկուն է և հողի նկատմամբ ոչ պահանջկոտ, սակայն լուսասեր բուսատեսակ է:

Առաջին տարում սերմացուները մասնակիորեն ծաղկել և պտղակալել են [նկ.1 և 2]: Մեր փորձարկումները և դիտարկումները վերաբերվում են արմատակալեցված կտրոնների 3-րդ վեգետացիայի շրջանին: Արմատակալները (15-17սմ երկարությամբ, 6-7 տերևահանգույցներով, 1.7-2.4սմ հաստությամբ արմատավզիկներով) մայիսի վերջին տնկարկվել են Արարատյան հարթավայրում՝ հողային և հիդրոպոնիկական մշակույթի պայմաններում և Արցախի (Ասկերանի, Մարտակերտի (2014-2015թթ.), Մարտունու և Հադրութի տարածաշրջանի գյուղերում՝ տնամերձերում) մշակովի հողատարածքներում, մերկալանջերում և անտառամերձ պայմաններում (Բադարա):

Օրգանական թթուները որոշվել են "Water Separations Modul 2695" (ԱՄՆ) սարքավորման միջոցով, վերականգնվող նյութերը որոշվել են Շոմոդի-Նելսոնի մեթոդով: Աշխատանքը կատարվել է նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիայի մեթոդով (TCX), օգտագործվել է TLC սկավառակ՝ Silica gel 60 F 254 (Merck-Գերմանիա) [25,27]:

Հետազոտությունների ընթացքում կատարվել են փորձաբույսերի կենսամետրիկ չափումներ՝ ֆիզիոլոգակենսաքիմիական վերլուծություններ կիրառող մեթոդներով, ֆոտոսինթետիկ գունանյութերի պարունակությունը՝ ըստ Վետշտայնի [28], եթերայուղի պարունակությունը՝ ըստ Գինզբերգի [4], չոր դեղահումքում դաբաղանյութերի, էքստրակտիվ նյութերի, ֆլավոնոիդների, ընդհանուր մոխրի պարունակությունը և խոնավությունը՝ ըստ ՊՖ XI-ի [6] և Գրենկևիչի [19], վիտամին "C "՝ ըստ Երմակովի [9]: Ստացված տվյալները ենթարկվել են մաթեմատիկական մշակման [8]:

Առանձնակի ուշադրություն է դարձվել գերմանիում ուլտրամիկրոտարրի ներմուծման ու կլանման նյութափոխականությանը հողային և հիդրոպոնիկական մշակույթի և արտարմատային սննդառության պայմաններում [10-12,15,22,26]:

Նշենք, որ ագրոքիմիայի և բույսերի ֆիզիոլոգիայի բնագավառում գերմանիում (Ge) տարրի ուսումնասիրությունը ներկայացնում է առանձնակի տեսական և կիրառական հետաքրքրություն: Այն նորություն է և համարվում է հակաուռուցքային տարր, իսկ հիդրոպոնիկական ֆիտոտեխնոլոգիան հնարավորություն է տալիս, որոշակի սահմաններում, կառավարելի դարձնել գերմանիում պարունակող օրգանոմիներալի պարունակությունը բուսահումքում [1-3,17]:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Փորձարկումները կատարվել են 2013-2016թթ. ընթացքում ինստիտուտի հիդրոպոնիկական փորձարարական կայանում 1մ^2 և 5մ^2 հիդրոպոնիկական վեգետացիոն անոթներում՝ 3-12 կրկնողությամբ և 10մ^2 մակերեսով հողային ստուգիչում՝ 3-5 կրկնողությամբ, Արցախում (Ասկերանում, Բաղարայում, Մարտունիում) 50մ^2-ական տարածքներում, տնկարկված միջբուսային հեռավորությունը կազմել է 1,2մ, շարքերի հեռավորությունը՝ 1,5մ, իսկ տնկարկման փոսերի չափերը՝ 60x40սմ:

Աղյուսակ 1-ում բերված կենսամետրիկ չափումները ցույց են տալիս, որ մշակության 3-րդ տարում, հողային պայմաններում բույսերի աճն ավելի արագընթաց է և արդյունքում ձևավորվում են ավելի փարթամ թփեր: Ակնհայտ են նաև տարածաշրջանային տարբերությունները, որոնք պայմանավորված են բնակլիմայական պայմաններով: Այդ առումով, գերադասելի է Բաղարայի անտառամերձ խոնավ և արևոտ պայմանների գերակայությամբ գոտին՝ իր օրգանական նյութերով հարուստ հողով: Այնուհանդերձ, անհրաժեշտ է նշել, որ մշակության 3-րդ տարում հիդրոպոնիկական ֆիտոտեխնոլոգիայի առավելությունները չեն խթանել LbL-ի արդյունավետությունը:

Գրանցվել են նաև LbL-ի ֆենոֆազաների անցումային գրաֆիկները, որոնք 7-10 օր տարբերությամբ համընկնում են տարածաշրջանային և մշակության տարբերակների ընդհանուր պատկերում: Ուստի, կարելի է հավաստել, որ LbL-ի զարգացման ընթացքները գործնականորեն նույնն են: Ծաղկումը և պտղակալումը սկսվում է մայիսի 3-րդ դեկադայից և շարունակվում մինչև նոյեմբերի 2-րդ դեկադան, իսկ ամենաակտիվ բերքատվությունը ընդգրկում է հունիսից մինչև հոկ-

տեմբեր-նոյեմբեր ժամանակահատվածը: Այդ ընթացքում կարելի է կատարել 7-10 բերքահավաք:

Աղյուսակ 2-ում բերված է օրգանական թթուների պարունակությունը պտուղներում:

Նկ.1 LbL- ն հիդրոպոնիկական պայմաններում

Նկ.2. LbL-ի թարմ պտուղները

Հիդրոպոնիկական պայմաններում աճող բույսերի պտուղներում ջրալուծ օրգանական թթուների պարունակությունը ակնհայտորեն բարձր է, ինչը վկայում է ֆիզիոլոգիական ընթացքների առավել ակտիվ իրավիճակի մասին, իսկ սպիրտային մզվածքում դիտվում է հակառակ պատկեր, որն, ըստ երևույթին, պայմանավորված է հողային տարբերակում պտղի մեջ չոր նյութի առավել բարձր տոկոսային պարունակությամբ, ուստի և անջատվող օրգանական թթուների խտության մեծացմամբ:

Այսպիսով, հետազոտությունների ներկա փուլում կարելի է եզրակացնել, որ LbL-ը պարունակում է կարևոր ջրալուծ օրգանական թթուների մեծ քանակ, որը ներկայացվում է առաջին անգամ: Այն, կախված մշակության ֆիտոտեխնոլոգիական պայմաններից, կարևոր ցուցանիշ է՝ կենսամթերքի ֆիզիոլոգիական ներազդման իմաստով:

Գերմանիում ուլտրամիկրոտարրի պարունակության հետազոտությունը պտուղներում և տերևներում, տարբեր հողակլիմայական և մշակութային պայմաններում, ցույց տվեց, որ այն չի կուտակվում հիդրոպոնիկական պայմաններում մշակվող բուսահումքում, քանի որ սննդարար լուծույթի կազմում այն առ այսօր չի ներառվել և, բնականաբար, չի ներգրավվում կենսասինթեզում, իսկ հողային միջավայրում, կախված նրա առկայության մակարդակից, այն կլանվում և կուտակվում է տերևներում ու պտուղներում:

Աղյուսակ 1

LbL-ի կենսամետրիկ բնութագիրը ՀՀ-ում և Արցախում, մշակության 3-րդ տարում հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում

Ցուցանիշ		Արարատյան հարթավայր		Արցախ		
		հող	հիդրոպոնիկա	Ասկերան	Բաղաբա	Մարտունի
Թուփ	բարձրություն, մ	2,1-2,4	2,2-2,6	2,4-2,7	2,4-2,9	2,4-2,9
	տրամագիծ, սմ	80,0-85,0	77,0-87,0	80,0-95,0	90,0-112,0	90,0-97,0
	ճյուղավորումներ, հատ	8-9	7-9	8-9	10-12	9-10
Ցողուն	բարձրություն, սմ	212,0	195,0	224,4	237,5	222,7
	հաստություն, սմ	1,4	1,0	1,3	1,8	1,5
Տերև	երկարություն, սմ	6,6-7,7	6,9-7,2	6,8-7,3	6,6-7,8	6,7-73
	լայնություն, սմ	1,8-2,1	1,8-2,0	1,8-2,0	1,9-2,3	1,9-2,2
	մակերես, սմ^2	11,9-16,1	14,4	14,6	17,9	16,0
	քանակը ճյուղի վրա, հատ	42-46	40-45	50-52	56-58	52-56
Արմատ	ծավալ, սմ^3	118,0	105,0	120,0	130,0	118,0
	արմատավզիկի տրամագիծ, մմ	25,0-27,0	21,0-23,0	25,0-28,0	27,0-30,0	27,0-29,0
	արմատի կառուցվածք	առանձքային	փնջաձև	առանձքային	առանձքային	առանձքային
Ծաղիկ	գույնը, պսակաթերթերի քանակը, հատ	մանուշակագույն, 5 պսակաթերթ	մանուշակագույն, 5 պսակաթերթ	մանուշակագույն, 5 պսակաթերթ	մանուշակագույն, 5 պսակաթերթ	մանուշակագույն, 5 պսակաթերթ
Պտուղ	թարմ քաշ, գ	0,56-0,81	0,58-0,90	0,88-0,94	0,93-1,2	097-1,2
	չոր քաշ, գ	0,20-0,43	0,18-0,27	0,25-0,28	0,27-0,33	0,28-0,30
	բերքատվությունը մեկ թփից, գ	663,2	202,5	547,4	705,2	690,4
	չոր բերքատվությունը մեկ թփից, գ	189,4	113,3	175,7	198,1	169,8
	երկարություն, մմ	12,0-20,0	12,0-18,0	12,0-21,0	14,0-23,0	14,0-20,0
	լայնություն, մմ	8,0-9,0	7,0-9,0	10,0-12,0	10,0-12,0	10,0-12,0
	սերմերի քանակը, հատ	9-12	8-15	8-15	12-15	10-15
	գույնը	ալ կարմիր, ձվաձև	ալ կարմիր, ձվաձև	ալ կարմիր, ձվաձև	ալ կարմիր, ձվաձև	ալ կարմիր, ձվաձև

Աղյուսակ 2

Օրգանական թթուների պարունակությունը հողային և հիդրոպոնիկական տարբերակներում

Օրգանական թթուներ, մգ/լ	Ջրում		70% սպիրտում	
	հող	հիդրոպոնիկա	հող	հիդրոպոնիկա
Ասպարգինաթթու	3,320	6,595	3,640	2,334
Թրթնջիկաթթու	0,005	0,005	0,161	0,080
Գինեթթու	0,509	0,544	0,493	0,329
Խնձորաթթու	0,466	0,492	0,531	0,310
Լիմոնաթթու	2,940	3,107	0,097	0,073
Ֆումարինաթթու	0,003	0,004	0,002	0,002

*Անալիտիկ վերլուծությունները կատարվել են ԳԱԱ "Հայկենսատեխնոլոգիա" գիտա-արտադրական կենտրոնում (Վ.Ղոչիկյան)

Աղյուսակ 3-ի տվյալները ցույց են տալիս, որ գերմանիում տարրը մաքսիմալ կուտակվում է պտղում: Այսինքն, տարածաշրջանային հողակլիմայական պայմանները հատկապես ազդեցիկ են օրգանոմինեռալ պարունակությամբ պտղում տեղի ունեցող այդ տարրի կուտակումների համար:

Այսպիսով, որպես հակաուռուցքային տարր, գերմանիումի օգտագործման առավել կոնցենտրիկ շտեմարանի համար նախընտրելի են LbL-ի պտուղները: Թեյակազմերում կամ կենսահավելումներում կարելի է օգտագործել նաև այդ բույսի տերևները, որոնցում կան օրգանական թթուներ և վիտամիններ:

Աղյուսակ 3

Գերմանիումի պարունակությունը LbL-ի պտուղների և տերևների մեջ (չոր նյութի կազմում)՝ հողային և հիդրոպոնիկական պայմաններում տարբեր տարածաշրջաններում

Փորձանմուշների ծագումը	Պտուղ, մկգ/100գ	Տերև, մկգ/100գ
Արարատյան հարթավայր		
Հող	2,70	0,60
Հիդրոպոնիկա	չի հայտնաբերվել	չի հայտնաբերվել
Արցախ		
Ասկերան (հող)	3,60	0,54
Բաղարա (-"-)	3,20	0,70
Մարտունի (-"-)	2,90	0,56

Աղյուսակ 4-ում ներկայացվել են LbL-ի էքստրակտիվ նյութերի, ֆլավոնոիդների, դաբաղանյութերի և վիտամին "C"-ի պարունակությունը հողային և հիդրոպոնիկայի պայմաններում:

Աղյուսակ 4

LbL-ի պտղի և տերևի մի քանի ֆիզիոլոգիապես ակտիվ նյութերի պարունակությունը մշակության տարբեր պայմաններում

Նմուշ	Էքստրակտիվ նյութեր, %	Ֆլավոնոիդներ, %	Դաբաղանյութեր,%	Վիտամին "C", մլգ/%
Հող				
Պտուղ	67,8	0,70	2,6	38,2
Տերև	30,7	0,2	1,4	56,1
Հիդրոպոնիկա				
Պտուղ	65,1	1,2	2,3	39,8
Տերև	33,9	3,4	1,1	53,3

Բերված ցուցանիշների վերլուծության արդյունքները գրեթե նույնանիշ են: Տարբերվում է միայն ֆլավոնոիդների համեմատաբար բարձր պարունակությունը հիդրոպոնիկական բուսահումքում, որը կարող է լինել առանձին ուսումնասիրության առարկա:

Հետազոտվել է նաև LbL-ի պտուղների և տերևների հակաօքսիդանտային ակտիվությունը (Антиоксидантная активность листьев и ягод годжи /дереза обыкновенная/. Варданян Л.Р. и др., в печати): Փորձարկումները ցույց են տվել, որ էթիլացետատով էքստրակտված հակաօքսիդանտներն ավելի շատ են տերևներում, ($0,81 \cdot 10^{-4}$մ/մգ) քան պտուղներում ($0,33 \cdot 10^{-4}$մ/մգ), որը կարևորում է LbL-ի տերևի օգտագործման ավելի լայն կիրառումը, իսկ հակաօքսիդանտային ցուցանիշները գերիշխող են այլ բուսական ծագում ունեցող կենսամթերքի համեմատությամբ:

Հետազոտվել են նաև LbL-ի ֆիզիոլոգիական ներգործությունները, կապված նրա օգտագործման ձևի հետ: Ցույց է տրվել, որ LbL-ի պտուղներից, տերևներից կամ արմատներից պատրաստված 5%-անոց բուսաթուրմ ստացած առնետների մոտ, ինչպես նորմայում, այնպես էլ հուզումնաձայնային սթրեսային գործոնի ազդեցության ֆոնի վրա, կամ նրա դադարեցումից հետո, նկատվել է սրտի զարկերի քանակի նվազում, զարկերակային արյան ճնշման մեծության իջեցում, շնչառական շարժումների թվի որոշակի պակասում՝ մինչև նորմայի սահմանները, ինչպես նաև սթրեսային գործոնի ազդեցության թուլացում կամ վերացում [13]:

Ամփոփելով հետազոտությունների տվյալները կարելի է եզրակացնել.

1. LbL բուսատեսակը ներմուծվել է ՀՀ-ում և Արցախում: Այն, կախված հողակլիմայական պայմաններից և մշակության ֆիտոտեխնոլոգիայի կիրառումից, պահպանել է իր աճի և զարգացման փուլերը, առանձնակի փոփոխությունների չի ենթարկվել, կազմավորել է իր բնավայրին բնորոշ պտուղներ և կենսաքիմիական պարունակություն:
   ՀՀ-ի և Ացախի ֆլորան կարող է հարստացվել նոր հեռանկարային բուսատեսակով, որն ունի բուժիչ և կանխարգելիչ նշանակություն: Այն սննդարար է մարդկանց և կենդանական աշխարհի համար, կարող է նպաստել նաև էկոլոգիական միջավայրի բարելավման տարբեր ուղղվածությունների վրա, որպես մերկալանջերի կանաչապատման, դեկորատիվ այգեգործության և ճամփեզրային տնկարկումների տնկանյութ, ցրտադիմացկուն է, չորադիմացկուն և հողի նկատմամբ ունի ցածր ագրոքիմիական պահանջկոտություն:
2. LbL-ի պտուղների և տերևների կենսակազմում գերմանիում օրգանոմիներալ միացության հայտնաբերումը, նրա կախվածությունը միջավայրից ու մշակության պայմաններից, ուղենշում է, որ այդ հակաուռուցքային տարրի խտությունը բուսահումքում կարելի է դարձնել կառավարելի:
3. Ընդհանրացնելով մեր կողմից կատարված LbL-ի ֆիզիոլոգիական ներգործության դրսևորման փորձերը, կարելի է վկայել, որ այն, ի հավելումն գրականության մեջ բերված բազմաթիվ դրական ազդեցությունների, արտահայտվում է նաև որպես հակասթրեսային և արյան ճնշում կարգավորող միջոց:

Поступила 17.05.16

Интродукция тибетской дерезы (*Lycium barbarum L.*) в Армению и Арцах

М.А.Бабаханян, Л.Э.Оганесян, В.А.Чавушян, И. М. Адамян, Х.О.Нагапетян, Р.А.Арутюнян, А.Г.Гукасян, Ш.С.Закарян

Впервые в природно-климатических услових Армении и Арцаха интродуцирована редкая ценная культура – дереза обыкновенная (*Lycium barbarum L.*). Полученные результаты свидетельствуют, что дереза нормально растет и развивается как в почвенных, так и гидропонических условиях.

Представлены ранее не выявленные биохимические показатели дерезы и новые проявления физиологических воздействий на живой организм.

Установлена важная связь между содержанием ультрамикроэлемента германия в плодах, листьях и местом культивирования, а также методом возделывания.

Introduction of Matrimony vine (*Lycium barbarum L.*) into Armenia and Artsakh

M.A. Babakhanyan, L.E. Hovhannisyan, V.A. Chavushyan, I.M. Adamyan, K.O. Nahapetyan, R.A. Harutyunyan, A.G. Ghukasyan, Sh.S. Zakaryan

For the first time, in climate conditions of Armenia and Artsakh valuable, rare culture- *Lycium barbarum* L. has been introduced. The obtained results show that *Lycium barbarum* L. normally grows and develops both in soil and in hydroponic conditions.

A number of previously not identified biochemical indices of *Lycium barbarum* L. and a new manifestation of its physiological influence on a living body have been presented.

An important correlation has been established betwen the content of germanium ultra microelement in the harvest, leaves and the place of cultivation, as well as the cultivation method.

Գրականություն

1. *Бабаханян М. А., Дадаянова М. Д., Аствацатрян Н.З., Оганесян Л.Э.* Возможности гидропонной технологии лекарственных растений. Растительные ресурсы, М., 1992, т. 28, вып. 4, с. 104-109.
2. *Бабаханян М.А., Аствацатрян Н.З., Матинян Л.А. и др.* Гидропонная фитотехнология – один из методов решения проблемы обогащения биомассы эндемическими элементами в НКР'. Вестник, МАНЭБ, СПб., 2005, т.10, 5, с 31-36.
3. *Воронков М.Г., Мирсков Р.Г.* Четвертое рождение германия. «Химия и жизнь», 1982, 3, с. 54 – 56.
4. *Гинзберг А.С.* Упрощенный способ определения количества эфирного масла в эфироносах. хим. фарм. пром., 1932, 8-9, с. 326-329.
5. Государственная фармакопея СССР, XI изд., вып. 2. М., www.fito.nnof, ru/pharmacopea, 1990, с. 327-328, 345-362.
6. *Дашкова В.* Ягоды годжи: состав, полезные свойства. www.list7i.ru
7. Дереза обыкновенная - http://en.wikipedia.org/wiki
8. *Доспехов Б.А.* Методика полевого опыта. М., 1985.
9. *Ермаков А.И., Арасимович В.В., Смирнова-Иконникова М.Н., Мурри И.К.* Методы биохимического исследования растений. М., 1952.
10. *Комаров Б.А., Погорельская Л.В., Фролова М.А. и др.* Почему необходим повсеместный контроль микроэлементного состава растительного сырья.

Потенциал современной науки. По итогам 9-ой Международной научной конференции «Наука в центральной России». 5, октябрь, 2014, с. 27 – 35.
11. *Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А.* Германий и иммунный ответ. В кн.: Иммунофармакология микроэлементов. М., 2000.
12. *Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф.* Биологическая активность соединений германия. Рига, 1990.
13. *Нагапетян Х.О., Бабаханян М.А., Никогосян Т.Г. и др.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс под воздействием фитопрепаратов Goji Berries в норме и при стрессе. Мед.наука Армении НАН РА. 1, 2016, т. LVI, с. 103-108.
14. *Николаева Ю.Н.* Ягоды годжи. Плоды долголетия и супер здоровья. М., 2015,
15. *Племенков В.В.* Введение в химию природных соединений. Казань, 2001.
16. По: Диана Ветер.- Superfruit ~ Goji Berry, Lycium Barbarum http://davesgarden.-com/guides/articles/view/2153/
17. Практикум по агрохимии (под ред. Минеева В.Г.), М., 2001.
18. *Сарычева К., Синева Л.* Ягода Годжи или эликсир для иммунитета и долголетия.- http://blog.barbarum.ru/yagoda-godzhi-ili-ehliksir-dlya-immuniteta-i-dolgoletiya/
19. Химический анализ лекарственных растений (под ред. Гренкевича Н.И.), М., 1983, с. 120, 170, 134-136.
20. Ягоды Годжи - http://aguros.ru/
21. *Яна Соболь*. Ягода Годжи- кладовая здоровья и молодости. www.tvoyamolodost.ru
22. *Asai K.* Miracle cure: organic germanium. Tokio: Jpn. Publ. Inc., 1980.
23. *Babachanyan M., Dadaianova M., Astvacatryan N., Oganesyan L.* Possibilities of hydroponics in the production of medical plants. Acta Fitotechnica, 52, Slovacia Universitas Agriculturae nitriae, 1997, p. 103-109.
24. *Hovhannisyan L.E., Hovsepyan G.Y.* Introduction of Matrimoni vine (*Lycium Barbarum L.*) into Armenia. Bulletin of State Agrarian University of Armenia, 2014, 3, p.5-8.
25. *Nelson N.* A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. J.Biol.Chem., 1944, Vol.153, 2, p. 375-380.
26. *Sawai K., Kurono M., Awaaya J. at al.* Composition containing Organogermanium compound and immunity – adjusting agent composition: Pat. (5 340 806 (K1. 514-184) USA; 23 Aug. 1994.
27. *Somogyi M*. Notes on sugar determination. J. Biol. Chem., 1952, Vol. 195, 1, p.19-23
28. *Wettstein D*. Chlorophyll lefle der Submicrobische formishce der plastiden. Exp. Cell Research, 1957, 12, p. 427.

УДК 57:61

Антиоксидантная терапия – защита мозга от свободных радикалов

С. А. Баджинян

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

Ключевые слова: свободные радикалы, антиоксиданты

Свободные радикалы вторгаются в нашу жизнь на каждом шагу и значительно чаще, чем нам кажется. Утомление, развитие воспалений и инфекций, преждевременное старение, возникновение многих тяжелых заболеваний – во всех этих случаях механизмы губительных для организма процессов запускаются свободными радикалами. Изменение условий жизни человека привели к тому, что факторов, повышающих концентрацию свободных радикалов в организме, становится все больше, а антиоксидантов в нашей пище – все меньше. Свободнорадикальные реакции в организме – это нормально, если всё находится в равновесии и антиоксидантов хватает; если же происходят сбои, т.е. оксидативный стресс, – тогда и повреждаются клетки, ткани и весь организм**.** Антиоксиданты поддерживают это равновесие и не позволяют клеткам разрушаться, благодаря чему человек долго остаётся здоровым и молодым.

Свободные радикалы участвуют в процессах старения, канцерогенеза, химического и лекарственного поражения клеток, воспаления, радиоактивного повреждения, атерогенеза, кислородной и озоновой токсичности. Окисление ненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран является одним из основных эффектов свободных радикалов. Свободные радикалы также повреждают белки (особенно тиолсодержащие) и ДНК. Реакции окисления обычно подавляются гидрофобными антиоксидантами, такими как витамин Е и глютатионпероксидаза.

Подобные витамину Е антиоксиданты, разрывающие цепи окисления, содержатся в свежих овощах и фруктах. Свободные радикалы также реагируют с молекулами в ионной и водной среде клеточных компартментов. В организме здорового человека существует нормальный баланс между образованием производных кислорода и антиоксидантной защитой. Из этого следует, что есть по крайней мере две причины развития окислительного стресса: снижение количества антиоксидантов или повышение образования производных кислорода таким образом, что антиоксиданты уже не могут справляться с защитой. Хорошо известно, что антиокси-

дантная защита в большей мере зависит от адекватного питания, и в связи с этим становится очевидным, что недостаточность питания может привести к окислительному стрессу. По-видимому, многие болезни человека являются результатом дефицита антиоксидантных нутриентов, например нейродегенерация в результате длительного дефицита витамина Е у пациентов, организм которых не способен должным образом усваивать жиры [1].

Неблагоприятное воздействие окружающей среды, ультрафиолетовое солнечное излучение, задымленность больших городов приводят к тому, что в организме человека накапливается множество токсинов и увеличивается количество оксидантов, нейтрализовать которые антиоксидантам не всегда удается в полном объеме. Подобное явление ведет к возникновению ряда серьезных заболеваний: злокачественные образования, нарушение работы сердца, атеросклероз и т.д. Кроме того, ухудшается состояние кожи и волос, а также появляются преждевременные признаки старения. Следует отметить, что в комплекс антиоксидантной терапии необходимо включать ряд микроэлементов, прежде всего медь, марганец и цинк (цинка глюконат), активирующие основной фермент антиоксидантной системы – супероксиддисмутазу, и микроэлемент селен, активирующий глутатионпероксидазу. Свободные радикалы ускоряют старение организма, провоцируют неправильное функционирование систем организма, воспалительные процессы во всех тканях, включая нервную систему и клетки мозга. А самое главное – нарушают функцию иммунной системы. В научном мире это называется *перекисное окисление липидов*, а результат – оксидативный стресс. Мозг – очень загадочный человеческий орган. Он контролирует каждое наше движение, иногда даже неосознанно. Он ответствен за нашу личность, возможность говорить и общаться, двигаться и принимать решения.

Предотвратить образование свободных радикалов путем объединения свободных электронов в пары может добавление в питание антиоксидантов [2,4].

Самыми важными антиоксидантами, имеющими свойство омолаживать наш организм, являются четыре витамина: А, Е, С и селен. Именно благодаря каротину, из которого образуется витамин А, человек выглядит молодо. Американские ученые доказали, что богатая каротином пища является защитой от рака. Много каротина во фруктах и овощах яркой окраски. Но бета-каротин существует и в поливитаминах, которые можно купить в аптеке. Большое содержание витамина А и в рыбьем жире.

Если витамина А в организме достаточно, кожа выглядит здоровой и гладкой, сосуды сохраняют свою эластичность, так как этот витамин замедляет возникновение бляшек в сосудах.

Витамин Е замедляет окисление липидов (жиров) и подавляет рост свободных радикалов, разрушающих клетки, препятствует образованию

тромбов, обладает антиканцерогенным действием, укрепляет иммунитет. При дефиците витамина Е происходит нарушение обмена жиров. Старческие пятна на руках, например, являются признаками разрушения жирных кислот. Витамин Е (токоферол ацетат) противостоит разрушению клетки радикалами, не дает образоваться тромбам, борется с канцерогенами, обеспечивает хорошую работу мускулатуры.

Источниками являются растительные масла, семечки яблок, овощи с зелеными листьями, бобы, печень, желток яйца, соя, овсянка, молоко, пшеница. Мощными источниками витамина Е являются также льняное семя, крапива, шиповник.

Витамин Е, имеющий жирорастворимую функцию, ловит свободные радикалы внутри мембраны, состоящей из молекул липидов, а между клетками, в водном пространстве, эту задачу выполняет аскорбиновая кислота (витамин С).

Витамин С также влияет на работу кровеносной системы, защищает гемоглобин, не давая ему окисляться, поддерживает запасы железа в организме, нормализует уровень холестерина. Организм человека способен усвоить до 2-3 граммов в сутки, избыток его выводится почками. Однако не желательно принимать очень большие дозы витамина С, в свое время практика показала, что ни к чему хорошему это не приводит.

Большая концентрация витамина С в плодах шиповника, зеленом горошке, облепихе, черной смородине, брюссельской капусте, рябине, клубнике.

Селен выполняет антиоксидантную защиту, отодвигая процесс старения, улучшает двигательную активность, регулирует работу щитовидной железы. По данным диетологов, у 80% россиян наблюдается недостаток селена. Это отражается на работе щитовидной железы, способствует возникновению новообразований, катаракты, является причиной мужского и женского бесплодия.

Селеном богаты кокос, тунец, сардины, печень (свиная, говяжья), яйца, свиное мясо, говядина, молоко.

Функции селена в организме человека можно назвать одним словом– защита. Селен – компонент фермента, который защищает организм от притока вредных веществ при распаде токсинов, оберегает клетки от воздействия свободных радикалов и вступает в реакцию с такими тяжёлыми металлами, как кадмий и ртуть. В качестве антиоксиданта и детоксикатора ядовитых веществ селен защищает нас от сердечных заболеваний, усиливает иммунитет, увеличивает продолжительность жизни. Действуя совместно с другими антиоксидантами, витаминами Е и С, селен помогает улучшать мыслительные способности, снижает депрессию, прогоняет усталость. Селен крайне неравномерно распределён в земной коре.

Доказано, что недостаток селена в диете экспериментальных животных приводит к возникновению сердечной патологии и ряда других расстройств. Эпидемиологические исследования подтвердили, что в районах с низким содержанием селена наблюдается повышенная смертность от целого ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые.

Однако в последние годы чаще всего выявляется недостаток именно этого микроэлемента в организме человека. Дефицит селена приводит к возникновению большого числа заболеваний. Это связано с тем, что селен входит во многие ферменты и гормоны, обеспечивающие жизненно важные функции организма, поддерживает активность гуморального и клеточного иммунитета, влияет на репродуктивные функции.

В сочетании с бета-каротином селен способствует обмену жиров, предотвращает гипертонию и агглютинацию тромбоцитов, снижая тем самым опасность сердечных приступов. Селен участвует в синтезе кофермента Q-10, имеющего важное значение для здоровья сердца и восстановления сердечной мышцы после инфаркта, укрепляет функцию митохондрий сердца, защищая от кислородной недостаточности. Селен предотвращает разрушение и некроз печени, соединяясь с тяжелыми металлами и выводя их из организма. Благодаря непосредственному влиянию на синтез иммунизирующего энзима глютатионпероксидазы, селен предотвращает возникновение целого ряда раковых заболеваний (легких, кишечника, молочной железы). Селен защищает клетки от воздействия радиации, подавляя свободные радикалы, вызывающие воспалительные процессы вследствие облучения [3].

В клетках организма всегда присутствует какое-то количество свободных радикалов – молекул со свободным электроном, обладающих повышенной способностью к взаимодействию с другими молекулами. Они необходимы для осуществления нормальных процессов дыхания, обмена веществ, уничтожения чужеродных бактерий. Однако, когда их становится много, чаша весов окисление – восстановление перевешивает в сторону окисления. В результате свободные радикалы начинают взаимодействовать не с теми молекулами, с которыми это необходимо для нормальной жизнедеятельности клетки, а со всеми подряд. Например, с липидами, жирами клеточных мембран. При этом происходит перекисное окисление липидов. Чтобы представить данный процесс более наглядно, вспомните, что происходит, когда прогоркает масло. Масло изменяет свой цвет и свойства. Клеточные мембраны тоже изменяются, они становятся более "жесткими", плохо справляются со своей главной функцией: избирательно пропускать в клетку одни ионы и молекулы и задерживать другие. В результате клетки начинают хуже работать. Если это клетки, из которых состоят кровеносные сосуды, может развиться атеросклероз, если клетки сетчатки глаза – катаракта. При повреждении нейронов головного мозга – слабеют память и внимание. А если свободные радикалы *добираются* до

наследственного вещества клетки, молекул ДНК, то последствия еще серьезнее. Поскольку ДНК контролирует буквально все процессы в организме, то следствием ее повреждения могут быть и дефект в выработке гормонов, и нарушение процессов пищеварения, и потеря контроля над ростом и делением клеток, что ведет к их раковому перерождению.

Внутренняя защита

Откуда же берутся свободные радикалы? Кроме нормального *воспроизводства* свободных радикалов в процессе жизнедеятельности организма мы *добавляем* их в свой рацион, когда едим консервированное мясо, некачественное масло или ветчину, употребляем некоторые лекарства, спиртные напитки, овощи, прошедшие обработку пестицидами. Они попадают в легкие вместе с воздухом, насыщенным выхлопными газами, табачным дымом, мельчайшими частицами асбестовой пыли. Усиленному образованию их в организме способствуют рентгеновское излучение и инфракрасные лучи. И, наконец, они образуются сами в клетках в ненужном избытке при эмоциональных потрясениях, травмах, больших физических нагрузках.

Однако организм обладает немалыми возможностями для борьбы со свободными радикалами. Во-первых, нарушения, нанесенные радикалами клеточным структурам, быстро устраняются. Например, специальная система отслеживает любые повреждения ДНК и производит *починку* наследственного вещества. А *ловушкой* для свободных радикалов становится так называемая система антиоксидантной защиты. Она сдерживает излишнее образование свободных радикалов и направляет их по тем путям клеточного метаболизма, где они приносят пользу.

Так, бактерии, составляющие нормальную кишечную микрофлору, разлагают биохимические вещества, которые могут дать начало свободным радикалам. Есть и специальные ферменты, разрушающие вещества, несущие свободные радикалы. Например, мощнейшим *поставщиком* свободных радикалов является перекись водорода. Фермент, называемый *глютатионпероксидаза*, заставляет перекисные радикалы вступать в реакцию друг с другом, после чего образуются вода и кислород.

Для работы многих таких ферментов необходимы вещества, называемые коэнзимами. Приставка "ко" означает, что только в сотрудничестве, в кооперации с этими веществами фермент может выполнять свою задачу. К таким веществам относятся некоторые витамины и микроэлементы, с некоторыми из них следует познакомиться поближе. Ведь именно от них зависят наше здоровье и хорошее самочувствие.

В последнее время американские медики пришли к выводу, что из множества антиоксидантов, содержащихся в продуктах питания и с помощью которых можно усилить защиту организма от старения и болезней, особенно важны витамины А, С, Е и микроэлемент селен.

О роли витамина А для нормальной работы организма известно давно. Его нехватка в рационе питания приводит к частым простудам, ухудшению зрения, сухости кожи, увеличению риска опухолевых процессов. Но лишь в последние годы стало ясно, что вещество, из которого образуется в организме витамин А, бета-каротин, играет огромную роль в антиоксидантной защите клеток. Бета-каротин способен нейтрализовать активные формы кислорода и тем самым защитить от разрушения иммунные клетки.Не менее важен в системе защиты и витамин С. Всем известно его целебное действие при цинге и простудных заболеваниях, но мало кто знает, что аскорбиновая кислота защищает нас также от рака. Достаточное количество витамина С в желудке мешает нитритам, которые попадают туда с пищей, превращаться в нитрозоаминные соединения, являющиеся одной из причин рака желудка. Кроме того, витамин С предотвращает разрушение ферментов свободными радикалами, защищает клетки сетчатки глаза от окисления, препятствуя развитию катаракты, и служит защитой многим другим клеткам.Витамин Е, присутствуя в организме в достаточном количестве, *охраняет* от окисления жиры, входящие в состав клеточных мембран. Если добавить несколько капель этого сильного антиоксиданта в бутылку с растительным маслом, то масло долгое время не прогоркнет. Сходным образом витамин Е *консервирует* и мембраны клеток. Он останавливает цепную реакцию окисления, спровоцированную свободными радикалами, и тем продлевает жизнь клеток. Микроэлемент селен помогает витамину Е осуществлять эту работу. Он разрушает вещества, содержащие свободные радикалы в жидком содержимом клетки.Но все эти необходимые нашему организму вещества *работают в полную силу* не всегда, а лишь при определенных условиях. Малейшее смещение химического равновесия, нехватка ничтожного количества микроэлемента – и происходят сбои в антиоксидантной защите. Например, витамин А усваивается организмом в полной мере лишь тогда, когда у человека нормально работают печень и почки, не нарушена выработка гормонов щитовидной железы, а в организм поступает достаточное количество белка и жиров. Кроме того, для нормального осуществления своей функции витамину А необходим микроэлемент цинк. Нехватка его начинает быстро сказываться на половой функции, менструальном цикле, сексуальности, а также на работе многих других органов и может привести к разнообразным нарушениям в организме, сходным с теми, что развиваются при старении.

Например, сахарный диабет – заболевание, которое само по себе представляет как бы модель ускоренного старения. Страдают при этом прежде всего сосуды, идет быстрое отложение атеросклеротических бляшек. А сосуды питают и мозг, и глазную сетчатку, и сердце, и ноги. При отсутствии контроля за уровнем сахара в крови могут возникнуть диабетическая ретинопатия, ведущая к резкому ухудшению зрения, и такое заболевание, как диабетическая стопа. У диабетиков в пять раз чаще бывают

инфаркты. Нередко развивается полинейропатия – поражение нервов.

Происходит это прежде всего потому, что в организме больного снижена антиоксидантная защита. Сходные процессы начинаются в результате нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера.Уменьшение количества антиоксидантов может привести к образованию опухолевых клеток, особенно у людей пожилого возраста. У здорового молодого человека активно работающая система антиоксидантной защиты исправляет изменения клеток, ведущих к опухолевому перерождению, и болезнь не развивается. Но с возрастом эта защита слабеет и негативные изменения накапливаются. Ускорять этот процесс могут гормональные нарушения. Ведь все это единая цепочка факторов, действующих в организме на разных уровнях. Не зря известный петербургский онколог-эндокринолог В. М. Дильман выделял четыре фактора системы старения: снижение половой функции, что напрямую связано с недостаточной выработкой гормонов, увеличение веса, гипертоническая болезнь и рост опухолевых образований.

Проблемы молодых

К сожалению, условия жизни современного человека и экологическая обстановка таковы, что снижение количества антиоксидантов может быть и в организме совсем молодых людей. Специалисты-эндокринологи все чаще замечают отклонения в нормальном развитии девочек в том возрасте, когда идет формирование женской репродуктивной системы и девочка превращается в девушку. У девушек с недостаточной выработкой половых гормонов не закрываются зоны роста трубчатых костей и они продолжают прибавлять в росте, в то время как их сверстницы уже не растут. У таких девушек обычно очень длинные руки и ноги и во всем облике заметна инфантильность. Нередко они очень худенькие, у них нарушено нормальное отложение жировой клетчатки.

Известно, что для нормального полового развития вес тела должен достигать хотя бы 48 килограммов. Если вес меньше, менструальный цикл нарушается. Об этом нужно помнить тем девушкам, которые увлекаются разгрузочными диетами. Нехватка половых гормонов может привести к недоразвитию матки и другим недугам, например кистозному перерождению яичников. Происходит это потому, что не сформирован правильный двухфазный цикл выработки половых гормонов: фолликулы в яичниках образуются, но разрыва их в определенный момент не происходит. Вот тогда-то в яичниках и накапливаются кисты неразвитых фолликул.Если не провести вовремя необходимого лечения, такие нарушения иногда приводят к бесплодию. У молодой женщины могут возникнуть трудности в половой сфере. Часто это сопровождается воспалительными заболеваниями женской репродуктивной системы, которые приводят к непроходимости маточных труб.Если и удастся забеременеть при этих отклонениях,

то реальна угроза невынашивания плода. Гормональный фон в таких случаях недостаточен для развития ребенка, и происходят преждевременные роды, выкидыши. Это еще одна группа нарушений, которая если не напрямую, то косвенно связана с нарушением нормальной антиоксидантной защиты в организме.

Что же можно сделать, чтобы усилить антиоксидантную защиту организма? Ответ очевиден: нужно употреблять продукты, содержащие эти вещества в достаточном количестве. К ним относятся самые обычные овощи, ягоды, фрукты. Например, черника. В этой ягоде высокое содержание витаминов А и С, а также флавоноидов – веществ с сильными антиоксидантными свойствами. Поэтому регулярное употребление черники позволяет укрепить мелкие кровеносные сосуды – капилляры, в том числе и капилляры сетчатки. Вероятно, поэтому черничное варенье входило в обязательный набор продуктов для английских летчиков во время Второй мировой войны. Считалось, что оно улучшает зрение в темноте и позволяет достичь цели при ночных бомбардировках. Кроме того, черника нормализует уровень сахара в крови, уменьшает выделение мочевой кислоты при подагре, укрепляет коллаген – вещество соединительной ткани, придающее эластичность связкам, коже и сухожилиям. Она препятствует образованию кровяных сгустков, обеспечивая профилактику тромбозов, инфарктов и инсультов, обновляет оболочку кишечника.Другой доступный продукт, содержащий в большом количестве антиоксиданты, – обыкновенный чеснок. Он уменьшает в крови содержание липопротеинов высокой плотности, которые формируют атеросклеротические бляшки, снижают кровяное давление, убивают бактерии, выводят из организма свинец. По последним научным данным, чеснок защищает не только от ишемической болезни, но и от образования опухолевых клеток.

Однако не все продукты, содержащие большое количество антиоксидантов, столь доступны. Не так давно ученые из университета города Лимбурга в Германии доказали, что активный антиоксидантный комплекс содержится в листьях растения гинкго билоба. Этот комплекс защищает жиры, содержащиеся в оболочках нервных клеток, от разрушения свободными радикалами. Поэтому экстракт гинкго стали применять для больных с нарушениями памяти, при сильных головных болях, для пациентов с болезнью Альцгеймера.

Некоторые необходимые организму антиоксиданты, например цинк и селен, трудно получить из продуктов питания в достаточном количестве. Много цинка содержат устрицы, но в нашем рационе этот деликатес почти не встречается. Гораздо меньше его в пшеничных зародышах, чернике, семенах тыквы, овсяных хлопьях.А для того, чтобы обеспечить свой организм селеном, нужно почаще употреблять заморские продукты – кокос и фисташки. Есть этот полезный микроэлемент также в свином сале и чесноке. Остальные продукты содержат его в ничтожных количествах.

Селен поступает в продукты питания только из почвы, а наша страна относится к регионам, где почвы обеднены содержанием этого микроэлемента. Потому в молоке, мясе, овощах и фруктах отечественного производства его содержится меньше нормы.

Вот почему уже много лет ведутся разработки препаратов, которые могли бы обеспечить организм селеном и цинком в достаточном количестве. Длительное время применяли цинк просто в виде *цинковой болтушки*, окиси цинка. Но в таком виде этот микроэлемент усваивается организмом плохо. К тому же у многих людей, особенно у тех, у кого не в порядке печень, такие препараты могут вызывать тошноту и рвоту.

Сегодня медицина располагает другими лекарственными средствами. Благодаря современной упаковке, маленькие желатиновые капсулы, липосомы – необходимые организму вещества – поступают непосредственно к клеткам, которые в них нуждаются. Желатиновая оболочка капсул устроена таким образом, что она сходна с жировым слоем мембраны клеток и сливается с ним, доставляя лекарственное вещество внутрь клетки. Поэтому неприятные ощущения, связанные с усвоением того же цинка, в пищеварительном тракте не возникают. Таким образом, организм обеспечивается не микродозами полезных веществ, а достаточно большим их количеством, которое может коренным образом повлиять на обмен. Капсулы, "заряженные" антиоксидантами, не только помогают улучшить состояние больного, страдающего, к примеру, катарактой, но и способствуют оздоровлению и омоложению всего организма в целом. Это заметили в Институте глазных болезней им. Гельмгольца. Профессор В. Нероев и его сотрудники, применяя препараты антиоксидантов с цинком и селеном для улучшения микроциркуляции крови в мелких капиллярах сетчатки, обнаружили, что у пациентов одновременно нормализовалось кровяное давление, повысилась сопротивляемость к инфекциям, менее актуальны стали другие проблемы со здоровьем. И это неудивительно - ведь антиоксиданты включаются в защиту организма от разрушения на всех уровнях. Они позволяют если не повернуть время вспять на биологических часах, то хотя бы замедлить неумолимый ход стрелок.

Поступила 24.06.16

Հակաօքսիդանտային բուժումը որպես ուղեղի պաշտպանություն ազատ ռադիկալներից

Ս.Ա. Բաջինյան

Մարդու օրգանիզմում գոյություն ունի հավասարակշռություն թթվածնի ածանցյալների առաջացման և հակաօքսիդանտային պաշտպանության միջև: Դրանից հետևում է, որ առնվազն երկու պատճառ

կա օքսիդատիվ սթրեսի զարգացման՝ հակաօքսիդանտների քանակության նվազումը և թթվածնի ածանցյալների առաջացման այնպիսի աճ, որ հակաօքսիդանտները չեն կարողանում պաշտպանությունն ապահովել: Հայտնի է, որ հակաօքսիդանտային պաշտպանությունը մեծապես կախված է ադեկվատ սնուցումից, ուստի ակնհայտ է, որ սնուցման անբավարարությունը կարող է հանգեցնել օքսիդատիվ սթրեսի: Ակնառու է, որ մարդու շատ հիվանդություններ հակաօքսիդանտային սննդանյութերի անբավարարությունից են. Օր.՝ նեյրոդեգեներացիայի զարգացումը ճարպի յուրացման խանգարման հետևանքով վիտամին E-ի երկարատև պակասով հիվանդների մոտ:

Հակաօքսիդանտները պահում են հավասարակշռությունը և չեն թողնում բջիջներին քայքայվել օքսիդատիվ սթրեսից, նման դեպքում մարդը մնում է առողջ և երիտասարդ:

Antioxidant therapy as protection of brain from free radicals

S.A. Bajinyan

There is a normal balance in healthy human organism between 2 processes: generation of Reactive Oxygen Species (ROS) and the antioxidant system. That means at least two mechanisms of oxidative stress; reduced amount of antioxidants and increased generation of ROS, so that the antioxidant system is not able to fully neutralize them. It is well known, that the antioxidant system to the big extent depends on nutrition and, obviously, malnutrition may cause oxidative stress. It can be suggested that many human diseases are a result of deficitis in antioxidant nutrients, for example neurodegeneration among patients with long-term deficitis of vitamin E due to inability to digest lipids. Antioxidants normalize the balance and prevent cell destruction caused by oxidative stress maintaining human organism young and healthy.

Литература

1. http://www.nkj.ru/archive/articles/8030/ (Наука и жизнь, АНТИОКСИДАНТЫ - ЗАЩИТА ОТ СТАРЕНИЯ И БОЛЕЗНЕЙ)
2. Общество натуральной медицины (www.nutrition.ru)
3. *Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шулейкин С.Н.* Клиническая фармакология; избранные лекции, М., 2008.
4. *Эмануель Н.М., Лясковская Ю.Н.* Торможение процессов окисления жиров. М., 1961.

УДК 577.152:851.48+616.34-006

Перекисное окисление липидов и креатинкиназная активность в системе кишечник–кровь–мозг в динамике неспецифического язвенного колита, индуцированного декстран сульфатом натрия

А. Г. Геворкян[1], Н. Х. Алчуджян[2], А. А. Агабабова[2], Л. А. Барсегян[1], И. В. Овсепян[1], М. Р. Оганнисян[2], М.С. Мацоян[1], М. И. Агаджанов[1]

[1]Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци
0025, Ереван, ул.Корюна, 2
[2]Институт биохимии им. Г. Бунятяна НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1

Ключевые слова: декстран сульфат натрия, креатинкиназа, кортиколимбическая система, лейкоциты, микробиота, перекисное окисление липидов, толстая кишка, неспецифический язвенный колит

Неспецифический язвенный колит (НЯК), хроническое заболевание слизистой оболочки толстой кишки, которое сопровождается изменениями микробиоты, активированием иммунного ответа с развитием воспалительного ответа и деструкцией слизистой и нарушением кишечного барьера [13, 22]. Один из механизмов поддержания гомеостаза обеспечивается двунаправленной связью между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и мозгом, регулируемой на нейронном, гормональном, иммунологическом уровнях, еще одной важной составляющей такого взаимодействия является колонизация кишечника микроорганизмами [16]. Нарушение взаимодействия между кишечником, его микрофлорой и нервной системой характерно для патофизиологии острых и хронических желудочно-кишечных заболеваний, последние в свою очередь могут вызывать нарушения психики, что подтверждается коморбидностью НЯК и аффективных расстройств [10, 12]. Патологические процессы, лежащие в основе развития НЯК, еще недостаточно изучены, хотя известно, что хроническое воспаление связано с глубокими сдвигами в тканевом метаболизме. Свободные радикалы являются проводниками воспалительного процесса и участвуют в этиологии НЯК [21]. Растет количество данных, указывающих на то, что при воспалении слизистой нарушается энергетический гомеостаз, в

поддержании которого участвует система креатин – креатинфосфат – креатинфосфокиназа (КФК), последняя играет роль в регуляции функций эпителиального барьера кишечника и благоприятном исходе воспалительных заболеваний кишечника, включая НЯК [11]. В представленной работе исследуются процессы свободнорадикального окисления липидов и энергообмена в системе кишечник–кровь–мозг в динамике НЯК, индуцированного декстран сульфатом натрия (ДСН) на фоне изменений микробиоты.

Материал и методы

Опыты осуществляли с соблюдением правил содержания и обращения с животными, изложенных в Директивах Европейского Сообщества и Советом от 22.09. 2010 г. (2010/63/ЕС) и одобренных комитетом по биомедицинской этике при Институте биохимии им. Г.Х. Бунятяна НАН РА.

Неспецифический язвенный колит моделировали у мышей посредством химической индукции с использованием ДСН (*Mr* = 36000-50000) [30]. Двух-трехмесячные беспородные белые мыши-самцы массой 26-30 г были разделены на группы (12/группу): I – мыши, получавшие с питьевой водой 3% ДСН в течение 7 дней и 4 % ДСН в последующие 3 дня; II – мыши, получавшие с питьевой водой 5.1 % ДСН в течение 5 дней; III – мыши, которых исследовали через 2 недели по окончании приема ДСН; IV – здоровые животные, соответствующие по возрасту и полу опытным и получавшие чистую питьевую воду.

Клинико-патологический статус животных оценивали по индексу активности болезни на основе ряда параметров: а) разница в массе между началом и концом введения ДСН: увеличение массы ≥ 1 г – 0 баллов; увеличение массы <1 г – 1 балл; уменьшение массы <1 г – 2 балла; уменьшение массы ≥ 1 г – 3 балла; б) консистенция стула: нормальный стул – 0 баллов; мягкий, но сформированный стул – 1 балл; жидкий стул – 2 балла; в) наличие крови в перианальной области: никаких следов крови в перианальной области – 0 баллов; следы крови в перианальной области – 1 балл; наличие крови в перианальной области – 2 балла. Длина толстой кишки учитывалась в качестве дополнительного индекса колита [27].

Микробиологический анализ. Животных вскрывали в асептических условиях (бокс) и для бактериологического анализа забирали образцы кала из нижней части кишки, крови, полученной после декапитации, и смывов мозга. Все образцы культивировали в питательном бульоне с сахарозой 24 ч при 37 °С (кровь разводили 1:5, v/v). Выросшие культуры микроскопировали, пересевали на плотные питательные среды, чашки с агаром (среда Эндо, сахароза и кровяной агар) и инкубировали 24 ч. Пробы крови инкубировали 5 дней с ежедневным контролем роста. Ка-

чественный и количественный анализ микробиоты осуществляли согласно установленным процедурам [1, 19].

Забор биологического материала. После забора материала для бактериологического анализа толстую кишку извлекали, измеряли и после соответствующей обработки гомогенизировали [30]. На льду из мозга выделяли префронтальный кортекс (ПФК), стриатум, гиппокамп и гипоталамус. Ткани гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3 мин в 10-кратном объеме 20 мМ HEPES буфера pH 7.4, содержащем 3мМ дитиотреитола.

Выделение лейкоцитов и плазмы крови. Кровь стабилизировали антикоагулянтом, 0.109 М 5.5-водным трехзамещенным цитратом натрия и смешивали с 6% декстраном (*Mr* = 70000), приготовленном на 0.9 % NaCl в соотношении 1:2 (по объему) и инкубировали 1 ч при 37 °С (при наклоне под углом 45 градусов) с осаждением эритроцитов. Верхний слой плазмы, содержащий лейкоциты и тромбоциты, декантировали и центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин, в осадке получали лейкоциты. Из надосадочной жидкости осаждали тромбоциты центрифугированием при 6000 об/мин 10 мин и в супернатанте получали плазму [6].

Активность креатинфосфокиназы определяли методом Эннора и Розенберга [4] по образованию креатина в обратной реакции переноса фосфатной группы с креатинфосфата (КФ) на АДФ. Пробы инкубировали в течение 1 ч при 37 °С в 20 мМ HEPES буфере pH 7.4, содержащем 5.5 мМ КФ и 0.06% АДФ. Реакцию останавливали осаждением белка введением 0.5 N NaOH и 10% $ZnSO_4$ в пропорции 1:1 (по объему), с последующим центрифугированием при 15000 об/мин 3 мин при комнатной температуре на настольной микроцентрифуге фирмы Eppendorf (США), и в супернатантах определяли содержание креатина. Активность КФК выражали в мкмоль креатина · $мг^{-1}$ белка · $ч^{-1}$.

Определение содержания креатина. К супернатантам депротеинизированных проб добавляли 1% α-нафтол (приготовленный в растворе 16% Na_2CO_3 и 6% NaOH) и 1% диацетил, в соотношении 1:1:0.2 (по объему) и выдерживали 20 мин в темноте при комнатной температуре, после чего содержание креатина определяли спектрофотометрически при длине волны 536 нм [4]. Концентрацию креатина рассчитывали по калибровочной кривой для креатина (0.02 – 2 мкМ).

Окислительный стресс оценивали по состоянию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). К безбелковым супернатантам (пробы депротеинизировали 10% ТХУ) добавляли 0.6N HCl и 0.72% тиобарбитуровую кислоту (ТБК) в пропорции 1:0.2:0.8 (по объему), инкубировали 15 мин в кипящей водяной бане, и содержание ТБК-активных продуктов определяли по концентрации основного конечного продукта ПОЛ, малонового диальдегида (МДА), которую измеряли спектрофотометрически

при длине волны 535 нм (коэффициент молярной экстинкции комплекса МДА-ТБК – $1.56 \cdot 10^{-5}$ $M^{-1} \cdot см^{-1}$) [2].

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

Спектральные измерения осуществляли на спектрофотометре Specol 211 (Германия).

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

Результаты и обсуждение

У всех животных I и II групп, получавших разные концентрации ДСН в разном временном режиме (см. *Материалы и методы*) наблюдался НЯК мягкого (легкого) течения с поражением прямой и сигмовидной кишки, немногочисленными эрозиями, язвочками и очаговой гиперемией на фоне бледной слизистой. Клинические проявления характеризовались небольшим выделением крови и слизи, при этом индекс активности болезни в I, II и III экспериментальных группах составлял 3.5, 6 и 1.5 балла соответственно. Бактериологический анализ образцов кала, взятых из нижней части кишки ДСН-обработанных животных, показал выраженный рост *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, а во II группе с повышением концентрации ДСН наряду с этим и гемолитических *Escherichia coli*. У некоторых мышей в крови, полученной после декапитации, а также в смывах мозга обнаруживались единичные колонии лактозонегативных *E. coli*, что свидетельствует о нарушении барьерной функции слизистой несмотря на мягкое течение НЯК. В течение двух недель после прекращения приема ДСН состояние слизистой животных нормализовалось так же, как и количественный и качественный состав микробиоты, признаков бактериальной транслокации не наблюдалось.

ДСН-индуцированный воспалительный процесс в слизистой толстой кишки, ассоциированный с нарушениями микробиоты, сопровождался метаболическими сдвигами. Как видно из рис. 1, в I группе (3%-4% ДСН) содержание МДА, основного конечного продукта ПОЛ, возрастало в 4.6 и 1.6 раза в гомогенатах толстой кишки и лейкоцитов соответственно, по сравнению с контролем. Во II группе (5.1% ДСН) уровень МДА повышался в толстой кишке в той же степени, что и в I группе, тогда как в лейкоцитах детектировалось его пятикратное повышение по сравнению с контролем, что коррелировало с повышением индекса активности болезни и появлением в микробиоте этой группы животных гемолитической *E. coli*, вызывающей еще большее стимулирование иммунного ответа.

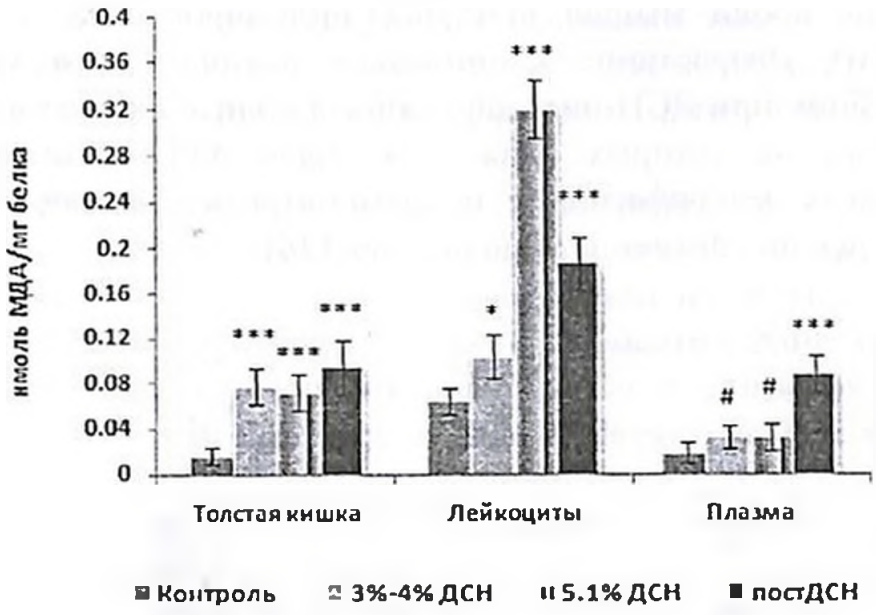


Рис. 1. Перекисное окисление липидов в толстой кишке, лейкоцитах и плазме крови при ДСН-индуцированном НЯК. Здесь и далее результаты представлены в виде M ± SEM, n=12, достоверность (*p*) различий по сравнению с контролем – обозначениями: # $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

Отметим, что в I группе каждая мышь за все время приема в среднем получала 20 г ДСН, а во II группе – 15 г ДСН, и, как выяснилось, влияние на исследуемые метаболические пути может оказывать не совокупная доза ДСН, а вводимая концентрация. В III группе (постДСН период), через 14 дней после отмены приема ДСН, высокий уровень МДА сохранялся в толстой кишке, а в лейкоцитах в 2.9 раза превышал норму, что указывает на персистирующий окислительный стресс. Повышенный уровень свободнорадикального окисления в лейкоцитах, по сравнению с тканями кишечника, обусловлен как возрастанием внутриклеточной продукции активных форм кислорода (АФК), так и подавлением АФК и/или продуктами липопероксидации активности систем антиоксидантной защиты, вследствие конформационных перестроек антиоксидантных ферментов с уменьшением их сродства к субстратам и кофакторам [18, 31]. В плазме содержание МДА возрастало в 4.8 раза только в постДСН периоде, что, скорее всего, связано не с усилением свободнорадикальных процессов, а более поздним подавлением в ней систем антиоксидантной защиты.

Интересно, что в сыворотке здоровых людей наблюдается положительная корреляция между интенсивностью оксидативного стресса и уровнем цитоплазматического изофермента аргиназы (АРГ1) [28]. Выброс супероксид-аниона и перекиси водорода вызывает повышение мРНК и активности АРГ1 в альвеолярных макрофагах крыс [25]. Показано, что окисленные липопротеины вызывают экспрессию АРГ1 в мышиных макрофагах [15]. Нами также получены данные об одновременном с процессами ПОЛ повышении активности аргиназы в гомогенатах толстой

кишки и лейкоцитов крови мышей при ДСН-индуцированном колите (готовится к печати). Возрастание клинической активности и гистологических повреждений при ДСН-индуцированном колите наблюдается у мышей, в толстой кишке которых снижается число АРГ1-позитивных противовоспалительных макрофагов, и продемонстрирована необходимость АРГ1 для проявления активности последних [36].

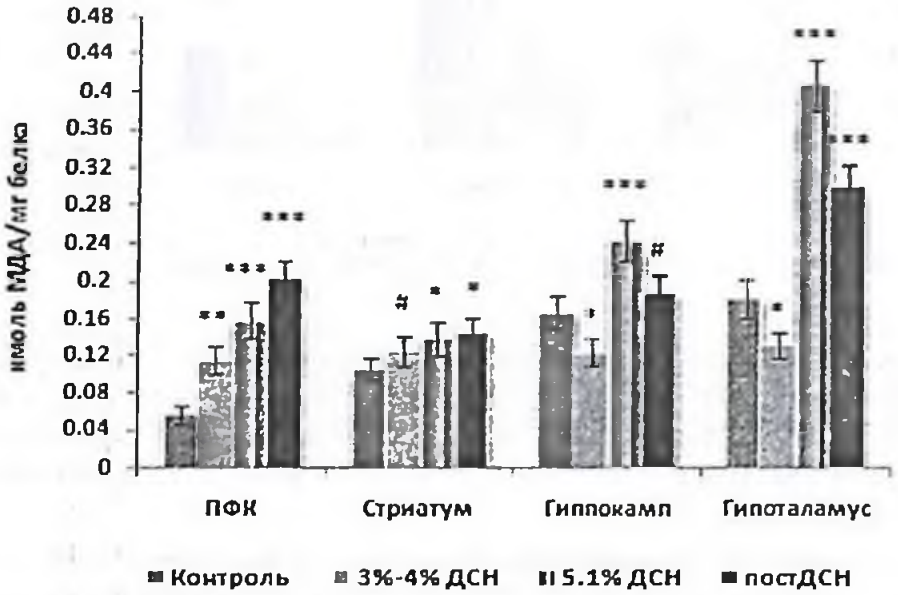


Рис. 2. Перекисное окисление липидов в кортиколимбической системе при ДСН-индуцированном НЯК

Различные комбинации факторов и последовательность их воздействия приводят к разнообразию макрофагальных фенотипов: макрофаги, участвующие в стимуляции воспалительной реакции, способны ответить на противовоспалительные сигналы и понизить свой воспалительный потенциал [3]. В этом смысле окислительный стресс, индуцируя АРГ1, может включать механизмы пластичности макрофагов с переориентированием их функциональной направленности. Участие отдельных изоформ аргиназы в развитии патологии является предметом наших дальнейших исследований.

Как уже отмечалось, количественные и качественные сдвиги микробиоты, развитие кишечной инфекции влияют на поведение, включая тревожное состояние, вызывают нарушения механизмов памяти [12, 32]. Метаболические пертурбации, происходящие в мозге, лежат в основе этих явлений. Нами изучались процессы ПОЛ в отделах кортиколимбической системы, участвующих в формировании эмоций и консолидации памяти. Как видно из рис. 2, в I группе только в ПФК наблюдалось двукратное повышение уровня МДА, тогда как во II группе он возрастал в 2.8, 1.3, 1.5 и 2.2 раза в ПФК, стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе соответственно, по сравнению с контролем. В постДСН период высокое содержание МДА держалось и даже несколько повышалось в ПФК и гипоталамусе, а в гип-

покампе нормализовалось, что немаловажно, поскольку последний играет важную роль в памяти распознавания объектов, а его поражения вызывают умеренное стабильное ухудшение памяти у грызунов в тесте распознавания новых объектов [8].

Отметим, что в условиях окислительного стресса накопление продуктов ПОЛ в мембранах нервных клеток приводит к нарушению ионного гомеостаза с последующим развитием эксайтотоксичности и их гибели [14]. В то же время продукты ПОЛ вместе с АФК участвуют в редокс-регуляции ионного гомеостаза нейронов и, повышая активность потенциалзависимых кальциевых каналов плазматической мембраны, индуцируют длительную потенциацию, лежащую в основе когнитивных функций мозга, а также влияют на высвобождение медиаторов и экспрессию генов [5, 24]. Не исключено, что при ДСН-индуцированном НЯК легкого течения в ответ на воспалительный процесс в кишечнике происходит включение ПОЛ-индуцированных адаптационно-защитных механизмов в головном мозге, что еще предстоит выяснить.

Креатин является субстратом креатинкиназной ферментативной системы, ответственной за депонирование и транспорт энергии в виде КФ от источников ее образования к местам использования [9]. КФ обеспечивает срочный ресинтез АТФ в первые секунды (5-10 сек) креатинкиназной реакции, при которой удаляются продукты гидролиза АТФ, АДФ и H^+, что препятствует закислению внутриклеточной среды, а также участвует в высвобождении конечного продукта АТФазы, неорганического фосфата, который служит метаболическим сигналом [35]. Помимо этого, креатин и КФ взаимодействуют с фосфолипидами клеточных мембран и протектируют их, препятствуя апоптозу и лизису клеток [33].

В ходе ДСН-индуцированного НЯК происходит падение активности КФК в 4.2, 3.4 и 2.6 раза в толстой кишке, лейкоцитах и плазме крови соответственно, по сравнению с контролем (рис. 3). В I и II группах наблюдалось примерно сходное снижение активности КФК, хотя прием более высокой концентрации ДСН вызывал меньшее, но недостоверное падение активности фермента. В плазме II группы животных не выявлялось отклонений активности КФК от контрольных значений. В постДСН период наблюдалась тенденция к возрастанию активности КФК, в толстой кишке она достигала контрольных значений, так же как и в плазме, а в лейкоцитах даже превышала их в 1.4 раза. Восстановление энергообмена отражает процессы регенерации эпителия кишечника и активирования лейкоцитов.

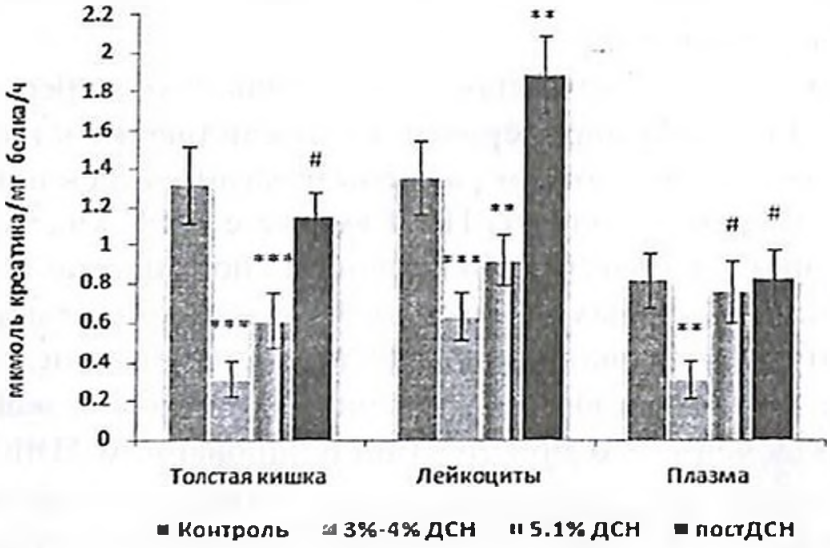


Рис. 3. Креатинфосфокиназная активность в толстой кишке, лейкоцитах и плазме крови при ДСН-индуцированном НЯК

Изучение содержания креатина в исследуемых пробах подтвердило результаты, полученные относительно сдвигов активности КФК при НЯК. Уровень креатина снижался в I группе в 3.9, 2.6 и 2.4 раза в толстой кишке, лейкоцитах и плазме крови соответственно, по сравнению с контрольными значениями; во II группе наблюдалось еще большее его падение в толстой кишке – в 6.9 раза, тогда как в лейкоцитах и плазме крови он сходен с таковым I группы (рис.4). В III группе определялось возрастание содержания креатина во всех исследуемых фракциях, что будет вносить свой вклад в создание благоприятных условий для восстановления слизистой кишечника и организма в целом.

Нарушение энергетического обмена, в частности метаболизма креатина, приводит к повышению проницаемости кишечного барьера при воспалении слизистой [34]. Полученные результаты согласуются с данными о том, что в биоптатах пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника детектируется пониженный уровень транскриптов цитоплазматической и митохондриальной изоформ КФК [17]. Авторы при этом отмечают, что диетические добавки 2% креатина значительно подавляют воспаление слизистой и патологическое течение ДСН-индуцированного колита у мышей, посредством активирования энергетических процессов через систему креатин – КФК. Кроме того, это может быть связано с антиоксидантными свойствами самого креатина, который может препятствовать развитию оксидативного стресса [20, 33]. Показано, что митохондриальная КФК, включаясь в цикл АТФ-АДФ, также снижает уровень активных форм кислорода в митохондриях [26]. В кортиколимбической

системе мышей I группы активность КФК снижалась в 2.9, 5.5, 3.4 и 2.8 раза в гомогенатах ПФК, стриатума, гиппокампа и гипоталамуса соответственно, по сравнению с контролем, достигая примерно одинаковой величины во всех исследуемых отделах с нивелированием регионспецифических различий.

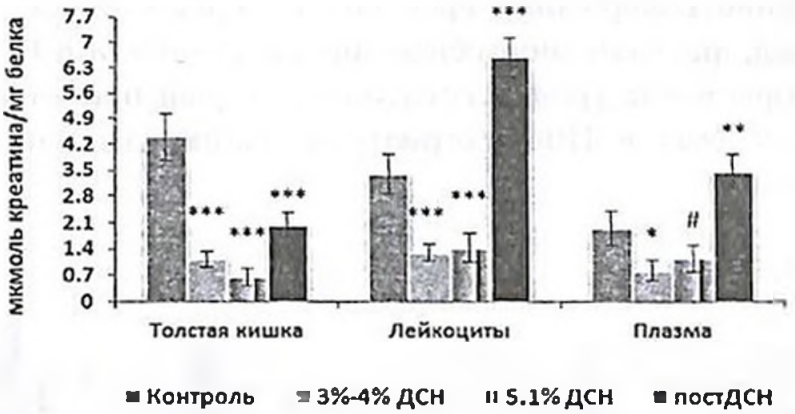


Рис. 4. Содержание креатина в толстой кишке, лейкоцитах и плазме крови при ДСН-индуцированном НЯК

Любопытно, что в ПФК и гипоталамусе мышей II группы наблюдалась полностью противоположная картина – заметное возрастание активности фермента в 2.4 и 1.7 раза, соответственно по сравнению с контролем, при отсутствии изменений в стриатуме и гиппокампе (рис. 5). Именно в ПФК и гипоталамусе животных II группы детектируется и повышенная активность процессов ПОЛ, как они связаны с креатин–КФ–КФК системой при НЯК – еще предстоит выяснить. В постДСН период, активность КФК нормализовалась в ПФК и гипоталамусе, однако в стриатуме несмотря на возрастание была в 2.4 раза ниже нормы, а в гиппокампе превышала последнюю в 1.8 раза.

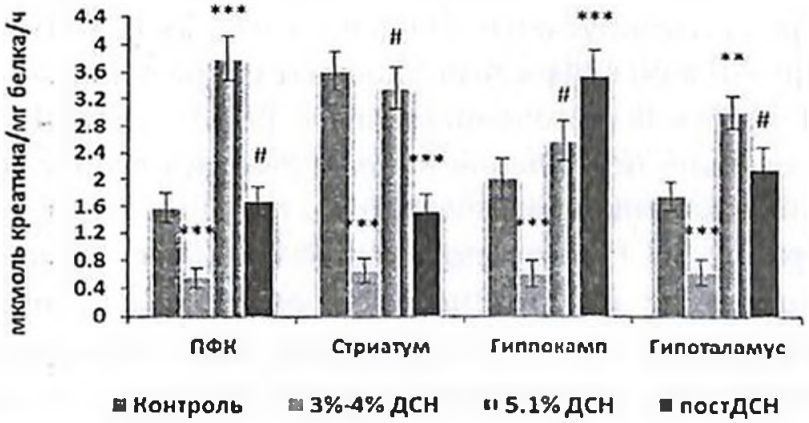


Рис. 5. Креатинфосфокиназная активность в кортиколимбической системе при ДСН-индуцированном НЯК

На рис. 6 представлены данные по изучению содержания креатина в вышеуказанных отделах мозга. В I и II группах уровень креатина снижался в равной степени, а именно: в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе примерно вдвое, а в ПФК в 2.8 раза по сравнению с контролем, тогда как в ПФК животных II группы наблюдалось вдвое меньшее снижение содержания креатина по сравнению с I группой. В постДСН период, на фоне нормализации состояния ЖКТ, наблюдалось выраженное возрастание уровня креатина, который превышал норму в 1. 2, 1.5, 1.9 и 1.9 раза в ПФК, стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе соответственно.

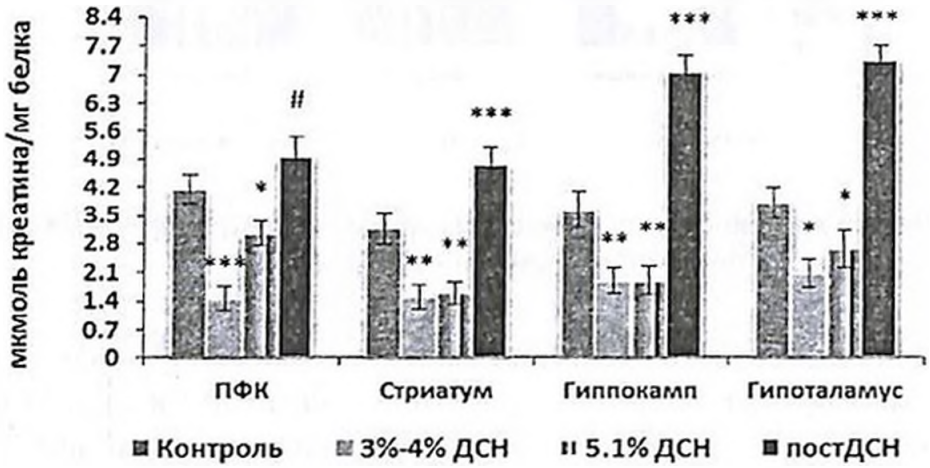


Рис. 6. Содержание креатина в кортиколимбической системе при ДСН-индуцированном НЯК

В ЦНС мышей и крыс креатин *in vivo* поглощается из крови против градиента концентрации, но несмотря на то, что специфический транспортер креатина, SLC6A8, синтезируется в эндотелии микрокапилляров гематоэнцефалического барьера, он отсутствует в астроцитах и их отростках, выстилающих эндотелий, что затрудняет транспорт периферического креатина, синтезируемого в печени и почках [29]. В то же время в ЦНС экспрессируются оба фермента биосинтеза креатина, они в основном пополняют пул креатина в головном мозге [7]. В ходе ДСН-индуцированного НЯК возможно подавление их активности, которое отражается на профиле креатина в кортиколимбической системе.

Таким образом, ДСН-индуцированный НЯК мягкого течения сопровождается нарушениями резидентной микрофлоры, со стимулированием роста оппортунистического микроорганизма, кандида и манифестацией патогенных золотистого стафилококка и гемолитической кишечной палочки, а также признаками бактериальной транслокации. Одновременно просходит активирование процессов свободнорадикального окисления и подавление системы креатин – КФ – КФК не только в тканях толстой

кишки, но и лейкоцитах крови и отделах кортиколимбической системы мозга, вовлеченных в механизмы формирования эмоций и консолидации памяти. Регенерация эпителия толстой кишки сопровождается подавлением воспалительного процесса, восстановлением микробиоты и тенденцией к нормализации исследуемых метаболических путей в кишечнике, крови и ЦНС, которые отражают взаимодействие в системе кишечник-кровь-мозг. Дальнейшее изучение системных нарушений метаболизма, вызванных воспалением ЖКТ, позволит определить соответствующие терапевтические мишени для профилактики, лечения и предотвращения рецидивов НЯК и сопутствующих нарушений в ЦНС.

Поступила 05.09.16

Լիպիդների գերօքսիդացումը և կրեատինկինազի ակտիվությունը աղի-արյուն-գլխուղեղ համակարգում դեքստրան սուլֆատ նատրիումով ինդուկցված ոչ սպեցիֆիկ խոցային կոլիտի դինամիկայում

Ա.Գ. Գևորգյան, Ն.Խ. Ալչուջյան, Ա.Ա. Աղաբաբովա, Լ.Ա. Բարսեղյան, Ի.Վ. Հովսեփյան, Մ.Ռ. Հովհաննիսյան, Մ.Ս. Մացոյան, Մ.Ի. Աղաջանով

Մեղմընթաց ոչ սպեցիֆիկ խոցային կոլիտը ինդուկցվել է դեքստրան սուլֆատ նատրիումի աղի (ԴՍՆ) ներմուծման երկու ռեժիմով՝ 3% -4 % ԴՍՆ՝ 10 օր; 5.1% ԴՍՆ՝ 5 օր: Քրոնիկ բորբոքման և վերականգնման գործընթացները գնահատելու համար մկները հետազոտվել են ներմուծման ավարտից անմիջապես հետո և 2 շաբաթ անց: Կախված ներմուծման ռեժիմից և հիվանդության ակտիվության ինդեքսից փոփոխվում է տեղային միկրոբիոտան և երևան են գալիս պաթոգեն մանրէներ, խթանվում են լիպիդների գերօքսիդացման պրոցեսները և նվազում է կրեատինկինազի ակտիվությունը ու կրեատինի մակարդակը հաստ աղիքում, արյան լեյկոցիտներում և պլազմայում, ինչպես նաև ուսուցման և հիշողության, զգացմունքների ու վարքի մեխանիզմների մեջ ներգրավված գլխուղեղի կեղևալիմբիկ հատվածներում: Բորբոքումը լիովին վերանում և միկրոբիոտան վերականգնվում է ԴՍՆ-ի ներմուծումը դադարեցնելուց հետո 14 օր անց: Միաժամանակ դիտվում է կենսաքիմիական պատկերի կարգավորման միտում: Տվյալները ցույց են տալիս, որ ԴՍՆ-ով ինդուկցված կոլիտի ընթացքում տեղի են ունենում համակարգային փոփոխություններ աղիներ-արյուն-գլխուղեղ առանցքում:

Lipid peroxidation and creatine kinase activity in gut-blood-brain system in the dynamics of the dextran sulfate sodium induced non-specific ulcerative colitis

A. G. Gevorkyan, N. Kh. Alchujyan, A.A. Aghababova, L.A. Barseghyan, I.V. Hovsepyan, M.R. Hovhannisyan, M.S. Matsoyan, M.I. Aghajanov

A mild non-specific ulcerative colitis was induced in mice fed with dextran sulfate sodium salt (DSS) at two regimens (3%-4 % DSS for 10 days; 5.1% DSS for 5 days) and studied immediately at the end of DSS treatment, and two weeks later to assess colonic inflammation and recovery processes. DSS-induced colonic inflammation was accompanied by changes in resident microbiota and manifestation of pathogenic microbes attributed to regimen-dependent disease activity. Simultaneously, it has been observed a stimulation of lipid peroxidation processes and a decrease of both creatin kinase activity and creatine content in colon, blood leukocyte and plasma and brain corticolimbic regions contributed to learning and memory, emotion and behavior. Colonic inflammation completely disappeared and the microbiota, as well as the biochemical pattern studied normalized two weeks after cessation of DSS treatment. Taken together the data indicate that systemic changes could occur in the gut - blood - brain axis following DSS induced colitis.

Литература

1. *Агабабова А.А., Мовсесян Н.О., Акопян А.М., Авагян О.Х.* Морфогистохимические изменения при асцитной карциноме Эрлиха на фоне воздействия кишечной палочки. Доклады НАН РА, 2013, т. 113 (3), с. 303–310.
2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
3. *Грачев А.Н.* Гетерогенность и функциональная пластичность макрофагов второго типа активации. Автореф. дис. .... д.б.н., М., 2008.
4. *Иванов И.И., Коровкин Б.Ф., Маркелов И.М.* Введение в клиническую энзимологию. Л., 1974.
5. *Питлик Т.Н., Булай П.М., Денисов А.А., Афанасенков Д.С., Черенкевич С.Н.* Редокс-регуляция ионного гомеостаза в нейронах. Биохимия, 2009, т. 26 (2), с. 104–110.
6. *Фрик Г., Прейснер З., Иенсен Г., Бурмейстер Ю.* В кн.: Иммунологические методы. (под ред. Х. Фримеля). М.,1979.
7. *Beard E., Braissant O.* Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. J. Neurochem., 2010, Vol. 115, p. 297–313.
8. *Broadbent N.J., Gaskin S., Squire L.R., Klark R.E.* Object recognition memory and the rodent hippocampus. Learn. Mem., 2010, Vol. 17, p. 5–11.
9. *Brosnan J.T., Brosnan M.E.* Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. Annu. Rev. Nutr., 2007, Vol. 27, p. 241–261.

10. *Cawthorpe D., Davidson M.* Temporal comorbidity of mental disorder and ulcerative colitis. The Permanente J., 2015, 19 (1), p. 52–57.
11. *Colgan, S. P., Curtis, V. F., Lanis, J. M., & Glover, L. E.* Metabolic regulation of intestinal epithelial barrier during inflammation. Tissue Barriers, 2015, 3 (1-2), p. 970936.
12. *Cryan J.F., O'Mahony S.M.* The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Neurogasroenterol. Motil., 2011, 23(3), p.187–192.
13. *Danese S., Fiocchi C.* Ulcerative Colitis. N.Engl. J. Med., 2011, 365 (18), p. 1713-1725.
14. *Emerit J., Edeas M., Bricaire F.* Neurodegenerative diseases and oxidative stress. Biomed. Pharmacother., 2004, 58 (1), p. 39–46.
15. *Gallardo-Soler A., Gomez-Nieto C., Campo M.L., Marathe C., Tontonoz P., Castrillo A., Corraliza I.* Arginase I induction by modified lipoproteins in macrophages: a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/delta-mediated effect that links lipid metabolism and immunity. Mol. Endocrinol., 2008, 22 (6), p. 1394–1402.
16. *Grenham S., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G.* Brain–gut–microbe communication in health and disease. Front. Physiol., 2011, Vol. 2, p. 1–15.
17. *Glover L.E., Bowers B.E., Saeedi B., Ehrentraut S.F., Campbell E.L., Bayless A.J., Colgan S.P.* Control of creatine metabolism by HIF is an endogenous mechanism of barrier regulation in colitis. Proc. Natl. Academ. Sci. USA, 2013, 110 (49), p. 19820–19825.
18. *Gutowski M., Kowalczyk S.* A study of free radical chemistry: their role and pathophysiological significance. Acta Biochim. Pol., 2013, Vol. 60, p. 2–16.
19. *Holdeman, L.V., W.E.C.* Moore (ed.) Anaerobe laboratory manual. V.P.I. Anaerobe Laboratory. Virginia Polytechnic Institute and StateUniversity, Blacksburg, Virginia, 1972.
20. *Lawler J.M., Barnes W.S., Wu. G., Song. W., Demaree S.* Direct antioxidant properties of creatine. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 290 (1), p. 47–52.
21. *Le TH.* Ulcerative colitis. eMedicine 2010. http://emedicine.medscape.com/article/183084-overview.
22. *Loh G., Blaut M.* Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. Gut Microbes, 2012, 3(6), p. 544–555.
23. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 1951, Vol. 193, p. 265–275.
24. *Lu C., Chan S.L., Fu W., Mattson M.P.* The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal facilitates opening of voltage-dependent Ca2+ channels in neurons by increasing protein tyrosine phosphorylation. J. Biol. Chem., 2002, Vol. 277 (27), p. 24368–24375.
25. *Matthiesen S., Lindemann D., Warnken M., Juergens U.R., Racké K.* Inhibition of NADPH oxidase by apocynin inhibits lipopolysaccharide (LPS) induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages. Eur. J. Pharmacol., 2008, 579 (1-3), p. 403–410.
26. *Meyer L.E., Machado L.B., Santiago A.P., da-Silva W.S., de Felice F.G., Holub O., Oliveira M.F., Galina A.* Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: Antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. J. Biol. Chem., 2006, 281(49), p. 37361–37371.
27. *Mitrovic M., Shahbazian A., Bock E., Pabst M. A., Holzer P.* Chemo-nociceptive signalling from the colon is enhanced by mild colitis and blocked by inhibition of transient receptor potential ankyrin 1 channels. Br. J. Pharmacol., 2010, 160 (6), p. 1430–1442.
28. *Ogino K., Takahashi N., Takigawa T.* Association of serum arginase I with oxidative stress in a healthy population. Free Radic. Res., 2011, v. 45, p. 147–155.
29. *Ohtsuki S.* New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. Biol. Pharm. Bull., 2004, Vol. 27, p. 1489–1496.
30. *Okayasu I., Hatakeyama S., Yamada M., Ohkusa T., Inagaki Y., Nakaya R.A.* Novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. Gastroenterol., 1990, 98, p. 694-702.

31. *Opara E.C.* Oxidative stress. Dis. Mon., 2006, 52, p. 183–198.
32. *Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A.* Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2009, 6, p. 306–314.
33. *Tokarska-Schlattner M., Epand R.F., Meiler F., Zandomeneghi G., Neumann D.* Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects. PLoS ONE. 2012, v. 7 (8). p. 43178.
34. *Turner J.R.* Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat. Rev. Immunol., 2009, 9 (11), p. 799–809.
35. *Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U.* The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. Amino Acids., 2011;40(5):1271–1296.
36. *Weisser S.B., Kozicky L.K., Brugger H.K., et al.* Arginase activity in alternatively activated macrophages protects PI3Kp110δ deficient mice from dextran sodium sulfate induced intestinal inflammation. Eur. J. Immunol., 2014, 44 (11), p. 3353-3367.

УДК 577.15

Роль гипоталамического ПБП-1 в механизме регуляции активности щелочной и кислой фосфатаз у крыс при коразол-индуцированной эпилепсии

Л.П. Тер-Татевосян, Л.Н. Аракелян, А.С. Маргарян, Р.Б. Бадалян, А.А. Симонян, С.Г. Чаилян

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

Ключевые слова: пролином богатый полипептид (ПБП), щелочная и кислая фосфатазы, коразол, эпилепсия

Роль гормонов, имеющих широкий диапазон терапевтического действия, ввиду их способности влиять на активность разных ферментативных систем и метаболизм клеток – неоспорима. После открытия гипоталамических нейрогормонов пептидной природы и установления разнонаправленности их биологической активности вызвало интерес выявление путей реализации его физиологических эффектов и взаимодействие с другими медиаторными системами. Регуляторные пептиды и сопряженные с их функцией ферменты сегодня рассматриваются как сложная адаптивная система организма, организующая приспособительные реакции на всех уровнях его интеграции. Нарушения в функционировании сети сигнал-трансдуцирующих ферментов клетки играют ключевую роль в развитии значительного числа болезней [8, 12].

Гипоталамический ПБП-1 (Ala-Gly-Ala-Pro-Glu-Pro-Ala-Glu-Pro-Ala-Gln-Pro-Gly-Val-Tyr), обладающий широким спектром биологической активности, является регулятором гуморального и клеточного иммунитета [5, 7, 9, 10]. Спектр воздействия пептида на иммунную и нервные системы сопровождается стимуляцией ферментов углеводно-фосфорного обмена [3, 15, 16]. Фосфорилирование является основным механизмом при рецепторзависимом ответе клеток на внешние и внутренние воздействия. В результате белок становится способным распознать, связать, активировать, деактивировать или дефосфорилировать субстрат. Взаимопереход между активной и неактивной формами белка (фосфорилирование-дефосфорилирование) является динамическим процессом, приводящим к определенному равновесному состоянию.

Фосфатазы – ферменты, осуществляющие дефосфорилирование модифицированного белка, широко распространены в органическом мире. Их типичными представителями являются щелочная (ЩФ) и кислая фосфатазы (КФ). Подавление деятельности этих фосфомоноэстераз сопровождается определенными функциональными нарушениями [8, 12]. Обнаруженные существенные изменения в уровнях активности ЩФ и КФ при патологических процессах (Паркинсон, нарушения ЦНС, онкологические заболевания и ряд других) говорят о значимости этих ферментов в регуляции различных механизмов обмена веществ и позволяют использовать их в качестве информативных маркеров в медицинских целях [6, 11].

Одно из психических заболеваний, возникающих при различных органических поражениях головного мозга, – эпилепсия. В патогенезе эпилепсии значительную роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем; одновременно расстройство ионных сдвигов ведет к повышению мембранной проницаемости и деполяризации нейронов, ведущих к последующей сверхвозбудимости. Сдвиги в системах нейропередачи могут считаться начальным звеном патогенеза, и существующая ныне фармакотерапия во многом направлена на коррекцию нарушения связей между нейромедиаторными системами. В данной работе сделана попытка выяснить место и роль гипоталамического ПБП-1 в механизме регуляции ферментативной активности ЩФ и КФ у крыс при пентилентетразол-индуцированной эпилепсии.

Материал и методы

В эксперименте использованы белые крысы-самцы массой 180-200 г, содержащиеся в условиях вивария. Эпилептиформные припадки вызывали одноразовым введением коразола внутримышечно из расчета 8 мг на 100 г живой массы [2]. Подопытные животные были разделены на 4 группы:

- контрольная группа – крысам вводили 1 мл физраствора 1 раз;
- I опытная группа – крысам 2 дня вводили одноразово ПБП-1 из расчета 1γ в 1 мл физраствора;
- II опытная группа – крысам вводили одноразово коразол из расчета 8 мг в 1 мл физраствора на 100 г живой массы;
- III опытная группа – крысам в течение 2 дней вводили одноразово ПБП-1 из расчета 1γ в 1 мл физраствора, а в день проведения эксперимента вводили коразол из расчета 8 мг на 100 г живой массы, растворенный в 1 мл физраствора.

У крыс II группы экспериментальные припадки проявлялись уже через 12-14 мин после введения коразола, а у крыс III группы слабые проявления судорожного припадка наблюдались через 20-25 мин. Стадии судорог определялись по модифицированной шкале Racine R.J. [14].

Животных декапитировали после полного проявления генерализированных тоникоклонических судорог. Печень быстро извлекали, промывали в дистилляте, гомогенизировали. Цитоплазматическую фракцию центрифугировали 10 мин при 600*g*, митохондрии – 15 мин при 10000*g*.

Активность ЩФ (Щ.Ф.3.1.3.1) и КФ (К.Ф.3.1.3.2) в гомогенатах и фракциях определяли методом Шлыгина и Михлина [4]. В качестве субстрата использовали n-нитрофенилфосфат ("Serva") в концентрации $2x10^{-3}$М в мединаловом буфере, pH 9.6 – для ЩФ и pH 4.6 – для КФ. Реакцию останавливали добавлением 2 мл 40% ТХУ. Активность ферментов определяли по количеству паранитрофенола, выделенного в течение 1 часа при 37ºС (длина волны 410 нм). Для определения ферментативных активностей использовали спектрофотометрические методы. За единицу активности фермента (Е) принимали то его количество, которое катализирует превращение 1 мкМ субстрата в минуту. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия достоверности и различий Фишера-Стьюдента [1]. Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение

Известно, что печень – важнейшая метаболическая ткань и основной орган детоксикации организма. Одним из характерных признаков патологических изменений в клетках печени является изменение уровня активности ферментов углеводно-фосфорного обмена, в частности ЩФ и КФ.

На начальном этапе нашего исследования оценивали прямое (*in vivo*) воздействие нейропептида ПБП-1 на активность печеночных фосфатаз в гомогенате здоровых (интактных) крыс (табл.). Данные эксперимента показали, что пептид не обладает способностью какого-либо значительного влияния на ЩФ; спад ферментативной активности по отношению к норме составляет всего 3%. Диаметрально противоположный эффект ПБП-1 оказывает на КФ – каталитическая активация этого фермента высокая и составляет 30%. Эти показания согласуются с данными наших предыдущих работ и говорят об их достоверности [3, 15, 16].

Таблица

Активность щелочной и кислой фосфатаз в печени крыс в Е активности (n=6)

ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА				
Опытные группы	***Интактные крысы***	***ПБП-1***	***Коразол***	***Коразол + ПБП-1***
Гомогенат	581.0 ± 5.0	569.0 ± 9.2 - 3%	806.0 ± 13.4 **$p_1 < 0.001$ + 40%	736.0 ± 15.2 ***$p_2 < 0.005$ - 9%
Цитоплазма	504.5 ± 26.6	484.0 ± 19.3 - 4%	792.0 ± 21.8 $p_1 < 0.001$ + 57%	708.0 ± 28.2 $p_2 < 0.05$ - 11%
Митохондрии	12.5 ± 0.81	15.0 ± 0.65 *$p < 0.05$ + 20%	18.5 ± 1.77 $p_1 < 0.025$ + 48%	15.5 ± 1.6 - 6%
КИСЛАЯ ФОСФАТАЗА				
Опытные группы	***Интактные крысы***	***ПБП-1***	***Коразол***	***Коразол + ПБП-1***
Гомогенат	1050.0 ± 56.5	1365.0 ± 25.8 $p < 0.005$ + 30%	2002.0 ± 67.8 $p_1 < 0.001$ + 90%	1255.0 ± 50.0 $p_2 < 0.001$ - 37%
Цитоплазма	703.0 ± 25.5	798.0 ± 30.6 $p < 0.05$ + 14%	1308.0 ± 40.0 $p_1 < 0.001$ + 86%	904.0 ± 53.2 $p_2 < 0.001$ - 31%
Митохондрии	281.0 ± 22.0	300.0 ± 21.0 + 7%	528.0 ± 21.0 $p_1 < 0.001$ + 76%	308.0 ± 11.0 $p_2 < 0.001$ - 42%

*достоверность по сравнению с контролем, $p < 0.05$;
** достоверность по сравнению с *in vivo* ПБП-1, $p_1 < 0.005$;
*** достоверность по сравнению с *in vivo* коразола, $p_2 < 0.01$

Анализ характера распределения изучаемых фосфомоноэстераз по субклеточным фракциям показал, что, несмотря на различия в общей величине активности, субклеточная локализация их в целом носит сходный характер. Как видно из таблицы, активность ферментов цитоплазматических фракций на несколько порядков выше митохондриальной. Данный факт особенно наглядно проявляется у ЩФ. Обнаруженный факт не случаен, ибо, согласно литературным данным, ЩФ и КФ считаются лизосомальными ферментами.

На разработанных нами моделях крыс с эпилепсией, как видно из данных таблицы, в гомогенате печеночной ткани фиксируется заметное увеличение каталитической активности обеих фосфатаз. В то же время, при сравнении с показателями интактных животных, наблюдается неоднозначная чувствительность фосфомоноэстераз к коразолу. Если ЩФ гомогената увеличивается под воздействием данного препарата на 40%, то активация КФ вырисовывается значительно нагляднее и составляет более 90%. Схожая картина повторяется и при субклеточном распределении: активность КФ митохондриальной фракции больных крыс почти в 2 раза превосходит активность ЩФ. Подобный факт явно свидетельствует о нарушении функции митохондрий данного органа и говорит о наличии интоксикации. В последние годы значительно расширились знания относительно роли митохондриальных нарушений в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. В этом плане немаловажная роль уделяется КФ [13].

Особого внимания заслуживает факт достоверного понижения ферментативной активности фосфатаз у больных крыс после инъекции нейропептида. Как явствует из таблицы, ПБП-1 обладает способностью ингибировать КФ значительно сильнее нежели ЩФ. При всех случаях под влиянием пептида действие коразола существенно ослабевает, наблюдается тенденция к выравниванию каталитической активности в сторону здоровых животных. Последнее свидетельствует о том, что ПБП-1 участвует в процессе нейродегенерации и по мере возможности защищает нейроны от повреждения, стараясь восстановить гомеостаз клетки.

Совокупность полученных нами данных указывает на существование сложного молекулярного механизма клеточной регуляции нейропептидом. В то же время в имеющейся литературе полностью отсутствуют сведения о роли нейропептида ПБП-1 в углеводно-фосфорном обмене. И потому механизмы и факторы, регулирующие данный процесс в клетке, нам не совсем ясны и требуют изучения. Тем не менее одной из вероятных версий при данной патологии можно считать то обстоятельство, что при нарушении физико-химических свойств мембран, в которых расположены ЩФ и КФ, имеет место нарушение системы фосфорилирование-дефосфорилирование, в результате чего наступает сдвиг динамичного равновесия между нервной и иммунной системами. Присутствие ПБП-1 в данной системе лимитирует степень участия фосфатаз в нейрохимическом обеспечении процессов дефосфорилирования, тем самым препятствуя нарастанию процессов катаболизма, создает условия для стабилизации конформации молекулы белка. Восстановив компенсаторные механизмы клетки, ПБП-1 снимает мембранотоксическое воздействие коразола и создает условия для функционирования нейромедиаторных систем ЦНС.

Поступила 07.06.16

Հիպոթալամուսի ՊՀՊ-1-ի դերը հիմնային և թթու ֆոսֆատազների ակտիվության կարգավորման մեխանիզմի մեջ առնետների մոտ կոռազոլով մակածված էպիլեպսիայի դեպքում

Լ.Պ. Տեր-Թադևոսյան, Լ.Ն. Առաքելյան, Ա.Ս. Մարգարյան, Ռ.Բ. Բաղալյան, Ա.Ա. Սիմոնյան, Ս.Գ. Չաիլյան

Ուսումնասիրվել է հիպոթալամուսի ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը ֆոսֆորային փոխանակության ֆերմենտների (հիմնային և թթու ֆոսֆատազներ) ակտիվության վրա կոռազոլով մակածված առնետների լյարդի հյուսվածքում: Ցույց է տրվել, որ ինտակտ կենդանիների մոտ *in vivo* պայմաններում նեյրոպեպտիդը միանման ազդեցություն չի ունենում ուսումնասիրվող ֆոսֆոմոնոէսթերազների վրա. հիմնային ֆոսֆատազը ցուցաբերում է ռեզիստենտություն այդ կենսախթանիչի նկատմամբ, իսկ թթու ֆոսֆատազի ակտիվությունն աճում է 30%-ով: Միաժամանակ, 8 մգ կորազոլի ներարկումը առնետներին 100 գ կենդանի քաշի հաշվով փոխում է պատկերն՝ խթանելով թթու և, համեմատաբար ավելի քիչ, հիմնային ֆոսֆատազի ակտիվությունը:

ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը կոռազոլով մակածված խմբի կենդանիների ֆոսֆատազների ակտիվության վրա ակնայտ էր թթու ֆոսֆատազի դեպքում. 1γ կոնցենտրացիայով պեպտիդը զգալիորեն ճնշում է այդ ֆերմենտի ակտիվությունը, իսկ հիմնային ֆոսֆատազի վրա ՊՀՊ-1-ը ունենում է ավելի թույլ ազդեցություն: Նման պատկեր է դիտվում նաև էպիլեպտիկ առնետների ենթաբջջային ֆրակցիաներում. Պեպտիդն ավելի ակտիվ ազդեցություն է ունենում միտոքոնդրիալ և, ավելի քիչ՝ ցիտոպլազմատիկ թթու ֆոսֆատազի վրա:

Այսպիսով հետազոտվող նեյրոպեպտիդ ՊՀՊ-1-ը *in vivo* պայմաններում առավելագույնս չեզոքացնում է կոռազոլի խթանող ազդեցությունը, իջեցնելով թթու և, համեմատաբար ավելի քիչ՝ հիմնային ֆոսֆատազների մակարդակը՝ մոտեցնելով դրանք ստուգիչի արժեքներին:

The role of hypothalamic PRP-1 in the mechanism of regulation of the alkaline and acid phosphatases activities in rats with corazol-induced epilepsy

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

The influence of hypothalamic PRP-1 on the activity of phosphorus metabolism enzymes (alkaline and acid phosphatases) in the liver tissue of

corazol-induced rats was investigated. It was found out that the investigated phosphomonoesterases of intact animals *in vivo* conditions are not equally responsive to neuropeptide: alkaline phosphatase exhibits resistance to this biostimulator, acid phosphatase activates by 30%. In the same time, corazol, which was injected to rats in concentration 8 mg per 100 g in order, changed the picture by activating the acid and less alkaline phosphatase.

The influence of PRP-1 on the activity of phosphatases in corazol-induced animals was evident for acid phosphatase – peptide concentration in 1γ strongly inhibited the activity of this enzyme, the alkaline phosphatase reaction to the PRP-1 was weaker. The similar pattern was observed in the subcellular fractions of epileptic rats: the peptide activated the reactions of mitochondrial and slightly smaller – cytoplasmatic acid phosphatases.

Thus in vivo conditions PRP-1 maximally decreases the activating effect of corazol and the levels of acid and, slightly weaker, alkaline phosphatases, bringing them to control values.

Литература

1. *Бессмертный Б.С.* Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М., 1967.
2. *Калуев А.В., Филоненко М.А., Громов Л.А.* Нейромедиаторные механизмы действия коразола. Физиол. журн., 2000, т. 46, 4, с. 80-87.
3. *Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Ераносян Л.А., Галоян А.А.* Изменения активности щелочной фосфатазы и неорганической пирофосфатазы в разных органах белых крыс под влиянием Галармина. Материалы конференции “Физиологические механизмы регуляции деятельности организма” НАН РА, 2012, с. 321-325.
4. *Шлыгин Г.К., Михлин С.Я.* Вопросы мед. химии, 1955, т. 1, с. 461-465.
5. *Aprikyan V.S., Galoyan A.A.* Antibacterial activity of novel hypothalamic polypeptide. Dokl. NAS RA, 1999, Vol. 99, p. 367-371.
6. *Davie M.W., Worsfold M., Sharp C.A.* Differential response of serum alkaline phosphatase and serum osteocalcin in Paget's osteosarcoma. Ann. Clin. Biochem., 1991, Vol. 28, p. 194-195.
7. *Davtyan T.K., Manukyan H.M., Hakopyan G.S. et. al.* Hypothalamic proline-rich polypeptide is an oxidative urst regulator. Neurochem. Res., 2005, Vol. 30, 3, p. 297-309.
8. *Fishman W.H.* Recent developments in alkaline phosphatase research. Clin. Chem., 1992, Vol. 38 (12), p. 2484.
9. *Galoyan A.A.* Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus – Endocrine Heart. Nauka publisher, Moscow, 1997.
10. *Galoyan A.A., Shakhlamov V.A., Aghajanov M.I. et. al.* Hypothalamic proline rich polypeptide protects brain neurons in aluminum toxicosis. Neurochem. Res., 2004, Vol. 29, 7, p. 1349-1357.
11. *Hammond K.D., Mohammed E., Gregor R.T.* Alkaline Phosphatase and Phosphoamino Acid Phosphatases in Normal and Cancerous Tissues of the Human Laryngs. Biochem. Metab. Biol., 1990, Vol. 43 (1), p. 75-79.
12. *Johnson N.L.* Glycogen phosphorylase: control by phosphorylation and allosteric effectors. FAS EB. J.,1992, Vol. 6, p. 2274-2282.
13. *Morgen J.I., Curran T.* Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes. Trends Neurosci., 1998, Vol. 12, p. 459-462.

14. *Racine R.J.* Modification of seizure activity by electrical stimulation. II Motor seizures. Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 1972, Vol. 32. p. 281–294.
15. *Ter-Tatevosyan L.P., Sarkisyan L.V., Yeranosyn L.A. et al.* Enzymes of Carbohydrate-Phosphorus Metabolism in the Bone Marrow and Spleen after Sympathectomy. Effect of Neuropeptide PRP-1. Neurochemical Journal, 2009, Vol. 3 (4), p. 301-304.
16. *Yeranosyan L.A., Ter-Tatevosyan L.P, Galoyan A.A*. New data about the existence of hypothalamus-bone marrow neurohumoral axis. Participation of NPV in regulation of carbohydrate phosphorus metabolism in bone marrow and spleen. FEBS 11th Young Scientist Forum, Yerevan, 2011, p. 42.

ՀՏԴ 612.44.018:616.893-053.8-092.9

Ստևիոզիդի ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների վնասված նստանյարդի գործառութային վերականգնման ցուցանիշների վրա

Լ. Գ. Ավետիսյան[1], Վ. Ա. Չավուշյան[1], Կ. Վ. Սիմոնյան[1], Վ. Տ. Ղոչիկյան[3], Լ. Է. Հովհաննիսյան[2], Մ. Ա. Բաբախանյան[2]

[1]ՀՀ ԳԱԱ Լ.Ա.Օրբելու անվ. ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտ,
[2]ՀՀ ԳԱԱ Հ. Դավթյանի անվ. հիդրոպոնիկայի խնդիրների ինստիտուտ
[3]ՀՀ ԳԱԱ "Հայկենսատեխնոլոգիա" ԳԱԿ
Երևան 0028, Օրբելի եղբ. փ., 22

Բանալի բառեր. նստանյարդի վնասում, ֆրուկտոզ, ստևիոզիդ

Ծայրամասային նյարդերի վնասումից հետո վնասվածքի օջախի հեռադիր հատվածի աքսոնները, կորցնելով կապը նեյրոնի մարմնից, կազմափոխվում են, և, մինչդեռ Ուոլլերյան դեգեներացիան ապահովում է աքսոնային վերաաճմանը նպաստող միկրոմիջավայրի ստեղծմանը, նյարդաբջջի ֆենոտիպի փոփոխությունները արագացնում են աքսոնային ռեգեներացիան: Նյարդի ինքնաբուխ վերականգնման գլխավոր թերություններից են համարվում շարժողական և զգայական աքսոնների վերաճի ընթացքում սպեցիֆիկ ուղիներով թիրախավորված թերի վերանյարդավորումը [2]:

Ցույց է տրված, որ լաբորատոր առնետների մոտ դիետիկ ֆրուկտոզը մասնակցում է նյութափոխանակային համախտանիշի առաջացմանը և զարգացմանը [12]: Մեծ քանակությամբ ֆրուկտոզի ընդունումը առաջացնում է գերշաքարարյունություն, գերտրիգլիցերիդարյունություն, գերինսուլինարյունություն, գլյուկոզի նկատմամբ տոլերանտություն և հակաօքսիդանտային ներուժի խաթարում, որոնք, ի վերջո, բերում են ինսուլինային ռեզիստենտության [16]: Ինսուլինն ունի նյարդափոփոխիչ գործառույթներ և ազդում է նեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական հատկությունների [9], նյարդամիջնորդանյութերի ընկալիչների [20] և անցուղիներով իոնների փոխադրման վրա [5]: Ֆրուկ-

տոզով հարուստ սննունդը առնետների մոտ ի հայտ է բերել մեծ քանակությամբ ջրածնի պերօքսիդի և հակաբորբոքային մարկերների առաջացում [15], ինչն էլ արգելակում է գործառութային վերականգնումը և հետվնասվածքային աքսոնային աճը [19]: Միևնույն ժամանակ, հակաբորբոքային պատասխանը կարևոր է Ուոլլերյան դեգեներացիայի նորմալ զարգացման համար և արագացնում է հյուսվածքների գործառութային վերականգնումը ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո [8]:

Ինսուլինի զգայունացնողները և հակաօքսիդանտները արդյունավետ միջոց են ֆրուկտոզով հարուցված եթե ոչ բոլոր խանգարումների, ապա դրանց մեծամասնության կանխարգելման համար [7], և այդ թիրախների նկատմամբ դեղաբույսերի օգտագործումը արդիական է [16, 23]: Ցույց է տրված, որ ինչպես ինսուլինով, այնպես էլ ստևիայի (մեղրախոտ) թուրմով բուժումը վերականգնում է ինսուլինի ընկալիչ/PI3K/Akt (ֆոսֆոինոզիտիդ-3-կինազի ազդակային ուղի) ուղիների արգելակիչով հարուցված գլյուկոզի զավթման նվազեցումը, ինչը հաստատում է այն վարկածը, որ ստևիան, փոփոխելով PI3K/Akt ուղիները, նմանակում է ինսուլինի ազդեցությունը [17]: Առավել դեղաբանական ակտիվություն դրսևորում է ստևիայի ստևիոզիդ բաղադրիչը [4]:

Տվյալ հետազոտության նպատակն է եղել ֆրուկտոզով հարբստացված սնունդ և հայկական ստևիայից առանձնացված ստևիոզիդ ստացող առնետների մոտ գնահատել վնասված նստանյարդի զգայական (ծալման ռեֆլեքսի թեստ) և շարժողական (նստանյարդի ստատիկական ցուցիչ) գործառույթների վերականգնման աստիճանը, ինչպես նաև վնասված նյարդի հեռադիր բաժնի բարձրահաճախ խթանմամբ հարուցված ողնուղեղի համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների էլեկտրաֆիզիոլոգիական ցուցանիշները:

Նյութն ու մեթոդները

Հայկական մեղրախոտի՝ ստևիայի (*Stevia rebaudiana*) թուրմից կենսակատալիտիկ ֆերմենտային տրանսգլիկոզիլացման ճանապարհով ստևիոզիդի և ռեբաուդիոզիդ A-ի ստացման համար օգտագործվել են *Bacillus stearothermophilus B-5076*-ի և *Bacillus macerans BIO-4m*-ի բարձր արդյունավետությամբ օժտված ցիկլոդեքստրին գլյուկանոտրանսֆերազներ [1]: Փորձարկումներում օգտագործված ստևիոզիդի փոշին պարունակում է 90% ստևիոզիդ և 10% ռեբաուդիոզիդ A:

Փորձարկումներն իրականացվել են 230±20գ. ալբինո արու առնետների հետևյալ խմբերում. I խմբի առնետները (n=7) 6 շաբաթ ստա-

ցել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) խմելու ջրի հետ, այնուհետև իրականացվել է ձախակողմյան նստանյարդի ճմլում-վնասման կեղծ վիրահատություն, որից հետո շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ: II խմբի առնետները (n=7) 6 շաբաթ ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) խմելու ջրի հետ, որից հետո իրականացվել է ձախակողմյան նստանյարդի ճմլում-վնասման վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ՝ միաժամանակ ներմկանային եղանակով ստանալով ստերիլ թորած ջուր (0.1մլ): III խմբի առնետները (n=7) 6 շաբաթ ստացել են դիետիկ ֆրուկտոզ (50%) խմելու ջրի հետ, որից հետո իրականացվել է ձախակողմյան նստանյարդի ճմլում-վնասման վիրահատություն: Կենդանիները շարունակել են ստանալ ֆրուկտոզ ևս 3 շաբաթ՝ միաժամանակ ներմկանային ձևով ստանալով ստևիոզիդի ջրային լուծույթ (0.1մլ) 2 մգ/կգ/օր չափաբաժնով:

Ծալման ռեֆլեքսի և նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի չափումները իրականացվել են ճմլում-վնասումից հետո 1-28 օրերի ընթացքում, իսկ ողնուղեղի մոտոնեյրոնների էլեկտրաֆիզիոլոգիական հետազոտությունները՝ ճմլումից 30 օր անց:

Նստանյարդի վիրահատություն

Ձախակողմյան նստանյարդի ճմլումը ազդրի վերին երրորդ մասում իրականցվել է նեմբուտալային (40 մգ/կգ, ն/վ) անզգայացման պայմաններում՝ 30 վայրկյանի ընթացքում արյունահոսությունը կասեցնող սեղմիչով առաջին ատամի դիրքով սեղմման արդյունքում: Այնուհետև կատարվել է մաշկի և մկանային շերտի ամբողջականության վերականգնում և բիցիլին-3-ի ենթամաշկային ներարկում:

Ծալման ռեֆլեքսի թեստ

Նստանյարդի ճմլումից 1-28 օրերի ընթացքում II և III խմբերում անցկացվել է զգայական և շարժողական գործառույթների վերականգնման դինամիկայի համեմատական վերլուծություն: Ծալման ռեֆլեքսի թեստն իրականացվել է 2 մմ միջէլեկտրոդային հեռավորությամբ 1 մմ տրամագծով 2 պղնձե մետաղալարերով կազմված երկբևեռ էլեկտրոդով հետին վնասված և առողջ թաթերի ներբանների արտաքին կողմը հոսանքով (0.1-10 volts) գրգռելու ճանապարհով: Գրանցվել է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի նվազագույն արժեքը:

Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչ (ՆՍՑ)

ՆՍՑ տվյալները ստանալու համար առնետները տեղադրվել են ապակե հատակով պլաստիկ արկղի մեջ և 5 րոպե գտնվել հանգստի վիճակում՝ հարմարման նպատակով: Այնուհետև թվային տեսախցիկի օգնությամբ անցկացվել են հետին թաթերի մակերեսների նկարահանումներ հանգստի պատահական ժամանակահատվածներում:

Նկարները փոխադրվել են Adobe Photoshop ծրագրի գծագրական հենահարթակ և «քանոն» գործիքի օգնությամբ չափվել առողջ և վնասված թաթերի I–V մատների (toe-spread–TS) և II–IV մատների (intermediate toe-spread–ITS) լայնքով՝ հաջորդաբար հաշվարկելով յուրաքանչյուր կողմի համար յուրաքանչյուր պարամետրի միջին թվաբանականները և ստանդարտ շեղումները: Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչը հաշվարկվել է հատուկ մշակված բանաձևով [3].

ՆՍՑ=(108.4 x TSF)+(31.85 x ITSF)-5.49,

որտեղ TSF (I–V մատների լայնության գործոնը)=TSվնասված-TSառողջ/TSառողջ, իսկ ITSF (II–IV մատների լայնության գործոնը)=ITS վնասված-ITSառողջ/ITSառողջ:

Վիճակագրական վերլուծություն

Ներկայացված միջին ± SD տվյալները և վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է GraphPad Prism ծրագրի օգնությամբ: Վիճակագրական հավաստիությունը գնահատվել է համաձայն Ստյուդենտի t-չափանիշի: Արժեքները, որոնց $p<0.05$, համարվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերվող:

Արտաբջջային գրանցման էլեկտրաֆիզիոլոգիական մեթոդը և ողնուղեղի մենավոր մոտոնեյրոնների հրահրված ակտիվության վերլուծությունը

Ուրետանային անզգայացման ենթարկված (1.1 գ/կգ, ներորովայնային) և մկանաթուլացնող դիթիլինով (25 մգ/կգ, ներորովայնային) անշարժացված առնետները ֆիքսվել են ստերեոտաքսիկ ապարատին՝ ստանալով արհեստական շնչառություն: Գերձայնային դանակի օգնությամբ իրականացվել է ողնուղեղի տրանսսեկցիա T2 մակարդակի վրա և ողնուղեղի գոտկասրբանային բաժնի դորսալ լամինէկտոմիա: Վնասված նստանյարդի հեռադիր հատվածի բարձր հաճախականությամբ խթանումը (ԲՀԽ) (100 Հց 1վրկ-ի ընթացքում) իրականացվել է երկբևեռ արծաթե էլեկտրոդով՝ կիրառելով 0.05 մվ տևողության և 0.10 - 0.14 մԱ ամպլիտուդով ուղղանկյունաձև հոսանք: Համակողմյա և հակակողմյա մոտոնեյրոններից արտաբջջային սեպային ակտիվության գրանցման համար NaCl-ի 2մոլյարանոց լուծույթով լցված և մինչև 1 մկմ ծայր ունեցող ապակե միկրոէլեկտրոդը բազմակի իջեցվել է ողնուղեղի գոտկային հատվածի գորշ նյութի առջևի եղջյուրների մեջ (L4-L6 համակողմյա և հակակողմյա՝ վնասված նյարդի համեմատ)՝ ըստ ստերեոտաքսիկ ատլասի կոորդինատների (L ±0.7-1.6 մմ, V +1.7-1.85 մմ): Մոտոնեյրոնների իմպուլսային հոսքը ընտրվել է ամպլիտուդային դիսկրիմինատորի միջոցով: Հետագա ծրագրային վերլուծությունը կատարվել է առանձին նեյրոնների նախախթանիչ, հետխթանիչ, ինչպես նաև

ԲՀԽ-ի ժամանակահատվածի սեպային ակտիվության համար: Դրանց հիման վրա կառուցվել են միջին հաճախականությունների հիստոգրամներ՝ արտահայտող բազմամակարդակ վիճակագրական վերլուծության տվյալները (ներառյալ միջինացված հաճախականություն ±SD)՝ տարբերակված նախախթանային, հետխթանային և ԲՀԽ-ի՝ տետանիզացիայի ժամանակահատվածներում: Վերլուծության նպատակն է նախախթանիչ, հետխթանիչ, ինչպես նաև ԲՀԽ-ի ժամանակահատվածներում որոշել սեպային հոսքի հաճախականության տարբերությունների վիճակագրական հավաստիությունը (0.05 - 0.001 մակարդակներով): Սեպային հոսքի վերլուծությունը ի հայտ բերեց պատասխանների տարբեր համակցություններ. ազդակային հոսքի շատացման / արագացման տեսքով՝ տետանիկ պոտենցիացիա (ՏՊ) և հետտետանիկ պոտենցիացիա (ՀՏՊ), ինչպես նաև ազդակային հոսքի նվազեցման / դանդաղեցման տեսքով՝ տետանիկ դեպրեսիա (ՏԴ) և հետտետանիկ դեպրեսիա (ՀՏԴ): Գրանցվել են նաև պատասխանների խառը համակցություններ՝ ՏՊ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ: Պատասխանների արտահայտվածությունը գնահատվում է ըստ նախախթանային, հետխթանային, ինչպես նաև ԲՀԽ-ի ժամանակահատվածների սեպային հոսքի հաճախականության վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունների: Կենդանիների I խմբում գրանցվել են 297 համակողմյա, II խմբում՝ 281 համակողմյա և 136 հակակողմյա, իսկ III խմբում՝ 296 համակողմյա և 63 հակակողմյա մոտոնեյրոններ:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

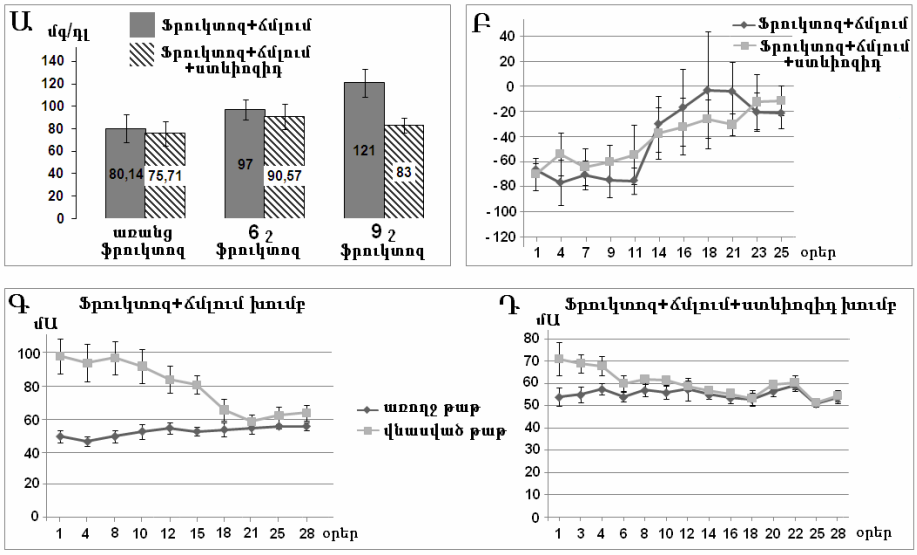
Գլյուկոզի պարունակությունը արյան պլազմայում

II խմբում գլյուկոզի նախնական միջինացված մակարդակը արյան պլազմայում կազմել էր 80.14 ± 12.42 մգ/դլ, իսկ ֆրուկտոզի ընդունումից 6 և 9 շաբաթ անց՝ համապատասխանաբար 97.0 ± 9.02 (p=0.01) և 121.0 ± 12.38 մգ/դլ (p=0.0001) (Նկար, Ա): III խմբում գլյուկոզի նախնական միջինացված մակարդակը պլազմայում կազմել էր 75.71 ± 11 մգ/դլ, ֆրուկտոզի ընդունումից 6 շաբաթ անց ՝ 90.57 ± 11.18 (p = 0.03), իսկ 9 շաբաթ անց, ներառյալ նաև 3 շաբաթվա ընթացքում ստևիոզիդի ներարկումը, 83 ± 6.27 մգ/դլ (p=0.15) (Նկար, Ա):

Շարժողական գործառույթի վերականգնում

Համաձայն ՆՍՑ-ի միջինացված ցուցանիշների՝ առկա է շարժողական գործառույթի կտրուկ վատթարացում II խմբում (ՆՍՑ = -77.4 ± 6.27, p=0.13), որը պահպանվում է մինչև 11-րդ օրը: Ճմլում-վնասումից հետո՝ 18-րդ օրը, ՆՍՑ-ի ցուցանիշները կազմել են -3.04 ± 20.86 (p=0.24) (Նկար, Բ): 18-28 օրերի ընթաքում դիտվել է շարժողական գործառույթի

վատթարացման միտում, քանի որ ՆՍՑ-ի ցուցանիշը 28–րդ օրը կազմել է 21.30 ± 12.12 (p=0.07): III խմբում նկատվում է աստիճանական վերականգնում և 18-րդ օրը ՆՍՑ= -25.52 ± 15.28 (p=0.9): Հաջորդող օրերին ՆՍՑ-ի ցուցանիշները կայուն չեն և 28-րդ օրը ՆՍՑ=-11.16 ± 12.06 (p=0.4) (Նկար, Բ): Այսպիսով, II խմբում հայտնաբերվել է նստանյարդի շարժողական գործառույթի ցուցանիշների մասնակի վերականգնում նստանյարդի ճմլումից 18 օր անց, սակայն նաև հետագա վատթարացման միտում՝ սկսած 21-րդ օրից: Նստանյարդի ճմլումից 28 օր անց III խմբում (Նկար, Բ), ի տարբերություն II-ի, շարժողական գործառույթի ցուցանիշները ավելի բարձր են:



Նկար: Գլյուկոզի պարունակությունը արյան պլազմայում (Ա): Նստանյարդի ստատիկական ցուցիչի միջինացված ցուցանիշները (միջին ± SD) II և III խմբերում. ՆՍՑ=0 նախավիրահատական ցուցանիշն է կամ առողջ և վնասված թաթերի միջև տարբերության բացակայությունը (Բ): Առողջ և վնասված վերջույթներում ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության միջինացված արժեքները (միջին ± SD) II (Գ) և III (Դ) խմբերում հետվիրահատական 1-28 օրերի ընթացքում:

Զգայական գործառույթի վերականգնում

II խմբում (Նկար, Գ) նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքը առողջ վերջույթի համար կազմում է 50 ± 3.5 մԱ է, իսկ վնասված վերջույթի համար՝ 98 ± 10.4 մԱ (p<0.0001): Ճմլումից 18 օր անց առկա է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշների հավասարեցման միտում. 54 ± 4.2 մԱ՝ առողջ և 66 ± 6,5 մԱ՝ վնասված վերջույթներում

(p=0.0085): Հավասարեցման միտումը նկատվել է նաև վնասվածքին հաջորդող օրերին, և 21-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշները կազմել են 55 ± 3.5 մԱ՝ առողջ և 59 ± 4.2 մԱ՝ վնասված վերջույթներում (p = 0.014): 28-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության ցուցանիշը առողջ վերջույթում կազմել է 56 ± 2.2 մԱ, իսկ վնասված վերջույթում՝ 64 ± 4.9 մԱ (p=0.014): Այսպիսով, II խմբում ճմլում-վնասումից 21 օր անց ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի վերականգնում: III խմբում (Նկար, Դ) նստանյարդի վնասումից 1 օր անց ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի միջինացված արժեքը առողջ վերջույթի համար կազմում է 54 ± 4.2, իսկ վնասվածի համար՝ 71 ± 7.4 (p=0.002): Ճմլումից 6 օր անց նկատվել է ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության պարամետրերի ակնհայտ հավասարեցում. առողջ վերջույթում՝ 54 ± 2.2 մԱ, իսկ վնասված վերջույթում՝ 60 ± 3.5 մԱ (p=0.012): 12-րդ օրը ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի մեծության արժեքները գրեթե հավասարվել են և կազմել 57.5 ± 5 մԱ՝ առողջ և 59 ± 2.2 մԱ՝ վնասված վերջույթներում (p=0.56): Հետվիրահատական օրերին ծալման ռեֆլեքս առաջացնող հոսանքի հավասարված մեծությունը անփոփոխ պահպանվել է մինչև հետվիրահատական 28-րդ օրը՝ համապատասխանաբար, 53.5 ± 2.2 մԱ՝ առողջ և 54.5 ± 2.7 մԱ՝ վնասված (p=0.54) վերջույթներում: Այսպիսով, III խմբում ցույց է տրվել վնասված վերջույթի զգայական գործառույթի արագացված վերականգնում ճմլում-վնասումից արդեն 12 օր անց:

Ողնուղեղի մոտոնեյրոնների ակտիվության ուսումնասիրությունը վնասված նստանյարդի հեռադիր բաժնի բարձր հաճախականությամբ խթանման պայմաններում

Համաձայն վերլուծության՝ I խմբում գերակշռում են ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոնները (51,18%) և ԲՀԽ-ի ժամանակահատվածի պատասխանները առավել արտահայտված են. 4.4, 3.3անգամյա պոտենցիացիա և 6.5, 3.3անգամյա դեպրեսիա համեմատած II խմբի հետ (համապատասխանաբար՝ 2.7, 3.8 անգամ և 1.6, 2.2 անգամ): I խմբի ֆոնային ակտիվությունը բոլոր տիպի պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում ցածր է, և բացակայում են անռեակտիվ միավորները: II խմբում տետանիկ պոտենցիացիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններով համակողմյա մոտոնեյրոններում (Աղյուսակ, Ա) արտահայտված է 2.6 անգամ (21.62 : 8.14 սեպ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններով նեյրոններում՝ 3.8 անգամ (27.18 : 7.10 սեպ/վրկ): Տետանիկ դեպրեսիան ԲՀԽ-ի ժամանակ ՏԴ-ՀՏԴ պատասխաններով նեյրոններում արտահայտված է 1.6 անգամ (21.62 : 8.14

սեպ/վրկ), իսկ ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններով նեյրոններում՝ 2.2 անգամ (27.18 : 7.10 սեպ/վրկ):

Աղյուսակ

Համակողմյա (Ա) և հակակողմյա (Բ) մոտոնեյրոնների պատասխանների թվային արժեքները կենդանիների II և III խմբերում

Ա						Բ				
Պատասխանների տիպերը	Տոկոսային բաշխումը ըստ պատասխանների տիպի	M ՆԽ Սեպ/վրկ	M ԲՀԽ Սեպ/վրկ	M ՀԽ Սեպ/վրկ	Խմբերը	Պատասխանների տիպերը	Տոկոսային բաշխումը ըստ պատասխանների տիպի	M ՆԽ Սեպ/վրկ	M ԲՀԽ Սեպ/վրկ	M ՀԽ Սեպ/վրկ
ՏՊ-ՀՏՊ	30.25 %	8.14	21.62	12.20	II	ՏՊ-ՀՏՊ	22.79 %	4.29	8.95	6.21
	36.49 %	5.16	25.30	8.67	III		12.70 %	2.22	5.25	4.58
ՏՊ	-	-	-	-	II	ՏՊ	-	-	-	-
	5.74 %	2.07	24.47	2.05	III		-	-	-	-
ՀՏՊ	6.41 %	12.87	12.85	18.97	II	ՀՏՊ	-	-	-	-
	1.69 %	1.37	2.07	12.60	III		-	-	-	-
ՏՊ-ՀՏԴ	15.30 %	7.10	27.18	4.21	II	ՏՊ-ՀՏԴ	23.53 %	6.18	13.32	4.54
	21.96 %	5.22	22.74	2.24	III		6.35 %	2.91	7.25	1.30
ՏԴ-ՀՏԴ	26.69 %	16.17	10.10	12.00	II	ՏԴ-ՀՏԴ	38.97 %	11.38	5.26	5.96
	13.85 %	10.15	4.22	6.60	III		33.33 %	10.96	4.00	5.14
ՏԴ	-	-	-	-	II	ՏԴ	-	-	-	-
	4.05 %	8.67	3.83	8.80	III		3.17 %	6.15	0.50	6.74
ՀՏԴ	-	-	-	-	II	ՀՏԴ	-	-	-	-
	3.72%	12.93	13.18	9.04	III		-	-	-	-
ՏԴ-ՀՏՊ	14.23 %	14.02	6.44	18.70	II	ՏԴ-ՀՏՊ	12.50 %	6.40	2.72	8.84
	10.14 %	6.91	3.80	10.10	III		36.51 %	5.52	2.70	7.84
Անռեակտիվ	7.12 %	16.15	16.31	16.71	II	Անռեակտիվ	2.21 %	1.73	2.92	1.67
	2.36 %	10.19	11.29	10.31	III		7.94 %	0.66	0.60	0.69

Այս խմբի անռեակտիվ մոտոնեյրոնները ցուցաբերում են բարձր սեպային ակտիվություն. 16.15 – 16.71 սեպ/վրկ (Աղյուսակ, Ա): II խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում (Աղյուսակ, Բ) տետանիկ պոտենցիացիան ինչպես ՏՊ-ՀՏՊ, այնպես էլ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններով նեյրոններում արտահայտված է 2.1 անգամ: ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան արտահայտված է համապատասխանաբար 2.1 և 2.3 անգամ: III խմբում ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող համակողմյա նեյրոնների (Աղյուսակ, Ա) տոկոսային մասնաբաժինը գերակշռող է (36.49%), և նրանցում գրանցվել է լավ արտահայտված տետանիկ պոտենցիացիա (25.30 : 5.16 = 4.9 անգամ): Առհասարակ, այս խմբի ԲՀԽ-ի ժամանակահատվածի պատասխանները բարձր են II խմբի ցուցանիշներից, իսկ անռեակտիվ նեյրոնների թիվը կազմում է 2.36%՝ համեմատած II խմբի (7.2%) նույն նեյրոնների հետ: III խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում (Աղյուսակ, Բ) տետանիկ պոտենցիացիան

ՏՊ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում արտահայտված է 2.4 անգամ (5.25 : 2.22 սեպ/վրկ), իսկ ՏՊ-ՀՏԴ պատասխաններ դրսևորող նեյրոններում՝ 2.5 անգամ (7.25 : 2.91 սեպ/վրկ): ՏԴ-ՀՏԴ և ՏԴ-ՀՏՊ պատասխաններ դրսևորած հակակողմյա մոտոնեյրոններում տետանիկ դեպրեսիան արտահայտված է համապատասխանաբար 2.7 (10.96: 4 սեպ/վրկ) և 2 անգամ (5.52 : 2.70 սեպ/վրկ):

Ծայրամասային նյարդի վնասման առավել տարածված մոդելներից է կրծողների մոտ նստանյարդի ճմլումը՝ աքսոնոտմեզիսը [10], որի հետևանքով շվանյան բջիջների միելինազրկումը և պրոլիֆերացիան առաջացնում են իոնային անցուղիների ակտիվության էական փոփոխություններ՝ դրան հաջորդող ազդակի փոխանցման խանգարումներով [11]: Ծայրամասային նյարդերի վնասումները ողնուղեղում առաջացնում են պլաստիկ փոփոխություններ, որոնք ներառում են դրդող և արգելակող սինապտիկ կապերի գործառութային փոփոխություններ, նոր կապերի ձևավորում և զգայական ու շարժողական կենտրոնական քարտեզների վերակազմավորում [14]: Տրավմատիկ վնասվածքով պայմանավորված նյարդաբջջային դեգեներացիան [6] և սինապսների կորուստը [22] կարող են պատճառ հանդիսանալ աքսոնային ոչ գործառութային միավորների, որոնցով էլ, ըստ երևույթին, պայմանավորված է ողնուղեղի անռեակտիվ մոտոնեյրոնների մասնաբաժնի աճը ճմլում-վնասումից 30 օր անց, ինչպես նաև նրանցում պատասխանների արտահայտվածության նվազումը: II խմբում հակակողմյա մոտոնեյրոններում, ի տարբերություն համակողմյա մոտոնեյրոնների, առավել շատ գրանցվել էին ՏԴ պատասխաններ, ընդ որում, ՏԴ-ՀՏԴ պատասխանները գերիշխում էին (38.97%) գրանցված բոլոր պատասխաններում՝ մատնանշելով արգելակման գերակայությունը ճյուղավորվող նոր կապերում:

Գնահատելով ստևիոզիդի նյարդապաշտպան ներգործության էլեկտրաֆիզիոլոգիական պարամետրերը՝ նշենք, որ III խմբում ՏԴ պատասխանները առավել արտահայտված են հակակողմյա մոտոնեյրոններում (12.3, 2.7 և 2 անգամյա հաճախականության նվազում)՝ ի համեմատ այդպիսիների համակողմյա մոտոնեյրոններում (2.3, 2.4, 1.8 անգամ): III խմբի հակակողմյա մոտոնեյրոններում գրանցվել են ավելի պակաս արտահայտված ՏՊ պատասխաններ (2.5, 2.4անգամյա հաճախականության բարձրացում)՝ համեմատած համակողմյա մոտոնեյրոնների (11.8, 4.4, 4.9 անգամ) հետ, ինչը մատնանշում է համակողմյա մոտոնեյրոնների սինապտիկ փոխանցման դրական հարմարողական փոփոխությունների մասին: III խմբում համակողմյա մոտոնեյրոնների ՏՊ պատասխանները (36.49+5.47+21.96=63.92%) գերակշռել են ՏԴ պատասխանների (13.85+4.05+10.14=28.04%) նկատմամբ՝

նշված պարամետրերը մոտեցնելով նորմային, ինչպես նաև նկատվել է համակողմյա մոտոնեյրոնների պատասխանների տեսակների զանազանության ավելացում (ՏՊ-ՀՏՊ, ՏՊ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏԴ, ՏԴ-ՀՏՊ, ՀՏՊ, ՀՏԴ, ՏՊ, ՏԴ), ինչը, հավանաբար, ապացուցում է կարճաժամկետ սինապտիկական պլաստիկականության մեխանիզմների ձևավորման գործում ստնիոզիդի կարգավորող դերը:

Ծայրամասային և կենտրոնական նյարդային համակարգերի նյարդաախտաբանության մեջ վաղ բորբոքային գործընթացները դիտարկվում են որպես գործառութային վերականգնման արգելակիչներ: Ցույց է տրվել բորբոքային TNF-α / NF-κB առանցքի դերը առնետների նստանյարդի վնասմանը հաջորդող գործընթացներում [19]. TNF-α շվանյան բջիջներում միջնորդում է վնասումով խթանված NF-κB ԴՆԹ կապը և արգելակում է աքսոնի աճը վնասումից հետո: Ծայրամասային նյարդի վնասումից հետո վաղ դեգեներացիայի ժամանակ TNF-α կարևոր դեր է խաղում կենտրոնական և ծայրամասային տերմինալներում [18]: Ստնիոզիդը հայտնի է հակաբորբոքային ակտիվությամբ [13], որը, հավանաբար, որոշիչ դեր է ունեցել մեր մոդելում թե՛ նյարդաբջիջների և նյարդաթելերի, թե՛ շաքարի և ինսուլինի մետաբոլիզմի կարգավորման հարցերում: Բավական է նշել, որ ստնիոզիդը նվազեցնում է ինսուլինային դիմադրողականությունը հյուսվածքներում բորբոքման նվազեցման ճանապարհով՝ TNF-α-ի կարգավորման միջոցով [21]: Ստնիոզիդի ակտիվութան թիրախների բազմազանությունը դարձնում է այն շահավետ հեռանկարային միջոց դիաբետի ժամանակ վնասված նստանյարդի գործառութային վերականգնումը խթանելու գործընթացում:

Поступила 25.05.16

Воздействие стевиозида на показатели функционального восстановления поврежденного седалищного нерва крыс в условиях фруктозой обогащенной диеты

Л. Г. Аветисян, В. А. Чавушян, К. В. Симонян, В. Т. Кочикян, Л. Э. Оганнесян, М. А. Бабаханян

Интенсивное потребление фруктозы вызывает изменения функционирования центральной и периферической нервных систем, которые повышают уязвимость периферических нервов к травматическому повреждению.

Целью изучения явилась оценка эффектов стевиозида из Армянской стевии (*Stevia rebaudiana*) на степень моторного и чувствительного

восстановления, а также на электрофизиологические параметры ответов мотонейронов спинного мозга при высокочастотной стимуляции дистального участка поврежденного седалищного нерва. Крысы-альбиносы получали с питьевой водой диетическую фруктозу (50%) в течение 6 нед, после чего производили краш повреждение левого седалищного нерва. В течение 3 недель после повреждения животные продолжали получать фруктозу, а часть животных – фруктозу и инъекцию стевиозида. В группе фруктоза+краш+стевиозид выявлено: 1) неполное восстановление статической моторной функции на 18-й день и приближение к исходным показателям на 25-й день после краш повреждения седалищного нерва; 2) восстановление чувствительной функции на 18-й день; 3) при высокочастотной стимуляции дистального участка поврежденного седалищного нерва уменьшение доли ареактивных мотонейронов, доминирование возбуждения в ответах ипсилатеральных мотонейронов и торможения – в контралатеральных мотонейронах. В целом, стевиозид из Армянской стевии способен увеличивать позитивные адаптивные изменения центральной нервной системы, которые активируют функциональное восстановление после краш-повреждения седалищного нерва крыс в условиях фруктозой обогащенной диеты.

Impact of stevioside on indices of the functional recovery of rat's injured sciatic nerve in conditions of fructose-rich diet

L. G. Avetisyan, V. A. Chavushyan, K. V. Simonyan, V. T. Ghochikyan, L. E. Hovhannisyan, M. A. Babakhanyan

Excess fructose consumption causes changes in functioning of the central and peripheral nervous systems, which increase the vulnerability of peripheral nerve to traumatic injury. The aim of this study was to evaluate the effect of stevioside from Armenian Stevia rebaudiana on the degree of motor and sensory recovery, as well as the electrophysiological parameters of responses of motoneurons of spinal cord at high-frequency stimulation of the distal part of the injured sciatic nerve in conditions of fructose-rich diet. Male albino rats had obtained with drinking water dietary fructose (50%) for 6 weeks, after which underwent crush injury of the left sciatic nerve. Some of the animals received fructose postinjury for 3 weeks and others received fructose stevioside injection. In fructose+crush+stevioside group we revealed: i) incomplete recovery of static motor function from the 18rd day, reaching the preinjury indices on day 25 after sciatic nerve crush; ii) recovery of sensory function on day 18 after crush-injury; iii) decrease of portion of areactive motoneurons at high-frequency stimulation of the distal part of the injured sciatic nerve, domination

of excitation in ipsilateral motoneurons responses, and inhibition in contralateral motoneurons. Generally, in conditions of sciatic nerve crush-injury at fructose-rich diet stevioside from Armenian *Stevia rebaudiana* is able to increase the positive adaptive changes of central nervous system in rats, improving the functional recovery.

Գրականություն

1. *Кочикян В. Т.* Трансгликозилирование стевиозида и ребаудиозида А с применением бактериальных ЦГТаз. Биол.журн.Армении, 2004, 3-4 (56), с.150–154.
2. *Allodi I., Udina E., Navarro X.* Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. Progress in Neurobiology, 2012, Vol. 98, 1, p.16–37.
3. *Bervar M.* Video analysis of standing – an alternative footprint analysis to assess functional loss following injury to the rat sciatic nerve. J. Neurosci. Methods, 2000;109–116.
4. *Brahmachari G., Mandal L.C., Roy R., Mondal S., Brahmachari A.K.* Stevioside and related compounds - molecules of pharmaceutical promise: a critical overview. Arch. Pharm. (Weinheim), 2011 Jan; 344(1): 5–19.
5. *Fadool D., Tucker K., Phillips J., Simmen J.* Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1.3. J. Neurophysiol., 2000; 83(4):2332.
6. *Farooqui A.A.* Neurochemical aspects of neurotraumatic and neurodegenerative diseases. Springer, New York, 2010.
7. *Faure P., Rossini E., Wiernsperger N. et al.* An insulin sensitizer improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity in high fructose-fed rats. Diabetes, 1999; 48, 353–357.
8. Gaudet A.D., Popovich P.G., Ramer M.S. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. J. Neuro, 2011; 30; 8:110.
9. *Kovacs P., Hajna A.* In vivo electrophysiological effects of insulin in the rat brain. Neuropeptides, 2009, 43(4):283–293.
10. *Magill C., Tong A., Kawamura D. et al.* Reinnervation of the tibialis anterior following sciatic nerve crush injury: A confocal microscopic study in transgenic mice. Exp. Neurol., 2007; 207; 64–74.
11. *Mert T., Gunay I., Polat S.* Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves. Restor. Neurol., 2005, Neurosci., Vol. 23, 5-6: 347-354.
12. *Miller A., Adeli K.* Dietary fructose and the metabolic syndrome. Curr. Opin. Gastroenterol., 2008, 24:204–209.
13. *Mohd-Radzman N.H., Ismail W.I., Adam Z. et al.* Potential Roles of Stevia rebaudiana bertoni in abrogating insulin resistance and diabetes: A review. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2013, Vol. 2013, Article ID 718049, 10 pages.
14. *Navarro X., Vivó M., Valero-Cabré A.* Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Progress in Neurobiology, 2007,Vol. 82, 4, p. 163–201.
15. *Nyby M.D., Abedi K., Smutko V. et al.* Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. Hypertens. Res., 2007;30:451–457.
16. *Rasineni K., Desiredd S.* Preventive effect of Catharanthus roseus (Linn.) against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in male Wistar rats. Journal of Diabetes Mellitus, 2011, Vol.1, 3, p 63-70.
17. *Rizzo B., Zambonin L., Angeloni C. et al.* Steviol glycosides modulate glucose transport in different cell types. Oxidative Medicine and Cellular Longevity (2013), Vol. 2013, 11 pages.

18. *Schäfers M., Geis C., Brors D., Yaksh T.L., Sommer C.* Anterograde transport of tumor necrosis factor-alpha in the intact and injured rat sciatic nerve. J. Neurosci., 2002 Jan 15;22(2):536-45.
19. *Smith D., Tweed Ch., Fernyhough P., Glazner G.W.* Activation of NF-κB in axons and schwann cells at site of sciatic nerve crush and role in modulating axon regeneration in adult rats: Studies with Etanercept. J. Neuropathol., Exp. Neurol., 2009 Jun; 68(6): 691–700.
20. *Wan Q., Xiong Z.G., Man H.Y. et al.* Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin. Nature, 1997; 388(6643):686–690.
21. *Wang Z., Xue L., Guo C., et al.* Stevioside ameliorates high-fat diet-induced insulin resistence and adipose tissue inflammation by daunregulating the NF-kB pathway. Biochemical and Biophysical Research Communication, 2012, Vol. 417, 4, p.1280–1285
22. *Wishart T.M., Parson S.H., Gillingwater T.H.* Synaptic vulnerability in neurodegenerative disease. J. Neuropathol., Exp. Neurol., 2006, Vol. 65, p.733–739.
23. *Yin J., Zhang H., Ye J.* Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets, 2008;8(2): 99–111.

УДК 577.115

Нарушения сродства мембранных белков саркоплазматического ретикулума с ионами кальция при синдроме длительного раздавливания у белых крыс

А.М. Микаелян

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

Ключевые слова: радиолиганд, метод Скетчарда, синдром длительного раздавливания, острый панкреатит

Синдром Биватерса, переименованный впоследствии в *краш синдром*, или *синдром длительного раздавливания* (СДР), впервые был описан в 1941 году в научном журнале BMJ после так называемого *лондонского блица* – авиационной бомбежки столицы [3]. Впоследствии СДР был описан более подробно после природных катаклизмов, техногенных аварий, войн и террористических акций [5,8,13]. Критериями диагностирования СДР являются раздавливание большой массы скелетных мышц, сенсорные и моторные расстройства конечностей с последующим опуханием, миоглобинурия и гематурия, повышение активности креатинкиназы (более 1000 Ед/л), почечные расстройства в виде олигурии (диуреза менее 400 мл/сутки), повышение уровня мочевины в крови, сывороточного креатинина, креатинкиназы (КФК >1000 Ед/л), мочевой кислоты, K^+, PO_4, снижение Ca^{++} и др. («PatientPlus», 2004). Согласно информационному бюллетеню «PatientPlus», опубликованному в 2004 г. в Англии для врачей службы медицины катастроф, при землетрясениях более 5% населения зоны бедствия подвержены СДР, у 50% раздавленных под обломками людей развивается острая почечная недостаточность. Пострадавшие нуждаются в немедленном диализе с подключением к аппарату искусственной почки, что невозможно было осуществить при землетрясении в Спитаке по техническим причинам, поскольку количество нуждающихся в диализе было несколько тысяч, а для приостановления развития патогенеза СДР необходим режим непрерывного подсоединения к аппарату диализа не менее 2–2,5 месяцев. Характерными особенностями развития патогенеза СДР являются нарушение электролитного состава, вовлечение системы NO. Отмечена NO-зависимая вазодилятация капилляров в поврежденной мышце, что и является первопричиной обострения гиповолемического

шока [13]. Гиперкалиемия является одним из основных причин развития сердечно-сосудистой недостаточности, заканчивающейся летальным исходом в первые дни высвобождения организма из-под компрессии. Разрушение мышечного миоглобина и его проникновение в почки приводит к нарушению почечной системы и началу выработки токсических продуктов пептидной природы в ишемизированных почках. Высвобождаясь в кровяное русло, эти токсины распространяются по всему организму и приводят к развитию общей интоксикации. Токсины в виде небольших пептидов, присоединяя к своему N-концу аминокислоту аргинин в виде так называемых *аргининобелков*, начинают продвигаться по периферийной нервной системе и, проникая через гематоэнцефалический барьер, доходят до мозга. Показано развитие нейродегенеративного поражения ткани мозга на фоне развития патогенеза СДР [5,7,9,10,16]. Делаются попытки к обобщению имеющихся материалов по СДР для использования результатов экспериментального исследования в практической медицине.

Открытый академиком А. Галояном гипоталамический цитокин – *пролином богатый полипептид* (ПБП) был охарактеризован как С-терминальный фрагмент нейрофизина-II, состоящий из 15 аминокислотных остатков и содержащий четыре остатка пролина, обладающего высокой биологической активностью при активации иммунной системы организма [4]. Обнаружено свойство ПБП индуцировать дифференцирование и пролиферацию Т-клеток, активирующих продукцию интерлейкина 2.

Материал и методы

Экспериментальная модель СДР и острого панкреатита (ОП) воспроизводилась на белых беспородных крысах линии Вистар массой 210-230 г [6].

Фракции митохондрий (М) и саркоплазматического ретикулума (СР) получали методом дифференциального центрифугирования в среде 0,44М сахарозы с 1мМ ЭДТА.

Фракционный состав мембранных белков СР получали методом гель-электрофореза на 10% ПААГ в присутствии Na-DDS. Для количественного определения отдельных фракций, проводили сканирование полиакриламидной пластины при 540 нМ. Фракционный состав пептидов определяли методом Эдмановской деградации пептида, который состоит во взаимодействии N-концевой аминокислоты с фенилизотиоцианатом в щелочной среде. При дальнейшей обработке слабой кислотой без нагревания происходит отщепление от цепи меченой концевой аминокислоты в виде фенилгидантоинового (ФГТ) производного [2]. Изоэлектрофокусировку проводили на градиентном геле в присутствии амфолинов с градиентным pH.

Величину специфического связывания радиолиганда с мембранными белками СР и М определяли по Скетчарду [15] в модификации Guevorkyan A.G. [6] . Белок определяли по Лоури [12] . Статистическую обработку проводили по one-way ANOVA.

Результаты и обсуждение

При длительном раздавливании бедренной мышцы белых крыс (100кг/1кг массы животного) имеет место разрушение мышечного белка – миоглобина (состоит из 154 аминокислотных остатков) и образование многочисленных фрагментов пептидной природы. Среди этих фрагментов миоглобина нами были идентифицированы 4 пептида, обнаруженные впоследствии в сердце и головном мозге. Была определена также аминокислотная последовательность этих фрагментов.

Структура миоглобина

1-60

Met.Gly.Leu.Ser.Asp.Gly.Glu.Trp.Gln.Leu.Val.Leu.Asn.Val.Trp.Gly.Lys.

Val.Glu.Ala.Asp.Ile.Pro.**Gly.His.Gly.Gln.Glu.Val.Leu.Ile.Arg**.Leu.Phe.Lys.

Gly.His.Pro.Glu.Thr.Leu.Glu.Lys.Phe.Asp.**Lys.Phe.Lys.His.**Leu.Lys.Ser.Glu.Asp.Glu.Met.Lys.Ala.Ser.Glu.

61-120

Asp.Leu.Lys.Lis.His.Gly.Ala.Thr.Val.Leu.Thr.Ala.Leu.Gly.Gly.Ile.Leu.Lys.

Lys.Lys.Gly.His.His.Glu.Ala.Glu.Ile.Lys.Pro.Leu.Ala.Gln.Ser.His.Ala.Thr.

Lys.His.Lys.Ile.Pro.Val.Lys.Tyr.Leu.Glu.Phe.Ile.Ser.Glu.Cys.Ile.Ile.Gln.

Val.Leu.Gln.Ser.Lys.His.

121-154

Pro.Gli.Asp.Phe.Gly.Ala.Asp.Ala.Gln.Gly.Ala.Met.Asn.Lys.Ala.Leu.Glu.

Leu.Phe.**Arg.Lys.Asp.Met.Ala**.Ser.Asn.Tyr.Lys.Glu.Leu.Gly.Phe.Gln.Gly.

В результате разрушения миоглобина, при СДР, выявлены 4 пептида токсической природы, проявляющие разрушительное действие в мозгу и почках. Структура этих пептидов состоит из 9, 7, 5 и 4 аминокислотных остатков.

1. Gly.His.Gly.Gln.Glu.Val.Leu.Ile.Arg. – 9 аминокислотных остатка;
2. Lys.Lys.Gly.His.His.Glu.Ala. – 7 аминокислотных остатка;
3. Arg.Lys.Asp.Met.Ala. – 5 аминокислотных остатка;
4. Lys.Phe.Lys.His. – 4 аминокислотных остатка .

Миокард депрессируюший фактор – октапептид, открытый А. Лефером в 1973 году, обладающий некрозогенным свойством и вызывающий инфаркт миокарда в первые 72 часа после развития панкреонекроза, по

аминокислотному составу повторяет пептид, состоящий из 9 аминокислот и выявленный при СДР. Однако октапептид при ОП от нанопептида отличается N-терминальным аргинином при СДР, который помогает ему проникнуть в мозг по механизму *feed back*, позволяющему проходить через гематоэнцефалический барьер в мозг.

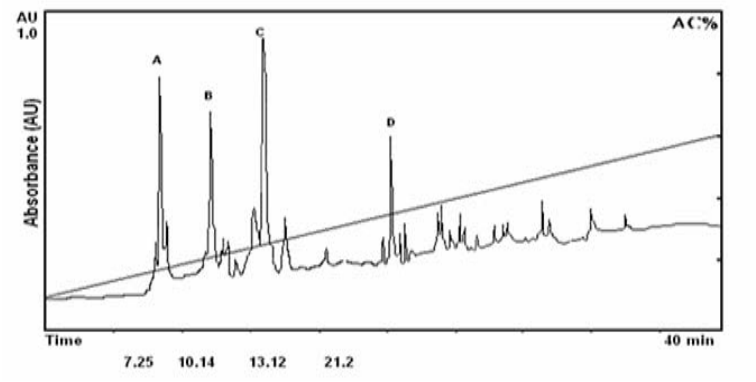


Рис. 1. Разделение нанопептида проводили в условиях градиента на колонке Agilent C18 (250x3,0 mm). Элюация проводилась средой ацетонитрил/вода 0,1% ТФА в условиях линейного градиента со скоростью 1мл/1 мин. Продолжительность составляла 40 мин, измерение при 210 нм. Данные указывают на гомогенность без содержания низкомолекулярных соединений

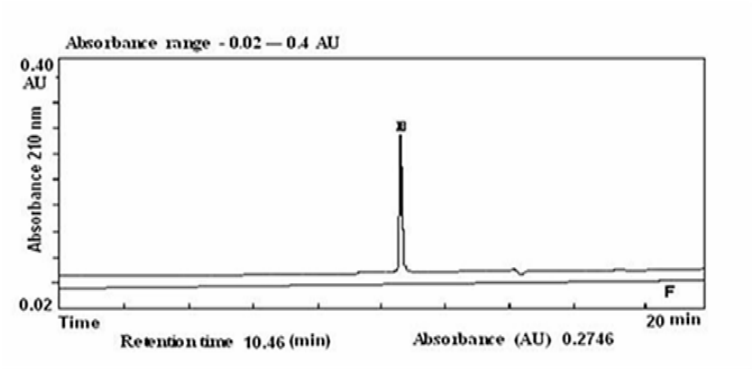


Рис. 2. Рехроматография нанопептида на колонке Biosphere Si-100 C18 (250x4,6 мм)

Таким образом, в эксперименте использован очищенный нанопептид, что указывает на зарегистрированные изменения исключительно под воздействием нанопептида.

Морфологическое изучение структуры поврежденного миокарда показало характерную картину инфаркта миокарда, диффузно распространенного по всей поверхности (рис. 1).

Фрагментом широко развернутых исследований миокарда явилось изучение транслокации Ca^{2+} в М и СР, а также сродство ионов кальция с мембранными белками М и СР.

Для сцинтилляционных спектрометров с целью проведения исследований по изучению сродства ионов кальция с мембранным белком была разработана программа для расчета специфического связывания радиолиганда (в нашем случае – $^{45}Ca^{++}$) с рецепторами (мембранными белками) по методу Скетчарда [1].

Исследование белкового спектра мембран СР на предмет сродства с ионами кальция выявило, что в посткомпрессионном периоде, после 2 ч компрессии, Са-связывающие 5 кислых белков и кальсеквестрин (55кДа) значительно снижают степень сродства с ионами кальция [6]. Идентичная картина снижения спектра связывания ионов Са мембранными белками СР прослеживается как при ОП, так и при СДР. Потеря сродства ионов кальция, связанных с мембранными белками СР, и снижение его концентрации в СР может вызвать отрицательный эффект для этих органелл. Уменьшение концентрации ионов кальция ниже <300 нМ вызывает процесс текучести мембран, когда содержание кальция снижается и СР перестают выполнять возложенные на эти органеллы функции. Однако система самосохранения СР для поддержания целостности и функции органелл включает адаптационный механизм, который переводит утерянные свойства кальсеквестрина (о.м.м. 55 кДа) на мембранный белок СР с о.м.м. 32 кДа, не проявляющий сродства с Ca^{2+} у интактных крыс (рис. 2). Причем с ростом отрицательного влияния СРД на миокард при увеличении периода декомпрессии, усиливается сродство данного белка с ионами кальция. Абсолютно одинаковые сдвиги в аффинности мембранных белков СР с ионами кальция наблюдаются как при СДР, так и при ОП [11,14]. Полученные результаты находятся в пределах статистической достоверности.

Для идентификации подобных сдвигов были изучены количественные сдвиги кальсеквестрина и белка с о.м.м. 32 кДа мембраны СР. Оказалось, что количество этих двух белковых фракций по ходу развития патогенеза при СДР и ОП отличается статистически недостоверно – в пределах 10-12%. Проведение изофокусировки пептида с о.м.м. 32 кДа в среде с амфолинами показало, что нативный пептид имеет щелочную природу с pH 8,0-8,2. По мере развития патогенеза СДР в посткомпрессионном периоде пептид начинает приобретать кислый характер, а через 72 часа декомпрессии его кислотность составляет pH 6,8-6,9. Изучение аминокислотного состава пептида показало, что на 14-16% возрастает количество моноаминодикарбоновых кислот – глутаминовой и аспарагиновой. Встраиваясь в структуру пептида одной карбоксильной группой, вторая остается для связывания 2-валентного кальция. Исследования этого пептида в отдаленном периоде декомпрессии (до 21-го дня) показали, что

аминокислотный состав, а следовательно, и сродство с ионами кальция постепенно приближаются к интактной картине. Несомненно, что изначально в миокарде заложен мощный адаптационный механизм, позволяющий сердцу выдержать столь глубокие нарушения свойств мембранных белков СР как при ОП, так и при СДР.

Таблица

Количественное содержание отдельных фракций в составе белков мембран саркоплазматического ретикулума

Mr кДа	Интактные	Некроз при ОП	Некроз при СДР	Некроз при ОП+ПБП	Некроз при СДР+ПБП
100	50,2±4,2	44,8±3,4	47,3±4,2	49,2±3,9	48,3±5,4
80	62,9±3,5	59,7±2,9	54,5±3,1	60,1±5,1	56,8±4,7
65	88,6±5,4	89,5±6,8	85,1±4,9	74,9±6,7	86,5±5,5
55	50,2±4,1	62,6±4,9	52,3±3,8	54,3±3,9	52,6±2,9
32	34,6±2,7	31,2±2,2	33,4±2,6	32,7±2,8	32,1±1,9
20	25,8±2,3	29,4±2,3	26,8±1,9	29,6±2,7	26,5±2,2

Примечание. Данные выражены в мкг·мг белка$^{-1}$ тотальной фракции. В лунку 10% ПААГ нанесено 150 мкг белка; M±m, n=6

Независимо от сроков развития патогенеза ОП или посткомпрессионного периода после СДР, количество мембранных белков СР меняется незначительно, в пределах 7-9% (таблица). Сопоставляя результаты количественного спектра белковых фракций с афинностью тех же белков по отношению к ионам кальция, можно сделать заключение об изменении аминокислотного состава фракции белков, что и приводит к приобретению новых свойств для усиления сродства ионов кальция с мембранными белками. Об этом факте свидетельствуют результаты изоэлектрической фокусировки в градиенте амфолинов, указывающие на приобретение кислотных свойств по мере развития патогенеза как при ОП, так и при СДР. Следует еще раз подчеркнуть идентичность, по аминокислотному составу, октапептида при ОП и декапептида при СДР с отличием 9-й аминокислоты – аргинина при СДР.

Таким образом, разрушение молекулы миоглобина в посткомпрессионном периоде приводит к образованию многочисленных фрагментов пептидной природы, 4 из которых были нами исследованы более подробно. Доказана роль нанопептида в повреждении миокарда вплоть до картины инфаркта миокарда. В процессе патогенеза СДР кардинально

меняется картина аффинности мембранных белков СР к ионам кальция. Впервые нами показано появление сродства белка с о.м.м. 32 кДа в результате изменения физико-химических свойств данного белка, проявляющегося в изменении аминокислотного состава с увеличением количества дикарбоновых аминокислот в структуре пептида, за счет которых и наблюдается проявление кальций-связывающих свойств с включением кальция в структуры нонапептида. По всей вероятности, новое качество белка в составе мембран СР играет защитную роль и предохраняет мембраны от разрушения и развития процесса текучести мембран. Идентичная картина прослеживается также при ОП. Идентичность октапептида при остром панкреатите с нанопептидом при синдроме длительного раздавливания свидетельствует об идентичности миокард депрессирующих факторов при этих патологиях. Доказано мембраностабилизирущее действие ПБП на миокард, а также его положительное влияние на восстановление миокарда.

Поступила 20.12.16

Սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի խնամակցության խանգարումը կալցիումի իոնների նկատմամբ երկարատև ճզմման համախտանիշի ժամանակ սպիտակ առնետների մոտ

Հ.Մ. Միքայելյան

Սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի թաղանթի սպիտակուցային սպեկտրի ուսումնասիրությունը՝ կալցիումի խնամակցության առումով, ցույց տվեց, որ հետճզմման շրջանում՝ 2 ժամ ճզմումից հետո Ca-կապող 5 թթու սպիտակուցները և կալսեկվեստրինը էականորեն նվազեցնում են կալցիումի իոնների հետ խնամակցության աստիճանը: Նմանատիպ պատկեր, երբ նվազում է կալցիումի իոնների և սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի (ՍՌ) թաղանթային սպիտակուցների խնամակցության սպեկտրը, նկատվում է ինչպես սուր պանկրեատիտի, այնպես էլ երկարատև ճզմման համախտանիշի ժամանակ: Կալցիումի իոնների և ՍՌ թաղանթային սպիտակուցների խնամակցության կորուստը և դրա նվազեցումը ՍՌ-ում կարող է բացասաբար ազդել այդ օրգանելների վրա: Ախտահարման ժամանակ Ca իոնների խնամակցության ֆունկցիան կոմպենսացնում է 32 կԴա թաղանթային սպիտակուցը, այդպիսով պաշտպանելով սրտամկանը վնասվածքներից:

The impairments of affinity of membrane proteins of sarcoplasmic reticulum to the calcium ions in case of long-term crush syndrome in white rats

H. M. Mikayelyan

The research of membrane protein spectrum of sarcoplasmic reticulum (SR) on the subject of affinity to the ions of calcium revealed that in the post-compression period after 2 hours of compression the Ca-binding 5 acidic proteins and the calsequestrin notably reduce the level of affinity to the ions of calcium. The identic picture of reducing the spectrum of binding the ions of Ca with the SR membrane proteins is observed in case of acute pancreatitis as well as in case of long-term crush syndrome. The loss of calcium ions binding with the SR membrane proteins and the reduction of its concentration in the SR can cause a negative effect on these organelles. In case of pathology of the ion-binding function, Ca compensates the membrane protein 32 kDa, preventing disturbance of myocardium.

Литература

1. *Микаелян А.М., Геворкян А.Г., Геворкян Г.А.* Разработка компьютерной программы для изучения связывания радиолиганда в биологических структурах по методу Скетчарда. Мед. наука Армении НАН РА, 2016, т. LVI, 4, с. 64-69.
2. *Овчинников Ю. А.,* Биоорганическая химия. М., 1987.
3. *Biwaters E.G.L. & Beal D.* Crush injuries with impairment of renal function. British Med. J., 1941, 1, p. 427-439.
4. *Galoyan A.A.* In: Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. Nauka Publ., Moscow, 1997.
5. *Gillen C., Jander S., Stoll G.* Sequental expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system comparision between immune-mediated rat dorsal root ganglia, spinal cord, and gracile nuclei following cut or crush syndrome. Exp. Neurol., 1998, vol. 126, 1, p. 224-230.
6. *Guevorkyan A.G., Alchujyan N. Kh., Mikayelyan H.M. et al.* Beneficial effects of hypothalamic proline-rich peptide-1 on the heart failure associated with experimental pancreatic necrosis and crush syndrome. Eur. Chem. Bull., 2016, 5(6), p. 259-265.
7. *Kevorkian G.A., Kanayan A.S., Guevorkian A.G., Hayrapetyan H.L., Galoyan A.A.* Protein synthesis changes in brain subcellular particles during the crush syndrome. The influence of hypothalamic cytokine proline-rich peptide (PRP). Biochemistry, 2005.
8. *Kevorkian G.A., Kanayan A.S., Hayrapetyan H.L., Guevorkian A.G., Galoyan A.A.* The influence of proline-rich peptide (PRP) on cellular structure of peripheral blood during iatrogenic aplastic anemia. Eur. J. Biochem., 2004, vol. 271, 1, p. 20-31.
9. *Kevorkian G.A., Marukhyan G.L., Arakelyan L.N., Guevorkian A.G., Galoyan A.A.* Influence of the hypothalamic proline rich peptide on the level of 14C-Glucose utilization during crush syndrome. Neurochem. Res., 2001, vol. 26, p. 7, 827-830.
10. *Kevorkian G. A., Marukhyan G. L., Arakelyan L. N., Guevorkian A. G., Galoyan A. A.,* Neurochem. Res., 2001, 26(7), p. 829–832.

11. *Kuzis K., Coffin J.D., Eckenstein F.P.* Time course and age dependence of motor neuron death following facial nerve crush injury: role of fibroblast growth factor. Exp. Neurol., 1999, vol. 157, 1, p. 77-78.
12. *Lowry, O. H., Rosebrough, N. .J, Farr, A. .L, Randall, R. J.* J. Biol. Chem., 1951, vol. 193, p. 265–75.
13. *Martinez A.M. & Canavarro S.* Early myelin breakdown following sural nerve crush: a freeze-fracture study. Braz. J. Med. Biol. Res., 2000 Dec;33(12):1477-82.
14. *Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R., Milman F., Winaver J., Better O.S.* Involvement of nitric oxide system in experimental muscle crush injury. J. Clin. Invest., 1998, vol. 101, 6, p. 1325-1333.
15. *Scatchard G.* The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann. NY. Acad. Sci., 1949, 51, p. 660–672.
16. *Walikonis R.S. & Poduslo J.F.* Fast axonal transport of the vesicular acetylcholine transporter (VAChT) in cholinergic neurons in the rat stiatic nerve. Neurochem. Intern., 1998, vol. 203, 5, p. 457-467.

ՀՏԴ 615.21:616.831-005.1+616.89-008.4

Մեսեդինի ազդեցությունը առնետների հիշողության և վարքի վրա՝ գլխուղեղի կաթվածով մակածված խանգարումների պայմաններում

Ա.Գ. Թանանյան

Մ. Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն
0025, Երևան, Կորյուն փ., 2

Բանալի բառեր. մեսեդին, կաթված, միջին ուղեղային զարկերակի խցանում

Հակահիպոքսանտների դերը իշեմիկ կաթվածի նյարդապաշտպան թերապիայում անգնահատելի է [2], որը պայմանավորված է ուղեղային հյուսվածքի մետաբոլիզմի առանձնահատկություններով: Ինչպես հայտնի է ուղեղը համարվում է առավել զգայուն ազատ ռադիկալների մակածմանը, հատկապես իշեմիայի պայմաններում: Սա պայմանավորված է ուղեղում ֆոսֆոլիպիդների բարձր պարունակությամբ, սպիտակուց/լիպիդ բարձր հարաբերակցությամբ (10 անգամ բարձր քան կմախքային մկաններում), վիտամին A-ի ցածր քանակով, գլյուտատիոնպերօքսիդազի ծայրահեղ ցածր քանակով, կատալազի գործնականորեն լրիվ բացակայությամբ, երկվալենտ երկաթի իոնների բարձր պարունակությամբ, տրանսֆերինի և ցերուլոպլազմինի ցածր պարունակությամբ և հակաօքսիդանտային պաշտպանիչ համակարգերի անբավարարությամբ, որոնց մեծամասնությունը գտնվում է արյան մեջ [8,13]: Սրանով է հենց պայմանավորված, որ հակահիպոքսանտների և հակաօքսիդանտների կիրառումը ուղեղի իշեմիկ խանգարումների համալիր բուժման մեջ համարվում է կարևորագույն հեռանկարային ուղիներից, և օքսիդատիվ սթրեսի յուրաքանչյուր փուլ կարող է հանդիսանալ թիրախ հակահիպոքսանտներով համուղղման համար[13]:

Ըստ գրականության տվյալների և կլինիկական հետազոտության արդյունքների՝ բարձր արդյունավետությամբ և ապացուցված նյարդապաշտպան հատկությամբ օժտված են մի շարք հակահիպոքսանտներ [23,29]: Այսպես, հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված վինպոցետինը և պիրացետամը [15,21,29] կաթվածով պայմա-

նավորված խանգարումների պայմաններում բարելավում են գլխուղեղի արյան շրջանառությունը [9,20,25], կանխում են հիշողության կորուստը [10,16], կարգավորում ուսուցման գործընթացներն ու ճանաչողական ֆունկցիաները [14,26], ինչպես նաև կարգավորում են ուղեղային հյուսվածքում նկատվող մետաբոլիկ տեղաշարժերը [16,27]:

Հաշվի առնելով նախկինում կատարված հետազոտությունները, որոնց արդյունքում պարզվեց, որ հակահիպոքսանտային ազդեցությամբ օժտված օրիգինալ միացություն մեսեդինը [7] (2-(2-մեթիլամինո-4-թիազոլիլ)-1,4-բենզոդիոքսանի հիդրոքլորիդ), որը սինթեզված է Ա.Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում, օժտված է գլխուղեղի արյան շրջանառությունը բարելավող ազդեցությամբ՝ վերջինիս խանգարումների պայմաններում [6], ինչպես նաև իշեմիայի պայմաններում նկատվող մորֆոլոգիական տեղաշարժերը բարելավող ազդեցությամբ, հետազոտության նպատակն է հանդիսացել իրականացնել մեսեդինի ազդեցությամբ հետիշեմիկ խանգարումների մոնիտորինգը: Որպես ցուցանիշ մեր կողմից ուսումնասիրվել է տագնապի զարգացման, ուսուցման գործընթացի և հիշողության փոփոխությունների վրա մեսեդինի ազդեցությունը:

Նյութն ու մեթոդները

Որպես փորձարարական մոդել ընտրվել է միջին ուղեղային զարկերակի կապումը (ՄՈՒԶԿ), քանի որ հեղինակների կողմից հաստատված է, որ կրծողների մոտ լոկալ իշեմիայի այս մոդելը համարվում է ինսուլտի կլինիկական դրսևորումներին ամենամոտը [12]:

Փորձերը կատարվել են 170-240գ քաշով անցեղ սպիտակ արու առնետների վրա (n=86): Ուղեղի լոկալ կաթվածի մոդելավորումը իրականացվել է միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումով (ՄՈՒԶԿ)՝ ըստ A.Tamura et al. (1981) և A.B. Топчян и соавт. (1997) մոդիֆիկացիայի [22,24]: Միջին ուղեղային զարկերակի ձախակողմյան կապումն իրականացվել է քլորալիդրատային (400 մգ/կգ, ներորովայնային) անզգայացման պայմաններում:

Կենդանիների հիշողությունը և վարքագիծը գնահատվել են *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս* (ՊԽՊՌ), *բաց դաշտ* (ԲԴ) և *բարձրացված խաչաձև լաբիրինթոս* (ԲԽԼ) թեստերում: Վարքագծային թեստերը իրականացնելուց առաջ կենդանիները բաժանվել են ըստ իրենց շարժողական ակտիվության:

Շարժողական ակտիվությունը գնահատվել է *բաց դաշտ* սարքավորման օգնությամբ, որն իրենից ներկայացնում է 200սմ տրամագծով սպիտակ շրջանաձև դաշտ՝ շրջապատված 50սմ բարձրությամբ կողե-

րով: Դաշտի մակերեսը, որը բաղկացած է 16 արտաքին և 8 կենտրոնական հատվածներից, լուսավորվում է մակերեսից 100 սմ բարձրության վրա տեղադրված 100 Վտ հզորությամբ 4 լամպով: Թեստավորումից անմիջապես առաջ կենդանիները 1 րոպե պահվել են մութ տեղում, ապա տեղափոխվել են դաշտի որևէ ծայրամասային սեգմենտի վրա՝ դեմքով դեպի կենտրոն: Հետազոտումը իրականացվել է 5 րոպե, որի ընթացքում գրանցվել է՝ ծայրամասային ակտիվությունը (ԾԱ) – ծայրամասային սեգմենտների հատումների թիվը, կենտրոնական ակտիվությունը (ԿԱ) – կենտրոնական սեգմենտների հատումների թիվը, ուղղահայաց ակտիվությունը (ՈւԱ) – վերև ձգումների թիվը, ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը (ԸՇԱ) – ԾԱ, ԿԱ և ՈւԱ գումարը, ինչպես նաև դեֆեկացիաների (Դ) քանակը՝ որպես հուզականության ցուցանիշ: Կենդանին համարվել է սեգմենտը հատած, եթե առաջին 2 թաթերով գտնվել է տվյալ սեգմենտի վրա[18]:

Կենդանիների տագնապի գնահատման համար կիրառվել է՝ խաչի տեսքով լաբիրինթոսը, որը բաղկացած է երկու բաց (երկարությունը 50սմ, լայնությունը 10սմ, բարձրությունը 1սմ) և երկու փակ (երկարությունը 50սմ , լայնությունը 10սմ, բարձրությունը 40սմ) թևերից: Խաչաձև լաբիրինթոսը ներկված է սև գույնով և տեղադրված է գետնից 50սմ բարձրության վրա: Թեստավորումից առաջ կենդանիները 1 րոպե պահվել են մութ տեղում, այնուհետև տեղափոխվել են լաբիրինթոսի կենտրոն՝դեմքով ուղղված դեպի բաց թևերից մեկը: Այնուհետև 5 րոպեի ընթացքում գրանցվել են կենդանու՝ լաբիրինթոսի բաց և փակ թևեր (ԲԹ և ՓԹ) մուտքերի քանակը, բաց և փակ թևերում և կենտրոնում գտնվելու ժամանակը [11,17,28]:

Հիշողության և ուսուցման գործընթացները ուսումնասիրվել են *պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքս թեստում* (ՊԽՊՌ): ՊԽՊՌ սարքավորումը 50սմ բարձրությամբ, էլեկտրոդային հատակով փակ, մութ խցիկ է՝ միացված բաց, լուսավորվող հարթակի հետ: Կենդանիները տեղադրվել են լուսավորվող հարթակի վրա՝պոչն ուղղված դեպի մութ խցիկը և գրանցվել է խցիկ մտնելու լատենտ ժամանակը: Առնետները՝կրծողներին բնորոշ ռեֆլեքսի համաձայն տեղափոխվել են մութ խցիկ, որից հետո փակվել է խցիկի շարժական դուռը և էլեկտրոդային հատակի միջոցով տրվել է ուսուցանող էլեկտրացավային դրդում՝ 3 անգամ 3 վրկ տևողությամբ 0,3 mA հոսանք: Փորձը կրկնվել է ուսուցումից 24 ժամ հետո, ինչպես նաև ՄՈՒԶԿ-ման 6 և 12 օրերը[1]:

Վերոհիշյալ թեստերից յուրաքանչյուրի իրականացման համար կենդանիները բաժանվել են 2 խմբի՝ I – ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված կենդանիներ, որոնք 6 և 12 օրերի ընթացքում օրը 2 անգամ ներորովայ-

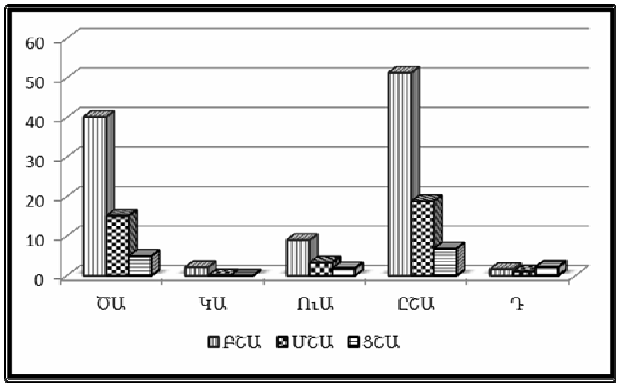
նային(ն/ո) ստացել են ֆիզիոլոգիական լուծույթ, և II- ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված կենդանիներ, որոնք օրը 2 անգամ ն/ո ստացել են 10 մգ/կգ դեղաչափով մեսեդին:

Տվյալների վիճակագրական մշակումը իրականացվել է Microsoft Excel 2010 ծրագրով՝ ANOVA միակոմպոնենտ վերլուծական մեթոդի օգնությամբ՝ գնահատելով տվյալների շեղման հավաստիությունը Ստյուդենտի t-չափանիշով: Տվյալները ներկայացված են $M \pm \sigma_x$:

Արդյունքներն ու դրանց քննարկումը

Կենդանիների վարքագիծը ԲԴ թեստում

Հաշվի առնելով կենդանիների հանդեպ հոգեմետ ազդեցությամբ միացությունների ընտրողականությունը[3-5], փորձերը կատարվել են միայն բարձր ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ բնութագրվող կենդանիների վրա: Կենդանիների մեծ պոպուլյացիայից (n=86) տարբեր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիների ընտրության ընթացքում պարզվեց, որ բարձր շարժողական ակտիվությամբ առնետների թիվը, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը գերազանցել է 30-ը կազմել է 65, և բնութագրվել են ծայրամասային, կենտրոնական, ուղղահայաց ակտիվության բարձր և դեֆեկացիաների համեմատական ցածր մակարդակներով: Միջին շարժողական ակտիվությամբ առնետները՝ թվով 12, բնութագրվել են 10-30 ընդհանուր շարժողական ակտիվությամբ, ցածր շարժողական ակտիվությամբ առնետները՝ թվով 9, որոնց ընդհանուր շարժողական ակտիվությունը փոքր է եղել 10-ից, բնութագրվել են ծայրամասային, կենտրոնական, ուղղահայաց ակտիվության ցածր և դեֆեկացիաների բարձր մակարդակներով (նկ.1):



Նկ.1. Տարբեր շարժողական ակտիվությամբ կենդանիների վարքը բնութագրող ցուցանիշները ԲԴ թեստում

Կենդանիների տագնապի գնահատումը ԲԽԼ թեստում՝ մեսեդինի ազդեցությամբ

ԲԽԼ թեստում կենդանիների (n=48) վարքի գնահատումը ցույց տվեց, որ ՄՈՒԶԿ–ով մակածված լոկալ իշեմիայի 6-րդ և 12-րդ օրերը I խմբի առնետների մոտ դիտվում է տագնապը բնութագրող հիմնական ցուցանիշների վիճակագրորեն հավաստի ($p<0,05$) իջեցում նորմայի համեմատ:

Այսպիսով, ՄՈՒԶԿ-ից 6 օր հետո նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը 71,31%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը 79,22%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսը 9,44%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը 73,93%-ով՝ նորմայի համեմատ: Իշեմիայի ժամանակի երկարաձգումը մինչև 12 օր՝ գրանցված ցուցանիշների փոփոխությունները կրում են հետևյալ ուղղվածությունը. նշված ժամանակահատվածում նվազում է ԲԹ-ում գտնվելու ժամանակը 69,74 %-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակը 70,89%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսը 20,28%-ով, բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակը 72,1%-ով՝ նորմայի համեմատ:

Ինչպես ցույց տվեցին փորձերը, մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը ՄՈՒԶԿ-ից հետո 6 օրերի ընթացքում թուլացնում է իշեմիայով պայմանավորված տագնապի զարգացումը, ինչի մասին վկայում են ԲԹ գտնվելու ժամանակի՝72,68%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակի՝98,32%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսի՝21,83 %-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի՝ 34,03%-ով բարձրացումը՝ I խմբի համեմատ (աղ. 1):

Աղյուսակ 1

ԲԽԼ թեստում ՄՈՒԶԿ-ի ենթարկված առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեսեդինի ազդեցության պայմաններում ($M\pm\sigma_x$, n=24)

ԲԽԼ ցուցանիշներ		6-րդ օր	
	Նորմա (n=24)	ՄՈՒԶԿ (n=8)	ՄՈՒԶԿ+մեսեդին (n=16)
ԲԹ մուտքերի քանակը	4,33±0,54	1,25±0,61 (P_1*)	1,69±0,35 (P_1*)
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	80,63±15,97	23,13±9,98 (P_1*)	39,94±10,88 (P_1*P_2*)
ԲԹ մուտքերի %	48,31±4,56	43,75±19,46	53,30±4,67
ԲԹ ժամանակի%	26,88±5,32	7,71±3,33 (P_1*)	13,31±3,63 (P_1*P_2*)
ՓԹ մուտքերի քանակը	4,79±0,75	1,13±0,24 (P_1*)	1,50±0,40 (P_1*)
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	162,21±18,01	265,00±14,4 (P_1*)	236,50±13,00 (P_1*P_2*)
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	57,17±8,84	11,88±5,63 (P_1*)	23,56±6,96 (P_1*P_2*)
Թևեր մուտքերի ընդհ. քանակը	9,13±0,95	2,38±0,73 (P_1*)	3,19±0,67 (P_1*)

*$p<0,05$ P_1 - նորմայի համեմատ, P_2 – I խմբի համեմատ

Մեսեդինի ներմուծումը մինչև 12 օր ՄՈՒԶԿ-ից հետո ուղեկցվել է ԲԹ գտնվելու ժամանակի 117,37%-ով, կենտրոնում գտնվելու ժամանակի 77,05%-ով, ԲԹ մուտքերի տոկոսի 38,88%-ով, ինչպես նաև բաց ու փակ թևեր մուտքերի ընդհանուր քանակի 76,05%-ով բարձրացմամբ՝ I խմբի առնետների համեմատ (աղ. 2):

Աղյուսակ 2

ԲԽԼ թեստում առնետների վարքը բնութագրող ցուցանիշները մեսեդինի ազդեցության պայմաններում ($M \pm \sigma_x$, n=24)

ԲԽԼ ցուցանիշներ		12-րդ օր	
	Նորմա (n=24)	ՄՈՒԶԿ (n=8)	ՄՈՒԶԿ+մեսեդին (n=16)
ԲԹ մուտքերի քանակը	4,67±0,59	1,25±0,72 (P_1*)	2,56±0,62 (P_1*P_2*)
ԲԹ ժամանակը (վրկ)	86,75±16,29	26,25±14,52 (P_1*)	57,06±16,89 (P_1*P_2*)
ԲԹ մուտքերի %	49,91±2,68	39,79±19,33	55,26±3,83 (P_1*)
ԲԹ ժամանակի%	28,92±5,43	8,75±4,84 (P_1*)	19,02±5,63 (P_1*P_2*)
ՓԹ մուտքերի քանակը	4,75±0,7	1,38±0,52 (P_1*)	2,06±0,55 (P_1*)
ՓԹ ժամանակը (վրկ)	160,88±15,95	258,50±18,03 (P_1*)	215,94±21,05 (P_1*P_2*)
Ժամանակը կենտրոնում (վրկ)	52,38±8,88	15,25±5,82 (P_1*)	27,0±8,19 (P_1*P_2*)
Թևեր մուտքերի ընդհ. քանակը	9,42±1,20	2,63±0,98 (P_1*)	4,63±1,12 (P_1*P_2*)

*$p<0,05$ P_1 - նորմայի համեմատ, P_2 – I խմբի համեմատ

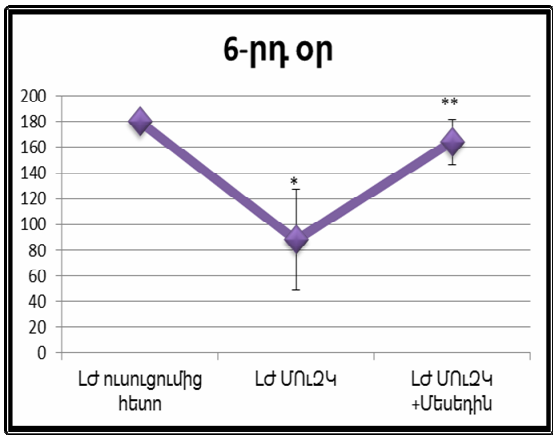
ՄՈՒԶԿ-ով մակածված հիշողության խանգարումների համուղղումը մեսեդինով

Կենդանիների (n=38) մոտ պասիվ խուսափման պայմանական ռեֆլեքսի մշակումից 24 ժամ հետո ստուգվել է հիշողության հետքի ամրագրումը (մինչև ուսուցումը լատենտ ժամանակը 16,71±3,86 վրկ): Քանի որ ռեֆլեքսը համարվում է մշակված, եթե կենդանիները 180 վայրկյանի ընթացքում չեն մտնում մութ խցիկ, ապա լատենտ ժամանակի ավելի ցածր ցուցանիշով կենդանիները չեն ընդգրկվել հետագա փորձերում: Հետագա հետազոտությունների համար ընտրված կենդանիների մոտ հիշողության հետքը ստուգվել է ՄՈՒԶԿ-ման 6-րդ և 12-րդ օրերը՝ չափելով մինչև մութ խցիկ մուտք գործելը բաց հարթակի վրա գտնվելու լատենտ ժամանակը:

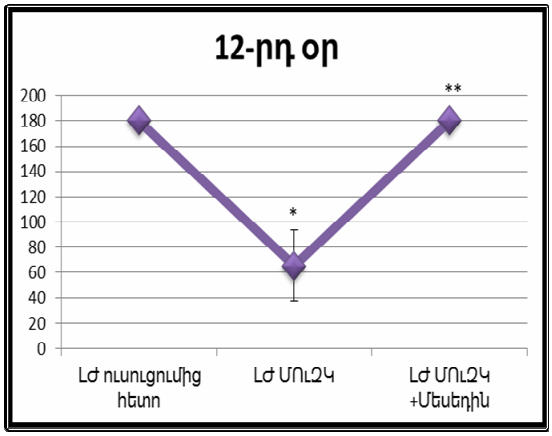
Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ ՄՈՒԶԿ–ով մակածված լոկալ իշեմիայի 6-րդ օրը ՄՈՒԶԿ–ով կենդանիները (n=12) մուտք են գործել մութ խցիկ՝ լուսավոր հարթակի վրա տեղադրելուց 88,33±38,81վրկ հետո, ինչը և բնութագրում է ՊԽՊՌ թեստում “լատենտ

ժամանակ” ցուցանիշը: Նշված ցուցանիշը ավելի արտահայտված նվազել է ՄՈՒԶԿ-ման 12-րդ օրը՝ կազմելով 65,42±28,43վրկ: Փաստորեն ՄՈՒԶԿ-ման թե 6-րդ, թե 12-րդ օրերը գրանցվում են հիշողության հետքի պահպանման խանգարումներ:

Մեսեդինի 10մգ/կգ դեղաչափով օրը 2 անգամ ն/ո ներմուծումը (n=26) ուղեկցվում է լատենտ ժամանակի բարձրացմամբ ՄՈՒԶԿ–ով մակածված լոկալ իշեմիայի ինչպես 6-րդ օրը՝ կազմելով 164,23±17,7վրկ (նկ.2), այնպես էլ 12-րդ օրը՝ կազմելով 180վրկ (նկ.3): Բերված թվերը մատնանշում են, որ մեսեդինը մի քանի անգամ երկարացնում է մութ խցիկ մուտքի ժամանակը:



Նկ. 2 Մեսեդինի ազդեցությունը հիշողության վրա ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒԶԿ–ով մակածված կաթվածի 6-րդ օրը *-p<0,001 նորմայի համեմատ, **-p<0,01 ՄՈՒԶԿ համեմատ (M±σx)



Նկ. 3 Մեսեդինի ազդեցությունը հիշողության վրա ՊԽՊՌ թեստում ՄՈՒԶԿ–ով մակածված կաթվածի 12-րդ օրը *-p<0,001 նորմայի համեմատ, **-p<0,001 ՄՈՒԶԿ համեմատ (M±σx)

Կատարված հետազոտությունները վկայում են, որ մեսեդինը, որն օժտված է հակահիպոքսանտային ակտիվությամբ [7], ցուցաբերում է լոկալ իշեմիկ խանգարումների հետևանքով զարգացող խափանումները շտկելու հատկություն: Մեսեդինի նշված ազդեցությունը մեր կատարված փորձերում ապացուցվեց նրա՝ իշեմիայով մակածված

կենդանիների տագնապը, ինչպես նաև շարժողական ակտիվության անկումը բավական կանխելու ունակությամբ: Բացի այդ, մեսեդինը շատ արտահայտված նպաստում է հիշողության հետքի ամրապընդմանը, ինչը դրսևորվում է վարժեցված և իշեմիայի ենթարկված կենդանիների մոտ մշակված ռեֆլեքսի պահպանմամբ:

Այսպիսով, մեսեդինը կարող է հանդիսանալ պոտենցիալ միջոց իշեմիկ խանգարումները շտկելու համար, ինչպես դա ցույց է տրված մի շարք աշխատություններում [2]՝ այլ հակահիպոքսանտային հատկությամբ օժտված միացությունների համար:

Поступила 28.09.16

Действие меседина на поведение и память крыс при нарушениях, вызванных инсультом головного мозга

А.Г. Тананян

Изучено влияние меседина на развитие тревожности, изменения процесса обучения и памяти, вызванных под действием локально ишемических нарушений мозга, в условиях окклюзии левой средней мозговой артерии у крыс.

Результаты исследования показывают, что меседин, который обладает антигипоксической активностью, введенный в/б в дозе 10мг/кг в течение 6 и 12 суток дважды в день, проявляет способность устранять последствия локально ишемических повреждений. Об этом свидетельствуют полученные данные относительно способности меседина улучшать основные параметры, характеризующие поведение животных в тесте ПКЛ. Препарат также увеличивает латентное время захода животных в темную камеру в тесте УРПИ. Таким образом, меседин может служить потенциальным средством для коррекции ишемических нарушений мозга, что характерно для ряда соединений с антигипоксической активностью.

The effect of mesedin on behavior and memory disorders in rats induced by cerebral stroke

A.G. Tananyan

The influence of mesedin on anxiety development, learning and memory changes has been investigated in conditions of cerebral ischemia induced by left middle cerebral artery occlusion in rats.

The results of the study demonstrate that mesedin (i/p in the dose of 10mg/kg twice a day during 6 and 12 days) due to its anti-hypoxic activity eliminates the cerebral ischemia consequences. The obtained data evidence the ability of mesedin to improve the main parameters characterizing animal's behavior in EPM test. The investigated compound demonstrates also an ability to increase the latency time of the entrance of animal to the dark compartment in PAT test. Thus, mesedin can be used as a potential agent for the correction of ischemic disorders, like other anti-hypoxic compounds.

Գրականություն

1. *Воронина Т.А., Островская Р.У.* Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ.См. Рук-во по экспериментальному изучению фармакологических веществ. М., 2000, с.153-158.
2. *Лесиовская Е.Е.* Антигипоксанты прямого действия – перспективные нейропротекторы. Terra Medica, 2012, 4, с. 49-57.
3. *Середенин С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и др.* Возможен ли прогноз индивидуальной стрессустойчивости по оценке эффектов малых доз бензодиазепинов в моделируемой эмоциогенной обстановке? Экспер. и клин. фармак., 2001а, 64(2), с. 3-10.
4. *Середенини С.Б., Бадыштов Б.А., Незнамов Г.Г. и др.* Прогноз индивидуальных реакций на эмоциональный стресс и бензодиазепиновые транквилизаторы. Экспер. и клин. фармак., 2001в, 64(1), с. 3-12.
5. *Середенин С.Б., Вальдман Е.А.* Генетико-биохимическое развитие проблемы индивидуальной чувствительности к лекарственным средствам. Экспер. и клин. фармак., 2003, 66(2), с. 57-9.
6. *Тананян А.Г., Баласанян М.Г., Ширинян Э.А.* Влияние меседина на кровоснабжение мозга.ЕГМУ, Ежегодная отчетная научная конференция. Сборник научных статей. Ереван, 2013, 1, с. 209-13.
7. *Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г.* Метод воспроизведения гипоксической гипоксии у лабораторных животных. Действие некоторых антигипоксических соединений и экстремальных воздействий. МАНЭБ. Вестник, 2003, 4(8), с. 132-4.
8. *Bayani Uttara, Ajay V. Singh, Paolo Zamboni, Mahajan R.T.* Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr. Neuropharmacol., 2009 Mar;7(1):65–74.
9. *Hadjiev D.* Asymptomatic ischemic cerebrovascular disorders and neuroprotection with vinpocetine. Ideggyogy Sz., 2003 May 20;56(5-6):166-72.
10. *He Z., Liao Y., Zheng M., Zeng F.D., Guo L.J.* Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Cell. Mol. Neurobiol., 2008, Jun;28(4):613-27.
11. *Hogg S.A.* A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. Pharmacol. Biochem. Behav., 1996;54:21-30.
12. *Kenneth M.* Sicard and Marc Fisher Animal models of focal brain ischemia. Experimental & Transitional Stroke Medicine, 2009;1:7.
13. *Lien Ai Pham-Huy, Hua He, Chuong Pham-Huy*. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. Int. J. Biomed. Sci., 2008 Jun;4(2):89–96.
14. *Malykh A.G., Sadaie M.R.* Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. Drugs, 2010 Feb 12;70(3):287-312.
15. *Maslarova J., Nikolov R.* Antihypoxic effect of vinpocetine. Works of the Chemical Pharmaceutical Research Institute, 1999;175–182.

16. *Nyakas C., Felszeghy K., Szabó R. et al*. Neuroprotective effects of vinpocetine and its major metabolite cis-apovincaminic acid on NMDA-induced neurotoxicity in a rat entorhinal cortex lesion model. CNS Neurosci. Ther., 2009;15(2):89–99.
17. *Pellow S., Chopin P., File S.E.,* Briley *M.* Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a mesure of anxiety in the rat. Journal of Neuroscience Methods, 1985;14:149-167.
18. *Seredenin S.D., Viglinskaya I.V., Kashevskaya O.P.* Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B.Seredenin, Longo V., Gaviraghi G.(eds.). Graffham press. Edinburg, UK,1994b;47-57.
19. *Seredenin S.B., Blednov Y.A.* Biological basis of individual sensitivity to psychotropic drugs. S.B.Seredenin, Longo V., Gaviraghi G. (eds.). Graffham press. Edinburg, UK, 1994; 25-38.
20. *Skoromets A.A., Tanashian M.M., Chukanova E.I. et al*. A multicenter program on assessment of efficacy and safety of a new therapeutic scheme for patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova, 2009;109(5 Suppl 2):44–8.
21. *Szapáry L., Késmárky G., Tóth K. et al.* Vinpocetin in neurological diseases. Ideggyogy Sz., 2012 Nov 30;65(11-12):387-93.
22. *Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale M.G.* Focal cerebral ischemia in the rat:1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cerebral Blood Flow and Metabolism,1981;1:53-60.
23. *Tárnok K., Kiss E., Luiten P.G., et al*. Effects of Vinpocetine on mitochondrial function and neuroprotection in primary cortical neurons. Neurochem. Int., 2008 Dec;53(6-8):289-95.
24. *Topchian A.V., Mirzoian R.S., Balasanian M.G*. Local cerebral ischemia in rats induced by ligation of the middle cerebral artery. Eksp. Klin. Farmakol., 1996;59(5):62-64.
25. *Vaizova O.E., Vengerovskii A.I., Alifirova V.M*. An effect of vinpocetine (cavinton) on endothelium functions in patients with chronic cerebral ischemia. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova, 2006;16:46–50.
26. *Valikovics A., Csányi A., Németh L*. Study of the effects of vinpocetin on cognitive functions. Ideggyogy Sz., 2012 Mar 30;65(3-4):115-20.
27. *Verma D.K., Joshi N., Raju K.S. et al*. Metabolic enhancer piracetam attenuates rotenone induced oxidative stress: a study in different rat brain regions. Acta Neurobiol. Exp. (Wars), 2015;75(4):399-411.
28. *Wall P.M., Messier C*. Etiological confirmatory factor analysis of anxiety-like behavior in the murine elevated plus-maze. Behavioural Brain Research, 2000;114:199-212.
29. *Winnicka K., Tomasiak M., Bielawska A*. Piracetam – an old drug with novel properties? Acta Pol. Pharm., 2005 Sep-Oct;62(5):405-9.

Клиническая медицина

ՀՏԴ 612.821

Աշակերտների սրտանոթային համակարգի ցուցանիշների փոփոխությունները և դրանց շտկումն առարկայական օլիմպիադաների անցկացման շրջանում

Ն.Ն. Քսաջիկյան, Ս.Մ. Մինասյան, Է.Ս. Գևորգյան

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

Բանալի բառեր. առարկայական օլիմպիադաներ, գերլարվածություն, կարդիոհեմոդինամիկայի ցուցանիշներ, դասական երաժշտություն

Բնականոն պայմաններում առողջ օրգանիզմի վեգետատիվ ֆունկցիաները, ինքնակարգավորման մեխանիզմների շնորհիվ, գրեթե միշտ մնում են որոշակի հաստատուն մակարդակի վրա: Մինչդեռ երկարատև և անընդհատ կրկնվող սթրեսային գործոնների ազդեցությամբ օրգանիզմում զարգանում է համալիր խանգարումներով բնորոշվող վարքագծային, սրտանոթային և այլ վեգետատիվ ռեակցիաները վնասող հուզական գերլարվածություն [5]: Տարբերակված ուսուցմամբ դպրոցներում սովորող աշակերտները ուսումնական գործընթացի ընթացքում անընդհատ գտնվում են «սահմանափակ ժամանակի» սթրեսային իրավիճակում, որը հանդիսանում է սթրեսի առավել ծանր տեսակներից մեկը: Աշակերտները նման իրավիճակում են հայտնվում քննաշրջանի, կիսամյակի ամփոփման և հատկապես օլիմպիադաների մասնակցության շրջանում: Այդ ընթացքում դիտվում է սթրեսի ֆիզիոլոգիական, վեգետատիվ, մարմնական և հոգեբանական ցուցանիշների փոփոխության արտահայտումների մի ամբողջ համալիր: Վերջինս հանգեցնում է օրգանիզմի հոմեոստազն ապահովող համակարգերի գերլարվածությանը, նպաստում ներ- և միջհամակարգային փոխհարաբերությունների ներդաշնակության խախտմանը, դառնում վեգետատիվ ապագործառության ձևավորման պատճառ: Ուստի ուսումնական գործընթացի արդյունավետության բարձրաց-

մանն ու սովորողների առողջական վիճակի գնահատմանն ուղղված համալիր միջոցառումներն արդիական նշանակություն ունեցող հիմնահարցերից են [3,4] :

Վերջին տասնամյակում օրգանիզմի գործառական վիճակի վրա ազդող ոչ ավանդական միջոցների շարքում աստիճանաբար լայն տարածում են ստանում առողջության և ինքնազգացողության բարելավման, աշխատունակության վերականգնման ոչ դեղորայքային մեթոդները, որոնց շարքում առանձնանում են ֆիզիկական կուլտուրան, երաժշտական, արոմա-, գունա- թերապիաները, ինչպես նաև դեղաբույսերի, բուսական հավելումների և դեղասնկերի կիրառումը [2]: Բազմաթիվ գրական տվյալներ վկայում են, որ դասական երաժշտությունը նպաստում է ուշադրության կենտրոնացմանը, խթանում մկանային գործունեությունը, մեծացնում օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունները: Այն արդյունավետ է նաև տարբեր բացասական գործոնների ազդեցության պայմաններում ուղեղի էլեկտրական ակտիվության, վեգետատիվ նյարդային համակարգի օղակների հավասարակշռության, օրգան-համակարգերի գործունեության կայունության պահպանման համար: Սակայն գրականության մեջ հազվագյուտ են ուսումնական գործընթացի ընթացքում սովորողների օրգանիզմում զարգացող բացասական գործընթացների շտկման նպատակով նշված միջոցառումների արդյունավետության ուսումնասիրությանը նվիրված աշխատանքները: Ուստի ուսումնական ծանրաբեռնվածության պայմաններում տվյալ վերականգնողական միջոցների կիրառումը բավական արդիական է օրգանիզմի հարմարողական հնարավորությունների մեծացման, առողջության պահպանման, սրտանոթային համակարգի գործառական վիճակի ամրապնդման համար:

Գրականության տվյալների համաձայն հոգեհուզական սթրեսի մարկեր է համարվում օրգանիզմի հոգեֆիզիոլոգիական և սրտանոթային համակարգերի ռեակցիան: Ուստի տվյալ աշխատանքի նպատակն է եղել ուսումնասիրել օլիմպիադաների շրջանում հոգեհուզական լարվածության ազդեցությունը ճեմարանականների հոգեբանական և կարդիոհեմոդինամիկայի ցուցանիշների վրա և դիտվող շեղումների շտկման հնարավորությունն երաժշտաբուժության պայմաններում:

Նյութն ու մեթոդները

Հետազոտման համար ընտրվել են «Անանիա Շիրակացու» անվան կրթահամալիրի ավագ դպրոցի 11-րդ դասարանի սաները: Ընտրությունը պայմանավորված է նրանով, որ այդ կրթահամալիրում

ուսուցումն իրականացվում է խորացված ծրագրերով, սաները տարբերակվում են ուսման բարձր մոտիվացիայով, մասնակցում են տարբեր փուլերով կազմակերպված առարկայական օլիմպիադաներին՝ հանձնելով հարցաթերթիկներ հիմնական առարկաներից: Տարբեր առարկաներից (լեզուներ, մաթեմատիկա, ֆիզիկա, քիմիա, կենսաբանություն, ինֆորմատիկա, աշխարհագրություն, պատմություն) անցկացվող օլիմպիադաները տևում են երկու շաբաթ, յուրաքանչյուրը 1-2,5 ժամ: Օլիմպիադաների արդյունքում վաստակած միավորներն անդրադառնում են նրանց առաջադիմության ընդհանուր մակարդակի վրա և որոշիչ դեր խաղում հանրապետական ու միջազգային փուլերին մասնակցելու համար: Հետազոտման են ենթարկվել 30 ճեմարանականներ (15՝ ստուգիչ խմբում, 15՝ փորձնական խմբում): Ստուգիչ և փորձնական խմբերը կազմվել են 17 տարեկան, գործնականորեն առողջ պատանիներից և աղջիկներից: Բոլոր հետազոտությունները կատարվել են 3 իրավիճակներում՝ 1. օլիմպիադաների հանձնման շրջանից երկու ամիս առաջ, գրանցվել է ֆիզիոլոգիական նորման; 2. օլիմպիադայից անմիջապես առաջ; 3. օլիմպիադայից հետո: Դասական երաժշտության հակասթրեսային ազդեցության արդյունավետությունն ուսումնասիրված ցուցանիշների վրա հետազոտվել է փորձնական խմբի աշակերտների մոտ, որոնք օլիմպիադաներից առաջ 20 րոպե լսել են Բախի ստեղծագործությունները:

Հետազոտվողների անհատական առանձնահատկությունները բացահայտելու և հոգեախտորոշիչ նպատակներով որոշվել է նրանց անհանգստության մակարդակը (ըստ Ս.Սպիլբերգերի հարցաթերթիկի) և գնահատվել ինքնազգացողության (Ի), ակտիվության (Ա) և տրամադրության (Տ) մակարդակները (ըստ ԻԱՏ-ի):

Էլեկտրասրտագրի (ԷՍԳ) գրանցումը ու վարիացիոն պուլսաչափման եղանակով վերլուծությունը իրականացվել է հետևյալ սարքավորումների ծրագրային համալիրով. "Bio-Arm 001" մակնիշի շարժական էլեկտրասրտագրիչ, անհատական համակարգիչ (նոութբուք) և սրտի ռիթմի ցուցանիշների վարիացիոն պուլսաչափման եղանակով ԷՍԳ-ն ինքնավար գրանցող և վերլուծող հատուկ ծրագիր: Յուրաքանչյուր փորձարկվողի համար տարբեր իրավիճակներում վերլուծվել են ԷՍԳ-ի 5 րոպեանոց հատվածներ և վերլուծվել 100 կարդիոցիկլ [1]: Հաշվարկվել են սրտի ռիթմի կարգավորման հետևյալ ինտեգրալային ցուցանիշները՝ Mo–մոդա (ամենահաճախ հանդիպող կարդիոինտերվալների արժեքը վայրկյաններով), որը բնորոշում է կարգավորման հումորալ մեխանիզմների ակտիվությունը, Amo – մոդայի տատանասահմանը (միանման R-R ինտերվալների հանդիպման հաճախությունը տոկոսներով), որը բնորոշում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի ակտի-

վությունը; ΔX – վարիացիոն թափը (տվյալ կարդիոցիկլում կարդիոինտերվալների առավելագույն և նվազագույն արժեքների միջև տարբերությունը), որն արտացոլում է ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ բաժնի ակտիվության մակարդակը; ԼՑ–լարվածության ցուցիչը; ՎՀՑ–վեգետատիվ հավասարակշռության ցուցիչը (բնորոշում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ օղակների փոխհարաբերությունը); ՌՎՑ–ռիթմի վեգետատիվ ցուցիչը (թույլ է տալիս դատել վեգետատիվ հավասարակշռության մասին կարգավորման ինքնավար օղակի ակտիվության գնահատման տեսանյունից); ԿԳԱՑ–կարգավորման գործընթացների ադեկտվատության ցուցիչը (արտացոլում է ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ և սինուսային հանգույցի առաջնորդող գործունեության միջև համապատասխանությունը): Յուրաքանչյուր փորձարկվողի համար ստացված տվյալների համաձայն կազմվել են անհատական կոռելյացիոն ռիթմագրեր, սկատերգրեր, հիստոգրեր, սպեկտրագրեր:

Հետազոտվողների բոլոր խմբերում որոշվել են նաև հեմոդինամիկայի հիմնական ցուցանիշները. արյան ճնշումը (սիստոլային՝ ՍԶՃ, դիաստոլային՝ ԴԶՃ)՝ Կորոտկովի եղանակով: Հատուկ բանաձևով հաշվարկվել են անոթազարկային (ԱՃ) և միջին դինամիկական (ՄԴՃ) ճնշումները: Սթարի բանաձևով հաշվարկվել են արյան սիստոլային (ՍԾ) և բոպեական (ԱՐԾ) ծավալները:

Բոլոր տվյալներն ենթարկվել են վիճակագրական մշակման Pentium IV համակարգչի վրա՝ «Biostat» ծրագրով: Ստացված տվյալների հավաստիությունը որոշվել է ըստ Ստյուդենտի t չափանիշի:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Ճեմարանականների հոգեբանական վիճակը օլիմպիադաների շրջանում ուղեկցվել է արտահայտված հուզական ռեակցիաներով: Ի դեպ, հուզական դրդման աստիճանը և տևողությունը կախված են ինչպես գործոնների օբյեկտիվ ազդեցությունից, այնպես էլ անձի անհատա-տիպոլոգիական առանձնահատկություններից: Ինքնազգացողության սուբյեկտիվ գնահատականը 11-րդ դասարանցիների մոտ ուսումնական տարվա համեմատաբար հանգիստ ժամանակ կազմել է միջին հաշվով 4,09±0,30, իսկ Ա-ի մեծությունը՝ 40,40±3,0 միավոր: Օլիմպիադաներից առաջ հոգեբանական ցուցանիշների վերլուծությունը բացահայտել է ԱԱ-ի աճ (21,61%; $p<0.001$): Օլիմպիադաներից առաջ ինքնազգացողության, ակտիվության և տրամադրության սուբյեկտիվ գնահատականը նվազել է առավելապես ստուգիչ խմբում: Օլիմպիադաներից անմիջապես հետո հետազոտվողների հոգեբանական թեստավորումը (սուբյեկտիվ վիճակը բնորոշող հարցադրումներ. ի՞նչ

գնահատական է ակնկալել, զգացողությունը օլիմպիադայից առաջ և հետո, գոհունակությունը քննության արդյունքներից) ցույց է տվել, որ ստուգիչ խմբի սաների ուսումնասիրված ցուցանիշների բնականոն մակարդակը վերականգնվել է սաների միայն 30%-ի մոտ, 50%-ը գտնվել են տարբեր աստիճանով արտահայտված հոգեֆիզիոլոգիական լարվածության վիճակում: Ստուգիչ խմբի սաների 20%-ի մոտ դիտվել է քնկոտություն, հոգնածություն, թուլություն, անտարբերություն: Փորձնական խմբում բացասական դրսևորումների քանակն զգալի քիչ է եղել:

Ուսումնասիրությունների արդյուքում պարզվել է, որ նորմայում ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ փորձնական խմբի աշակերտների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշները եղել են գրեթե նույն մակարդակի վրա (աղ.1): Գենդերային առումով էական տարբերություններ չեն գրանցվել:

Աղյուսակ 1

11-րդ դասարանի սաների սրտի ռիթմի ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանի ընթացքում

Ցուցանիշներ	Ստուգիչ խումբ			Փորձնական խումբ		
	1	2	3	1	2	3
Մ₀	0,71±0,03	0,61±0,04	0,65±0,03	0,72±0,03	0,65±0,03	0,68±0,03
ԱՄ₀	35,79±1,77	46,01±1,11***	36,60±3,05	37,80±1,07	39,8±1,54	39,4±2,13
ΔX	0,23±0,03	0,20±0,02	0,23±0,02	0,25±0,03	0,21±0,02	0,25±0,02
ԼՑ	112,47±1,66	169,82±1,87***	129,63±1,78***	112,33±1,40	146,12±1,60***	122,36±1,30***
ՌՎՑ	6,39±0,27	7,00±0,12*	6,94±0,14	6,88±0,13	7,13±0,2 ***	5,56±0,16
ԿԳԱՑ	54,98±2,09	74,17±3,25***	50,86±1,60	57,16±4,02	60.63±2,02	55,38±1,97
ՎՀՑ	150,21±3,85	181,96±2,91***	183,10±3,27***	151,16±3,92	177,67±6,42***	159,48±3,68

Ծանոթություն՝ 1– սովորական ուսումնական օր; 2 – օլիմպիադաից առաջ;
3 – օլիմպիադայից հետո: *p< 0,05, **p< 0,01, ***p< 0,001

Հետազոտվողների սրտի ռիթմի ինտեգրալային ցուցանիշների մաթեմատիկական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ օլիմպիադաների հոգեհուզական լարվածության պայմաններում վերջին-

ներս կրել են միաուղղված բնույթ, սակայն ունեցել են տարբեր աստիճանի արտահայտվածություն:

Ստուգիչ խմբի հետազոտվողների սրտի ռիթմի մաթեմատիկական վերլուծությունը օլիմպիադային մասնակցելուց առաջ պարզել է հետազոտվողների ԼՑ-ի մակարդակի բարձրացում 64.51%-ով ($p<0,001$), որն ուղեկցվել է կարգավորիչ մեխանիզմների սիմպաթիկ (AMo) օղակի ակտիվության բարձրացմամբ 28.49%-ով ($p<0,001$): Միաժամանակ դիտվել է ստուգիչ խմբի հետազոտվողների ՌՎՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի և ՎՀՑ-ի արժեքների աճ: Ավելի թույլ արտահայտված փոփոխություններ են կրել փորձնական խմբի հետազոտվողների նույն ցուցանիշները՝ ԼՑ-ի մակարդակը՝ ի տարբերություն ստուգիչ խմբի, աճել է ընդամենը 30,06%-ով ($p<0,001$), սիմպաթիկ կոնտուրի ակտիվությունն (AMo) ավելացել է 5.55%-ով (այն դեպքում, երբ ստուգիչ խմբում դրա աճը կազմել է 28.49%): Միաժամանակ դիտվել է ՌՎՑ-ի, ԿԳԱՑ-ի և ՎՀՑ-ի արժեքների ավելի թույլ արտահայտված բարձրացում:

Տվյալ ցուցանիշների դիտվող փոփոխությունները վկայում են օլիմպիադաների հանձնման շրջանում սրտի ռիթմի կարգավորման ինքնավար օղակում սիմպաթիկ մեխանիզմների ակտիվության բարձրացման մասին, որն ավելի արտահայտված է եղել ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ: ՎՆՀ-ի սիմպաթիկ բաժնի մարկերների (ԼՑ, AMo, ՌՎՑ, ՎՀՑ, ԿԳԱՑ) արժեքների բարձրացումը ուղեկցվել է ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ լարվածության իջեցմամբ, ինչն արտահայտվել է ստուգիչ խմբում Mo-ի և ΔX-ի արժեքների նվազմամբ համապատասխանաբար 13.89 և 4.2%-ով, իսկ փորձնական խմբում այն կազմել է 9.72 և 16.0%:

Օլիմպիադաների ավարտի շրջանում, որը սաներից պահանջում է ոչ միայն մտավոր, այլև հոգեհուզական լարվածություն, դիտվում է սրտի ռիթմի բոլոր հետազոտված ցուցանիշների մակարդակի իջեցման միտում, որոնք սակայն շարունակել են մնալ բարձր մակարդակի վրա: Վերջինս առավել արտահայտված է եղել ստուգիչ խմբի աշակերտների մոտ (աղ.1):

Օլիմպիադաների հանձնման հոգեհուզական լարվածությունը արտահայտվել է նաև հետազոտվողների ռիթմա-, հիստո-, սկատեր- և սպեկտրագրերում: Ստուգիչ խմբի հետազոտվողների ռիթմագրերում դիտվել է R-R ինտերվալների տատանասահմանի փոքրացում, սկատերգրերում՝ «ավտոռեգրեսիոն ամպի» խտության մեծացում, սպեկտրագրերում՝ միջին և բարձր հաճախականությամբ ալիքների սպեկտրի փոքրացում և ցածր հաճախականությամբ ալիքների սպեկտրային խտության բարձրացում: Փորձնական խմբի սովորողների ռիթմա-, հիստո-, սկատեր- և սպեկտրագրերի փոփոխությունները կրել են նույ-

նատիպ, բայց ավելի թույլ արտահայտված բնույթ, քան ստուգիչ խմբում: Սպեկտրագրերում դիտվում է միջին և բարձր հաճախականության ալիքների սպեկտրի մեծացում, ինչը վկայում է սրտի ռիթմը կարգավորող մեխանիզմների ապակենտրոնացման և պարասիմպաթիկ օղակի լարվածության բարձրացման մասին: Ուսումնասիրված ցուցանիշների փոփոխությունների նման տիպը կարող է դիտվել որպես ԿՆՀ-ում արգելակման գործընթացների զարգացման և ՎՆՀ-ի լարվածության անկման հետևանք, որն առաջանում է երաժշտաբուժության ազդեցությամբ: Վերջինս, լինելով ադապտոգեն, պահպանում է հետազոտված ցուցանիշների որոշակի օպտիմումային մակարդակ:

Ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ ԼՑ-ի առավել արտահայտված փոփոխություններն, ըստ երևույթին, կարող են դիտվել որպես ձևավորվող գերլարվածության նկատմամբ աշակերտների օրգանիզմի պատասխան ռեակցիա:

Կենտրոնական հեմոդինամիկայի ցուցանիշների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ հոգեհուզական լարվածության պայմաններում դիտվում է վերջիններիս արտահայտված աճ ելակետային մակարդակի համեմատ: Համաձայն Դ. Լացեի և Բ. Լացեի վարկածի, սրտի կծկումների հաճախեցման և արյան անոթների լարվածության բարձրացման դեպքում ուժեղանում է ճնշաընկալիչներից կոճղեզային կորիզներ, ապա ենթատեսաթումբ և գլխուղեղի ճակատային կեղևի 13-րդ դաշտ ուղղված լեզվաբմպանային և թափառող նյարդերով հաղորդվող զգայական ազդակահոսքը: Արդյունքում նվազում է ԿՆՀ-ի լարվածությունն և սահմանափակվում են դրդման գործընթացները: Գլխուղեղի վրա սրտանոթային համակարգի ազդեցության հիմնական ուղին իրականանում է սրտի և արյունատար անոթների ռեֆլեքսածին գոտիների առբերիչ ուղիներով, որն անհրաժեշտ է օրգանիզմին վեգետատիվ ֆունկցիաների կարգավորման կենտրոնների գործունեության և պահանջներին համապատասխան փոփոխվող ԶՃ-ի մակարդակի պահպանման համար [6]:

Ստուգիչ խմբի աշակերտների մոտ դիտվել է ՍԶՃ-ի բարձրացում 16.44%-ով, այն դեպքում երբ փորձնական խմբում վերջինս կազմում է 9.73%: ԴԶՃ-ի փոփոխությունները երկու խմբերում էլ կրել են թույլ արտահայտված բնույթ (աղ.2): Օլիմպիադաներ հանձնելուց հետո ՍԶՃ-ի և ԴԶՃ-ի արժեքները մի փոքր նվազել են՝ մնալով նորմայի համեմատ բարձր մակարդակի վրա:

Աղյուսակ 2

11-րդ դասարանի սաների կարդիոհեմոդինամիկայի ցուցանիշների փոփոխությունները քննաշրջանի ընթացքում

Ցուցանիշներ	Ստուգիչ խումբ			Փորձնական խումբ		
	1	2	3	1	2	3
ՍԿՀ ½/ñ	74,70±1,69	98,77±1,65***	85,9±2,25***	74,23±1,86	88,40±2,16***	80,71±2,82
ՍԶՃ մմ.u.u	112,49±1,70	131,04±2,07***	121,40±1,98***	113,01±1,85	124,01±2,20***	117,01±2,36
ԴԶՃ մմ.u.u©	76,01±2,06	87,02±2,00***	81,50±1,87*	75,02±1,82	82,49±1,85**	78,02±1,83
ԱՃ մմ.u.u©	36,40±2,47	44,03±2,05*	40,01±3,02	38,01±2,70	41,49±2,68	39,02±3,20
ՄԴՃ մմ.u.u©	90,69±1,48	100,92±1,34***	98,70±1,26***	91,34±1,25	105,35±1,51***	94,77±,360*
ՍԾ մլ	59,88±2,28	57,99±2,04	58,80±2,57	61,23±2,28	59,07±2,19	60,15±2,54
ԱՐԾ լ	4,78±0,21	5,71±0,26**	5,35±0,26	4,94±0,19	5,33±0,28	5,12±0,24

Ծանոթություն՝ 1- նորմա; 2 – օլիմպիադայից առաջ; 3 – օլիմպիադայից հետո:
* - p< 0,05, ** - p< 0,01, *** - p< 0,001

ՍԶՃ-ի և ԴԶՃ-ի փոփոխություններն ուղեկցվել են նաև ԱՃ-ի և ՄԴՃ-ի փոփոխություններով, որոնք առավել արտահայտված են եղել ստուգիչ խմբի աշակերտների մոտ: Օլիմպիադաների հանձնումից հետո, ինչպես ստուգիչ, այնպես էլ փորձնական խմբի աշակերտների խմբերում դիտվել է ԱՃ-ի և ՄԴՃ-ի մեծությունների ելակետային մակարդակին վերադառնալու միտում, ինչն առավել արտահայտված է եղել փորձնական խմբի հետազոտվողների մոտ:

ԶՃ-ի և նրա բաղադրիչների բարձրացումը գլխավորապես կապված է սրտամկանի աշխատանքի ուժեղացման և հոգեհուզական լարվածությամբ պայմանավորված կարգավորող մեխանիզմների սիմպաթիկ ակտիվացման հետ: Դա վկայում է սթրեսային իրավիճակում օրգանիզմի փոխհատուցողական մեխանիզմների ակտիվ մոբիլիզացման մասին: Սթրեսային իրավիճակում ԶՃ-ի բարձրացման պատճառներից մեկն էլ կարելի է համարել արյան դուրս մղման և ծայրամասային անոթային դիմադրության փոփոխությունների միջև եղած անհամապատասխանությունը: Գրական տվյալների համաձայն սթրեսային իրավիճակներում զարկերակային հիպերթենզիայի ձևավորման ընթացքում մեծ դեր են խաղում ցանցանման գոյացության ադրենէրգիկական մեխանիզմները, լիմբիա-ցանցանման համակարգը, ինչպես նաև նշահամալիրի և ենթատեսաթմբի հուզածին զոտիները [7]:

Յուրաքանչյուր սթրեսային իրավիճակ, այդ թվում նաև սթրեսն, ուղեկցվում է ՍԿՀ-ի բարձրացմամբ, որն, ինչպես հեմոդինամիկայի

մնացած ցուցանիշները, ավելի արտահայտված է եղել ստուգիչ խմբի աշակերտների մոտ՝ կազմելով 32.13%, այն դեպքում, երբ երաժշտություն ունկնդրած խմբի հետազոտվողների մոտ ՍԿՀ-ի աճը կազմել է ընդամենը 18,34%: Օլիմպիադաների հանձնման շրջանից հետո դիտվել է ՍԿՀ-ի մի փոքր նվազում, սակայն սրտի քրոնոտրոպ ֆունկցիան երկու խմբերում էլ պահպանել է իր բարձր մակարդակը նորմայի համեմատությամբ:

Այլ դինամիկա է դիտվել հետազոտվողների ՍԾ-ի մակարդակներում: Ի տարբերություն նախա- և օլիմպիադաների հանձնման ընթացքից հետո գրանցված հեմոդինամիկայի մնացած ցուցանիշների դիտվող փոփոխությունների, արյան ՍԾ-ը սթրեսի պայմաններում նորմայի համեմատությամբ, նվազել է: Օլիմպիադաների հանձնման շրջանից հետո ՍԾ-ի արժեքները մնացել են նորմայից ցածր մակարդակի վրա: Վերջինս, ըստ երևույթին, բացատրվում է սրտամկանի ոչ բավարար մարզվածությամբ և երկարատև թերշարժունությամբ, ինչը բնորոշ է ժամանակակից սովորողներին՝ հատկապես քննաշրջանի ընթացքում:

Լարվածության պայմաններում դիտվել է նաև ԱՐԾ-ի մակարդակի աճ, որն ուղղված է օրգանիզմին անհրաժեշտ քանակությամբ թթվածնի և սննդանյութերի ապահովմանը: Ստուգիչ խմբի հետազոտվողների մոտ ԱՐԾ-ն օլիմպիադաների շրջանում նորմայի համեմատ աճել է 17,53%-ով, իսկ երաժշտություն լսած աշակերտների խմբում՝ 7,87%-ով: Լարվածության շրջանից հետո, երկու խմբերում էլ, դիտվում է ԱՐԾ-ի մի փոքր նվազում, որը, սակայն, մնում է նորմայից բարձր մակարդակի վրա: ԱՐԾ-ի մեծությունը պայմանավորված է սրտի ինոև քրոնոտրոպ ֆունկցիաներով, այսինքն՝ ՍԾ-ով և ՍԿՀ-ով: Մեր հետազոտություններում աշակերտների մոտ ԱՐԾ-ի դիտված աճը պայմանավորված է միայն ՍԿՀ-ի մեծացմամբ, քանի որ ՍԾ-ը նախալարվածության պայմաններում նվազում է: ԱՐԾ-ի նման բարձրացումը խոսում է սրտանոթային համակարգի լարվածության և գերլարվածության մասին:

Այսպիսով, մեր կողմից ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ 11-րդ դասարանում սովորող սաները առարկայական օլիմպիադադաների քննաշրջանի ընթացքում բնութագրվում են սրրտանոթային համակարգի լարվածությամբ և գերլավածությամբ: Հետազոտությունների արդյունքում կարելի է եզրակացնել, որ օլիմպիադաների հանձնման շրջանը հանդիսանում է սթրեսածին գործոն, որը հանգեցնում է օրգանիզմի գործառական վիճակի լարվածության: Վերջինս արտահայտվում է աշակերտների ՍԿՀ-ի, ԼՑ-ի, ԱՄ-ի, ԶՃ-ի և ուսումնասիրված այլ ցուցանիշների արտահայտված փոփոխու-

թյուններով: Հարկ է նշել, որ եթե փորձնական խմբում ուսումնասիրված ցուցանիշների նշված դինամիկան օլիմպիադաների հանձնման շրջանում հանդիսանում է կիրառված երաժշտության՝ ՎՆՀ-ի պարասիմպաթիկ օղակն ակտիվացնող, կենտրոնական ենթակեղևային կենտրոնների գործունեությունը կարգավորող ազդեցությունների հետևանք, ապա ստուգիչ խմբում սթրեսի հաղթահարումը հետազոտվողներին տրվում է ֆիզիոլոգիական բարձր «գնով»: Նրանց օրգանիզմն ակտիվացնում է սեփական հակասթրեսային մեխանիզմները, ինչն արտացոլվում է պահուստային հնարավորությունների ակտիվ օգտագործմամբ, որը հետագայում չի կարող չանդրադառնալ աշակերտների առողջության վրա:

Դասական երաժշտության ազդեցությունը ներառում է երաժըշտական զգայահոսքի ընկալման, ճանաչման և հույզերի ձևավորման գլխուղեղային մեխանիզմները: Երաժշտության ընկալումը պահանջում է երաժշտական ազդակների ապակոդավորում լսողական կեղևի Հեշլի գալարում և վերին քունքային գալարի կապակցական կեղևում: Լսողական կեղևը կապված է ենթատեսաթմբի, տեսաթմբի, միջային ծնկաձև կորիզի հետ, որոնք էլ իրենց հերթին կապակցական ուղիներ են ստեղծում կապակցական կեղևի, լիմբիական համակարգի և կեղևի բազմազգայական այլ շրջանների հետ, ինչով էլ ապահովվում է երաժշտության դրական ազդեցությունն օրգանիզմի գործառական համակարգերի՝ այդ թվում նաև սրտանոթային համակարգի վրա [8]:

Поступила 20.07.16

Изменения показателей сердечно-сосудистой системы школьников и их коррекция при проведении предметных олимпиад

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

Целью данного исследования являлось изучение психологических и кардиогемодинамических показателей организма гимназистов при проведении предметных олимпиад в условиях стрессовой ситуации и возможность их коррекции с помощью музыкотерапии. Активность регуляторных механизмов ритма сердца оценивалась путем регистрации и анализа ЭКГ методом вариационной пульсометрии.

Результаты исследований показали, что изучаемые показатели в стрессовой ситуации подвергаются значительным изменениям в контрольной группе гимназистов, что приводит к физиологической напряженности организма. При этом в опытной группе, где применялась музы-

котерапия, наблюдается активация парасимпатического звена ВНС и подкорковых зон ЦНС, что приводит к снижению физиологической напряженности и преодолению стрессовой ситуации.

Changes in the cardiovascular system indices of pupils and their correction during subject olympiads

N.N. Ksadjikyan, S.M. Minasyan, E.S. Gevorgyan

The aim of this study was to investigate the psychological and cardiohemodynamic indices of pupils in the gymnasium during the subject olympiads in conditions of a stressful situation, and the possibility of using music therapy for their correction. The activity of the regulatory mechanisms of heart rate was assessed by recording and analyzing the ECG by variation pulsometry method. The results showed that the studied parameters in a stressful situation undergo significant changes in the control group of high school students, which leads to physiological tensions. In the experimental group, where we used music therapy, there was observed an activation of parasympathetic VNS and subcortical regions of the CNS, leading to a reduction of tension to help to overcome the physiological stress.

Գրականություն

1. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клицкин С.З.* Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
2. *Кушнерова Н.Ф., Агапов Я.В.,Селезнев Э.Р., Алексейко Л.Н.* Методы реабилитации психо- и физиологического статуса учащихся Вузов средствами, получаемыми из растений дальневосточного региона России. Валеология, 2002, 4, с. 74-78.
3. *Мусалимова Р.С.* Влияние предметных олимпиад на функциональное состояние организма старшеклассников. Гигиена и санитария, 2012, 2, с. 61-63.
4. *Пивоварова Е.А.Городничев Р.М.* Влияние единого государственного экзамена на функциональное состояние организма старшеклассников. Физиология человека, 2007, т. 33, 4, с. 132-134.
5. *Степанова М.И., Чайкин С.В.* Гигиеническое обоснование новой структуры учебного года в школе. Гигиена и санитария, 2004, 3, с. 51-54.
6. *Федоров Б.М.* Головной мозг и сердце. К проблеме волнового поля человека. Физиология человека, 2001, т. 27, 4, с. 42-49.
7. *Шим Н.Н., Токарев С.А., Буганов А.А.* Учебный процесс и здоровье детей на Крайнем Севере. Гигиена и санитария, 2008, 1, с. 63-65.
8. *Шушарджан С.В.* Руководство по музыкотерапии. М., 2005, с. 357-430.

УДК 614.316.624.2, 316.624.3

Преступность несовершеннолетних как социально-гигиеническая проблема

К.К. Варданян

ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра гигиены и экологии
0025, Ереван, ул.Корюна, 2

Ключевые слова: пенитенциарная медицина, здоровье несовершеннолетних, лица, приговоренные к лишению свободы, тюремный режим, психическое здоровье подростков

Последние десятилетия характеризуются негативными процессами в состоянии как физического, так и психического здоровья населения, что обусловлено социально-экономической нестабильностью, снижением качества жизни, разрушением установившихся жизненных стереотипов, экологическими и другими факторами. Вышеперечисленное во многом объясняет неуклонный рост преступности и увеличение численности лиц, отбывающих наказание в пенитенциарных учреждениях.

Во всем мире в местах лишения свободы содержатся более 9,25 млн человек. По данным Международной тюремной реформы, за период 2004-2015 гг. население тюрем возросло на 10% [42, 46].

Республика Армения, как и все страны бывшего Советского Союза, во второй половине 80-х годов XX столетия вступила в процесс коренных общественно-социальных изменений, который для довольно внушительного числа граждан оказался непривычным и во многих случаях неожидаемым. Очевидным результатом обострившихся в связи с этим противоречий, приведших к распространению среди неустойчивых граждан ориентации на уголовно-наказуемые, криминально-насильственные способы разрешения проблем, стал непредсказуемый рост преступности [3].

Серьезной проблемой для общества являются подростковая делинквентность и применение насилия. За последние десять лет в Армении наблюдается непрерывный рост преступности несовершеннолетних, хотя общая численность подросткового населения неуклонно сокращается. Удельный вес насильственной преступности в общей структуре преступности несовершеннолетних, по данным литературы, в последние годы составляет 23–27% [4, с.39].

Подростковый возраст является важнейшим в развитии человека. В этом возрасте физическое и духовное развитие несовершеннолетнего еще

не завершено. Это отражается на характере его действий и поступков. В подростковом возрасте интенсивно происходит социальное развитие: формируются мировоззрение, нравственные убеждения, принципы и идеалы, система оценочных суждений. Неблагополучное окружение несовершеннолетнего способствует прививанию искаженных ценностей, формированию низкой самооценки личности, облегчает процесс вовлечения несовершеннолетнего в антиобщественные действия [1]. Стремительные биологические и психосоциальные изменения, которые происходят в течение второго десятилетия, отражаются на всех аспектах жизни подростков. Эти изменения превращают подростковый возраст в такой период жизненного цикла, который уникален сам по себе, и важный период создания основ прочного здоровья во взрослом состоянии [9]. Учитывая кризис подросткового возраста, более обостренное восприятие окружающей среды, процессы социализации и адаптации приобретают большее значение в формировании личности подростка. Неблагоприятные клинические, микросоциальные (дисгармоничные типы воспитания, дисфункциональные семьи, воспитание вне семьи, педагогическая запущенность), наследственные и личностные (наследственная отягощенность, акцентуированный и препсихопатический склад личности в преморбиде) факторы, наслаиваясь друг на друга, способствуют формированию криминального поведения подросткового контингента [34]. По данным российских исследователей, характерными чертами совершенных подростками преступлений становятся насилие и жестокость. Преступность в подростковой среде характеризуется, с одной стороны, повышенной жестокостью, агрессивностью, с другой – усиливающейся виктимностью. Подростки продолжают составлять наиболее криминально активную часть населения. Наблюдается тенденция омоложения преступности несовершеннолетних, повышения криминальной активности детей младших возрастов, значительно растет преступность несовершеннолетних женского пола [27, 28].

Анализируя литературные данные о возрастных особенностях несовершеннолетних преступников, можно отметить, что определяющими для совершения противоправных поступков являются такие черты, как склонность к подражанию, подверженность посторонним влияниям, противоречивость взглядов и неустойчивость поведения, повышенная эмоциональная возбудимость [32].

Определяющим фактором риска отклоняющегося поведения этой категории являются акцентуации характера. Тип акцентуаций в значительной мере определяет характер и особенности отклоняющегося поведения. Именно в подростковом возрасте различные акцентуации характера выступают наиболее ярко, так как черты характера еще не сглажены, не скомпенсированы жизненным опытом [14].

Учитывая кризис подросткового возраста, более обостренное восприятие окружающей среды, процессы социализации и адаптации

приобретают большее значение в формировании личности подростка. Исследование, проведенное Э.В. Леус среди 65 мальчиков-подростков в возрасте от 11-16 лет, показало, что чем выше уровень развития подростка, тем ниже уровень тревожности, тем меньше проявляются у него отклонения от общепринятых норм поведения, тем выше его работоспособность и устойчивость к негативным воздействиям социума [21].

В большей степени, чем другим возрастным группам осужденных, несовершеннолетним свойственна коллективность совершения преступлений и распространение криминальной субкультуры, объяснение чему можно найти в их социально-психологической характеристике [11]. Результаты исследований свидетельствуют, что девиантные несовершеннолетние объединяются в группы, в которых выделяется сильный лидер – старший подросток с отрицательными чертами характера. Эксперты отмечают, что у них не сформированы навыки общения, они жестоки и грубы по отношению к сверстникам, происходит подавление и унижение более слабых. Наблюдается конфликтность и неустойчивость взаимоотношений и симпатий [31].

По данным Е.В. Кунц (2010), в настоящем имеется устойчивая тенденция к постоянному росту потребления молодыми людьми алкогольных напитков, наркотиков, токсических веществ, в то же время снижается возраст приобщающейся к ним молодежи. Если сравнивать уровень распространенности наркомании среди подростков с уровнем алкоголизации, то число наркоманов в 6 раз превышает число зависимых от алкоголя. В течение 2007–2008 гг. в России в 3 раза увеличилось число наркоманов среди несовершеннолетних преступников, в том числе среди подростков женского пола в – 2,2 раза. Одну третью часть поставленных на учет у нарколога несовершеннолетних составляют девушки, которых достаточно сложно лечить от алкоголизма. Наркоторговцы продолжают делать ставку на молодежь, привлекая ее к реализации и употреблению наркотических средств, число уголовных дел, возбужденных по фактам незаконного оборота наркотиков, превысило количество грабежей, хулиганств и убийств [18,19].

Наркомания среди молодежи, осознаваемая сегодня как "проблема номер один", является лишь следствием, отражением глубоких внутренних противоречий как психического, так и социального плана [7].

На криминализацию несовершеннолетних женского пола решающее влияние оказывают в первую очередь негативные факторы социальной микросреды (прежде всего семья, школьный коллектив, неформальные группы). Причем в силу половых особенностей социальная микросреда имеет большую значимость в воспитании девушки, чем юноши. Каждое умышленное преступление несовершеннолетних женского пола есть закономерное следствие социальных, психологических, нравственных

дефектов процесса формирования личности, воспитания (главным образом семейного), это – общий знаменатель психики человека [16, 29].

Согласно литературным данным, большинство делинквентов – выходцы из довольно бедных, часто неполных семей. В социологии выделяют два основных вида семьи – супружеская и родительская. Значимость первой заключается в рекреационном воздействии на членов семьи, функция второй – социализация личности [8]. В стабильных и дружных семьях степень защищенности от столкновений с окружающим миром выше. Деструктивные семьи оказывают меньшее сопротивление негативным тенденциям в обществе. Многие в детстве сталкивались с семейным насилием и страдали от жестокого обращения. Есть среди них и жертвы родительской гиперопеки, которые в возрасте 13-14 лет "восстали" против своих родителей. У многих подростков снижена самооценка, а высокий уровень тревожности компенсируется агрессивностью. Слабое чувство семьи повышает риск деструктивного поведения несовершеннолетнего, особенно если с учителями в школе контакты также не налажены [2, 15, 37-39, 45]. Особое внимание необходимо обратить на те обстоятельства, которые влияют на формирование агрессивно-насильственной направленности личности в детстве. Отчуждение от матери и отца, отсутствие ласки и эмоциональной теплоты приводят к психологическому отчуждению ребенка, следствием чего становится дезадаптация, прогрессирование которой выражается в постоянной неуверенности и тревожности. Ненужный родителям ребенок, которого не любили и не оберегали родители, вряд ли будет признавать духовные ценности общества и заботиться о других [5].

Лишение свободы – особый тип экстремальной ситуации, которая влияет на психику человека и зависит от типичных психических состояний, которые переживаются им в условиях изоляции от общества. Следует учитывать тот факт, что отбывание наказания осужденными является одним из факторов, который оказывает влияние на их последующую жизнь [35]. Изоляция подростка от общества и помещение его в замкнутую социальную среду, с ограничениями в удовлетворении потребностей посредством тотальной регламентации поведения, принудительным включением в однополые социальные группы, являются причиной высоких показателей психических заболеваний и отклонений поведения у несовершеннолетних в условиях исправительных учреждений.

Находясь в местах лишения свободы, содержащиеся под стражей и заключенные теряют свободу передвижения, однако они по-прежнему пользуются своими правами человека и от качества работы пенитенциаристов во многом зависит, каким вернется подросток из учреждений исполнения наказания. Александр Петерсон, бывший в 30-х годах прошлого столетия уполномоченным по тюрьмам Великобритании, подчёркивал: заключенных отправляют в тюрьму в качестве наказания, а не для

наказания [40]. Ещё постулат римского права гласит: никто не должен наказываться дважды за одно преступление [20].

О роли санитарно-гигиенических условий мест лишения свободы говорится в работе российских исследователей, согласно которым, создание надлежащих гигиенических условий в основных сферах жизнедеятельности несовершеннолетних осужденных в воспитательных центрах – быт, обучение, труд, организация питания – способствует развитию личности, позитивному поведению в ИУ, мотивации к здоровому образу жизни, а следовательно, сохранению физического и психического здоровья после освобождения [13]. Согласно данным, полученным И.В.Евстафьевой, при изучении причинно-следственных связей между жилищными условиями и заболеваемостью спецконтингента выявлено, что недостаточная жилая площадь, малый воздушный куб, неблагоприятные параметры микроклимата, являются основными для болезней органов дыхания. Заболевания кожи и подкожной клетчатки обусловлены недостаточной жилой площадью, низким процентом обеспеченности постельным бельем и вещевым имуществом, а также неблагополучными условиями труда [14]. По данным Н.В. Давыдовой, при оценке факторов риска заболеваемости среди несовершеннолетних осужденных женского пола сами воспитанники колонии недостатки жилищных условий ставят на первое место [12].

Одним из основных факторов, определяющих здоровье человека, является питание. Пищевые рационы, недостаточные или избыточные по количественному или качественному составу пищевых веществ, а также других компонентов, обусловливают развитие специфических «болезней неправильного питания», а также снижение устойчивости организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [17, 36]. Особенно актуальны вопросы адекватности питания для изолированного контингента, к которому относятся лица, лишенные свободы. Питание заключенного – это вопросы его здоровья, работоспособности, физического и психологического состояния. А для растущего организма подростка важность питания недооценивать крайне опасно, в плане адекватного обеспечения процессов его роста и развития.

Правильное питание должно рассматриваться как одно из основных прав заключенных. Неправильным рационом питания даже самого здорового и нацеленного на исправление и будущую честную жизнь осужденного можно превратить в озлобленного и испытывающего изматывающие боли инвалида [6].

Особую актуальность приобретают вопросы адекватности пищевых рационов на содержание основных питательных веществ, обеспеченности макро-, микронутриентами и определение энергетической ценности рационов питания заключенных и осужденных, вне зависимости от пола и возраста. Исследование российских гигиенистов, проведенное в различных учреждениях исполнения наказания по Оренбургской области РФ,

выявило несбалансированность рациона, связанного с его однообразием. Как следует из данных исследования, величины концентрации микроэлементов характеризовались значительным превышением адекватного уровня потребления: марганца в 5,4 раза, меди – 3, железа и фосфора – 2,5, хрома – 2,2, натрия – 4,8, кремния в 15 раз. В то же время содержание йода оказалось ниже адекватного уровня в 3 раза, селена в 3,5 раза, а кальция в 2,5 раза.

Энергетическая ценность рационов составила 3282 ккал, что в 1,5 раза превышает физиологические потребности, учитывая низкую двигательную активность исследуемой группы лиц [24]. Анализ фактического питания осужденных к лишению свободы в Республике Татарстан в сезонной динамике (по 10 дней каждого сезона), за период 2009-2012 годы, показал, что оно не соответствует нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах. Рационы питания не сбалансированы по основным пищевым веществам (отмечается дисбаланс между содержанием жиров и углеводов), по содержанию важнейших макроэлементов (кальция, магний, фосфор). Отмечается неблагоприятное соотношение кальция и фосфора в рационах, что может привести к усилению дефицита кальция в организме. Неблагоприятные сдвиги в фосфорно-кальциевом обмене могут явиться причиной возникновения болезней почек, кровеносных сосудов и др. В рационах питания отмечается избыток магния, а также значительный дефицит витамина А и недостаток витамина B_2 [33].

Исследование особенностей элементного статуса лиц, находящихся в экстремальных условиях жизнедеятельности, которым по сути является лишение свободы, выявило тесную взаимосвязь с некоторыми психофизиологическими показателями. У лиц, находящихся в экстремальных условиях жизнедеятельности, установлены нарушения обмена ряда эссенциальных химических элементов (Na, Ca, Fe, I, Cr, и др.) и накопление токсикантов (A1, Be, Pb, Cd). Нарушение обмена эссенциальных макро- и микроэлементов и накопление токсичных элементов отрицательно влияют на показатели интеллекта [25].

Анализ литературных источников показал, что в учреждениях, исполняющих наказания, происходит вынужденное снижение норм довольствия, замена продуктов питания на более дешевые в ущерб качеству питания. Вместе с тем, наряду с положительными примерами обеспечения питания лиц, осужденных к лишению свободы, проверками и ревизиями в некоторых учреждениях УИС выявляются серьезные факты нарушений нормативных актов [22, 26].

Тюремные системы в государствах-членах Европейского региона ВОЗ отличаются по принципам обеспечения питания заключенных. В большинстве стран, пенитенциарная система обеспечивает питание централизованно, и заключенные не должны готовить сами. В этом отношении продовольственное снабжение в Дании уникально тем, что заключенные

несут ответственность за приобретение и приготовление собственной пищи. Совместное приготовление пищи стимулирует социальное общение заключенных. Кроме того, заключенные и тюремный персонал принимают пищу вместе, что стимулирует полезные взаимодействия между ними [10]. Пилотные образовательные программы по оптимизации питания, проведенные в пенитенциарных учреждениях США, показали, что те заключенные, которые питались по новым схемам, в 4 раза чаще сообщали об улучшении общего состояния здоровья [41].

Согласно Закону Республики Армения о содержании задержанных и арестованных лиц, задержанное или арестованное лицо обеспечивается бесплатным питанием, достаточным для поддержания здоровья и сил, минимальные нормы которого устанавливаются Правительством РА. Снижение установленных минимальных норм питания по качеству и питательности, в том числе в качестве наказания, запрещаются. Однако представленные нормативы не учитывают половых, возрастных особенностей, энергозатрат данной категории лиц. Вышеотмеченное, являясь серьезным фактором риска, впоследствии приведет к развитию осложнений и ухудшению состояния здоровья.

Осужденным, отбывающим наказание в тюрьмах, положены прогулки (не менее одного часа в день – на строгом режиме, не менее полутора часов в день – на общем режиме). Ограничение двигательной активности – серьезная проблема для несформированного организма подростка. Доказан факт непосредственной связи между физической активностью заключенных и качеством их жизни. Чем выше активность, тем лучше качество жизни [43].

Личностно-адаптационный потенциал осужденных, получающих высшее профессиональное образование, отличается от потенциала преступников, не включенных в образовательный процесс. В процессе получения высшего профессионального образования у осужденных возрастает эффективность адаптационных процессов. Происходит динамика показателей таких компонентов, как поведенческая регуляция, коммуникативный потенциал и моральная нормативность. Они характеризуются положительной направленностью поведения и благоприятной тенденцией к ресоциализации [30]. Труд в местах лишения свободы может иметь воспитательное воздействие только при его правильной организации. Воспитательная роль труда состоит в том, что он предохраняет человека от деградации: организует психику, интегрирует жизнедеятельность определенной целью, создает условия для полноценного межличностного общения [23].

Для адекватного планирования эффективных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на охрану здоровья лиц, отбывающих наказание, следует располагать информацией о состоянии здоровья и

факторах, влияющих на развитие и распространение заболеваний в условиях пенитенциарных учреждений РА.

Анализ литературных источников показал, что весьма малочисленны исследования, посвященные проблемам пенитенциарной медицины в Армении, в целом, и состоянию здоровья несовершеннолетних, находящихся в условиях изоляции от общества, в частности.

В свете вышеизложенного очевидна необходимость проведения специальных исследований в этом направлении.

Поступила 05.10.16

Անչափահասների հանցավորությունը որպես սոցիալ-հիգիենիկ հիմնախնդիր

Ք.Կ.Վարդանյան

Վերջին տաս տարիների ընթացքում Հայաստանում անչափահասների հանցավորության անդադար աճ է դիտվում, թեև դեռահաս բնակչության թվաքանակը անշեղորեն նվազում է: Բռնի հանցավորության մասնաբաժինը հանցավորության ընդհանուր կառուցվածքում վերջին տարիներին՝ ըստ գրականության տվյալների, կազմում է 23-27%: Հաշվի առնելով դեռահաս տարիքի ճգնաժամը, շրջակա միջավայրի առավել սրացած ընկալումը՝ սոցիալիզացիայի և ադապտացիայի գործընթացները կարևոր նշանակություն են ձեռք բերում դեռահասի անձի ձևավորման համար: Անբարենպաստ կլինիկական, միկրոսոցիալական (դաստիարակության դիսհարմոնիկ տիպ, դիսֆունկցիոնալ ընտանիք, արտաընտանեկան դաստիարակություն, մանկավարժական բարձիթողիություն), ժառանգական և անձնային (ժառանգական ծանրաբեռնվածություն, շեշտադրված և նախափսիխոպաթիկ անձի կերտվածք նախահիվանդությունում) գործոնները՝ շերտավորվելով միմյանց վրա, նպաստում են դեռահաս համակազմի քրեական վարքագծի ձևավորմանը:

Ազատազրկված անձանց առողջության պահպանմանն ուղղված արդյունավետ բուժկանխարգելիչ համապատասխան միջոցառումների մշակման համար անհրաժեշտ է տիրապետել ՀՀ պատժիչ հիմնարկների պայմաններում առողջության վիճակի և հիվանդությունների զարգացման ու տարածման վրա ազդող գործոնների վերաբերյալ տեղեկատվությանը:

Juvenile criminality as a social and hygienic problem

K.K.Vardanyan

Over the past decade a continuous growth of juvenile crime has been observed in Armenia, although the total number of the teenage population has been steadily declining. The proportion of violent crime in the overall structure of juvenile criminality in the literature has been 23-27% in recent years.

Taking into consideration the crisis of adolescence, a heightened perception of the environment, socialization and adaptation processes are becoming more important in the formation of the teenager's personality. Unfavorable clinical, microsocial (disharmonious types of parenting, dysfunctional family, upbringing outside the family, educational ignorance), hereditary and personal (family history, accentuated and prepsychopathic type of personality) factors accumulating altogether contribute to the formation of criminal behavior of teenage contingent.

For the adequate planning of effective treatment and preventive measures, aimed at protecting the health of people serving sentences, we should have information about the state of their health and the factors influencing the development and spread of diseases in Armenian prisons.

Литература

1. *Ажиев В.В.* Особенности личности несовершеннолетних правонарушителей. Теория и практика общественного развиия. Краснодар, 2012, 5, с. 288-291.
2. *Антонов А.И., Лебедь О.Л.* Несовершеннолетние преступники: кто они? (на основе анализа сочинений воспитанников исправительных учреждений). Социологические исследования. М., 2003, 4, с. 91-95.
3. *Аракелян В.С.* Убийства в сфере семейно-бытовых отношений и их предупреждение. По материалам Республики Армения. Дис... канд. юрид. наук. Ереван, 1999.
4. *Аракелян С.В.* Тенденции насильственной преступности в Армении. Բանբեր Երևանի համալսարանի: Իրավագիտություն. Ереван, 2010, 132(3), с. 35-41. /http://ysu.am/science/hy/1355144601
5. *Аракелян С.В.* Общесоциальные причины насильственной преступности в Армении. Общество и право. Краснодар, 2014, 1(47), с.117-121.
6. *Бабушкин А.В.* Материально-бытовое обеспечение заключенных под стражу и осужденных. Российский тюремный журнал. М., 2010, 3. http://zagr.org/601.html.
7. *Быков С.А.* Наркомания среди молодежи как показатель дезадаптированности. Социологические исследования. М., 2000, 4, с. 48-52.
8. *Васильев А.М.* Преступность и личность преступника в условиях глобализации и универсализации права. Криминологический журнал Байкальского государственного университета экономики и права. Иркутск, 2015, т. 9, 4, с.629-639.
9. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье подростков мира: второй шанс во втором десятилетии. 2014 /http://apps.who.int/adolescent/seconddecade/files/WHO_FWC_MCA_14.05_rus.pdf

10. Всемирная организация здравоохранения. Туберкулез в тюрьмах. Европейское региональное бюро. Информационный бюллетень N°104, Март, 2015 г. http://www.euro.who.int
11. *Горина Е.Е., Капустин К.В., Ершов С.В.* Особенности процесса исправления несовершеннолетних осужденных. Гуманитарные научные исследования, 2015, 4 [Электронный ресурс]. URL: http://human.snauka.ru/2015/04/10628
12. *Давыдова Н.В*. Гигиеническая оценка состояния здоровья и условий содержания несовершеннолетних осужденных женского пола в воспитательных колониях Федеральной службы исполнения наказания. Дис. … канд. мед. наук. М., 2009.
13. *Давыдова Н. В., Данилин Е. М*. Особенности состояния здоровья несовершеннолетних осужденных, содержащихся в ВК уголовно-исполнительной системы России. Уголовно-исполнительная система: право, экономика, управление. М., 2013, 3, с. 14-18.
14. *Евстафьева И.В*. Медико-социальная и гигиеническая характеристика несовершеннолетних осужденных, содержащихся в воспитательных колониях Минюста России. Дис…канд. мед. наук. М., 2004.
15. *Иванов В.В*. Заболеваемость подростков, находящихся в колониях для несовершеннолетних преступников, и пути совершенствования медицинского их обеспечения. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Оренбург, 1996.
16. *Козлов С.П*. Проблемы предупреждения преступлений несовершеннолетних женского пола. Дис… канд. юрид. наук. М., 2010.
17. *Королев А.А*. Гигиена питания. М., 2006.
18. *Кунц Е.В.* Криминологические и социально-психологические особенности несовершеннолетних лиц женского пола, совершивших преступления. Вестник Челябинского государственного университета. Челябинск, 2008, 31, с. 124-128.
19. *Кунц Е.В.* Девиантное поведение женщин и молодежи как предмет социологического и криминологического анализа (по материалам Уральского федерального округа). Вестник Челябинского государственного университета. Челябинск, 2010, 9(190), с. 74-76.
20. *Лемешко В.М*. Программа и методические рекомендации по изучению курса Римское право. М., 2003.
21. *Леус Э.В., Соловьев А.Г., Сидоров П.И.* Несовершеннолетние в исправительном учреждении (Социально-психологическая характеристика). Психопедагогика в правоохранительных органах. Омск, 2009, 1 (36), с. 40-45.
22. *Мазуров И.А.* Актуальные проблемы в деятельности изоляторов временного содержания подозреваемых и обвиняемых. Концепт, 2014. Спецвыпуск № 15.: http://e-koncept.ru/2014/14696.
23. *Мухтарова Ю.Ш*. Организация трудовой деятельности осужденных – основа воспитательной работы. Уголовно-исполнительное право, Рязань, 2013, 2, с. 42-44. http://www.apu-fsin.ru/service/rio/mg_2/2072-2427-2013-2.pdf
24. *Нотов О.С., Бурцева Т.И.* Гигиеническая оценка питания лиц, осужденных к лишению свободы. Вестник Оренбургского государственного университета. Оренбург, 2006, 12, с. 182-185.
25. *Нотов О.С., Сапух Е.В*. К вопросу об изучении взаимосвязи элементного статуса и уровня интеллектуального развития. Вестник Оренбургского государственного университета. Оренбург, 2006,12, с. 186-190.
26. *Пертли Л.Ф.* Правовое регулирование материально-бытового обеспечения осужденных в учреждениях УИС России. Дис...канд. юрид. наук. М., 2006.
27. *Пивоварова Т.В*. Критериальный аппарат оценивания сформированности нравственных и волевых качеств у несовершеннолетних осужденных. Прикладная юридическая психология. Рязань, 2015, 1, с. 126-131.
28. *Потолова Е.А*. Девиантное поведение несовершеннолетних: основные направления профилактики. Автореф. дис…. канд. социол. наук. Барнаул, 2007.
29. *Пулатова А.* Криминологические аспекты предупреждения преступности несовершеннолетних женского пола. Вестник ТГУПБП. Ташкент, 2010, 4(44), с. 28-34.

30. *Салахова В.Б.* Личностно-адаптационный потенциал как фактор, определяющий формирование эффективных стратегий поведения осужденных, получающих высшее профессиональное образование. Известия Саратовского университета. Акмеология образования. Психология развития. Саратов, 2013, т. 2. вып. 1(15), с. 34-40.
31. *Таланов С. Л., Грибова Е. Н., Данилова О. В.* Девиантное поведение среди воспитанников и бывших воспитанников детских домов: опыт социологического анализа.Вопросы ювенальной юстиции. М., 2011, 5 (37), с. 7-10.
32. *Терентьева В.А., Масалитина И.В*. Возрастные особенности личности несовершеннолетних как основание освобождения от уголовной ответственности. Вестник Кемеровского государственного университета. Кемерово, 2015, 4(64), т. 2, с. 249-252.
33. *Тимерзянов М.И., Галиуллин А.Н., Тафеева Е.А*. Гигиеническая оценка питания осужденных к лишению свободы (по материалам Республики Татарстан). Современные проблемы науки и образования, 2015, 2. /http://www.science-education.ru/
34. *Трошкина Е.Н.* Психическое здоровье подростков, совершивших противоправные действия (по данным амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы). Дис.… канд. мед. наук. Томск, 2008.
35. *Тумаров К.С.* Ресоциализация осужденных в пенитенциарном учреждении в условиях современной России. Автореф. дис. … канд. социол. наук. Ставрополь, 2012.
36. *Туттельян В.А, Разумов А.Н., Вялков А.И., Михайлов В.И. с соавт.* Научные основы здорового питания. М., 2010.
37. *Тяжельников Ю.А*. Социально-гигиенические аспекты здоровья и оптимизация медико-социальной помощи подросткам, находящимся в местах лишения свободы Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Красноярск, 2005.
38. *Чибисова И.А.* Психогенные расстройства у подростков в судебно-следственной ситуации и ассоциированные с пенитенциарным стрессом. Дис…канд. мед. наук. М., 2006.
39. *Brooks F.M., Magnusson J., Spencer N., Morgan A*. Adolescent multiple risk behaviour: An asset approach to the role of family, school and community. Journal of Public Health, March 2012, 34, Suppl. 1, p.48-56.
40. *Cross R.* The Hamlin Lectures twenty-third series. Punishment, prison and the public. London, 1971.
41. *Curd P., Ohlmann K., Bush H.* Effectiveness of a voluntary nutrition education workshop in a state prison. Journal of Correctional Health Care, 2013, Apr, 19(2), p. 144-150.
42. International, United Kingdom State of Crime and Criminal Justice Worldwide, Report of the UN Secretary-General, 19 January 2015, /http://www.penalreform.org.
43. *Mannocci A., Masala D., Mipatrini D., Rizzo J., Meggiolaro S., Dithiene D*., La Torre G. The relationship between physical activity and quality of life in prisoners: a pilot study. Journal Preventive Medicine and Hygiene, 2015, Dec, 56 (4), p.172-175.
44. Prisons-global-trends-report-LR.pdf/https://www.penalreform.org/wp-content/uploads/2015/04/PRI
45. *Tsiskarishvili L.* Convicted Juveniles in Georgia. Problems and Prospects. Mental Health Reform, 2009, 2, p. 22-25.
46. World Prison Brief. Entire world - prison population rates per 100,000 of the national population. Highest to Lowest Prison Population Total. November 2014. http://www.prisonstudies.org/2014.

УДК 10.1159/000322822

Метаболический синдром и хроническая болезнь почек с точки зрения микроальбуминурии

А. М. Минасян, К. В. Маркосян, Н. А. Гарегинян, Н. Э. Авдалбекян, И. С. Казинян

ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии №3
0025, ул. Корюна, 25

Метаболический синдром (МС) включает совокупность различных метаболических нарушений, которые ассоциируются с кардиоваскулярными заболеваниями, инсультом и различными причинами смерти в общей популяции [1, 2]. Компонентами МС являются ожирение, дислипидемия (высокое значение триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности), повышенное артериальное давление (АД), нарушение толерантности к глюкозе [9].

Ряд исследователей отметили ассоциацию между МС и МА (микроальбуминурия) или протеинурией и ХБП [4-6]. С другой стороны, сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) являются лидирующей причиной развития как хронической болезни почек (ХБП), так и терминальной стадии болезни почек (ТСБП). Поскольку нарушение толерантности к глюкозе и повышение АД включены в определение МС, исследование взаимосвязи между компонентами МС и развитием ХБП является важным.

Более того, для обозначения существующей взаимосвязи между ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности сердечной недостаточностью, был предложен термин кардиоренальный синдром (КРС), который в сочетании с МС определяется как кардиоренальный метаболический синдром (КРМС) [7, 8]. Увеличение количества компонентов этого синдрома приводит к возможности развития МА и протеинурии [4].

Исходя из вышесказанного, мы изучили взаимосвязь между МА, индексом массы тела (ИМТ), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и показателем холестерина у больных с АГ и СД, что входит в понятие хронического КРС.

Материал и методы

Обследовалось 120 больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. Средний возраст обследуемых составлял 60,3±7,9

лет. Все больные проходили лечение в отделении общей терапии МЦ "Сурб Григор Лусаворич".

МА измерялась с помощью диагностических тест-полосок. Уровень холестерина определялся по колориметрическому методу (нормальный уровень холестерина <5,2 ммоль/л). Оценка функции почек проводилась по определению уровня креатинина и СКФ по формуле Кокрофта-Голта [3]:

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

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

Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}.$$

Статистическая обработка полученных данных производилась по программе SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., NJ, USA) с определением стандартного отклонения. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона (коэффициент корреляции – r).

Результаты и обсуждение

Для определения взаимосвязи МС и ХБП больные с СД 2 типа и АГ (n=120) были разделены на 2 группы, исходя из уровня МА: у больных I группы (n=50) МА отмечалась в пределах 14,7±4,45 мкг/мл, во II группе (n=70) она составила 24,8±5,03 мкг/мл. В I группе больных уровень креатинина и СКФ составил 86,1±12,8 мкмоль/л и 89,4±17,3 мл/мин/1,73м^2, а во II группе – 88,3±11,6 мкмоль/л и 83,7±19,3 мл/мин/1,73м^2 соответственно. Уровень холестерина у больных I группы составлял 5,51±1,17 ммоль/л, а у больных II группы – 5,63±1,33 ммоль/л. ИМТ у обследуемых определялся в переделах 29,7±3,8 (I группа) и 29,6±4,13 (II группа). Анализ сравнения уровня МА и показателя холестерина не выявил статистической достоверности, что позволило отметить отсутствие необходимости при выявлении любой МА в рамках МС для коррекции липидного обмена статинами.

Нами также изучалась взаимосвязь между МА и уровнем холестерина у тех же 120 больных, которые были разделены на 2 группы, исходя из наличия (I группа – 74 больных) или отсутствия СД 2 типа (II

группа – 46 больных). У больных I группы при уровне МА 21,5 ± 7,2 мкг/мл отмечалось увеличение ИМТ (30,1 ± 4,1) и уровня холестерина (5,7 ± 1,27 ммоль/л), что у больных II группы соответственно составляло: МА – 19,2±6,4 мкг/мл, ИМТ – 28,7±3,6, холестерин – 5,5 ± 1,26 ммоль/л (таблица).

Таблица

*Взаимосвязь между МА, ИМТ и уровнем холестерина у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом (*p<0,05)*

Показатели	I группа 74 больных	II группа 46 больных
МА (мкг/мл)	21,5 ± 7,2*	19,2±6,4
ИМТ (кг/м^2)	30,1 ± 4,1*	28,7±3,6
Холестерин (ммоль/л)	5,7 ± 1,27	5,5 ± 1,26

Более того, у больных I группы отмечена положительная корреляция между уровнем МА и показателями холестерина, а также МА и ИМТ (коэффициент корреляции r=0,2, p<0,05) и обратная – между МА и СКФ (r=-0,1, p<0,05) (рис. 1, 2). Во II группе статистической зависимости не выявлено.

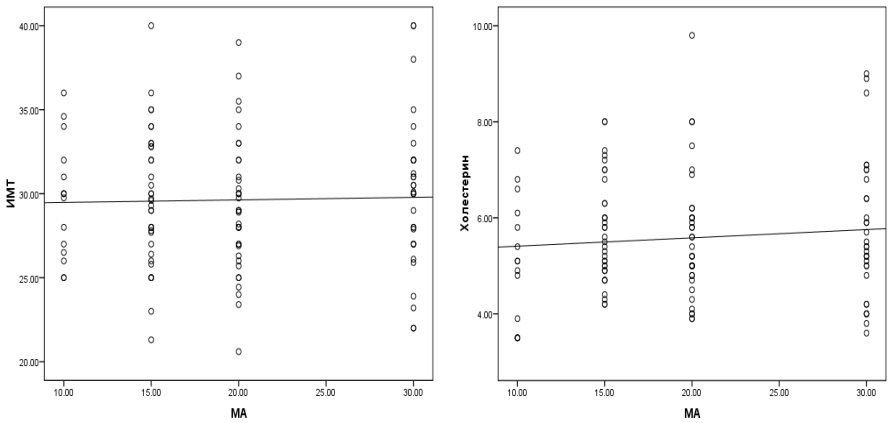


Рис. 1. Взаимосвязь между ИМТ, показателем холестерина и уровнем МА у больных с КРМС

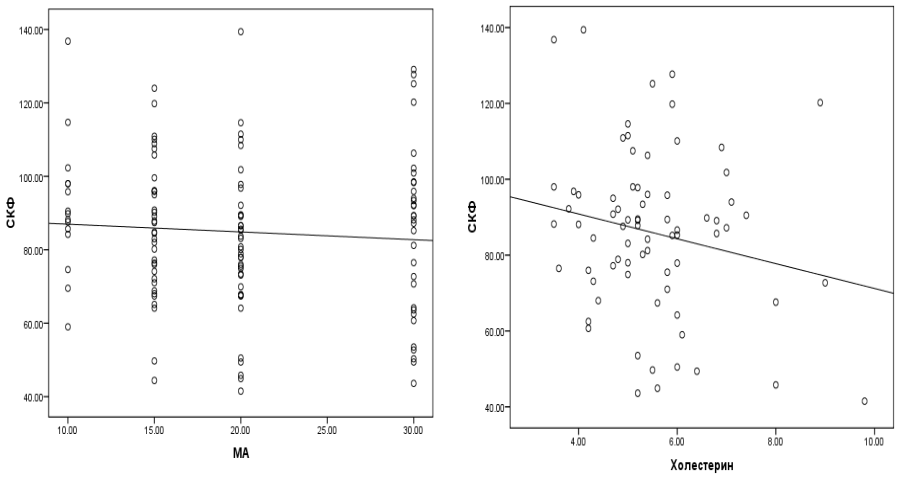


Рис. 2. Взаимосвязь между СКФ, показателем холестерина и уровнем МА у больных с КРС

Нами также выявлен высокий риск почечной дисфункции при ожирении. У больных I группы проводилось сравнение ИМТ, показателей холестерина и функции почек (СКФ, креатинин), что выявило обратную корреляцию, т.е. при увеличении ИМТ и холестерина отмечается повышение креатинина и понижение СКФ. Показана обратная пропорциональная зависимость между СКФ и значением холестерина ($r= -0.9$, $p<0,05$), а также СКФ и уровнем МА ($r=-0,1$) у больных с КРС, что свидетельствует об увеличении риска ухудшения функции почек (понижение СКФ) при прогрессировании МА (рис. 2).

Обобщая, можно отметить, что риск нарушения функции почек повышается вместе с увеличением компонентов МС. Выявлена статистически достоверная положительная корреляция между показателями МА и холестерина, что позволило отметить необходимость коррекции липидного обмена статинами при выявлении микроальбуминурии в рамках МС. Результаты наших исследований подтверждают необходимость раннего выявления пациентов с совокупностью метаболических факторов риска с последующей модификацией образа жизни с целью замедления развития ХБП.

Поступила 28.06.16

Մետաբոլիկ համախտանիշը և խրոնիկական երիկամային հիվանդությունը միկրոալբումինուրիայի տեսանկյունից

Ա.Մ. Մինասյան, Կ. Վ. Մարկոսյան, Ն. Ա. Գարեգինյան,
Ն. Է. Ավդալբեկյան, Ի.Ս. Ղազինյան

Մետաբոլիկ համախտանիշը (ՄՀ) ներառում է ճարպակալումը, դիսլիպիդեմիան, զարկերակային հիպերտենզիան, գլյուկոզի նկատմամբ տոլեռանտության խախտումը: ՄՀ կոմպոնենտների, միկրոալբումինուրիայի մակարդակի և խրոնիկական երիկամային հիվանդության միջև հայտնաբերված է որոշակի կապ: Խրոնիկական երիկամային հիվանդության և խրոնիկական սրտային անբավարարության միջև փոխկապակցվածությունը պարզաբանում է *կարդիոռենալ համախտանիշ* տերմինը, որը ՄՀ հետ սահմանվում է որպես կարդիոռենալ մետաբոլիկ համախտանիշ, ինչը բերում է միկրոալբումինուրիայի հնարավոր զարգացմանը:

Մեր կողմից ուսումնասիրված է միկրոալբումինուրիայի, մարմնի զանգվածի ինդեքսի, կծիկային ֆիլտրացիայի արագության և խոլեստերինի մակարդակի միջև կապը զարկերակային հիպերտենզիայով և շաքարային դիաբետով 120 հիվանդների մոտ, որը ներառվում է խրոնիկական *կարդիոռենալ համախտանիշ* հասկացության մեջ:

Միկրոալբումինուրիայի ցուցանիշի և խոլեստերինի մակարդակի միջև հայտնաբերվել է վիճակագրական հավաստի կապ, ինչը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ՄՀ-ի դեպքում կա ստատինների միջոցով լիպիդային փոխանակության կարգավորման անհրաժեշտություն: Հայտնաբերված է նաև երիկամների դիսֆունկցիայի բարձր ռիսկ ՄՀ-ի բաղադրիչների զարգացման պարագայում: Այս ամենը կարևորում է արտահայտված մետաբոլիկ ռիսկի գործոններով հիվանդների վաղ հայտնաբերման և կարդիոռենալ համախտանիշի հետագա զարգացման կանխարգելման անհրաժեշտությունը:

Metabolic syndrome and chronic kidney disease in regard of microalbuminuria

**A. M. Minasyan, K. V. Markosyan, N. A Gareginyan,
N.E. Avdalbekyan, I.S. Ghazinyan**

Metabolic syndrome includes obesity, dyslipidemia, increased blood pressure and glucose intolerance. An association between the components of metabolic syndrome and chronic kidney disease has been revealed. Cardiorenal

syndrome has been suggested for defining chronic kidney disease and chronic heart failure interaction, which together with metabolic syndrome is identified as cardiorenal metabolic syndrome with probable microalbuminuria development.

We have studied the level of microalbuminuria, body mass index, glomerular filtration rate and cholesterol interaction in 120 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2, which is included in cardiorenal syndrome term. There is statistically approved relation between microalbuminuria and cholesterol levels, which allows to state the necessity to correct lipid metabolism disturbance with statins in presence of microalbuminuria within metabolic syndrome. We have also mentioned renal dysfunction high risk with increased amount of metabolic syndrome components. This confirms the fact of necissity of early revealing of patients with complex metabolic syndrome risk factors aimed at management the chronic kidney disease and prevention of cardiorenal syndrome development.

Литература

1. *Bonnet F., Marre M., Halimi J.M. et al.* Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: The DESIR Study. J. Hypertens., 2006, 24: 1157–1163.
2. *Chen J., Muntner P., Hamm L.L. et al.*The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann. Intern. Med., 2004, 140: 167–174.
3. *Cirillo M.* Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. J. Nephrol. 2010 Mar-Apr;23(2):125-32.
4. *Jee S.H., Boulware L.E., Guallar E. et al.* Direct, progressive association of cardiovascular risk factors with incident proteinuria: results from the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) study. Arch. Intern. Med., 2005; 165: 2299–2304.
5. *Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M.* Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J. Am. Soc. Nephrol., 2005, 16: 2134–2140.
6. *Lucove J., Vupputuri S., Heiss G. et al.* Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: The Strong Heart Study. Am. J. Kidney Dis., 2008, 51: 21–28.
7. *Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al.* Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur. Heart J., 2010, 31:703–11.
8. *Sowers J.R., Whaley-Connell A., Hayden M.R.* The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. Cardiorenal Med., 2011 Jan;1(1):5-12. Epub 2011 Jan 17.
9. *Thomas George, Sehgal Ashwini R., Kashyap Sangeeta R. et al.* Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 2011 Oct; 6(10): 2364–2373.

Карлен Григорьевич Адамян
(к 80-летию со дня рождения)

Исполнилось 80 лет Карлену Григорьевичу Адамяну – председателю Ассоциации кардиологов Армении, академику Национальной Академии наук РА. Выдающийся клиницист, опытный организатор здравоохранения Карлен Адамян также является крупным ученым.

Профессиональный путь Карлена Григорьевича начался в 1959 г. после окончания лечебного факультета Ереванского государственного медицинского института в должности военврача. Поступление в аспирантуру Научно-исследовательского института кардиологии и сердечной хирургии им. Л.А. Оганесяна (1962 г.) полностью определило его дальнейшую судьбу. Благодаря своим способностям и исключительному трудолюбию он прошел огромный путь – от младшего научного сотрудника до доктора наук, директора института (1979 г.), главного кардиолога Республики, академика Национальной Академии наук.

Круг профессиональных интересов Карлена Адамяна широк. Он активно занимался вопросами исследования и лечения врожденных пороков сердца. Основные результаты этой работы были представлены в 1971 г. в докторской диссертации “Функциональное состояние миокарда при врожденных пороках сердца “бледного” типа в свете показаний и противопоказаний к операции”.

Занимаясь вопросами общей и неотложной кардиологии, разработкой современных принципов лечения и диагностики ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, пороков сердца, он уделял особое внимание клинико-функциональному направлению, включающему изучение функциональной приспособляемости сердца, механизмов развития сердечной недостаточности, роли биоритмологии в клинической кардиологии.

К.Г. Адамян является основоположником многозвенной кардиологической службы в Армении, внедрение которой позволило значительно снизить смертность больных за счет профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения.

Прекрасный опыт дистанционного Диагностического центра Армении был внедрен в ряде других кардиологических институтов. За раз-

работку и внедрение методов радионуклидной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Карлен Адамян со своими коллегами в 1988 г. удостоился Государственной премии Армянской ССР.

Результаты исследований Карлена Адамяна обобщены более чем в 500 научных публикациях, 9 монографиях, 6 изобретениях, более чем в 120 докладах, представленных на мировых и европейских съездах кардиологов. С 1979 г. он возглавил Общество кардиологов Армении, которое с 1996 г. реорганизовано в Ассоциацию кардиологов Армении. Карлен Адамян является ярким примером не только практического врача и исследователя, но и педагога-воспитателя. Он подготовил достойные научные кадры – 21 доктор и 30 кандидатов наук. В своей более чем 30-летней работе директором крупнейшего кардиологического учреждения Армении Карлен Адамян руководствовался, прежде всего, пониманием важности подготовки высококвалифицированных врачей и ученых. Он продолжает вкладывать свои знания и опыт в качестве заведующего кафедрой клинической кардиологии постдипломного образования Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, председателя спецсовета по защите диссертаций по специальностям “кардиология”, “внутренние болезни”, “педиатрия”, “неврология и психиатрия”, президента Ассоциации кардиологов Армении. Той же цели служат и организуемые с его участием выездные сессии и семинары кардиологов. Карлен Адамян является членом редколлегии и редакционных советов ряда международных и армянских научных журналов.

Заслуги Карлена Адамяна перед народом, государством достойно оценены. Он награжден орденами “Дружбы народов”, “Мхитара Гераци”, золотой юбилейной медалью Национального института здравоохранения РА (2007 г.), золотой медалью мэрии г. Еревана (2011 г.). Президиумом Ассоциации кардиологов евроазиатских стран Карлен Адамян награжден золотой медалью им. Е.И. Чазова «За выдающиеся достижения в кардиологии» (2007 г.), а президиумом Российского общества кардиологов – одним из 3 специальных дипломов (вместе с академиками Е.И. Чазовым и Р.Г. Огановым) за вклад в развитие кардиологии (2013 г.). Ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Республики Армения. Он избран почетным членом Европейского общества кардиологов, является почетным гражданином своего родного Гюмри. Карлен Адамян окружен уважением и любовью коллег и учеников, тысяч излеченных больных. Для талантливого и честного врача, ученого и просто обаятельного человека характерны высокий профессионализм, самоотдача и самоотверженное служение профессии.

Президиум, Отделение естественных наук НАН РА и редакционная коллегия журнала “Медицинская наука Армении” поздравляют Карлена Григорьевича с юбилеем и желают ему доброго здоровья и новых творческих свершений.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ակնարկներ

Օրդյան Ն.Ա., Ջնդոյան Զ.Տ., Անանյան Է.Ա.
Նեֆրոտիկ կրիզ 3

Գինոսյան Ա. Վ., Հովհաննիսյան Ա.Ս.
Կենսաբանական հեղուկներում յոդի որոշման մեթոդների համեմատական վերլուծություն 12

Բաբախանյան Մ.Ա., Հովհաննիսյան Լ.Է., Չավուշյան Վ.Ա., Ադամյան Ի.Մ., Նահապետյան Խ.Հ., Հարությունյան Ռ.Ա., Ղուկասյան Ա.Գ., Զաքարյան Շ.Ս.
Տիբեթյան հազազի (*Lycium barbarum L.*) ներմուծումը Հայաստան և Արցախ 22

Բաջինյան Ս.Ա.
Հակաօքսիդանտային բուժումը որպես ուղեղի պաշտպանություն ազատ ռադիկալներից 35

Փորձարարական և կանխարգելիչ բժշկություն

Գևորգյան Ա.Գ., Ալչուջյան Ն.Խ., Աղաբաբովա Ա.Ա., Բարսեղյան Լ.Ա., Հովսեփյան Ի.Վ., Հովհաննիսյան Մ.Ռ., Մացոյան Մ.Ս., Աղաջանով Մ.Ի.
Լիպիդների գերօքսիդացումը և կրեատին կինազի ակտիվությունը աղիարյուն-գլխուղեղ համակարգում դեքստրան սուլֆատ նատրիումով ինդուկցված ոչ սպեցիֆիկ խոցային կոլիտի դինամիկայում 45

Տեր-Թադևոսյան Լ.Պ., Առաքելյան Լ.Ն., Մարգարյան Ա.Ս., Բաղայան Ռ.Բ., Սիմոնյան Ա.Ա., Չահիյան Ս.Գ.
Հիպոթալամուսի ՊՀՊ-1-ի դերը հիմնային և թթու ֆոսֆատազների ակտիվության կարգավորման մեխանիզմի մեջ առնետների մոտ կոռազոլով մակածված էպիլեպսիայի դեպքում 59

Ավետիսյան Լ.Գ., Չավուշյան Վ.Ա., Սիմոնյան Կ.Վ., Ղոչիկյան Վ.Տ., Հովհաննիսյան Լ.Է., Բաբախանյան Մ.Ա.
Ստեհիոզիդի ազդեցությունը ֆրուկտոզով հարստացված սնունդ ստացող առնետների վնասված նստանյարդի գործառութային վերականգնման ցուցանիշների վրա 67

Միքայելյան Հ.Մ.
Սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի խնամակցության խանգարումը կալցիումի իոնների նկատմամբ երկարատև ճզմման համախտանիշի ժամանակ սպիտակ առնետների մոտ 80

Թանանյան Ա.Գ.
Մեսեդինի ազդեցությունը առնետների հիշողության և վարքի վրա՝ գլխուղեղի կաթվածով մակածված խանգարումների պայմաններում 89

Կլինիկական բժշկություն

Քսաջիկյան Ն.Ն., Մինասյան Ս.Մ., Գևորգյան Է.Ս.
Աշակերտների սրտանոթային համակարգի ցուցանիշների փոփոխությունները և դրանց շտկումն առարկայական օլիմպիադաների անցկացման շրջանում 99

Վարդանյան Ք.Կ.
Անչափահասների հանցավորությունը որպես սոցիալ-հիգիենիկ հիմնախնդիր …… 110

Մինասյան Ա.Մ., Մարկոսյան Կ.Վ., Գարեգինյան Ն.Ա., Ավդալբեկյան Ն.Է., Ղազինյան Ի.Ս.
Մետաբոլիկ համախտանիշը և խրոնիկական երիկամային հիվանդությունը միկրոալբումինուրիայի տեսանկյունից …….. 121

Հոբելյաններ

Ադամյան Կ.Գ. (ծննդյան 80-ամյակի առթիվ)…….. 127

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Ордян Н.А., Джндоян З.Т., Ананян Э.А.
Нефротический криз …… 3

Гиносян А. В., Оганесян А.С.
Сравнительный анализ методов определения йода в биологических жидкостях 12

Бабаханян М.А., Оганесян Л.Э., Чавушян В.А., Адамян И.М., Нагапетян Х.О., Арутюнян Р.А., Гукасян А.Г., Закарян Ш.С.
Интродукция тибетской дерезы (*Lycium barbarum L.*) в Армению и Арцах …… 22

Баджинян С. А.
Антиоксидантная терапия – защита мозга от свободных радикалов ……. 35

Экспериментальная и профилактическая медицина

Геворкян А.Г., Алчуджян Н.Х., Агабабова А.А., Барсегян Л.А., Овсепян И.В., Оганнисян М.Р., Мацоян М.С., Агаджанов М.И.
Перекисное окисление липидов и креатинкиназная активность в системе кишечник–кровь–мозг в динамике неспецифического язвенного колита, индуцированного декстран сульфатом натрия …… 45

Тер-Татевосян Л.П., Аракелян Л.Н., Маргарян А.С., Бадалян Р.Б., Симонян А.А., Чаилян С.Г.
Роль гипоталамического ПБП-1 в механизме регуляции активности щелочной и кислой фосфатаз у крыс при коразол-индуцированной эпилепсии …….. 59

Аветисян Л.Г., Чавушян В.А., Симонян К.В., Кочикян В.Т., Оганнесян Л.Э., Бабаханян М.А.
Воздействие стевиозида на показатели функционального восстановления поврежденного седалищного нерва крыс в условиях фруктозой обогащенной диеты …… 67

Микаелян А.М.
Нарушения сродства мембранных белков саркоплазматического ретикулума с ионами кальция при синдроме длительного раздавливания у белых крыс …… 80

Тананян А.Г.
Действие меседина на поведение и память крыс при нарушениях, вызванных инсультом головного мозга …… 89

Клиническая медицина

Ксаджикян Н.Н., Минасян С.М., Геворкян Э.С.
Изменения показателей сердечно-сосудистой системы школьников и их коррекция при проведении предметных олимпиад 99

Варданян К.К.
Преступность несовершеннолетних как социально-гигиеническая проблема 110

Минасян А.М., Маркосян К.В., Гарегинян Н.А., Авдалбекян Н.Э., Казинян И.С.
Метаболический синдром и хроническая болезнь почек с точки зрения микроальбуминурии …… 121

Юбилеи

Адамян К. Г. (к 80-летию со дня рождения)…… 127

CONTENTS

Reviews

Ordyan N.A., Jndoyan Z.T., Ananyan E.A.
Nephrotic crisis …… 3

Ginosyan A. V., Hovhannisyan A. S.
Comparative analysis of the methods for determining the iodine in biological fluids 12

Babakhanyan M.A., Hovhannisyan L.E., Chavushyan V.A., Adamyan I.M., Nahapetyan K.O., Harutyunyan R.A., Ghukasyan A.H., Zakaryan Sh.S.
Introduction of Matrimony vine (*Lycium barbarum L.*) into Armenia and Artsakh 22

Bajinyan S.A.
Antioxidant therapy as protection of brain from free radicals …… 35

Experimental and Preventive Medicine

Gevorkyan A. G., Alchujyan N. Kh., Aghababova A.A., Barseghyan L.A., Hovsepyan I.V., Hovhannisyan M.R., Matsoyan M.S., Aghajanov M.I.
Lipid peroxidation and creatine kinase activity in gut-blood-brain system in the dynamics of the dextran sulfate sodium induced non-specific ulcerative colitis ……. 45

Ter-Tadevosyan L.P., Arakelyan L.N., Margaryan A.S., Badalyan R.B., Simonyan A.A., Chailyan S.G.
The role of hypothalamic PRP-1 in the mechanism of regulation of the alkaline and acid phosphatases activities in rats with corazol-induced epilepsy …….. 59

Avetisyan L.G., Chavushyan V.A., Simonyan K.V., Ghochikyan V.T., Hovhannisyan L.E., Babakhanyan M.A.
Impact of stevioside on indices of the functional recovery of rat's injured sciatic nerve in conditions of fructose-rich diet …….. 67

Mikayelyan H.M.
The impairments of affinity of membrane proteins of sarcoplasmic reticulum to the calcium ions in case of long-term crush syndrome in white rats …… 80

Tananyan A.G.
The effect of mesedin on behavior and memory disorders in rats induced by cerebral stroke …….……. 89

Clinical Medicine

Ksadjikyan N.N., Minasyan S.M., Gevorgyan E.S.
Changes in the cardiovascular system indices of pupils and their correction during subject olympiads 99

Vardanyan K.K.
Juvenile criminality as a social and hygienic problem ……. 110

Minasyan A.M., Markosyan K.V., Gareginyan N.A., Avdalbekyan N.E., Ghazinyan I.S.
Metabolic syndrome and chronic kidney disease in regard of microalbuminuria 121

Jubilees

Adamyan K.G. (to the 80-th birthday anniversary*)* …… 127

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 ղեկավարի 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. ԱԺՄ ցուցիչը, հոդվածի վերնագիրը, հեղինակների անունների և հայրանունների սկզբնատառերը և ազգանունները, ապա՝ հիմնարկության անվանումը, հասցեն և բանալի բառերը (8-10): Հոդվածի վերջում դրվում են հեղինակների ստորագրությունները և հեռախոսահամարները:

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

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

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

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

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

Профиль журнала

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

Оформление статей

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

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

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

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

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

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

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

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

Profile of the journal

The journal "Medical Science of Armenia" publishes original articles and reiews 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 summerising 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.